(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0136049
(43) 공개일자 2019년12월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 491/052 (2006.01) *A61K 31/436* (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) *A61K 31/506* (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
C07D 211/22 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 491/052 (2013.01)
A61K 31/436 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7032237
(22) 출원일자(국제) 2018년03월29일
심사청구일자 2019년10월30일
(85) 번역문제출일자 2019년10월30일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/014501
(87) 국제공개번호 WO 2018/182050
국제공개일자 2018년10월04일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-072813 2017년03월31일 일본(JP)

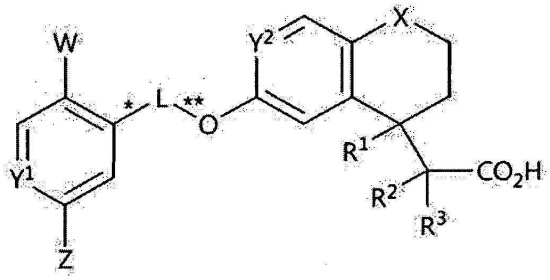
(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
가부시키가이샤 스코히아 파마
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1
(72) 발명자
미와타시 세이지
일본 도쿄도 쥬오쿠 니혼바시시 2쵸메 12-10 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
미야모토 야스후미
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **대사 장애의 치료를 위한 치환된 시클릴-아세트산 유도체**

(57) 요 약

GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있는 신규의 방향족 고리 화합물이 제공된다. 하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물:



(식 중, 각 기호는 명세서에서 기술하는 바와 같다) 또는 이의 염은 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있고, 암, 비만증, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 심부전, 당뇨병성 합병증, 대사 증후군, 근육 감소증 등의 예방 또는 치료에 유용할 수 있으며, 우수한 효능을 제공할 수 있다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4545 (2013.01)
A61K 31/506 (2013.01)
A61P 3/00 (2018.01)
A61P 3/10 (2018.01)
C07D 211/22 (2013.01)
C07D 401/12 (2013.01)
C07D 401/14 (2013.01)

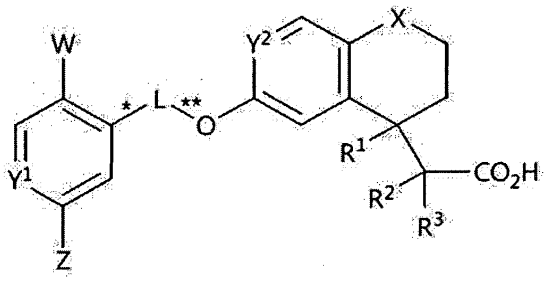
(72) 발명자
와타나베 고지
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
나카야마 야요이
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
히토미 유코
일본 가나가와켄 야마토시 시모츠루마 2777-5-6
아이다 줌페이
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
다카쿠라 노부유키
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
후루카와 히데키
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
노구치 나오요시
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
히라타 야스히로
일본 가나가와켄 후지사와시 후지사와 1061-16
가사이 시즈오
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
고바야시 도시타케
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
마에카와 츠요시
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤 나이
사사키 사토시
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 가부시키가이샤 스코히아 파마 나이
마츠모토 시게미츠
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 가부시키가이샤 스코히아 파마 나이

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염:



[식 중,

X 는 산소 원자 또는 결합이고;

Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

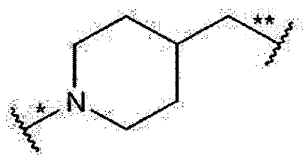
Z 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기 또는 할로겐 원자이고;

W 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기, $-NR^{W1}R^{W2}$, 임의로 치환되는 카르바모일기 또는 임의로 치환되는 시클릭 기이고;

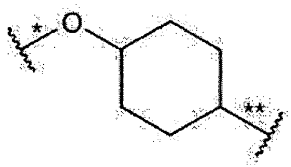
R^{W1} 은 임의로 치환되는 알킬기 또는 아실기이고;

R^{W2} 는 수소 원자 또는 치환기이고;

L 은



또는



이고;

R^1, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 치환기이거나; 또는

R^1 및 R^2 는 임의로 서로 결합하여, 각각의 인접한 탄소 원자와 함께, 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리를 형성한다].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

Z 가 C_{1-6} 알콕시기이고;

W 가

(1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기,

(2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기,

(3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기, 및

(b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기

에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,

(4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 및

(b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기

에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,

(5) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기,

(6) (a) C_{1-6} 알킬기, 및

(b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기

에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기, 또는

(7) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기

이고;

R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

화합물 또는 이의 염.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

X 가 산소 원자 또는 결합이고;

Y^1 이 CH 또는 N 이고;

Y^2 가 N 이고;

Z 가 C_{1-6} 알콕시기이고;

W 가

(1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,

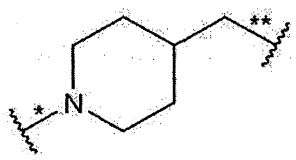
(2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기,

(3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기, 또는

(4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기

이고;

L 이



이고;

R^1, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

화합물 또는 이의 염.

청구항 4

(6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 5

(6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 6

(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 7

(6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 8

(6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염.

청구항 9

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염을 포함하는 의약.

청구항 10

제 9 항에 있어서, GPR40 수용체 기능 조절제인 의약.

청구항 11

제 9 항에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료제인 의약.

청구항 12

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 GPR40 수용체 기능의 조절 방법.

청구항 13

제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료 방법.

청구항 14

비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료제의 제조를 위한, 제 1 항에 따른 화합물 또는 이의 염의 용도.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염.

발명의 설명

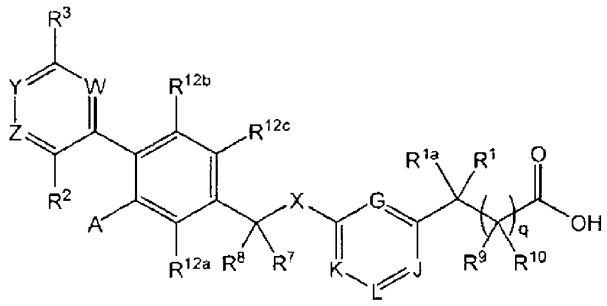
기 술 분 야

[0001] 본 발명은 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있는 신규의 방향족 고리 화합물에 관한 것이

다.

배 경 기 술

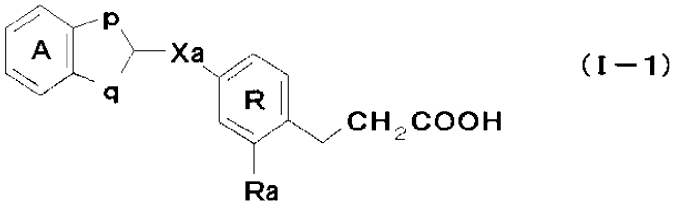
[0002] 특허 문헌 1 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.



[0003]

[0004] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 1 에 기재된 바와 같다).

[0005] 특허 문헌 2 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.

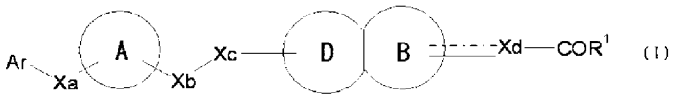


(I-1)

[0006]

[0007] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 2 에 기재된 바와 같다).

[0008] 특허 문헌 3 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.

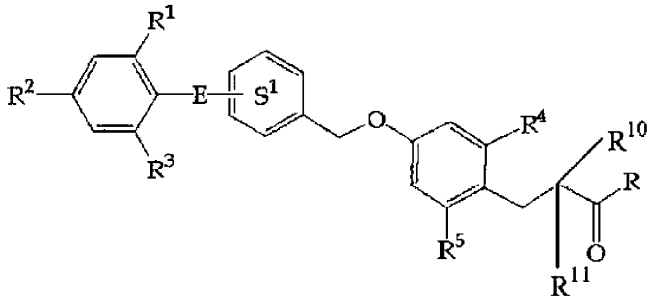


(I)

[0009]

[0010] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 3 에 기재된 바와 같다).

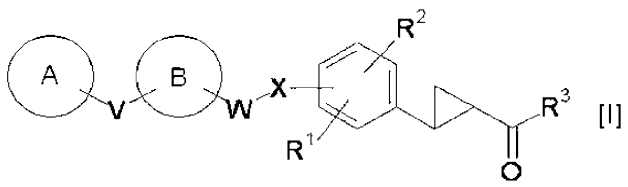
[0011] 특허 문헌 4 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.



[0012]

[0013] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 4 에 기재된 바와 같다).

[0014] 특허 문헌 5 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.

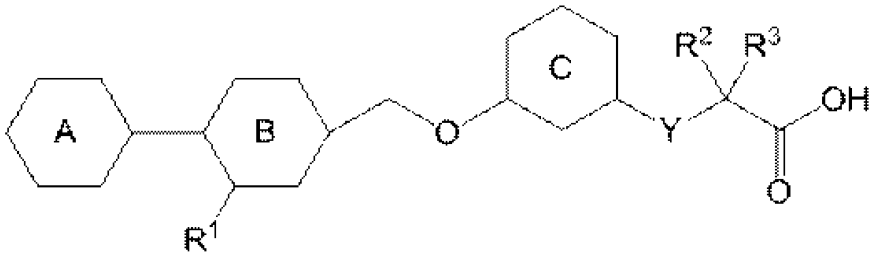


[I]

[0015]

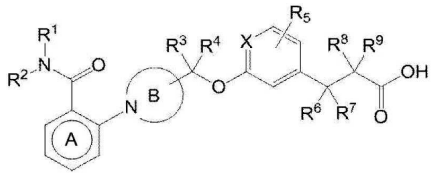
[0016] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 5 에 기재된 바와 같다).

[0017] 특허 문헌 6 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.

[0018] 

[0019] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 6 에 기재된 바와 같다).

[0020] 특허 문헌 7 에는 하기 화합물이 기재되어 있다.

[0021] 

[0022] (식 중, 각 기호는 특허 문헌 7 에 기재된 바와 같다).

[0023] 그러나, 본 출원의 화합물을 구체적으로 개시하고 있는 문헌은 없다.

선행기술문헌

특허문헌

[0024] (특허문헌 0001) 특허문헌 1: WO 2009/048527

(특허문헌 0002) 특허문헌 2: US 2009-0012093

(특허문헌 0003) 특허문헌 3: US 2006-0258722

(특허문헌 0004) 특허문헌 4: US 2007-0149608

(특허문헌 0005) 특허문헌 5: US 2010-0144806

(특허문헌 0006) 특허문헌 6: WO 2013/122029

(특허문헌 0007) 특허문헌 7: WO 2015/020184

발명의 내용

해결하려는 과제

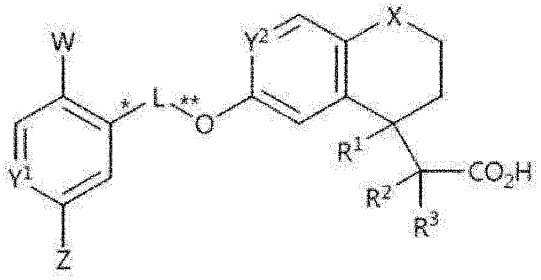
[0025] 본 발명은 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있으며, 당뇨병 등의 예방 또는 치료제로서 유용한 것으로 기대되는 신규의 방향족 고리 화합물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0026] 본 발명자들은 다양한 연구를 예의 실시하였으며, 화학식 (I) 로 표시되는 화합물이 예상외로 우수한 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있고, 포유 동물에서의 GPR40 수용체-관련 병태 또는 질환의 예방 또는 치료제로서 안전하고 유용한 의약을 제공할 수 있다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 이러한 발견에 기초하여 본 발명을 완성하였다.

[0027] 즉, 본 발명은 하기에 관한 것이다:

[0028] [1] 하기 화학식 (I) 로 표시되는 화합물 또는 이의 염 (이하, 때때로 화합물 (I) 이라고 한다):



[0029]

[0030] [식 중,

[0031] X 는 산소 원자 또는 결합이고;

[0032] Y^1 및 Y^2 는 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

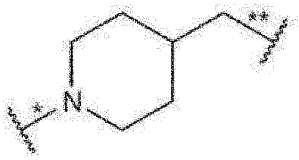
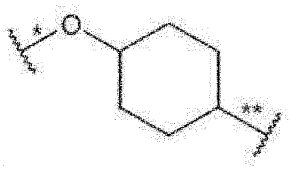
[0033] Z 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기 또는 할로겐 원자이고;

[0034] W 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기, $-NR^{W1}R^{W2}$, 임의로 치환되는 카르바모일기 또는 임의로 치환되는 시클릭 기이고;

[0035] R^{W1} 은 임의로 치환되는 알킬기 또는 아실기이고;

[0036] R^{W2} 는 수소 원자 또는 치환기이고;

[0037] L 은

[0038]  또는  이고;

[0039] R^1, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 치환기이거나; 또는

[0040] R^1 및 R^2 는 임의로 서로 결합하여, 각각의 인접한 탄소 원자와 함께, 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리를 형성한다];

[0041] [2] 상기 [1] 에 있어서,

[0042] Z 가 C_{1-6} 알콕시기이고;

[0043] W 가

[0044] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기,

[0045] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기,

[0046] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기, 및

[0047] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기

[0048] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기,

[0049] (4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 및

[0050] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기

[0051] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,

[0052] (5) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기,

[0053] (6) (a) C_{1-6} 알킬기, 및

[0054] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기

[0055] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기, 또는

[0056] (7) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기

[0057] 이고;

[0058] R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기이고, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0059] 화합물 또는 이의 염;

[0060] [3] 상기 [1] 에 있어서,

[0061] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0062] Y^1 이 CH 또는 N 이고;

[0063] Y^2 가 N 이고;

[0064] Z 가 C_{1-6} 알콕시기이고;

[0065] W 가

[0066] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기,

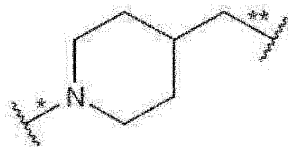
[0067] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기,

[0068] (3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기, 또는

[0069] (4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기

[0070] 이고;

[0071] L 이

[0072]  이고;

[0073] R^1, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0074] 화합물 또는 이의 염;

[0075] [4] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염;

[0076] [5] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염;

[0077] [6] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염;

[0078] [7] (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염;

[0079] [8] (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 또는 이의 염;

[0080] [9] 상기 [1] 의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 의약;

[0081] [10] 상기 [9] 에 있어서, GPR40 수용체 기능 조절제인 의약;

[0082] [11] 상기 [9] 에 있어서, 당뇨병의 예방 또는 치료제인 의약;

[0083] [12] 상기 [1] 의 화합물 또는 이의 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 GPR40 수용체 기능의 조절 방법;

[0084] [13] 상기 [1] 의 화합물 또는 이의 염의 유효량을 포유 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유 동물에서의 비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료 방법;

[0085] [14] 비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료제의 제조를 위한, 상기 [1] 의 화합물 또는 이의 염의 용도;

[0086] [15] 상기 [1] 에 있어서, 비만 또는 당뇨병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 화합물 또는 이의 염;

[0087] 등.

발명의 효과

[0088] 화합물 (I) 은 우수한 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있고, 안정성 등과 같은 의약품으로서의 특성이 우수할 수 있으며, 특히 높은 용해성, 낮은 독성, 혈중 지속성 등과 같은 양호한 동태를 나타낼 수 있기 때문에, 이것은 포유 동물의 GPR40 수용체-관련 병태 또는 질환의 안전하고 유용한 예방 또는 치료제를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0089] 이하에서, 본 발명을 상세히 설명한다.

[0090] 이하에서, 본 명세서에서 사용되는 각각의 치환기의 정의에 대해 상세히 설명한다. 달리 명시하지 않는 한, 각각의 치환기는 하기의 정의를 가진다.

[0091] 본 명세서에 있어서, "할로겐 원자" 의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

[0092] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알킬기" 의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.

[0093] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 헥실 및 6,6,6-트리플루오로헥실을 포함한다.

[0094] 본 명세서에 있어서, "C_{2-6} 알케닐기" 의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐 및 5-헥세닐을 포함한다.

[0095] 본 명세서에 있어서, "C_{2-6} 알키닐기" 의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 및 4-메틸-2-펜티닐을 포함한다.

[0096] 본 명세서에 있어서, "C_{3-10} 시클로알킬기" 의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로

헵틸, 시클로옥틸, 바이시클로[2.2.1]헵틸, 바이시클로[2.2.2]옥틸, 바이시클로[3.2.1]옥틸 및 아다만틸을 포함한다.

[0097] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{3-10} 시클로알킬기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{3-10} 시클로알킬기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 시클로프로필, 2,2-디플루오로시클로프로필, 2,3-디플루오로시클로프로필, 시클로부틸, 디플루오로시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 및 시클로옥틸을 포함한다.

[0098] 본 명세서에 있어서, "C_{3-10} 시클로알케닐기" 의 예는 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐 및 시클로옥테닐을 포함한다.

[0099] 본 명세서에 있어서, "C_{6-14} 아릴기" 의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴을 포함한다.

[0100] 본 명세서에 있어서, "C_{7-16} 아르알킬기" 의 예는 벤질, 페네틸, 나프틸메틸 및 페닐프로필을 포함한다.

[0101] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알콕시기" 의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0102] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알콕시기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알콕시기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0103] 본 명세서에 있어서, "C_{3-10} 시클로알킬옥시기" 의 예는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시, 시클로헥실옥시, 시클로헵틸옥시 및 시클로옥틸옥시를 포함한다.

[0104] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알킬티오기" 의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.

[0105] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬티오기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬티오기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 4,4,4-트리플루오로부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.

[0106] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알킬-카르보닐기" 의 예는 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일 및 헵타노일을 포함한다.

[0107] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.

[0108] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알콕시-카르보닐기" 의 예는 메톡시카르보닐, 에톡시카르보닐, 프로폭시카르보닐, 이소프로폭시카르보닐, 부톡시카르보닐, 이소부톡시카르보닐, sec-부톡시카르보닐, tert-부톡시카르보닐, 펜틸옥시카르보닐 및 헥실옥시카르보닐을 포함한다.

[0109] 본 명세서에 있어서, "C_{6-14} 아릴-카르보닐기" 의 예는 벤조일, 1-나프토일 및 2-나프토일을 포함한다.

[0110] 본 명세서에 있어서, "C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기" 의 예는 페닐아세틸 및 페닐프로피오닐을 포함한다.

[0111] 본 명세서에 있어서, "5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기" 의 예는 니코티노일, 이소니코티노일, 테노일 및 푸로일을 포함한다.

[0112] 본 명세서에 있어서, "3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기" 의 예는 모르폴리닐카르보닐, 피페리디닐카르보닐 및 피롤리디닐카르보닐을 포함한다.

[0113] 본 명세서에 있어서, "모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기" 의 예는 메틸카르바모일, 에틸카르바모일, 디메틸카르바모일, 디에틸카르바모일 및 N-에틸-N-메틸카르바모일을 포함한다.

[0114] 본 명세서에 있어서, "모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기" 의 예는 벤질카르바모일 및 페네틸카르바모일을 포함한다.

[0115] 본 명세서에 있어서, "C_{1-6} 알킬술포닐기" 의 예는 메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐, 부틸술포닐, sec-부틸술포닐 및 tert-부틸술포닐을 포함한다.

[0116] 본 명세서에 있어서, "임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬술포닐기" 의 예는 1 내지 7 개, 바람직하게는 1 내지 5 개의 할로겐 원자를 임의로 가지는 C_{1-6} 알킬술포닐기를 포함한다. 이의 구체적인 예는 메틸술포닐, 디플루오로메틸술포닐, 트리플루오로메틸술포닐, 에틸술포닐, 프로필술포닐, 이소프로필술포닐, 부틸술포닐, 4,4,4-트리플루오로부틸술포닐, 펜틸술포닐 및 헥실술포닐을 포함한다.

[0117] 본 명세서에 있어서, "C_{6-14} 아릴술포닐기" 의 예는 페닐술포닐, 1-나프틸술포닐 및 2-나프틸술포닐을 포함한다.

[0118] 본 명세서에 있어서, "치환기" 의 예는 할로겐 원자, 시아노기, 니트로기, 임의로 치환되는 탄화수소기, 임의로 치환되는 헤테로시클릭 기, 아실기, 임의로 치환되는 아미노기, 임의로 치환되는 카르바모일기, 임의로 치환되는 티오카르바모일기, 임의로 치환되는 술파모일기, 임의로 치환되는 히드록시기, 임의로 치환되는 술파닐 (SH) 기 및 임의로 치환되는 실릴기를 포함한다.

[0119] 본 명세서에 있어서, "탄화수소기" ("임의로 치환되는 탄화수소기" 의 "탄화수소기" 를 포함) 의 예는 C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{2-6} 알키닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, C_{6-14} 아릴기 및 C_{7-16} 아르알킬기를 포함한다.

[0120] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 탄화수소기" 의 예는 하기의 치환기 군 A 에서 선택되는 치환기를 임의로 가지는 탄화수소기를 포함한다.

[0121] [치환기 군 A]

[0122] (1) 할로겐 원자,

[0123] (2) 니트로기,

[0124] (3) 시아노기,

[0125] (4) 옥소기,

[0126] (5) 히드록시기,

[0127] (6) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알콕시기,

[0128] (7) C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프톡시),

[0129] (8) C_{7-16} 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시),

[0130] (9) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 피리딜옥시),

[0131] (10) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐옥시, 피페리디닐옥시),

[0132] (11) C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세톡시, 프로파노일옥시),

[0133] (12) C_{6-14} 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시),

[0134] (13) C_{1-6} 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, 메톡시카르보닐옥시, 에톡시카르보닐옥시, 프로폭시카르보닐옥시, 부톡시카르보닐옥시),

[0135] (14) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시, 에틸카르바모일옥시, 디메틸카르바모일옥시, 디에틸카르바모일옥시),

[0136] (15) C_{6-14} 아릴-카르바모일옥시기 (예를 들어, 페닐카르바모일옥시, 나프틸카르바모일옥시),

[0137] (16) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시),

[0138] (17) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 모르폴리닐카르보닐옥시, 피페리디닐카르보닐옥시),

[0139] (18) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 트리플루오로메틸술포닐옥시),

[0140] (19) C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시, 톨루엔술포닐옥시),

[0141] (20) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬티오기,

[0142] (21) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기,

[0143] (22) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기,

[0144] (23) 포르밀기,

[0145] (24) 카르복시기,

[0146] (25) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬-카르보닐기,

[0147] (26) C_{6-14} 아릴-카르보닐기,

[0148] (27) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기,

[0149] (28) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기,

[0150] (29) C_{1-6} 알콕시-카르보닐기,

[0151] (30) C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 1-나프틸옥시카르보닐, 2-나프틸옥시카르보닐),

[0152] (31) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐),

[0153] (32) 카르바모일기,

[0154] (33) 티오카르바모일기,

[0155] (34) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기,

[0156] (35) C_{6-14} 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일),

[0157] (36) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일, 티에닐카르바모일),

[0158] (37) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 모르폴리닐카르바모일, 피페리디닐카르바모일),

[0159] (38) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬술포닐기,

[0160] (39) C_{6-14} 아릴술포닐기,

[0161] (40) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술포닐기 (예를 들어, 피리딜술포닐, 티에닐술포닐),

[0162] (41) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬술피닐기,

[0163] (42) C_{6-14} 아릴술피닐기 (예를 들어, 페닐술피닐, 1-나프틸술피닐, 2-나프틸술피닐),

[0164] (43) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술피닐기 (예를 들어, 피리딜술피닐, 티에닐술피닐),

[0165] (44) 아미노기,

[0166] (45) 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노,

부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노),

[0167] (46) 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노),

[0168] (47) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노),

[0169] (48) C_{7-16} 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노),

[0170] (49) 포르밀아미노기,

[0171] (50) C_{1-6} 알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노),

[0172] (51) (C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노),

[0173] (52) C_{6-14} 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 페닐카르보닐아미노, 나프틸카르보닐아미노),

[0174] (53) C_{1-6} 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 메톡시카르보닐아미노, 에톡시카르보닐아미노, 프로폭시카르보닐아미노, 부톡시카르보닐아미노, tert-부톡시카르보닐아미노),

[0175] (54) C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐아미노),

[0176] (55) C_{1-6} 알킬술포닐아미노기 (예를 들어, 메틸술포닐아미노, 에틸술포닐아미노),

[0177] (56) C_{1-6} 알킬기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴술포닐아미노기 (예를 들어, 페닐술포닐아미노, 톨루엔술포닐아미노),

[0178] (57) 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬기,

[0179] (58) C_{2-6} 알케닐기,

[0180] (59) C_{2-6} 알키닐기,

[0181] (60) C_{3-10} 시클로알킬기,

[0182] (61) C_{3-10} 시클로알케닐기 및

[0183] (62) C_{6-14} 아릴기.

[0184] "임의로 치환되는 탄화수소기" 에서의 상기에서 언급한 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0185] 본 명세서에 있어서, "헤테로시클릭 기" ("임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 의 "헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 각각 함유하는, (i) 방향족 헤테로시클릭 기, (ii) 비-방향족 헤테로시클릭 기 및 (iii) 7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0186] 본 명세서에 있어서, "방향족 헤테로시클릭 기" ("5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0187] "방향족 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 등과 같은 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로시클릭 기; 및

[0188] 벤조티오페닐, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤족사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리미디닐, 티에노피리미디닐, 푸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 피라졸로트리아지닐, 나프토

[2,3-b]티에닐, 페녹사티이닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 푸리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카르바졸릴, β-카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사지닐 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 바이 또는 트리시클릭) 방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0189] 본 명세서에 있어서, "비-방향족 헤테로시클릭 기" ("3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기" 를 포함) 의 예는, 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0190] "비-방향족 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라히드로티에닐, 테트라히드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 테트라히드로이소티아졸릴, 테트라히드로옥사졸릴, 테트라히드로이소옥사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라히드로피리디닐, 디히드로피리디닐, 디히드로티오피라닐, 테트라히드로피리미디닐, 테트라히드로피리다지닐, 디히드로피라닐, 테트라히드로피라닐, 테트라히드로티오피라닐, 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아제피닐, 옥세파닐, 아조카닐, 디아조카닐 등과 같은 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로시클릭 기; 및

[0191] 디히드로벤조푸라닐, 디히드로벤즈이미다졸릴, 디히드로벤족사졸릴, 디히드로벤조티아졸릴, 디히드로벤즈이소티아졸릴, 디히드로나프토[2,3-b]티에닐, 테트라히드로이소퀴놀릴, 테트라히드로퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리디닐, 테트라히드로벤즈아제피닐, 테트라히드로퀴녹살리닐, 테트라히드로페난트리디닐, 헥사히드로페노티아지닐, 헥사히드로페녹사지닐, 테트라히드로프탈라지닐, 테트라히드로나프티리디닐, 테트라히드로퀴나졸리닐, 테트라히드로신놀리닐, 테트라히드로카르바졸릴, 테트라히드로-β-카르볼리닐, 테트라히드로아크리디닐, 테트라히드로페나지닐, 테트라히드로티옥산테닐, 옥타히드로이소퀴놀릴 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 바이 또는 트리시클릭) 비-방향족 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0192] 본 명세서에 있어서, "7- 내지 10-원 가교 헤테로시클릭 기" 의 바람직한 예는 퀴누클리디닐 및 7-아자바이시클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다.

[0193] 본 명세서에 있어서, "질소-함유 헤테로시클릭 기" 의 예는, 고리 구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 "헤테로시클릭 기" 를 포함한다.

[0194] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 의 예는, 상기에서 언급한 치환기 군 A 에서 선택되는 치환기를 임의로 가지는 헤테로시클릭 기를 포함한다.

[0195] "임의로 치환되는 헤테로시클릭 기" 에서의 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0196] 본 명세서에 있어서, "아실기" 의 예는, "할로겐 원자, 임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알콕시기, 히드록시기, 니트로기, 시아노기, 아미노기 및 카르바모일기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 및 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 각각 임의로 가지는, 포르밀기, 카르복시기, 카르바모일기, 티오카르바모일기, 술피노기, 술포기, 술파모일기 및 포스포노기를 포함한다."아실기" 의 예는 또한 탄화수소-술포닐기, 헤테로시클릴술포닐기, 탄화수소-술피닐기 및 헤테로시클릴술피닐기를 포함한다.

[0197] 여기에서, 탄화수소-술포닐기는 탄화수소기-결합된 술포닐기를 의미하고, 헤테로시클릴술포닐기는 헤테로시클릭 기-결합된 술포닐기를 의미하며, 탄화수소-술피닐기는 탄화수소기-결합된 술피닐기를 의미하고, 헤테로시클릴술피닐기는 헤테로시클릭 기-결합된 술피닐기를 의미한다.

[0198] "아실기" 의 바람직한 예는 포르밀기, 카르복시기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{2-6} 알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 크로토노일), C_{3-10} 시클로알킬-카르보닐기 (예를 들어, 시클로부탄카르보닐, 시클로펜탄카르보닐, 시클로헥산카르보닐, 시클로헵탄카르보닐), C_{3-10} 시클로알케닐-카르보닐기 (예를 들어, 2-시클로헥센카르보닐), C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족

헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐, 나프틸옥시카르보닐), C_{7-16} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 페네틸옥시카르보닐), 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일), 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-티오카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오카르바모일, 페네틸티오카르바모일), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카르바모일기 (예를 들어, 피리딜티오카르바모일), 술피노기, C_{1-6} 알킬술피닐기 (예를 들어, 메틸술피닐, 에틸술피닐), 술포기, C_{1-6} 알킬술포닐기, C_{6-14} 아릴술포닐기, 포스포노기 및 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬포스포노기 (예를 들어, 디메틸포스포노, 디에틸포스포노, 디이소프로필포스포노, 디부틸포스포노) 를 포함한다.

[0199] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 아미노기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기, C_{1-6} 알킬술포닐기 및 C_{6-14} 아릴술포닐기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 아미노기를 포함한다.

[0200] 임의로 치환되는 아미노기의 바람직한 예는 아미노기, 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬)아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 디부틸아미노), 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐아미노기 (예를 들어, 디알릴아미노), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬아미노기 (예를 들어, 시클로프로필아미노, 시클로헥실아미노), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노, 디벤질아미노), 모노- 또는 디-(임의로 할로겐화되는 C_{1-6} 알킬)-카르보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤조일아미노), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르보닐아미노기 (예를 들어, 벤질카르보닐아미노), 모노- 또는 디-5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 니코티노일아미노, 이소니코티노일아미노), 모노- 또는 디-3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐아미노기 (예를 들어, 피페리디닐카르보닐아미노), 모노- 또는 디-C_{1-6} 알콕시-카르보닐아미노기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐아미노), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노), 카르바모일아미노기, (모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일)아미노기 (예를 들어, 메틸카르바모일아미노), (모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일)아미노기 (예를 들어, 벤질카르바모일아미노), C_{1-6} 알킬술포닐아미노기 (예를 들어, 메틸술포닐아미노, 에틸술포닐아미노), C_{6-14} 아릴술포닐아미노기 (예를 들어, 페닐술포닐아미노), (C_{1-6} 알킬)(C_{1-6} 알킬-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노) 및 (C_{1-6} 알킬)(C_{6-14} 아릴-카르보닐)아미노기 (예를 들어, N-벤조일-N-메틸아미노) 를 포함한다.

[0201] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 카르바모일기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기

에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 카르바모일기를 포함한다.

[0202] 임의로 치환되는 카르바모일기의 바람직한 예는 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐-카르바모일기 (예를 들어, 디알릴카르바모일), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬-카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필카르바모일, 시클로헥실카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르바모일기 (예를 들어, 페닐카르바모일), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 아세틸카르바모일, 프로피오닐카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르보닐-카르바모일기 (예를 들어, 벤조일카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르바모일기 (예를 들어, 피리딜카르바모일) 를 포함한다.

[0203] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 티오카르바모일기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 티오카르바모일기를 포함한다.

[0204] 임의로 치환되는 티오카르바모일기의 바람직한 예는 티오카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 메틸티오카르바모일, 에틸티오카르바모일, 디메틸티오카르바모일, 디에틸티오카르바모일, N-에틸-N-메틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 디알릴티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 시클로프로필티오카르바모일, 시클로헥실티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-티오카르바모일기 (예를 들어, 페닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤질티오카르바모일, 페네틸티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르보닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 아세틸티오카르바모일, 프로피오닐티오카르바모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르보닐-티오카르바모일기 (예를 들어, 벤조일티오카르바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오카르바모일기 (예를 들어, 피리딜티오카르바모일) 를 포함한다.

[0205] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 술파모일기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기 및 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기에서 선택되는 1 또는 2 개의 치환기" 를 임의로 가지는 술파모일기를 포함한다.

[0206] 임의로 치환되는 술파모일기의 바람직한 예는 술파모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-술파모일기 (예를 들어, 메틸술파모일, 에틸술파모일, 디메틸술파모일, 디에틸술파모일, N-에틸-N-메틸술파모일), 모노- 또는 디-C_{2-6} 알케닐-술파모일기 (예를 들어, 디알릴술파모일), 모노- 또는 디-C_{3-10} 시클로알킬-술파모일기 (예를 들어, 시클로프로필술파모일, 시클로헥실술파모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-술파모일기 (예를 들어, 페닐술파모일), 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-술파모일기 (예를 들어, 벤질술파모일, 페네틸술파모일), 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르보닐-술파모일기 (예를 들어, 아세틸술파모일, 프로피오닐술파모일), 모노- 또는 디-C_{6-14} 아릴-카르보닐-술파모일기 (예를 들어, 벤조일술파모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴술파모일기 (예를 들어, 피리딜술파모일) 를 포함한다.

[0207] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 히드록시기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기, C_{7-16} 아르알킬-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시

클릭 기, 카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{1-6} 알킬-카르바모일기, 모노- 또는 디-C_{7-16} 아르알킬-카르바모일기, C_{1-6} 알킬술포닐기 및 C_{6-14} 아릴술포닐기에서 선택되는 치환기" 를 임의로 가지는 히드록실기를 포함한다.

[0208] 임의로 치환되는 히드록시기의 바람직한 예는 히드록시기, C_{1-6} 알콕시기, C_{2-6} 알케닐옥시기 (예를 들어, 알릴옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 3-헥세닐옥시), C_{3-10} 시클로알킬옥시기 (예를 들어, 시클로헥실옥시), C_{6-14} 아릴옥시기 (예를 들어, 페녹시, 나프틸옥시), C_{7-16} 아르알킬옥시기 (예를 들어, 벤질옥시, 페네틸옥시), C_{1-6} 알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 피발로일옥시), C_{6-14} 아릴-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤조일옥시), C_{7-16} 아르알킬-카르보닐옥시기 (예를 들어, 벤질카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 니코티노일옥시), 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릴카르보닐옥시기 (예를 들어, 피페리디닐카르보닐옥시), C_{1-6} 알콕시-카르보닐옥시기 (예를 들어, tert-부톡시카르보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴옥시기 (예를 들어, 피리딜옥시), 카르바모일옥시기, C_{1-6} 알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 메틸카르바모일옥시), C_{7-16} 아르알킬-카르바모일옥시기 (예를 들어, 벤질카르바모일옥시), C_{1-6} 알킬술포닐옥시기 (예를 들어, 메틸술포닐옥시, 에틸술포닐옥시) 및 C_{6-14} 아릴술포닐옥시기 (예를 들어, 페닐술포닐옥시) 를 포함한다.

[0209] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 술파닐기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기, C_{7-16} 아르알킬기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{6-14} 아릴-카르보닐기 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기에서 선택되는 치환기" 를 임의로 가지는 술파닐기 및 할로겐화된 술파닐기를 포함한다.

[0210] 임의로 치환되는 술파닐기의 바람직한 예는 술파닐 (-SH) 기, C_{1-6} 알킬티오기, C_{2-6} 알케닐티오기 (예를 들어, 알릴티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 3-헥세닐티오), C_{3-10} 시클로알킬티오기 (예를 들어, 시클로헥실티오), C_{6-14} 아릴티오기 (예를 들어, 페닐티오, 나프틸티오), C_{7-16} 아르알킬티오기 (예를 들어, 벤질티오, 페네틸티오), C_{1-6} 알킬-카르보닐티오기 (예를 들어, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 부티릴티오, 이소부티릴티오, 피발로일티오), C_{6-14} 아릴-카르보닐티오기 (예를 들어, 벤조일티오), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릴티오기 (예를 들어, 피리딜티오) 및 할로겐화된 티오기 (예를 들어, 펜타플루오로티오) 를 포함한다.

[0211] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 실릴기" 의 예는 "치환기 군 A 에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기를 각각 임의로 가지는, C_{1-6} 알킬기, C_{2-6} 알케닐기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{6-14} 아릴기 및 C_{7-16} 아르알킬기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기" 를 임의로 가지는 실릴기를 포함한다.

[0212] 임의로 치환되는 실릴기의 바람직한 예는 트리-C_{1-6} 알킬실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, tert-부틸(디메틸)실릴) 를 포함한다.

[0213] 본 명세서에 있어서, "탄화수소 고리" 의 예는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리, C_{3-10} 시클로알칸 및 C_{3-10} 시클로알켄을 포함한다.

[0214] 본 명세서에 있어서, "C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리" 의 예는 벤젠 및 나프탈렌을 포함한다.

[0215] 본 명세서에 있어서, "C_{3-10} 시클로알칸" 의 예는 시클로프로판, 시클로부탄, 시클로펜탄, 시클로헥산, 시클로헵탄 및 시클로옥탄을 포함한다.

[0216] 본 명세서에 있어서, "C_{3-10} 시클로알켄" 의 예는 시클로프로펜, 시클로부텐, 시클로펜텐, 시클로헥센, 시클로헵텐 및 시클로옥텐을 포함한다.

[0217] 본 명세서에 있어서, "헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 각각 함유하는, 방향족 헤테로사이클 및 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다.

[0218] 본 명세서에 있어서, "방향족 헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지

10-원) 방향족 헤테로사이클을 포함한다. "방향족 헤테로사이클" 의 바람직한 예는 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 등과 같은 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 헤테로사이클; 및

[0219] 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤족사졸, 벤즈이소사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 티에노피리딘, 푸로피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 이미다조피라진, 이미다조피리미딘, 티에노피리미딘, 푸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 티아졸로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로트리아진, 나프토[2,3-b]티오펜, 페녹사티인, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 푸린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 신놀린, 카르바졸, β-카르볼린, 페난트리딘, 아크리딘, 페나진, 페노티아진, 페녹사진 등과 같은 8- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리시클릭) 방향족 헤테로사이클을 포함한다.

[0220] 본 명세서에 있어서, "비-방향족 헤테로사이클" 의 예는 고리 구성 원자로서 탄소 원자 이외에, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자에서 선택되는 1 내지 4 개의 헤테로 원자를 함유하는, 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다. "비-방향족 헤테로사이클" 의 바람직한 예는 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라히드로티오펜, 테트라히드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 테트라히드로이소티아졸, 테트라히드로옥사졸, 테트라히드로이속사졸, 피페리딘, 피페라진, 테트라히드로피리딘, 디히드로피리딘, 디히드로티오피란, 테트라히드로피리미딘, 테트라히드로피리다진, 디히드로피란, 테트라히드로피란, 테트라히드로티오피란, 모르폴린, 티오모르폴린, 아제판, 디아제판, 아제핀, 아조칸, 디아조칸, 옥세판 등과 같은 3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클; 및

[0221] 디히드로벤조푸란, 디히드로벤조이미다졸, 디히드로벤조옥사졸, 디히드로벤조티아졸, 디히드로벤조이소티아졸, 디히드로나프토[2,3-b]티오펜, 테트라히드로이소퀴놀린, 테트라히드로퀴놀린, 4H-퀴놀리진, 인돌린, 이소인돌린, 테트라히드로티에노[2,3-c]피리딘, 테트라히드로벤조아제핀, 테트라히드로퀴녹살린, 테트라히드로페난트리딘, 헥사히드로페노티아진, 헥사히드로페녹사진, 테트라히드로프탈라진, 테트라히드로나프티리딘, 테트라히드로퀴나졸린, 테트라히드로신놀린, 테트라히드로카르바졸, 테트라히드로-β-카르볼린, 테트라히드로아크리딘, 테트라히드로페나진, 테트라히드로티오크산텐, 옥타히드로이소퀴놀린 등과 같은 9- 내지 14-원 축합 폴리시클릭 (바람직하게는 비- 또는 트리시클릭) 비-방향족 헤테로사이클을 포함한다.

[0222] 본 명세서에 있어서, "질소-함유 헤테로사이클" 의 예는, 고리 구성 원자로서 하나 이상의 질소 원자를 함유하는 "헤테로사이클" 을 포함한다.

[0223] 본 명세서에 있어서, "방향족 고리" ("임의로 추가로 치환되는 방향족 고리" 에서의 "방향족 고리" 를 포함) 의 예는 C_{6-14} 방향족 탄화수소 고리, 및 방향족 헤테로사이클을 포함한다.

[0224] 본 명세서에 있어서, "임의로 추가로 치환되는 방향족 고리" 의 "방향족 고리" 는 치환 가능한 위치에서 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가진다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0225] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기" 의 예는, 탄화수소기가 "C_{1-6} 알킬기" 인 "임의로 치환되는 탄화수소기" 를 포함한다.

[0226] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기" 의 예는, 탄화수소기가 "C_{3-10} 시클로알킬기" 인 "임의로 치환되는 탄화수소기" 를 포함한다.

[0227] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기" 의 "C_{1-6} 알콕시기" 는 치환 가능한 위치에서 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가진다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0228] 본 명세서에 있어서, "4-6-원 질소-함유 포화 고리" ("임의로 추가로 치환되는 4-6-원 질소-함유 포화 고리" 의 "4-6-원 질소-함유 포화 고리" 를 포함) 의 예는 4- 내지 6-원 및 포화인, 상기에서 언급한 "질소-함유 헤테로사이클" 을 포함한다.

[0229] 본 명세서에 있어서, "임의로 추가로 치환되는 4- 내지 6-원 질소-함유 포화 고리" 의 "4-6-원 질소-함유 포화

고리" 는 바람직하게는 치환 가능한 위치에서 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가진다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0230] 본 명세서에 있어서, "3- 내지 10-원 고리" ("임의로 치환되는 3- 내지 10-원 고리" 의 "3- 내지 10-원 고리" 를 포함) 의 예는 3- 내지 10-원인, 상기에서 언급한 "탄화수소 고리" 및 "헤테로사이클" 을 포함한다.

[0231] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 3- 내지 10-원 고리" 의 "3- 내지 10-원 고리" 는 치환 가능한 위치에서 1 내지 5 개, 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환기를 임의로 가진다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0232] 본 명세서에 있어서, "C_{1-10} 알킬기" 의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 2-에틸부틸, 4,4-디메틸펜틸, 5,5-디메틸헥실 및 6,6-디메틸헵틸을 포함한다.

[0233] 본 명세서에 있어서, "C_{1-10} 알콕시기" 의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 이소헥실옥시, 1,1-디메틸부톡시, 2,2-디메틸부톡시, 3,3-디메틸부톡시, 2-에틸부톡시, 4,4-디메틸펜틸옥시, 5,5-디메틸헥실옥시 및 6,6-디메틸헵틸옥시를 포함한다.

[0234] 이하에서, 화학식 (I) 에서의 각 기호의 정의를 상세히 설명한다.

[0235] X 는 산소 원자 또는 결합이다.

[0236] Y^1 은 CH 또는 N 이다.

[0237] Y^2 는 CH 또는 N 이다. Y^2 는 바람직하게는 N 이다.

[0238] Z 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기 또는 할로겐 원자이다.

[0239] Z 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기" 및 "임의로 치환되는 알콕시기" 의 치환기의 예는 상기에서 정의한 "치환기" 에서 선택되는 치환기를 포함한다. "임의로 치환되는 알킬기" 및 "임의로 치환되는 알콕시기" 각각에서의 상기에서 언급한 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0240] Z 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기" 의 "알킬기" 의 예는 C_{1-6} 알킬기를 포함한다. Z 에 대한 "임의로 치환되는 알콕시기" 의 "알콕시기" 의 예는 C_{1-6} 알콕시기를 포함한다.

[0241] Z 는 바람직하게는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 또는 할로겐 원자, 보다 바람직하게는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이다.

[0242] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, Z 는 바람직하게는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 염소 원자), 보다 바람직하게는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이다.

[0243] W 는 임의로 치환되는 알킬기, 임의로 치환되는 알콕시기, $-NR^{W1}R^{W2}$, 임의로 치환되는 카르바모일기 또는 임의로 치환되는 시클릭 기이다. R^{W1} 은 임의로 치환되는 알킬기 또는 아실기이다. R^{W2} 는 수소 원자 또는 치환기이다.

[0244] W 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기", "임의로 치환되는 알콕시기", "임의로 치환되는 카르바모일기" 및 "임의로 치환되는 시클릭 기" 의 치환기의 예는 상기에서 정의한 "치환기" 에서 선택되는 치환기를 포함한다. "임의로 치환되는 알킬기", "임의로 치환되는 알콕시기", "임의로 치환되는 카르바모일기" 및 "임의로 치환되는 시클릭 기" 각각에서의 상기에서 언급한 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0245] W 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기" 의 "알킬기" 의 예는 C_{1-10} 알킬기를 포함한다. W 에 대한 "임의로 치환되는 알콕시기" 의 "알콕시기" 의 예는 C_{1-10} 알콕시기를 포함한다.

[0246] W 에 대한 "임의로 치환되는 시클릭 기" 의 "시클릭 기" 의 예는 C_{6-14} 아릴기, C_{3-10} 시클로알킬기, C_{3-10} 시클로알케닐기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 등을 포함한다.

[0247] R^{W1} 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기" 의 치환기의 예는 상기에서 정의한 "치환기" 에서 선택되는 치환기를 포함한다. "임의로 치환되는 알킬기" 에서의 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0248] R^{W1} 에 대한 "임의로 치환되는 알킬기" 의 "알킬기" 의 예는 C_{1-6} 알킬기를 포함한다.

[0249] W 는 바람직하게는

[0250] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0251] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0252] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0253] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0254] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0255] (4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[0256] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 에톡시)

[0257] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐),

[0258] (5) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸, 프로필) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐), 또는

[0259] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

[0260] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0261] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기

[0262] 이다.

[0263] W 는 보다 바람직하게는

[0264] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 프로필),

[0265] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시), 또는

[0266] (3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐)

[0267] 이다.

[0268] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, W 는 바람직하게는

[0269] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0270] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐)

[0271] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0272] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0273] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0274] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0275] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0276] (4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[0277] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 에톡시)

[0278] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐),

[0279] (5) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필), 및

[0280] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[0281] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐),

[0282] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

[0283] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0284] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기, 또는

[0285] (7) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로헥실)

[0286] 이다.

[0287] 본 발명의 또다른 구현예에 있어서, W 는 보다 바람직하게는

[0288] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 프로필),

[0289] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0290] (3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐), 또는

[0291] (4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로헥실)

[0292] 이다.

[0293] L 은

[0294] 또는

[0295] 이다.

[0296] 본원에서 사용되는 바와 같은, * 는 방향족 고리의 탄소 원자에 대한 결합 부위를 나타내고, ** 는 O 에 대한 결합 부위를 나타낸다.

[0297] R^1, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 치환기이다. 대안적으로, R^1 및 R^2 는 임의로 서로 결합하여, 각각의 인접한 탄소 원자와 함께, 임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리를 형성한다.

[0298] R^1 및 R^2 에 의해 형성되는 "임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리" 의 치환기의 예는 상기에서 정의한 "치환기" 에서 선택되는 치환기를 포함한다. "임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리" 의 치환기의 수는, 예를 들어 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 이다. 치환기의 수가 2 이상인 경우, 각각의 치환기는 동일할 수 있거나 또는 상이할 수 있다.

[0299] R^1 및 R^2 에 의해 형성되는 "임의로 추가로 치환되는 3- 내지 6-원 고리" 의 "3- 내지 6-원 고리" 의 예는 C_{3-6} 시클로알칸 (예를 들어, 상기에서 예시한 "C_{3-10} 시클로알칸" 중 3- 내지 6-원의 것), C_{3-6} 시클로알켄 (예를 들어, 상기에서 예시한 "C_{3-10} 시클로알켄" 중 3- 내지 6-원의 것) 및 3- 내지 6-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클 (예를 들어, 상기에서 예시한 "3- 내지 8-원 모노시클릭 비-방향족 헤테로사이클" 중 3- 내지 6-원의 것) 을 포함한다.

[0300] 바람직하게는, R^1, R^2 및 R^3 은 각각 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이다. 보다 바람직하게는, R^1 은 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이고, R^2 및 R^3 은 각각 수소 원자이다. 더욱 바람직하게는, R^1, R^2 및 R^3 은 각각 수소 원자이다.

[0301] 화합물 (I) 의 바람직한 예는 하기 화합물을 포함한다.

[0302] [화합물 I-1]

[0303] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0304] Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0305] Z 가 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이고;

[0306] W 가

[0307] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0308] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0309] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0310] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0311] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0312] (4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[0313] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 에톡시)

[0314] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐),

[0315] (5) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸, 프로필) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐), 또는

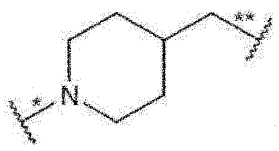
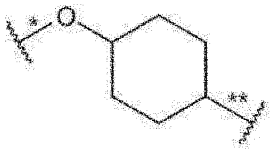
[0316] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

[0317] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0318] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기

[0319] 이고;

[0320] L 이

[0321]  또는  이고;

[0322] R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이고, R^2 및 R^3 이 수소 원자인

[0323] 화합물 (I).

[0324] [화합물 I-2]

[0325] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0326] Y^1 이 CH 이고;

[0327] Y^2 가 N 이고;

[0328] Z 가 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이고;

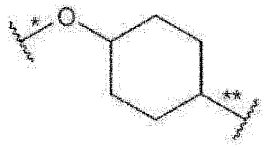
[0329] W 가

[0330] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 에톡시) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리미디닐), 또는

[0331] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸, 프로필) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐)

[0332] 이고;

[0333] L 이

[0334]  이고;

[0335] R^1, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0336] 화합물 (I).

[0337] [화합물 I-3]

[0338] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0339] Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0340] Z 가 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이고;

[0341] W 가

[0342] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0343] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0344] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0345] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0346] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0347] (4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜),

[0348] (5) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸, 프로필) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐), 또는

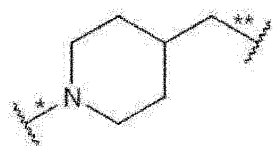
[0349] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

[0350] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0351] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기

[0352] 이고;

[0353] L 이

[0354]  이고;

[0355] R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이고, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0356] 화합물 (I).

[0357] [화합물 I-4]

[0358] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0359] Y^1 이 CH 또는 N 이고;

[0360] Y^2 가 N 이고;

[0361] Z 가 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이고;

[0362] W 가

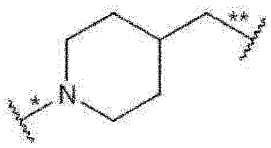
[0363] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 프로필),

[0364] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시), 또는

[0365] (3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐)

[0366] 이고;

[0367] L 이

[0368]  이고;

[0369] R^1, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0370] 화합물 (I).

[0371] [화합물 I-5]

[0372] 실시예 1 - 48 의 화합물 (I).

[0373] [화합물 I-6]

[0374] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 1 의 화합물);

[0375] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 2 의 화합물);

[0376] (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (실시예 3 의 화합물);

[0377] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (실시예 4 의 화합물);

[0378] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 5 의 화합물);

[0379] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 6 의 화합물);

[0380] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 7 의 화합물);

[0381] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피

리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 8 의 화합물);

[0382] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 9 의 화합물);

[0383] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 10 의 화합물);

[0384] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 11 의 화합물);

[0385] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 17 의 화합물);

[0386] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 18 의 화합물);

[0387] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 28 의 화합물);

[0388] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 29 의 화합물); 및

[0389] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 36 의 화합물)

[0390] 에서 선택되는 화합물 (I).

[0391] [화합물 I-7]

[0392] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0393] Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0394] Z 가 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 염소 원자) 이고;

[0395] W 가

[0396] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0397] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐)

[0398] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0399] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0400] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0401] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0402] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0403] (4) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸), 및

[0404] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 에톡시)

[0405] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐),

[0406] (5) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필), 및

[0407] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[0408] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐),

[0409] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

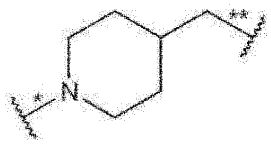
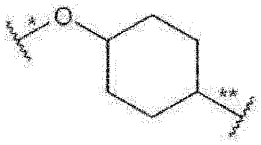
[0410] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0411] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기, 또는

[0412] (7) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로헥실)

[0413] 이고;

[0414] L 이

[0415]  또는  이고;

[0416] R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이고, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0417] 화합물 (I).

[0418] [화합물 I-8]

[0419] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0420] Y^1 및 Y^2 가 각각 독립적으로 CH 또는 N 이고;

[0421] Z 가 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸), C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 또는 할로겐 원자 (예를 들어, 염소 원자) 이고;

[0422] W 가

[0423] (1) (a) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및

[0424] (b) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피롤리디닐)

[0425] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4-디메틸펜틸),

[0426] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-10} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

[0427] (3) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시), 및

[0428] (b) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 모르폴리닐)

[0429] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기 (예를 들어, 페닐),

[0430] (4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜),

[0431] (5) (a) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸, 에틸, 프로필), 및

[0432] (b) C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시)

[0433] 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐, 테트라히드로피라닐),

[0434] (6) (a) C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 네오펜틸), 및

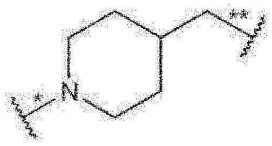
[0435] (b) 1 내지 5 개의 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 로 임의로 치환되는 5- 내지 14-원 방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피리딜, 피리미디닐)

[0436] 에서 선택되는 치환기로 임의로 일- 또는 이-치환되는 카르바모일기, 또는

[0437] (7) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시클로헥실)

[0438] 이고;

[0439] L 이

[0440]  이고;

[0441] R^1 이 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 메틸) 이고, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0442] 화합물 (I).

[0443] [화합물 I-9]

[0444] X 가 산소 원자 또는 결합이고;

[0445] Y^1 이 CH 또는 N 이고;

[0446] Y^2 가 N 이고;

[0447] Z 가 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 메톡시) 이고;

[0448] W 가

[0449] (1) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 프로필),

[0450] (2) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 (예를 들어, 프로폭시),

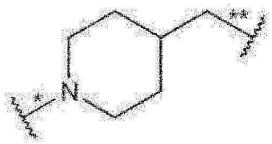
[0451] (3) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 (예를 들어, 에틸) 에서 선택되는 1 내지 5 개의 치환기로 임의로 치환되는 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로시클릭 기 (예를 들어, 피페리디닐), 또는

[0452] (4) 1 내지 5 개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자) 로 임의로 치환되는 C_{3-10} 시클로알킬기 (예를 들어, 시

클로헥실)

[0453] 이고;

[0454] L 이



[0455] 이고;

[0456] R^1, R^2 및 R^3 이 각각 수소 원자인

[0457] 화합물 (I).

[0458] [화합물 I-10]

[0459] 실시예 1 - 59 의 화합물 (I).

[0460] [화합물 I-11]

[0461] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 1 의 화합물);

[0462] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 2 의 화합물);

[0463] (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (실시예 3 의 화합물);

[0464] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (실시예 4 의 화합물);

[0465] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 5 의 화합물);

[0466] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 6 의 화합물);

[0467] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 7 의 화합물);

[0468] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 8 의 화합물);

[0469] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 9 의 화합물);

[0470] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 10 의 화합물);

[0471] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 11 의 화합물);

[0472] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 17 의 화합물);

[0473] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 18 의 화합물);

[0474] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 28 의 화합물);

[0475] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 29 의 화합물);

[0476] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (실시예 36 의 화합물);

[0477] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 49 의 화합물);

[0478] (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 50 의 화합물); 및

[0479] (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 52 의 화합물)

[0480] 에서 선택되는 화합물 (I).

[0481] 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 염의 예는 금속염, 암모늄염, 유기 염기와의 염, 무기 산과의 염, 유기 산과의 염, 염기성 또는 산성 아미노산과의 염 등을 포함한다.

[0482] 금속 염의 바람직한 예는 나트륨염, 칼륨염 등과 같은 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염, 바륨염 등과 같은 알칼리 토금속염; 알루미늄염 등을 포함한다.

[0483] 유기 염기와의 염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 시클로헥실아민, 디시클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 등과의 염을 포함한다.

[0484] 무기 산과의 염의 바람직한 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 포함한다.

[0485] 유기 산과의 염의 바람직한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 포함한다.

[0486] 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 포함하며, 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예는 아스파르트산, 글루탐산 등과의 염을 포함한다.

[0487] 상기에서 언급한 염 중에서, 약학적으로 허용 가능한 염이 바람직하다.

[0488] 화합물 (I) 은 프로드러그일 수 있다.

[0489] 화합물 (I) 의 프로드러그는 생체 내에서의 생리 조건하에서 효소, 위산 등에 의한 반응으로 화합물 (I) 로 전환되는 화합물, 즉, 효소에 의한 산화, 환원, 가수 분해 등에 의해 화합물 (I) 로 전환되는 화합물; 위산에 의한 가수 분해 등에 의해 화합물 (I) 로 전환되는 화합물 등을 의미한다.

[0490] 화합물 (I) 의 프로드러그의 예는 화합물 (I) 에서의 아미노를 아실화, 알킬화 또는 포스포릴화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 아미노를 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카르보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카르보닐화, 테트라히드로푸라닐화, 피롤리딜메틸화, 피발로일옥시메틸화 또는 tert-부틸화시킴으로써 수득되는 화합물); 화합물 (I) 에서의 히드록시를 아실화, 알킬화, 포스포릴화 또는 붕소화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 히드록시를 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 숙시닐화, 푸마릴화, 알라닐화 또는 디메틸아미노메틸카르보닐화시킴으로써 수득되는 화합물); 화합물 (I) 에서의 카르복시를 에스테르화 또는 아미드화시킴으로써 수득되는 화합물 (예를 들어, 화합물 (I) 에서의 카르복시를 C_{1-6} 알킬 에스테르화, 페닐 에스테르화, 카르복시메틸 에스테르화, 디메틸아미노메틸 에스테르화, 피발로일옥시메틸 에스테르화, 에톡시카르보닐옥시에틸 에스테르화, 프탈리딜 에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르화, 시클로헥실옥시카르보닐에틸 에스테르화 또는 메틸 아미드화시킴으로써 수득되는 화합물) 등을 포함한다. 이들 중에서, 카르복시가 메틸, 에틸, tert-부틸 등과 같은 C_{1-6} 알킬에 의해 에스테르화되는 화합물 (I) 이 바람직하게 사용된다. 이들 화합물은 화합물 (I) 로부터 자체 공지의 방법에 따라서 제조될 수 있다.

[0491] 화합물 (I) 에 대한 프로드러그는 또한 문헌 [IYAKUHIN no KAIHATSU, Development of Pharmaceuticals, Vol. 7, Design of Molecules, p. 163-198, Published by HIROKAWA SHOTEN, 1990] 에 기재된 것과 같은, 생리 조건

하에서 화합물 (I) 로 전환되는 것일 수 있다.

[0492] 본 명세서에 있어서, 프로드러그는 염의 형태일 수 있다. 염의 예는 상기에서 언급한 화학식 (I) 로 표시되는 화합물의 염으로서 예시되는 것을 포함한다.

[0493] 이하에서, 화합물 (I) 의 제조 방법에 대해 설명한다.

[0494] 하기 제조 방법의 각 단계에서 사용되는 출발 물질 및 시약, 및 수득되는 화합물은 각각 염을 형성할 수 있다. 이러한 염의 예는 상기에서 언급한 화합물 (I) 의 염과 유사한 것 등을 포함한다.

[0495] 각 단계에서 수득되는 화합물이 유리 화합물인 경우, 이것은 자체 공지의 방법에 의해 원하는 염으로 전환될 수 있다. 반대로, 각 단계에서 수득되는 화합물이 염인 경우, 이것은 자체 공지의 방법에 의해 유리 형태 또는 다른 원하는 종류의 염으로 전환될 수 있다.

[0496] 각 단계에서 수득되는 화합물은 또한 반응 혼합물의 형태로, 또는 미정제 생성물로서 수득한 후에, 다음 반응에 사용될 수 있다. 대안적으로, 각 단계에서 수득되는 화합물은 통상적인 방법에 따라서, 농축, 결정화, 재결정화, 증류, 용매 추출, 분류, 크로마토그래피 등과 같은 분리 수단에 의해, 반응 혼합물로부터 단리 및/또는 정제될 수 있다.

[0497] 각 단계에서의 출발 물질 및 시약 화합물이 시판되고 있는 경우에는, 이러한 시판품을 그대로 사용할 수 있다.

[0498] 각 단계의 반응에 있어서, 반응 시간은 사용되는 시약 및 용매에 따라 상이할 수 있다. 특별히 기재하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 10 min - 8 hr 이다.

[0499] 각 단계의 반응에 있어서, 반응 온도는 사용되는 시약 및 용매에 따라 상이할 수 있다. 특별히 기재하지 않는 한, 이것은 일반적으로 -78 ℃ 내지 300 ℃, 바람직하게는 -78 ℃ 내지 150 ℃ 이다.

[0500] 각 단계의 반응에 있어서, 압력은 사용되는 시약 및 용매에 따라 상이할 수 있다. 특별히 기재하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 atm - 20 atm, 바람직하게는 1 atm - 3 atm 이다.

[0501] 각 단계의 반응에 있어서, 예를 들어, Biotage 제의 Initiator 등과 같은 Microwave 합성 장치가 사용될 수 있다. 반응 온도는 사용되는 시약 및 용매에 따라 상이할 수 있다. 특별히 기재하지 않는 한, 이것은 일반적으로 실온 내지 300 ℃, 바람직하게는 50 ℃ 내지 250 ℃ 이다. 반응 시간은 사용되는 시약 및 용매에 따라 상이할 수 있으며, 특별히 기재하지 않는 한, 이것은 일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 1 min - 8 hr 이다.

[0502] 각 단계의 반응에 있어서, 특별히 기재하지 않는 한, 시약은 기질에 대해서 0.5 당량 - 20 당량, 바람직하게는 0.8 당량 - 5 당량으로 사용된다. 시약을 촉매로서 사용하는 경우, 시약은 기질에 대해서 0.001 당량 - 1 당량, 바람직하게는 0.01 당량 - 0.2 당량으로 사용된다. 시약이 또한 반응 용매로서 작용하는 경우, 시약은 용매량으로 사용된다.

[0503] 각 단계의 반응에 있어서, 특별히 기재하지 않는 한, 반응은 용매없이, 또는 적절한 용매 중에 용해 또는 현탁시킴으로써 수행된다. 용매의 구체예는 실시예에 기재된 용매 및 하기의 것을 포함한다.

[0504] 알코올: 메탄올, 에탄올, tert-부틸 알코올, 2-메톡시에탄올 등;

[0505] 에테르: 디에틸 에테르, 디페닐 에테르, 테트라히드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 등;

[0506] 방향족 탄화수소: 클로로벤젠, 톨루엔, 자일렌 등;

[0507] 포화 탄화수소: 시클로헥산, 헥산 등;

[0508] 아미드: N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 등;

[0509] 할로겐화된 탄화수소: 디클로로메탄, 사염화 탄소 등;

[0510] 니트릴: 아세토니트릴 등;

[0511] 술폭시드: 디메틸 술폭시드 등;

[0512] 방향족 유기 염기: 피리딘 등;

[0513] 산 무수물: 아세트산 무수물 등;

[0514] 유기 산: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등;

[0515] 무기 산: 염산, 황산 등;

[0516] 에스테르: 에틸 아세테이트 등;

[0517] 케톤: 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등;

[0518] 물.

[0519] 상기에서 언급한 용매의 2 종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.

[0520] 각 단계의 반응에서 염기를 사용하는 경우, 예를 들어, 하기에 나타낸 염기 또는 실시예에 기재된 염기가 사용된다.

[0521] 무기 염기: 수산화 나트륨, 수산화 마그네슘 등;

[0522] 염기성 염: 탄산 나트륨, 탄산 칼슘, 탄산 수소 나트륨 등;

[0523] 유기 염기: 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, 1,4-디아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]-7-운데센, 이미다졸, 피페리딘 등;

[0524] 금속 알콕시드: 나트륨 에톡시드, 칼륨 tert-부톡시드 등;

[0525] 알칼리 금속 수소화물: 수소화 나트륨 등;

[0526] 금속 아미드: 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드 등;

[0527] 유기 리튬: n-부틸리튬 등.

[0528] 각 단계의 반응에서 산 또는 산성 촉매를 사용하는 경우, 예를 들어, 하기에 나타낸 산 및 산성 촉매 또는 실시예에 기재된 산 및 산성 촉매가 사용된다.

[0529] 무기 산: 염산, 황산, 질산, 브롬화수소산, 인산 등;

[0530] 유기 산: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔술폰산, 10-캄포르술폰산 등;

[0531] 루이스 산: 삼불화 붕소 디에틸 에테르 착물, 요오드화 아연, 무수 염화 알루미늄, 무수 염화 아연, 무수 염화 철 등.

[0532] 각 단계의 반응은 달리 명시하지 않는 한, 자체 공지의 방법, 예를 들어, 문헌 [Fifth Series of Experimental Chemistry, vol. 13 - vol. 19 (The Chemical Society of Japan ed.); Experimental Chemistry, vol. 14 - vol. 15 (The Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, rev. 2nd edition (L.F. Tietze, Th. Eicher, NANKODO); rev. Organic Name Reaction (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESES Collective Volume I - VII (John Wiley & SonsInc); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1 - Vol. 14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (Kiyoshi Tomioka, supervisor of translation, KAGAKUDOJIN); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.) 1989 등] 에 기재된 방법 또는 실시예에 기재된 방법에 따라서 수행된다.

[0533] 각 단계에서 환원 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예는 리튬 알루미늄 하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (DIBAL-H), 나트륨 보로하이드라이드, 테트라메틸암모늄 트리아세톡시보로하이드라이드 등과 같은 금속 수소화물; 보란 테트라히드로푸란 착물 등과 같은 보란; 라니 니켈; 라니 코발트; 수소; 포름산 등을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합을 환원시키는 경우, 팔라듐-탄소, 린들라 (Lindlar) 촉매 등과 같은 촉매를 사용하는 방법이 이용 가능하다.

[0534] 각 단계에서 산화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 산화제의 예는 m-클로로퍼벤조산 (MCPBA), 과산화수소, t-부틸 하이드로퍼옥사이드 등과 같은 과산; 테트라부틸암모늄 퍼클로레이트 등과 같은 퍼클로레이트; 나트륨 클로레이트 등과 같은 클로레이트; 나트륨 클로라이트 등과 같은 클로라이트; 나트륨 퍼요오데이트 등과 같은 과요오드산; 요오도실벤젠 등과 같은 고 원자가 요오드 시약; 이산화 망간, 과망간산 칼륨 등과 같은 망간을 갖는

시약; 납 테트라아세테이트 등과 같은 납; 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 존스 (Jones) 시약 등과 같은 크롬을 갖는 시약; N-브로모숙신이미드 (NBS) 등과 같은 할로겐 화합물; 산소; 오존; 삼산화 황-피리딘 착물; 사산화 오스뮴; 이산화 셀레늄; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (DDQ) 등을 포함한다.

[0535] 각 단계에서 라디칼 고리화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 라디칼 개시제의 예는 아조비스이소부티로니트릴 (AIBN) 등과 같은 아조 화합물; 4-4'-아조비스-4-시아노펜탄산 (ACPA) 등과 같은 수용성 라디칼 개시제; 공기 또는 산소의 존재하에서의 트리에틸붕소; 벤조일 퍼옥사이드 등을 포함한다. 사용되는 라디칼 시약의 예는 트리부틸스탄난, 트리스트리메틸실릴실란, 1,1,2,2-테트라페닐디실란, 디페닐실란, 사마륨 요오다이드 등을 포함한다.

[0536] 각 단계에서 위티그 (Wittig) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 위티그 시약의 예는 알킬리덴포스포란 등을 포함한다. 알킬리덴포스포란은 자체 공지의 방법에 의해, 예를 들어 포스포늄 염과 강 염기를 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0537] 각 단계에서 호르너-에몬스 (Horner-Emmons) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 메틸 디메틸포스포노아세테이트, 에틸 디에틸포스포노아세테이트 등과 같은 포스포노아세트산 에스테르; 알칼리 금속 수소화물, 유기 리튬 등과 같은 염기를 포함한다.

[0538] 각 단계에서 프리델-크라프츠 (Friedel-Crafts) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 루이스 산, 산 클로라이드 또는 알킬화제 (예를 들어, 알킬 할라이드, 알코올, 올레핀 등) 를 포함한다. 대안적으로, 루이스 산 대신에, 유기 산 또는 무기 산이 또한 사용될 수 있으며, 산 클로라이드 대신에, 아세트산 무수물 등과 같은 산 무수물이 또한 사용될 수 있다.

[0539] 각 단계에서 방향족 친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 시약은 친핵제 (예를 들어, 아민, 이미다졸 등) 및 염기 (예를 들어, 염기성 염, 유기 염기 등) 를 포함한다.

[0540] 각 단계에서 탄소 음이온에 의한 친핵성 부가 반응, 탄소 음이온에 의한 친핵성 1,4-부가 반응 (마이클 (Michael) 부가 반응), 또는 탄소 음이온에 의한 친핵성 치환 반응을 수행하는 경우, 탄소 음이온을 발생시키기 위해 사용되는 염기의 예는 유기 리튬, 금속 알콕시드, 무기 염기, 유기 염기 등을 포함한다.

[0541] 각 단계에서 그리나드 (Grignard) 반응을 수행하는 경우, 그리나드 시약의 예는 페닐마그네슘 브로마이드 등과 같은 아릴마그네슘 할라이드; 및 메틸마그네슘 브로마이드 등과 같은 알킬마그네슘 할라이드를 포함한다. 그리나드 시약은 자체 공지의 방법에 의해, 예를 들어, 에테르 또는 테트라히드로푸란을 용매로서 사용하여, 알킬 할라이드 또는 아릴 할라이드를 금속 마그네슘과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0542] 각 단계에서 크노에베나겔 (Knoevenagel) 축합 반응을 수행하는 경우, 시약은 2 개의 전자-흡인기 사이에 위치하는 활성 메틸렌 화합물 (예를 들어, 말론산, 디에틸 말로네이트, 말로노니트릴 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기, 금속 알콕시드, 무기 염기) 를 포함한다.

[0543] 각 단계에서 빌스마이어-해크 (Vilsmeier-Haack) 반응을 수행하는 경우, 시약은 포스포릴 클로라이드 및 아미드 유도체 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 등) 를 포함한다.

[0544] 각 단계에서 알코올, 알킬 할라이드, 술폰산 에스테르의 아지드화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 아지드화제의 예는 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA), 트리메틸실릴아지드, 나트륨 아지드 등을 포함한다. 예를 들어, 알코올을 아지드화시키는 경우, 디페닐포스포릴 아지드 및 1,8-디아자바이시클로[5,4,0]운데크-7-엔 (DBU) 을 사용하는 방법, 트리메틸실릴아지드 및 루이스산 등을 사용하는 방법이 사용된다.

[0545] 각 단계에서 환원성 아미노화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 환원제의 예는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소, 포름산 등을 포함한다. 기질이 아민 화합물인 경우, 사용되는 카르보닐 화합물은 파라-포름알데히드, 아세트알데히드 등과 같은 알데히드, 또는 시클로헥사논 등과 같은 케톤이다. 기질이 카르보닐 화합물인 경우, 사용되는 아민은 암모니아, 메틸아민 등과 같은 1 차 아민; 디메틸아민 등과 같은 2 차 아민 등이다.

[0546] 각 단계에서 미츠노부 (Mitsunobu) 반응을 수행하는 경우, 시약의 예는 아조디카르복실레이트 (예를 들어, 디에틸 아조디카르복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀을 포함한다.

[0547] 각 단계에서 에스테르화 반응, 아미드화 반응 또는 우레아화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 산 클로라이드, 산 브로마이드 등과 같은 할로겐화된 아실 형태; 산 무수물, 활성 에스테르 형태, 황산 에스테르 형태 등과 같은 활성화된 카르복실산을 포함한다. 카르복실산의 활성화제로서는, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 하이드로클로라이드 (WSCD) 등과 같은 카르보디이미드 축합제; 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄 클로라이드-n-수화물 (DMT-MM) 등과 같은 트리아진 축합제; 1,1-카르보닐디이미다졸 (CDI) 등과 같은 카보네이트 축합제; 디페닐포스포릴 아지드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 요오다이드 (무카이야마 (Mukaiyama) 시약); 티오닐 클로라이드; 에틸 클로로포르메이트 등과 같은 저급 알킬 할로포르메이트; O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU); 황산; 또는 이의 조합 등이 언급될 수 있다.

카르보디이미드 축합제를 사용하는 경우, 1-히드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-히드록시숙신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 등과 같은 첨가제가 반응에 추가로 첨가될 수 있다.

[0548] 각 단계에서 커플링 반응을 수행하는 경우, 사용되는 금속 촉매의 예는 팔라듐 (II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II), 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐 (II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 (II) 클로라이드, 팔라듐 (II) 아세테이트 등과 같은 팔라듐 화합물; 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈 (0) 등과 같은 니켈 화합물; 트리스(트리페닐포스핀)로듐 (III) 클로라이드 등과 같은 로듐 화합물; 코발트 화합물; 산화 구리, 요오드화 구리 (I) 등과 같은 구리 화합물; 백금 화합물 등을 포함한다. 염기가 반응에 추가로 첨가될 수 있으며, 이러한 염기의 예는 무기 염기, 염기성 염 등을 포함한다.

[0549] 각 단계에서 티오카르보닐화 반응을 수행하는 경우, 티오카르보닐화제의 대표적인 예는 오황화 이인이다. 오황화 이인 이외에, 2,4-비스(4-메톡시페닐-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술파이드 (로손 (Lowesson) 시약) 등과 같은 1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술파이드 구조를 갖는 시약이 또한 사용될 수 있다.

[0550] 각 단계에서 홀-지글러 (Wohl-Ziegler) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 할로겐화제의 예는 N-요오도숙신이미드, N-브로모숙신이미드 (NBS), N-클로로숙신이미드 (NCS), 브롬, 술푸릴 클로라이드 등을 포함한다. 반응은 열, 빛, 벤조일 퍼옥사이드, 아조비스이소부티로니트릴 등과 같은 라디칼 개시제를 반응에 첨가함으로써 가속화될 수 있다.

[0551] 각 단계에서 히드록시기의 할로겐화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 할로겐화제의 예는 할로겐화 수소산과 무기 산의 산 할라이드, 구체적으로는, 염소화에서는 염산, 티오닐 클로라이드, 옥시염화 인 등, 및 브롬화에서는 48 % 브롬화수소산 등을 포함한다. 또한, 트리페닐포스핀을 사염화 탄소 또는 사브롬화 탄소 등과 반응시켜, 알코올로부터 알킬 할라이드 형태를 수득하는 방법이 또한 사용될 수 있다. 대안적으로, 알코올을 술폰산 에스테르로 전환시키고, 이것을 브롬화 리튬, 염화 리튬 또는 요오드화 나트륨과 반응시키는 것을 포함하는 2-단계 반응에 의해 알킬 할라이드 형태를 합성하는 방법이 또한 사용될 수 있다.

[0552] 각 단계에서 아르부조프 (Arbuzov) 반응을 수행하는 경우, 사용되는 시약의 예는 에틸 브로모아세테이트 등과 같은 알킬 할라이드; 트리에틸포스파이트, 트리(이소프로필)포스파이트 등과 같은 포스파이트를 포함한다.

[0553] 각 단계에서 술폰화 반응을 수행하는 경우, 사용되는 술폰화제의 예는 메탄술포닐 클로라이드, p-톨루엔술포닐 클로라이드, 메탄술폰산 무수물, p-톨루엔술폰산 무수물 등을 포함한다.

[0554] 각 단계에서 가수 분해 반응을 수행하는 경우, 시약의 예는 산 또는 염기를 포함한다. t-부틸 에스테르의 산 가수 분해를 수행하는 경우, 포름산, 트리에틸실란 등이, 부생성물인 tert-부틸 양이온을 환원적으로 포획하기 위해서 첨가될 수 있다.

[0555] 각 단계에서 탈수 반응을 수행하는 경우, 사용되는 탈수제의 예는 황산, 오산화 이인, 옥시염화 인, N,N'-디시클로헥실카르보디이미드, 알루미나, 폴리인산 등을 포함한다.

[0556] 본 명세서에 있어서, 보호기는 알코올 등의 히드록실기 및 페놀성 히드록실기의 보호기, 알데히드의 카르보닐기의 보호기, 케톤의 카르보닐기의 보호기, 카르복실기의 보호기, 티올-보호기, 아미노기의 보호기, 이미다졸, 피롤, 인돌 등과 같은 방향족 헤테로사이클의 보호기 등을 포함한다.

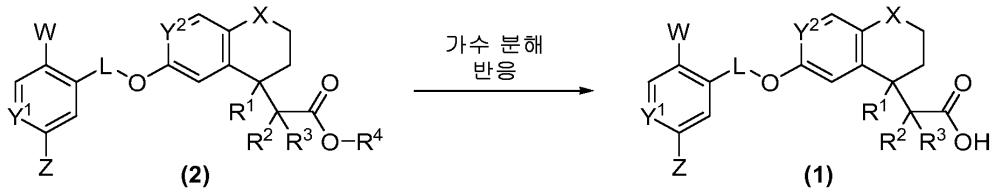
[0557] 여기에서, 하기 반응식에서의 화학식의 X, Y^1, Y^2, Z, W, L, R^1, R^2 및 R^3 은 상기에서 정의한 바와 같다.

[0558] 하기에 나타낸 제조 방법의 임의의 단계에서, 고리 A 상의 치환기는 각각의 제조 방법에서의 자체 공지의 화학반응을 조합함으로써, 원하는 관능기로 전환시킬 수 있다. 고리 A 상의 치환기는 반응에 영향을 미치지 않

는 것이면, 제한되지 않는다. 화학 반응의 예는 산화 반응, 환원 반응, 알킬화 반응, 아실화 반응, 우레아화 반응, 가수 분해 반응, 아미노화 반응, 에스테르화 반응, 커플링 반응, 축합 반응, 탈보호 반응 등을 포함한다. 이들 반응은 자체 공지의 방법에 따라서 수행된다. 이러한 방법의 예는 문헌 [ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd edition, Academic Press (Academic Press Inc.), 1989], 또는 [Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd edition, Wiley-VCH, 1999 등] 에 기재된 방법 등을 포함한다.

[0559] 화합물 (I) 은 화합물 (2) 로부터 반응식 1 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0560] [반응식 1]

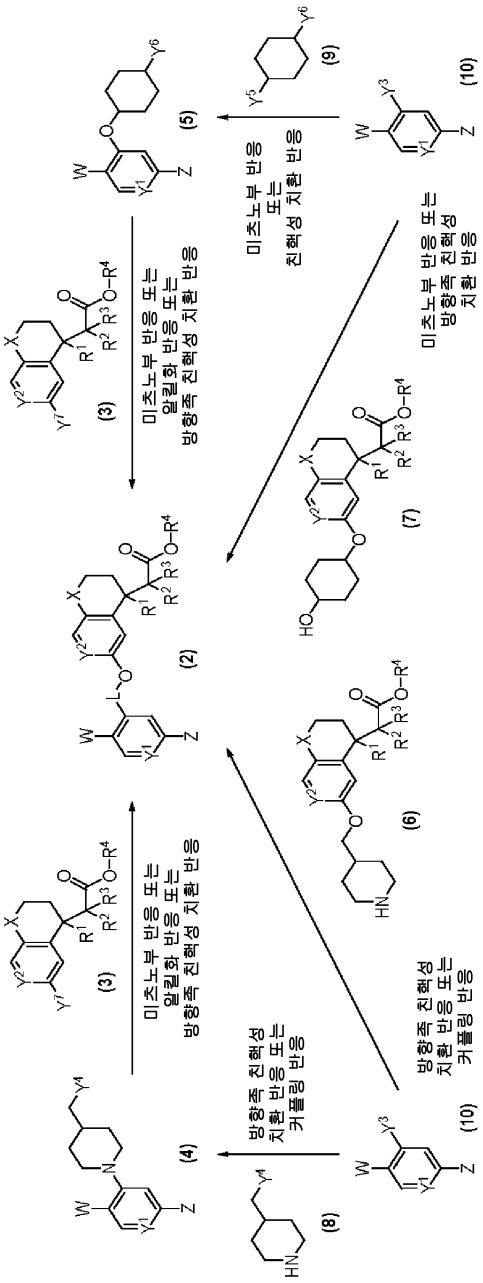
[0561] 

[0562] (식 중, R^4 는 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0563] 본 명세서에 있어서, "임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기" 는, 탄화수소기가 "C_{7-16} 아르알킬기" 인 "임의로 치환되는 탄화수소기" 이다.

[0564] 화합물 (2) 는 화합물 (10) 으로부터 반응식 2 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0565] [반응식 2]



[0566]

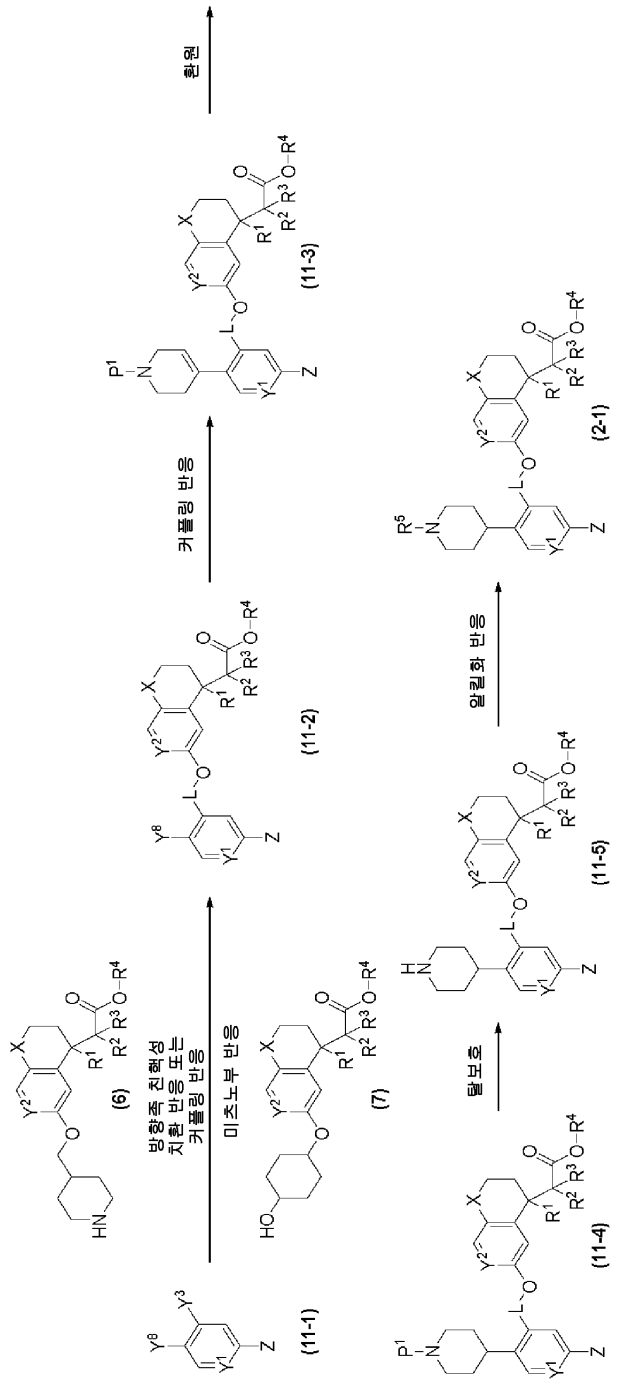
[0567] [식 중, Y^3, Y^4, Y^5 및 Y^6 은 각각 임의로 보호되는 히드록실기 또는 이탈기 (예를 들어, 할로겐 원자 또는 $-OSO_2Me$, $-OSO_2$(4-톨릴), $-OSO_2CF_3$ 등) 이고, Y^7 은 히드록실기 또는 할로겐 원자이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다].

[0568] 본 명세서에 있어서, 임의로 보호되는 히드록실기는, 예를 들어, 상기에서 언급한 히드록시-보호기로 임의로 보호되는 히드록실기이다.

[0569] Y^4 또는 Y^6 이 이탈기인 화합물 (2) 는, 예를 들어, 화합물 (5) 와 화합물 (3) 의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 이 반응은 불활성 용매 중에서 염기의 존재하에 수행된다. 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물, 무기 염기, 염기성 염, 알칼리 금속 알콕시드, 유기 염기, 유기 리튬, 금속 아미드 등을 포함한다.

[0570] 화합물 (2-1) 은 반응식 3 에 나타낸 방법에 의해 화합물 (11-1) 로부터 제조될 수 있다.

[0571] [반응식 3]



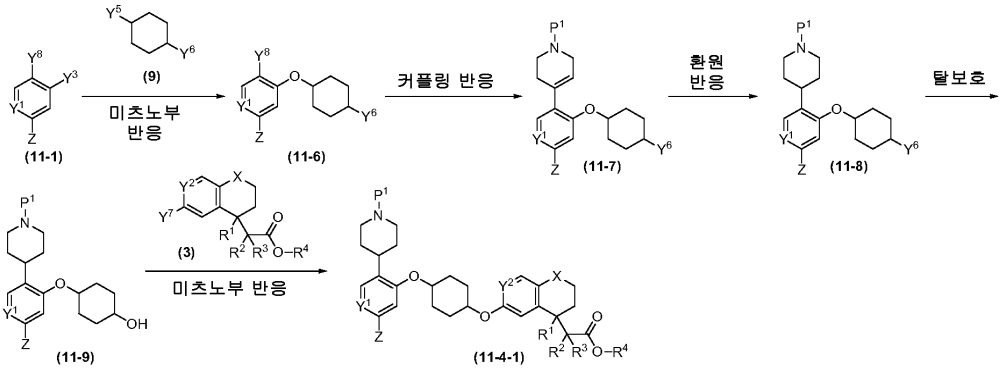
[0572]

[0573] [식 중, Y^8 은 이탈기 (예를 들어, 할로겐 원자 또는 $-OSO_2Me$, $-OSO_2(4\text{-톨릴})$, $-OSO_2CF_3$ 등) 이고, R^5 는 임의로 치환되는 탄화수소기이며, P^1 은 보호기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다].

[0574] 화합물 (2-1) 은 화합물 (11-5) 의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 알킬화 반응은 반응식 2 에 나타낸 방법에 따라서 또는 이에 준하여 수행될 수 있다.

[0575] 화합물 (11-4-1) 은 화합물 (11-1) 로부터 반응식 4 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0576] [반응식 4]

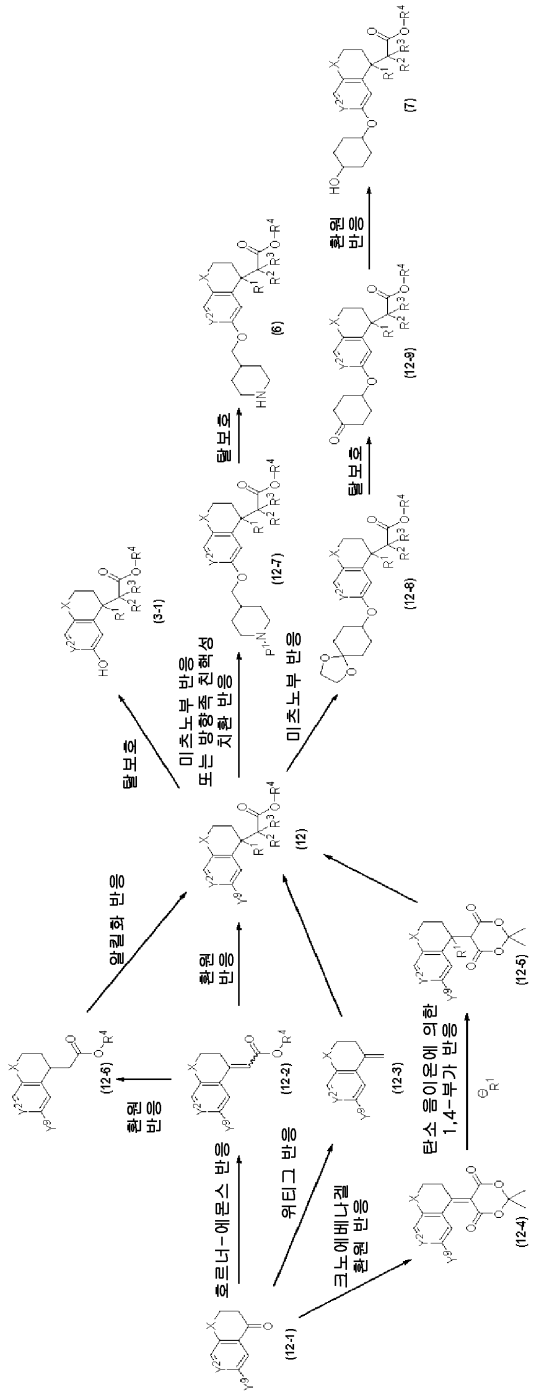


[0577]

[0578] (식 중, 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0579] 화합물 (3-1), 화합물 (6) 및 화합물 (7) 은 화합물 (12-1) 로부터 반응식 5 에 나타낸 방법 또는 이와 유사한 방법 또는 WO 2010/045258 에 예시된 방법 또는 이와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (3-1) 은, Y^7 이 히드록실기인 화합물 (3) 이다.

[0580] [반응식 5]



[0581]

[0582] (식 중, Y^9 는 할로겐 원자, 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환되는 C_{1-6} 알콕시기 또는 임의로 보호되는 히드록실기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

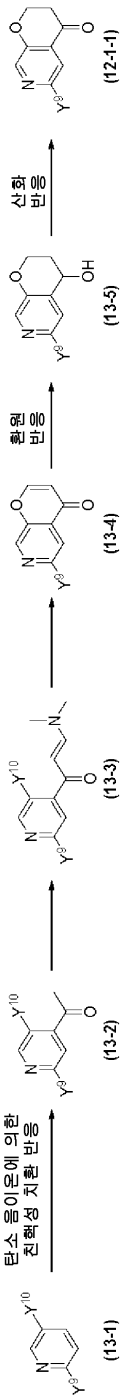
[0583] 화합물 (12) 는 화합물 (12-5) 의 멜드럼 (Meldrum) 산 부분을 에스테르로 전환시킴으로써 제조될 수 있다. 이 반응은 메탄올 또는 에탄올을 DMF 등과 같은 불활성 용매 중에서 반응시킴으로써 수행될 수 있다.

[0584] 화합물 (12) 는 화합물 (12-6) 의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 알킬화 반응은 반응식 2 에 나타낸 방법에 따라서 또는 이에 준하여 수행될 수 있다.

[0585] 화합물 (12) 는 화합물 (12-3) 의 올레핀 부분의 시클로프로판화 반응에 의해 제조될 수 있다. 이 반응은 화합물 (12-3) 과 디아조아세트산 에스테르를 촉매 (예를 들어, 로듐 촉매, 루테늄 촉매, 구리 촉매 등) 의 존재하에서 반응시키는 것을 포함하는 방법에 따라서 수행될 수 있다.

[0586] 화합물 (12-1-1) 은 화합물 (13-1) 로부터 반응식 6 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (12-1-1) 은, Y^2 가 질소 원자이고 X 가 산소 원자인 화합물 (12-1) 이다.

[0587] [반응식 6]



[0588]

[0589] (식 중, Y^{10} 은 임의로 보호되는 히드록실기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

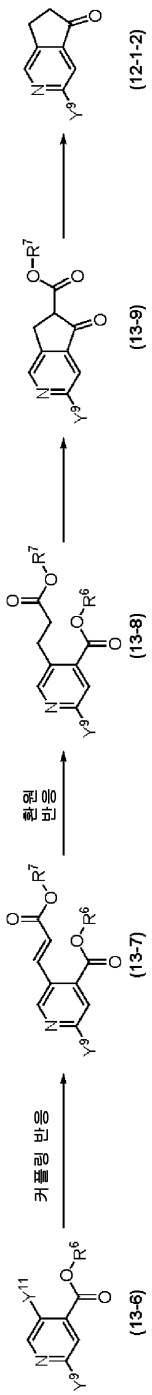
[0590] 화합물 (13-3) 은 화합물 (13-2) 와 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 등의 증탄 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0591] 화합물 (13-4) 는 산을 사용하는 화합물 (13-3) 의 분자내 고리화 반응에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 산으로서는, 염산 등이 언급될 수 있다.

[0592] 화합물 (12-1-2) 는 화합물 (13-6) 으로부터 반응식 7 에 나타낸 방법 또는 이와 유사한 방법 또는 WO

2010/045258 에 예시된 방법 또는 이와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (12-1-2) 는, Y^2 가 질소 원자이고 X 가 결합인 화합물 (12-1) 이다.

[0593] [반응식 7]



[0594]

[0595] (식 중, R^6, R^7 은 각각 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기이고, Y^{11} 은 이탈기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

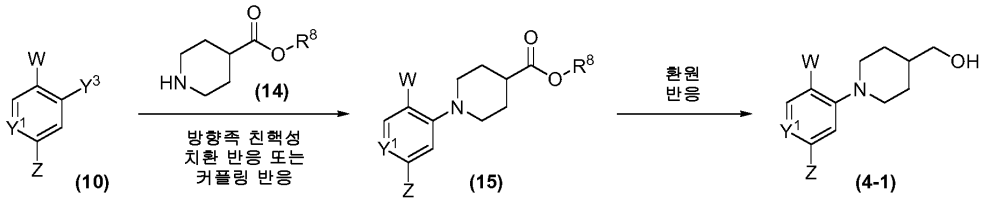
[0596] 화합물 (13-9) 는 염기를 사용하는 화합물 (13-8) 의 분자내 고리화 반응에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 염기는 수소화 나트륨 등을 포함한다.

[0597] 화합물 (12-1-2) 는 DMSO/물 용매 중에서 가열에 의한 화합물 (13-9) 의 탈카르복실화 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0598] 화합물 (4-1) 은 화합물 (10) 으로부터 반응식 8 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (4-1) 은,

Y^4 가 히드록실기인 화합물 (4) 이다.

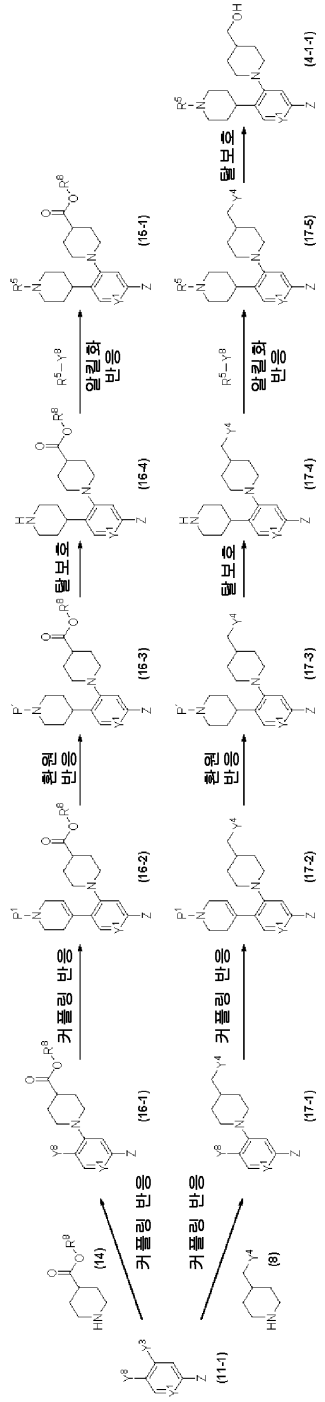
[0599] [반응식 8]

[0600] 

[0601] (식 중, R^8 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0602] 화합물 (15-1) 및 화합물 (4-1-1) 은 화합물 (11-1) 로부터 반응식 9 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0603] [반응식 9]



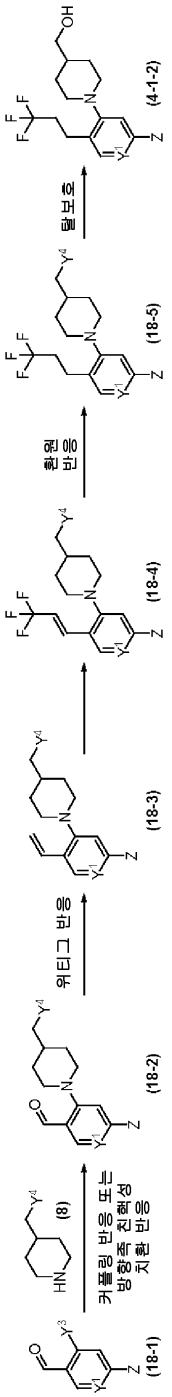
[0604]

[0605] (식 중, 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0606] 화합물 (15-1) 및 화합물 (17-5) 는 화합물 (16-4) 및 화합물 (17-4) 의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 알킬화 반응은 반응식 2 에 나타낸 방법에 따라서 또는 이에 준하여 수행될 수 있다.

[0607] 화합물 (4-1-2) 는 화합물 (18-1) 로부터 반응식 10 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0608] [반응식 10]



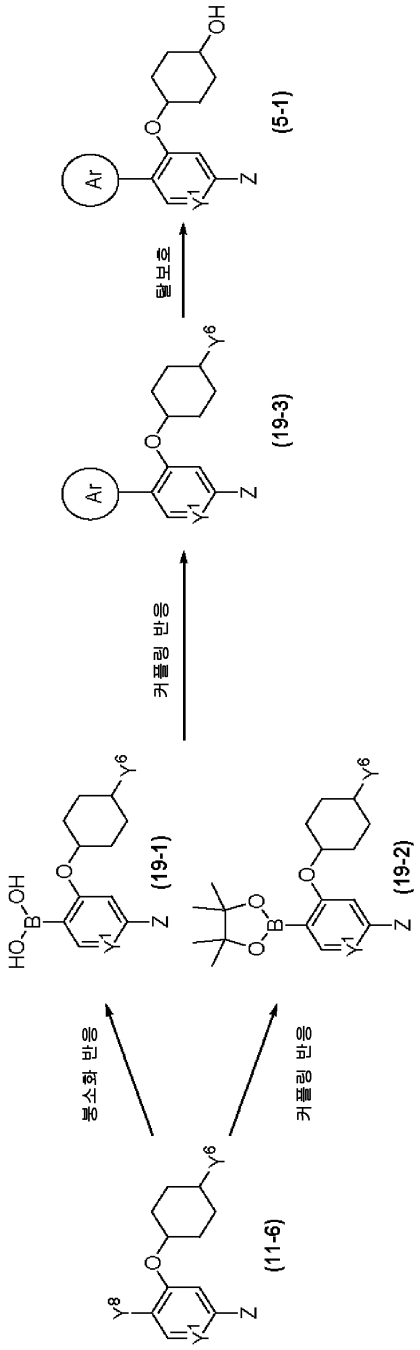
[0609]

[0610] (식 중, 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

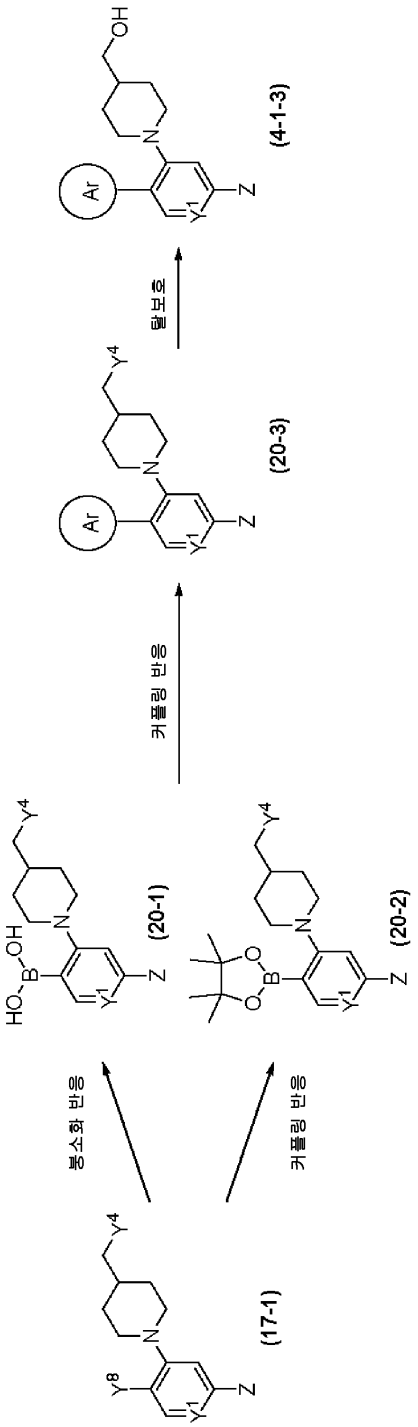
[0611] 화합물 (18-4) 는 화합물 (18-3) 으로부터, 예를 들어, 문헌 [Tetrahedron Letters, 2012, 53, pages 5503-5506] 에 기재된 방법에 의해 또는 이에 준하여 제조될 수 있다. 사용되는 트리플루오로메틸화제로서는, 1-트리플루오로메틸-1,2-벤조요오독솔-3(1H)-온 등이 언급될 수 있다. 촉매로서는, 요오드화 구리 (I), 테트라키스(아세토니트릴)구리 (I) 헥사플루오로포스페이트 등이 언급될 수 있다. 또한, 산이 반응에 첨가될 수 있으며, 이러한 산으로서는, p-톨루엔술폰산 등이 언급될 수 있다.

[0612] 화합물 (5-1) 및 화합물 (4-1-3) 은 화합물 (11-6) 및 화합물 (17-1) 로부터 반응식 11 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물 (5-1) 및 화합물 (4-1-3) 은, W 가 Ar 인 화합물 (5) 및 화합물 (4-1) 이다. 여기에서, Ar 은 임의로 치환되는 헤테로시클릭 기 또는 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기이다.

[0613] [반응식 11]



[0614]



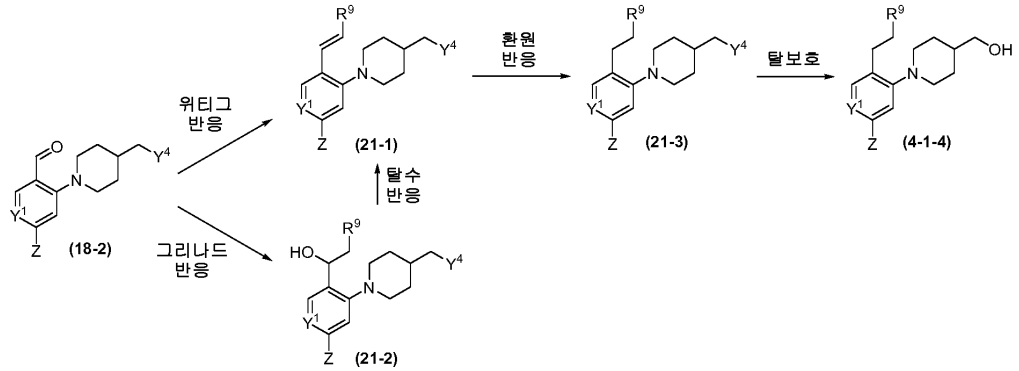
[0615]

[0616] (식 중, 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0617] 화합물 (19-1) 및 화합물 (20-1) 은 화합물 (11-6) 및 화합물 (17-1) 의 붕소화 반응에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 염기로서는, 유기 리튬 등이 언급될 수 있다. 사용되는 붕소화제로서는, 트리메틸 보레이트, 트리이소프로필 보레이트 등이 언급될 수 있다.

[0618] 화합물 (4-1-4) 는 화합물 (18-2) 로부터 반응식 12 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0619] [반응식 12]

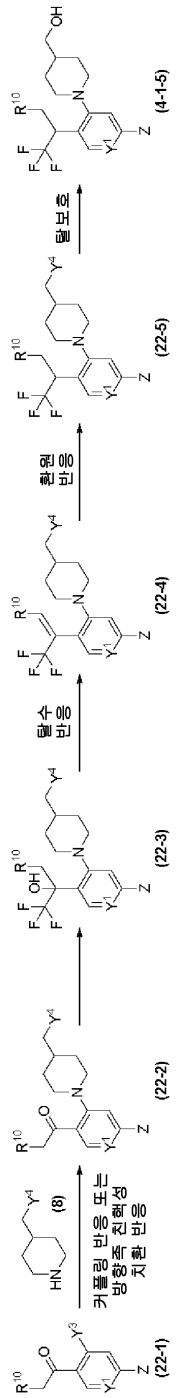
[0620] 

[0621] (식 중, R^9 는 임의로 치환되는 탄화수소기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0622] 화합물 (21-1) 은 화합물 (21-2) 의 탈수 반응에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 탈수제로서는, 메틸 N-(트리에틸암모늄술포닐)카르바메이트 등이 언급될 수 있다.

[0623] 화합물 (4-1-5) 는 화합물 (22-1) 로부터 반응식 13 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0624] [반응식 13]



[0625]

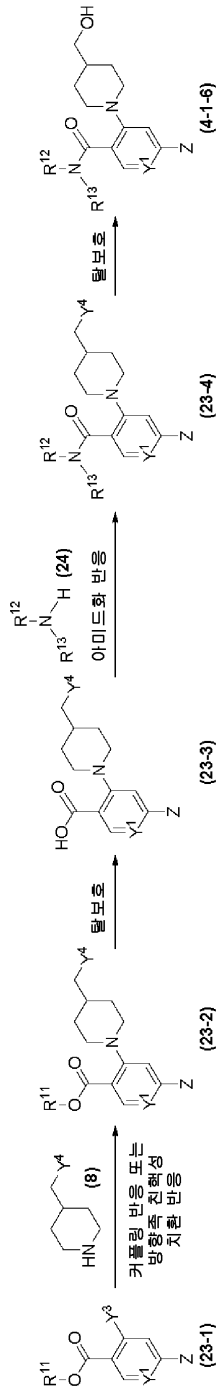
[0626] (식 중, R^{10} 은 수소 원자 또는 임의로 치환되는 탄화수소기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0627] 화합물 (22-3) 은 화합물 (22-2) 및 트리메틸(트리플루오로메틸)실란 및 테트라부틸암모늄 플루오라이드에 의한 트리플루오로메틸기의 부가 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0628] 화합물 (22-4) 는 화합물 (22-3) 의 탈수 반응에 의해 제조될 수 있다. 탈수 반응은 반응식 12 에 나타낸 방법에 의해 또는 이에 준하여 수행될 수 있다.

[0629] 화합물 (4-1-6) 은 화합물 (23-1) 로부터 반응식 14 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0630] [반응식 14]

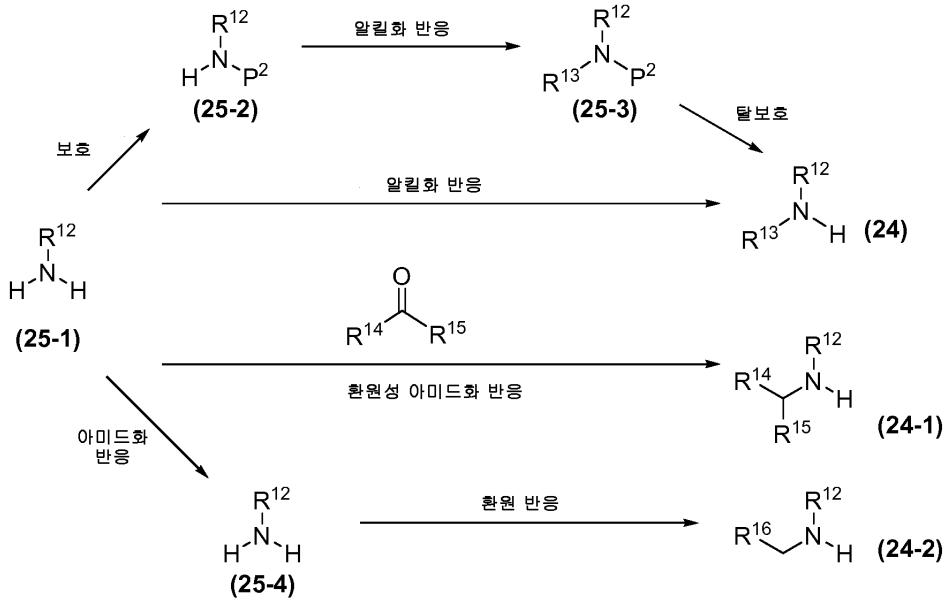


[0631]

[0632] (식 중, R^{11} 은 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기이고, R^{12} 및 R^{13} 은 각각 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0633] 화합물 (24), 화합물 (24-1) 및 화합물 (24-2) 는 화합물 (25-1) 로부터 반응식 15 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0634] [반응식 15]



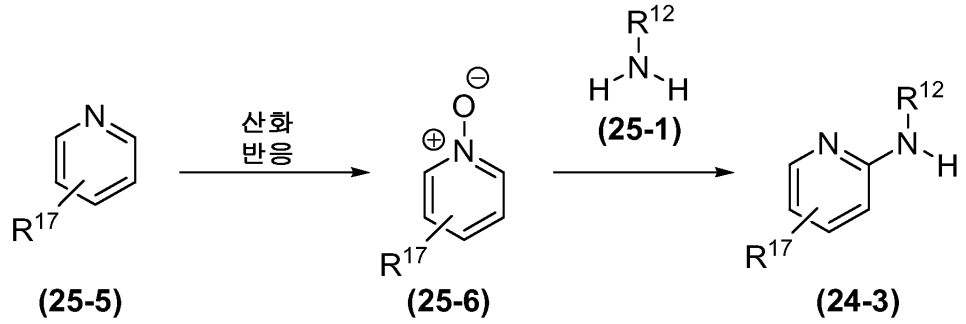
[0635]

[0636] (식 중, P^2 는 보호기이고, R^{14}, R^{15} 및 R^{16} 은 각각 수소 원자, 임의로 치환되는 C_{1-6} 알킬기, 임의로 치환되는 C_{7-16} 아르알킬기 또는 임의로 치환되는 C_{6-14} 아릴기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0637] 화합물 (25-3) 및 화합물 (24) 는 화합물 (25-2) 및 화합물 (25-1) 의 알킬화 반응에 의해 제조될 수 있다. 알킬화 반응은 반응식 2 에 나타낸 방법에 따라서 또는 이에 준하여 수행될 수 있다.

[0638] 화합물 (24-3) 은 화합물 (25-5) 로부터 반응식 16 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0639] [반응식 16]



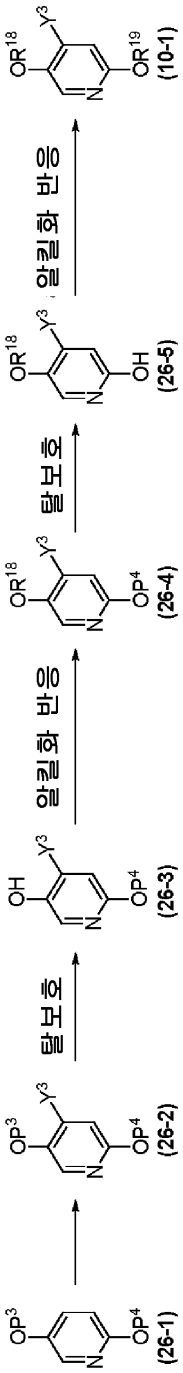
[0640]

[0641] (식 중, R^{17} 은 치환기이고, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0642] 화합물 (24-3) 은 화합물 (25-6) 과 화합물 (25-1) 의 반응에 의해 제조될 수 있다. 반응은 브로모트리스(피롤리디노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 (PyBrop) 로 표시되는 포스페이트 및 염기의 존재하에서 수행된다. 염기의 예는 알칼리 금속 수소화물, 무기 염기, 염기성 염, 알칼리 금속 알콕시드, 유기 염기, 유기 리튬, 금속 아미드 등을 포함한다.

[0643] 화합물 (10-1) 은 화합물 (26-1) 로부터 반응식 17 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0644] [반응식 17]



[0645]

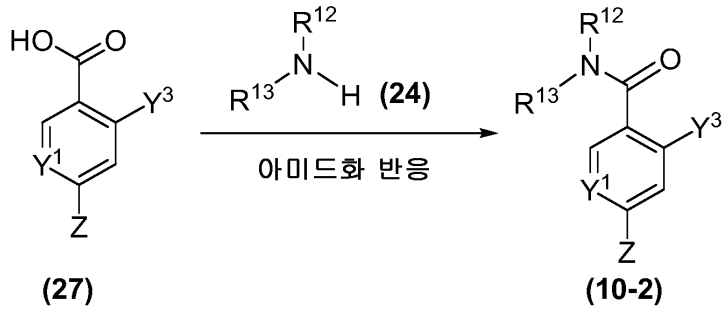
[0646] (식 중, P^3 및 P^4 는 보호기이고, R^{18} 및 R^{19} 는 각각 임의로 치환되는 탄화수소기이며, 다른 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0647] 화합물 (26-2) 는 화합물 (26-1) 의 할로겐화 반응에 의해 제조될 수 있다. 사용되는 염기로서는, 유기 리튬 등이 언급될 수 있으며; 할로겐화제로서는, 요오드, 브롬, N-요오도숙신이미드, N-브로모숙신이미드 (NBS), N-클로로숙신이미드 (NCS), 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄 등이 언급될 수 있다.

[0648] 화합물 (10-1) 은 화합물 (26-5) 의 히드록실기의 알킬화에 의해 제조될 수 있다. 이 반응에 있어서, 알킬 할라이드 등은 톨루엔 등과 같은 불활성 용매 중에서 산화 은 등의 존재하에 반응한다.

[0649] 화합물 (10-2) 는 화합물 (27) 로부터 반응식 18 에 나타낸 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0650] [반응식 18]



[0651]

[0652] (식 중, 기호는 상기에서 정의한 바와 같다).

[0653] 상기에서 언급한 각각의 반응에 있어서, 출발 화합물이 치환기로서 아미노기, 카르복시기, 히드록시기, 카르보닐기 또는 메르캅토기를 갖는 경우, 펩티드 화학 등에서 일반적으로 사용되는 보호기가 이들 기에 도입될 수 있으며, 반응 후에 필요에 따라 보호기를 제거함으로써 목적 화합물이 수득될 수 있다.

[0654] 아미노-보호기의 예는 포르밀기; C_{1-6} 알킬-카르보닐기, C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, 벤조일기, C_{7-10} 아르알킬-카르보닐기 (예를 들어, 벤질카르보닐), C_{7-14} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐), 트리틸기, 프탈로일기, N,N-디메틸아미노메틸렌기, 치환된 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 디메틸페닐실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디에틸실릴), C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 1-알릴) 등을 포함한다. 이들 기는 할로겐 원자, C_{1-6} 알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0655] 카르복실-보호기의 예는 C_{1-6} 알킬기, C_{7-11} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질), 페닐기, 트리틸, 치환된 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 디메틸페닐실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디에틸실릴), C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 1-알릴) 등을 포함한다. 이들 기는 할로겐 원자, C_{1-6} 알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0656] 히드록시-보호기의 예는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기, 트리틸기, C_{7-10} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질), 포르밀기, C_{1-6} 알킬-카르보닐기, 벤조일기, C_{7-10} 아르알킬-카르보닐기 (예를 들어, 벤질카르보닐), 2-테트라히드로피라닐기, 2-테트라히드로푸라닐기, 치환된 실릴기 (예를 들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 디메틸페닐실릴, tert-부틸디메틸실릴, tert-부틸디에틸실릴), C_{2-6} 알케닐기 (예를 들어, 1-알릴) 등을 포함한다. 이들 기는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0657] 카르보닐-보호기의 예는 시클릭 아세탈 (예를 들어, 1,3-디옥산), 비-시클릭 아세탈 (예를 들어, 디-C_{1-6} 알킬아세탈) 등을 포함한다.

[0658] 메르캅토-보호기의 예는 C_{1-6} 알킬기, 페닐기, 트리틸기, C_{7-10} 아르알킬기 (예를 들어, 벤질), C_{1-6} 알킬-카르보닐기, 벤조일기, C_{7-10} 아르알킬-카르보닐기 (예를 들어, 벤질카르보닐), C_{1-6} 알콕시-카르보닐기, C_{6-14} 아릴옥시-카르보닐기 (예를 들어, 페닐옥시카르보닐), C_{7-14} 아르알킬옥시-카르보닐기 (예를 들어, 벤질옥시카르보닐, 9-플루오레닐메톡시카르보닐), 2-테트라히드로피라닐기, C_{1-6} 알킬아미노-카르보닐기 (예를 들어, 메틸아미노카르보닐, 에틸아미노카르보닐) 등을 포함한다. 이들 기는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬기, C_{1-6} 알콕시기 및 니트로기에서 선택되는 1 내지 3 개의 치환기로 임의로 치환된다.

[0659] 상기에서 언급한 보호기는 자체 공지의 방법, 예를 들어, 문헌 [Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) 등] 에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 구체적으로는, 산, 염기, 자외선, 히드라진, 페닐히드라진, 나트륨 N-메틸디티오카르바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 팔라듐 아세테이트, 트리알킬실릴 할라이드 (예를 들어, 트리메틸실릴 요오다이드, 트리메틸실릴 브로마이드) 등을 사용하는 방법, 환원 방법 등이 언급될 수 있다.

[0660] 상기에서 언급한 각각의 제조 방법에 의해 수득되는 화합물 (I) 에 있어서, 분자 내의 관능기는 또한 자체 공지의 화학 반응의 조합에 의해 원하는 관능기로 전환될 수 있다. 화학 반응의 예는 산화 반응, 환원 반응, 알킬화 반응, 아실화 반응, 우레아화 반응, 가수 분해 반응, 아미노화 반응, 에스테르화 반응, 아릴 커플링 반응, 탈보호 반응 등을 포함한다.

[0661] 상기에서 언급한 각각의 제조 방법에 의해 수득되는 화합물 (I) 은 농축, 감압하에서의 농축, 용매 추출, 결정화, 재결정화, 상 전이, 크로마토그래피 등과 같은 공지의 수단에 의해 단리 및 정제될 수 있다. 또한, 상기에서 언급한 각각의 제조 방법에 사용되는 출발 화합물은 상기에서 언급한 방법과 유사한 공지의 수단에 의해 단리 및 정제될 수 있다. 이들 출발 화합물은 반응 혼합물의 형태로, 단리없이 다음 단계의 출발 물질로서 사용될 수 있다.

[0662] 화합물 (I) 이 광학 이성질체, 입체 이성질체, 위치 이성질체 또는 회전 이성질체와 같은 이성질체를 함유하는 경우, 이들 중 어느 하나 및 이의 혼합물은 또한 화합물 (I) 에 포함된다. 예를 들어, 화합물 (I) 이 광학 이성질체를 함유하는 경우, 라세미체로부터 분할된 광학 이성질체는 또한 화합물 (I) 에 포함된다. 이들 각각의 이성질체는 자체 공지의 합성 수단, 분리 수단 (예를 들어, 농축, 용매 추출, 컬럼 크로마토그래피, 재결정화 등), 광학 분할 수단 (예를 들어, 분별 재결정화 방법, 키랄 컬럼 방법, 부분 입체 이성질체 방법) 등에 의해 단일 생성물로서 수득될 수 있다.

[0663] 화합물 (I) 은 결정일 수 있으며, 결정 형태는 단일 결정 또는 결정 형태의 혼합물일 수 있고, 이들은 모두 화합물 (I) 에 포함된다. 결정은 자체 공지의 결정화 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0664] 화합물 (I) 은 약학적으로 허용 가능한 공결정 또는 공결정 염일 수 있다. 여기에서, 공결정 또는 공결정 염은 상이한 물리적 특성 (예를 들어, 구조, 융점, 융해열, 흡습성, 용해성, 안정성 등) 을 각각 가지는, 실온에서 고체인 2 종 이상의 특정한 물질로 이루어진 결정질 물질을 의미한다. 공결정 및 공결정 염은 자체 공지의 공결정화 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0665] 본 명세서에 있어서, 융점은, 예를 들어, 미량 융점 측정기 (Yanako, MP-500D 또는 Buchi, B-545), DSC (시차 주사 열량 분석) 장치 (SEIKO, EXSTAR6000) 등을 사용하여 측정된 것을 의미한다.

[0666] 일반적으로, 융점은 측정 기기, 측정 조건 등에 따라 변한다. 본 명세서에서의 결정은 일반적인 오차 범위 내에 있기만 하면, 본 명세서에 기재된 융점과 상이한 값을 나타낼 수 있다.

[0667] 본 발명의 결정은 물리 화학적 특성 (예를 들어, 융점, 용해성, 안정성) 및 생물학적 특성 (예를 들어, 약물 동태 (흡수, 분포, 대사, 배설), 효능 발현) 이 우수하며, 따라서 의약으로서 매우 유용하다.

[0668] 화합물 (I) 은 용매화물 (예를 들어, 수화물 등) 또는 비-용매화물 (예를 들어, 비-수화물 등) 일 수 있으며, 이들은 모두 화합물 (I) 에 포함된다.

[0669] 동위 원소 (예를 들어, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{18}F, ^{35}S, ^{125}I 등) 등으로 표지된 화합물은 또한 화합물 (I) 에 포함된다.

[0670] 화합물 (I) 은 또한 ^{1}H 가 ^{2}H (D) 로 전환된 중수소 변환체를 포함한다.

[0671] 동위 원소로 표지된 또는 치환된 화합물 (I) 은, 예를 들어, 양전자 방출 단층 촬영 (PET) 에서 사용되는 트레이서 (PET 트레이서) 로서 사용될 수 있으며, 의료 진단 등의 분야에서 유용할 수 있다.

[0672] 화합물 (I) 및 이의 프로드러그 (이하, 이들을 총칭해서 본 발명의 화합물로서 약칭한다) 는 GPR40 수용체 기능 조절 작용, 특히, GPR40 작용제 활성을 가질 수 있다. GPR40 작용제는 췌장 β 세포에서 발현한 GPR40 을 활성화하여 인슐린 분비를 촉진시키며, 장관에서 발현한 GPR40 을 활성화하여 글루카곤-유사 펩티드-1 (글루카곤-유사 펩티드-1; GLP-1) 분비를 촉진시킬 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 혈당 저하 작용, 인슐린 분비 촉진 작용, GLP-1 분비 촉진 작용 및 췌장 β 세포 보호 작용을 가질 수 있다. 본 발명의 화합물의 GLP-1 분비 촉진 작용은, 예를 들어, GLP-1 항체를 함유하는 ELISA 키트를 사용하여 측정할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 글루코오스-의존성 인슐린 분비 자극 폴리펩티드 (GIP) 분비 촉진 작용, 음식 섭취 억제 작용 및 글루카곤 분비 억제 작용을 가질 수 있다.

[0673] 본 발명의 화합물은 낮은 독성 (예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전 독성, 생식 독성, 심독성, 암원성 및 세포 독성) 을 나타내는 것으로 기대할 수 있으며, 포유 동물 (예를 들어, 마우스, 래트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소, 양, 원숭이, 인간) 에게 그대로, 또는 이것을 약리학적으로 허용 가능한 담체 등과 혼합하여

약학 조성물로서 안전하게 투여할 수 있다.

[0674] 본 발명의 화합물은 GPR40 수용체가 관여하는 생리 기능의 조절제로서, 또는 GPR40 수용체가 관여하는 병태 또는 질환의 예방 또는 치료제로서 유용할 수 있다.

[0675] 구체적으로는, 본 발명의 화합물은 당뇨병 (예를 들어, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신 당뇨병, 비만형 당뇨병)의 예방 또는 치료제, 인슐린 분비 촉진제, 췌장 β 세포 보호제, GLP-1 분비 촉진제, GIP 분비 촉진제, 내당능 장애 (Impaired Glucose Tolerance, IGT)의 예방 또는 치료제 및 내당능 장애의 당뇨병으로의 이행 억제제로서 유용할 수 있다.

[0676] 특히, 본 발명의 화합물은, 이의 GPR40 작용제 활성에 기초하여, 혈당치-의존성 인슐린 분비 촉진제로서 유용할 수 있다. 즉, 본 발명의 화합물은 술포닐우레아와는 달리, 저혈당을 일으키지 않는 인슐린 분비 촉진제로서 유용할 수 있다.

[0677] 또한, 본 발명의 화합물은 비만증, 고지혈증 (예를 들어, 고 트리글리세리드 혈증, 고 콜레스테롤 혈증, 고 LDL-콜레스테롤 혈증, 저 HDL-콜레스테롤 혈증, 식후 고지혈증), 고혈압증, 심부전, 당뇨병성 합병증 [예를 들어, 신경 장해, 신증, 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 심근증, 백내장, 대혈관 장해, 골감소증, 당뇨병성 고삼투압 혼수, 감염증 (예를 들어, 호흡기 감염증, 요로 감염증, 소화기 감염증, 피부 연부 조직 감염증, 하지 감염증), 당뇨병성 괴저, 구강 건조증, 청각 저하, 뇌혈관 장애, 말초 혈행 장애], 대사 증후군 (2005 년에 일본 비만 학회 등에서 보고된 일본인에 대한 진단 기준에 따름, 대사 증후군은, 복부 둘레가 85 ㎝ 이상인 남성 및 복부 둘레가 90 ㎝ 이상인 여성, 및 다음의 3 항목 중 2 항목을 충족하는 것을 나타낸다: 130 ㎜Hg 이상의 수축기 혈압 또는 85 ㎜Hg 이상의 이완기 혈압, 150 ㎎/㎗ 이상의 중성 트리글리세리드 또는 40 ㎎/㎗ 미만의 HDLc, 및 110 ㎎/㎗ 이상의 공복시 혈당치 (정맥 혈장 글루코오스 농도)) 등의 예방 또는 치료제로서 사용될 수 있다.

[0678] 당뇨병의 진단 기준에 대해서는, 1999 년에 일본 당뇨병 학회가 진단 기준을 보고하였다.

[0679] 이 보고에 따르면, 당뇨병은, 126 ㎎/㎗ 이상의 공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도), 200 ㎎/㎗ 이상의 75 g 경구 글루코오스 부하 시험 (75 g OGTT) 2 h 치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도), 및 200 ㎎/㎗ 이상의 비-공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도) 중 임의의 것을 나타내는 상태이다. 상기에서 언급한 당뇨병에 속하지 않는 상태, 및 "110 ㎎/㎗ 미만의 공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도) 또는 140 ㎎/㎗ 미만의 75 g 경구 글루코오스 부하 시험 (75 g OGTT) 2 h 치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도)를 나타내는 상태" (정상 유형)와 상이한 상태를, "경계 유형"이라고 부른다.

[0680] 또한, ADA (미국 당뇨병 학회) 및 WHO 는 당뇨병의 진단 기준을 보고하였다.

[0681] 이들 보고에 따르면, 당뇨병은, 126 ㎎/㎗ 이상의 공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도), 또는 200 ㎎/㎗ 이상의 75 g 경구 글루코오스 부하 시험 2 h 치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도)를 나타내는 상태이다.

[0682] 상기에서 언급한 ADA 및 WHO 에 의한 보고에 따르면, 내당능 장애는, 140 ㎎/㎗ 이상 및 200 ㎎/㎗ 미만의 75 g 경구 글루코오스 부하 시험 2 h 치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도)를 나타내는 상태이다. ADA 의 보고에 따르면, 110 ㎎/㎗ 이상 및 126 ㎎/㎗ 미만의 공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도)를 나타내는 상태를, 공복 혈당 장애 (Impaired Fasting Glucose, IFG)라고 부른다. WHO 의 보고에 따르면, IFG (공복 혈당 장애) 중에서, 110 ㎎/㎗ 이상 및 126 ㎎/㎗ 미만의 공복시 혈당치 (정맥 혈장의 글루코오스 농도)를 나타내는 상태를, 공복 혈당 이상 (Impaired Fasting Glycemia, IFG)이라고 부른다.

[0683] 본 발명의 화합물은 또한 상기에서 언급한 진단 기준에 따라서 결정되는 바와 같은, 당뇨병, 경계 유형, 내당능 장애, IFG (공복 혈당 장애) 및 IFG (공복 혈당 이상)의 예방 또는 치료제로서 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 경계 유형, 내당능 장애, IFG (공복 혈당 장애) 또는 IFG (공복 혈당 이상)에서 당뇨병으로의 진전을 방지할 수 있다.

[0684] 본 발명의 화합물은 또한 술포닐우레아 2 차 무효 당뇨병 치료제로서 유용할 수 있으며, 술포닐우레아 화합물 및 속효성 인슐린 분비 촉진제가 인슐린 분비 효과를 제공하지 못하며, 따라서 충분한 저혈당 효과를 제공하지 못하는 당뇨병 환자에 대해 우수한 인슐린 분비 효과 및 저혈당 효과를 부여할 수 있다.

[0685] 여기에서, 술포닐우레아 화합물로서는, 술포닐우레아 골격을 갖는 화합물 또는 이의 유도체 (예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부졸 등)가 언급될 수 있다.

[0686] 속효성 인슐린 분비 촉진제로서는, 술포닐우레아 골격을 갖지 않지만, 술포닐우레아 화합물과 동일한 방식으로 췌장 β 세포로부터의 인슐린 분비를 촉진시키는 화합물, 예컨대 글리니드 화합물 (예를 들어, 레파글리니드, 세나글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물 등) 등이 언급될 수 있다.

[0687] 본 발명의 화합물은 또한, 예를 들어, 인지 장애, 골다공증, 악액질 (예를 들어, 암성 악액질, 결핵성 악액질, 당뇨병성 악액질, 혈액 질환성 악액질, 내분비 질환성 악액질, 감염증성 악액질 또는 후천성 면역 결핍 증후군에 의한 악액질), 지방간, 다낭성 난소 증후군, 신장 질환 (예를 들어, 당뇨병성 신증, 사구체 신염, 사구체 경화증, 신 증후군, 고혈압성 신경화증, 말기 신장 질환), 근 이영양증, 심근 경색, 협심증, 뇌혈관 장애 (예를 들어, 뇌경색, 뇌졸중), 인슐린 저항성 증후군, 증후군 X, 고 인슐린 혈증, 고 인슐린 혈증에서의 지각 장애, 종양 (예를 들어, 백혈병, 유방암, 전립선암, 피부암), 과민성 장 증후군, 급성 또는 만성 설사, 염증성 질환 (예를 들어, 동맥 경화증 (예를 들어, 죽상 동맥 경화증), 류마티스 관절염, 변형성 척추염, 골관절염, 요통, 통풍, 수술후 또는 외상후 염증, 종창, 신경통, 인후두염, 방광 염증, 간염 (비-알코올성 지방성 간염을 포함), 폐렴, 췌장염, 염증성 대장염, 궤양성 대장염, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD)), 내장 지방 증후군, 발 궤양, 패혈증, 건선 등의 예방 또는 치료제로서 유용할 수 있다.

[0688] 또한, 본 발명의 화합물은 소화성 궤양, 급성 또는 만성 위염, 담도 운동 실조증, 담낭염 등을 수반하는 복통, 구역질, 구토, 상복부 불쾌감 등의 증상의 개선 등에 또한 사용할 수 있다.

[0689] 본 발명의 화합물의 췌장 β 세포 보호 작용에 기초하여, 이것은 췌도 이식시의 예후 개선에 사용할 수 있다.

[0690] 본 발명의 화합물은 또한 내장 지방의 감소, 내장 지방 축적의 억제, 당 대사의 개선, 지질 대사의 개선, 인슐린 감작화, 산화 LDL 생산의 억제, 지단백질 대사의 개선, 관상 동맥 대사의 개선, 심혈관 합병증의 예방 또는 치료, 심부전 합병증의 예방 또는 치료, 잔혈의 감소, 무배란증의 예방 또는 치료, 다모증의 예방 또는 치료, 고 안드로겐 혈증의 예방 또는 치료 등에 유용할 수 있다.

[0691] 본 발명의 화합물은 또한 상기에서 언급한 각종 질환 (예를 들어, 심근 경색 등과 같은 심혈관 이벤트) 의 2 차 예방 및 진전 억제에 사용할 수 있다.

[0692] 본 발명의 화합물을 함유하는 의약은, 약학 제제의 제조 방법으로서 자체 공지의 방법 (예를 들어, 일본 약전에 기재된 방법 등) 에 따라서, 단독으로 또는 약리학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하여, 예를 들어, 정제 (당의정, 필름 코팅정, 설하정, 구강내 붕괴정, 버칼정 등을 포함), 환제, 분말제, 과립제, 캡슐제 (소프트 캡슐제, 마이크로 캡슐제를 포함), 트로키제, 시럽제, 액제, 유제, 현탁제, 방출 제어 제제 (예를 들어, 속방성 제제, 서방성 제제, 서방성 마이크로 캡슐제), 에어로졸제, 필름제 (예를 들어, 구강내 붕괴 필름, 구강 점막 첩부 필름), 주사제 (예를 들어, 피하 주사제, 정맥내 주사제, 근육내 주사제, 복강내 주사제), 점액제, 경피 흡수형 제제, 연고제, 로션제, 첨부제, 좌제 (예를 들어, 항문 좌제, 질 좌제), 펠렛, 경비제, 경폐제 (흡입제), 점안제 등의 형태로, 포유 동물에게 경구적 또는 비경구적 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하, 장기내, 비강내, 피내, 점안, 뇌내, 직장내, 질내, 복강내 및 종양 내부 투여, 종양 부근에의 투여, 및 병소에의 직접 투여) 으로 안전하게 투여할 수 있다.

[0693] 경구 제제의 제조 동안에, 맛의 차단, 장용성 또는 지속성의 목적을 위해, 필요에 따라 코팅이 적용될 수 있다.

[0694] 코팅에 사용되는 코팅 기제의 예는 당의 기제, 수성 필름 코팅 기제, 장용성 필름 코팅 기제 및 서방성 필름 코팅 기제를 포함한다.

[0695] 당의 기제로서는 수크로오스가 사용된다. 또한, 탈크, 침강 탄산 칼슘, 젤라틴, 아라비아 검, 풀룰란, 카나우바 왁스 등에서 선택되는 1 종 이상을 병용할 수 있다.

[0696] 수성 필름 코팅 기제의 예는 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시에틸 셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E [Eudragit E (상품명)], 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 합성 중합체; 및 풀룰란 등과 같은 다당류를 포함한다.

[0697] 장용성 필름 코팅 기제의 예는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 메타크릴산 공중합체 L [Eudragit L (상품명)], 메타크릴산 공중합체 LD [Eudragit L-30D55 (상품명)], 메타크릴산 공중합체 S [Eudragit S (상품명)] 등과 같은 아크릴 중합체; 및 셀락 등과 같은 자연 발생 물질을 포함한다.

[0698] 서방성 필름 코팅 기제의 예는 에틸 셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 중합체; 및 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS [Eudragit RS (상품명)], 에틸 아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트 공중합체 현탁액 [Eudragit NE (상품명)] 등과 같은 아크릴 중합체를 포함한다.

[0699] 상기에서 언급한 코팅 기제는, 이의 2 종 이상을 적절한 비율로 혼합한 후에 사용할 수 있다. 코팅의 경우, 예를 들어, 산화 티탄, 적색 산화 제 2 철 등과 같은 차광제가 사용될 수 있다.

[0700] 약학 제제에서의 본 발명의 화합물의 함량은, 전체 제제에 대해서 약 0.01 내지 약 100 중량% 이다. 본 발명의 화합물의 투여량은 투여 대상, 투여 경로, 질환, 증상 등에 따라 변하지만, 예를 들어, 본 발명의 화합물 (활성 성분으로서) 은 당뇨병 환자 (체중 약 60 kg) 에게 약 0.01 내지 약 30 ㎎/kg 체중/일, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 20 ㎎/kg 체중/일, 보다 바람직하게는 약 1 내지 약 20 ㎎/kg 체중/일의 투여량으로 경구 투여할 수 있으며, 이것은 1 일 1 회 또는 수 회 (예를 들어, 1-3 회) 투여할 수 있다.

[0701] 상기에서 언급한 약리학적으로 허용 가능한 담체로서는, 제제 소재로서 통상적으로 사용되는 다양한 유기 또는 무기 담체 물질이 언급될 수 있다. 예를 들어, 고형 제제에서의 부형제, 윤활제, 결합제 및 붕괴제; 액상 제제에서의 용매, 용해 보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제 및 무통화제 등이 언급될 수 있다. 필요한 경우, 방부제, 항산화제, 착색제, 감미제, 흡착제, 습윤제 등과 같은 통상적인 첨가제가 사용될 수 있다.

[0702] 부형제로서는, 예를 들어, 락토오스, 수크로오스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정질 셀룰로오스, 경질 무수 규산 등이 언급될 수 있다.

[0703] 윤활제로서는, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 콜로이드 실리카 등이 언급될 수 있다.

[0704] 결합제로서는, 예를 들어, 결정질 셀룰로오스, 수크로오스, D-만니톨, 덱스트린, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 사카로오스, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨 등이 언급될 수 있다.

[0705] 붕괴제로서는, 예를 들어, 전분, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸전분 나트륨, L-히드록시프로필셀룰로오스 등이 언급될 수 있다.

[0706] 용매로서는, 예를 들어, 주사용 수, 알코올, 프로필렌 글리콜, 마크로골, 참깨유, 옥수수유, 올리브유 등이 언급될 수 있다.

[0707] 용해 보조제로서는, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산 나트륨, 나트륨 시트레이트 등이 언급될 수 있다.

[0708] 현탁화제로서는, 예를 들어, 스테아릴트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 술페이트, 라우릴 아미노프로피오네이트, 레시틴, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 글리세롤 모노스테아레이트 등과 같은 계면활성제; 폴리(비닐 알코올), 폴리비닐피롤리돈, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 친수성 중합체 등이 언급될 수 있다.

[0709] 등장화제로서는, 예를 들어, 글루코오스, D-소르비톨, 염화 나트륨, 글리세린, D-만니톨 등이 언급될 수 있다.

[0710] 완충제로서는, 예를 들어, 포스페이트, 아세테이트, 카보네이트, 시트레이트 등과 같은 완충제 등이 언급될 수 있다.

[0711] 무통화제로서는, 예를 들어, 벤질 알코올 등이 언급될 수 있다.

[0712] 방부제로서는, 예를 들어, p-히드록시벤조에이트, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페네틸 알코올, 데히드로아세트산, 소르브산 등이 언급될 수 있다.

[0713] 항산화제로서는, 예를 들어, 술파이트, 아스코르브산, a-토코페롤 등이 언급될 수 있다.

[0714] 착색제로서는, 예를 들어, 수용성 식용 타르 색소 (예를 들어, 식용 적색 2 호 및 3 호, 식용 황색 4 호 및 5 호, 식용 청색 1 호 및 2 호 등과 같은 식용 색소), 수불용성 레이크 색소 (예를 들어, 상기에서 언급한 수용성 식용 타르 색소의 알루미늄염 등), 천연 색소 (예를 들어, β-카로틴, 클로로필, 적색 산화 철 등) 등이 언급될 수 있다.

[0715] 감미제로서는, 예를 들어, 사카린 나트륨, 디칼륨 글리시리지네이트, 아스파탐, 스테비아 등이 언급될 수 있다.

[0716] 또한, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물 이외의 약물과 병용할 수 있다.

[0717] 본 발명의 화합물과 병용할 수 있는 약물 (이하, 때때로 병용 약물로 약기한다) 로서는, 예를 들어, 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 항고혈압제, 항비만제, 이뇨제, 화학요법제, 면역요법제, 항염증제, 항혈전제, 골다공증 치료제, 비타민, 항치매제, 발기 부전 개선약, 빈뇨 또는 요실금 치료제, 배뇨 곤란 치료제 등이 언급될 수 있다. 구체적으로는, 하기의 약제가 언급될 수 있다.

[0718] 당뇨병 치료제의 예는 인슐린 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장에서 추출한 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 인슐린 제제; 아연 인슐린; 프로타민 아연 인슐린; 인슐린의 단편 또는 유도체 (예를 들어, INS-1), 경구 인슐린 제제), 인슐린 저항성 개선제 (예를 들어, 피오글리타존 또는 이의 염 (바람직하게는 하이드로클로라이드), 로시글리타존 또는 이의 염 (바람직하게는 말레에이트), 메타글리다센, AMG-131, 발라글리타존, MBX-2044, 리보글리타존, 알레글리타자르, 키글리타자르, 로베글리타존, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 및 WO 2008/099794 에 기재된 화합물), α-글루코시다아제 저해제 (예를 들어, 보글리보스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 부포르민 또는 이의 염 (예를 들어, 하이드로클로라이드, 푸마레이트, 숙시네이트)), 인슐린 분비 촉진제 [술포닐우레아 (예를 들어, 톨부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, 글리피지드, 글리부졸), 레파글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물], 디펩티딜-펩티다아제 IV 저해제 (예를 들어, 알로글립틴 또는 이의 염 (바람직하게는 벤조에이트), 빌다글립틴, 시타글립틴, 삭사글립틴, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 트렐라글립틴 또는 이의 염 (바람직하게는 숙시네이트)), β3 작용제 (예를 들어, N-5984), GPR40 작용제 (예를 들어, 파시글리팜 또는 이의 수화물 (바람직하게는 0.5 수화물), WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 및 WO 2008/001931 에 기재된 화합물), GLP-1 수용체 작용제 (예를 들어, GLP-1, GLP-1 MR 제, 리라글루티드, 엑세나티드, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH_2, CJC-1131, 알비글루티드), 아밀린 작용제 (예를 들어, 프람린티드), 포스포티로신 포스파타아제 저해제 (예를 들어, 나트륨 바나데이트), 글루코네오제네시스 저해제 (예를 들어, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 글루코오스-6-포스파타아제 저해제, 글루카곤 길항제, FBPase 저해제), SGLT2 (나트륨-글루코오스 공수송체 2) 저해제 (예를 들어, 데파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 토포글리플로진, PF-04971729, TS-071), SGLT1 저해제, 11β-히드록시스테로이드 탈수소 효소 저해제 (예를 들어, BVT-3498, INCB-13739), 아디포넥틴 또는 이의 작용제, IKK 저해제 (예를 들어, AS-2868), 렙틴 저항성 개선약, 소마토스타틴 수용체 작용제, 글루코키나아제 활성화제 (예를 들어, 피라글리아틴, AZD1656, AZD6370, TTP-355, WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 및 WO 2008/156757 에 기재된 화합물), GIP (글루코오스-의존성 인슐린 분비 자극펩티드), GPR119 작용제 (예를 들어, PSN821, MBX-2982, APD597), FGF21, FGF 유사체 등을 포함한다.

[0719] 당뇨병성 합병증 치료제의 예는 알도오스 환원 효소 저해제 (예를 들어, 톨레스타트, 에팔레스타트, 조폴레스타트, 피다레스타트, CT-112, 라니레스타트 (AS-3201), 리도레스타트), 신경 영양 인자 및 이의 증가약 (예를 들어, NGF, NT-3, BDNF, WO 01/14372 에 기재된 뉴로트로핀 생산-분비 촉진제 (예를 들어, 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-[3-(2-메틸페녹시)프로필]옥사졸), WO 2004/039365 에 기재된 화합물), PKC 저해제 (예를 들어, 루복시스타우린 메실레이트), AGE 저해제 (예를 들어, ALT-946, N-페나실티아졸륨 브로마이드 (ALT-766), EXO-226, 피리도린, 피리독사민), GABA 수용체 작용제 (예를 들어, 가바펜틴, 프레가발린), 세로토닌·노르아드레날린 재흡수 저해제 (예를 들어, 둘록세틴), 나트륨 채널 저해제 (예를 들어, 라코사미드), 활성 산소 소거제 (예를 들어, 티옥트산), 뇌 혈관 확장제 (예를 들어, 티아푸리드, 멕실레틴), 소마토스타틴 수용체 작용제 (BIM23190), 아포프토시스 신호 조절 키나아제-1 (ASK-1) 저해제 등을 포함한다.

[0720] 고지혈증 치료제의 예는 HMG-CoA 환원 효소 저해제 (예를 들어, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로수바스타틴, 피타바스타틴 또는 이의 염 (예를 들어, 나트륨염, 칼슘염)), 스쿠알렌 합성 효소 저해제 (예를 들어, WO 97/10224 에 기재된 화합물, 예를 들어, N-[[(3R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라히드로-4,1-벤족사제핀-3-일]아세틸]피페리딘-4-아세트산), 피브레이트 화합물 (예를 들어, 베자피브레이트, 클로피브레이트, 심피브레이트, 클리노피브레이트), 음이온 교환 수지 (예를 들어, 콜레스티라민), 프로부콜, 니코틴산 약물 (예를 들어, 니코몰, 니세리트롤, 니아스판), 에틸 이코사펜테이트, 피토스테롤 (예를 들어, 소이스테롤, 감마 오리자놀), 콜레스테롤 흡수 저해제 (예를 들어, 제티아), CETP 저해제 (예를 들어, 달세트라핍, 아나세트라핍), ω-3 지방산 제제 (예를 들

어, ω-3-산 에틸 에스테르 90) 등을 포함한다.

[0721] 항고혈압제의 예는 안지오텐신 전환 효소 저해제 (예를 들어, 카프토프릴, 에날라프릴, 델라프릴 등), 안지오텐신 II 길항제 (예를 들어, 칸데사르탄 실렉세틸, 칸데사르탄, 로사르탄, 로사르탄 칼륨, 에프로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄, 올메사르탄, 올메사르탄 메독소밀, 아질사르탄, 아질사르탄 메독소밀 등), 칼슘 길항제 (예를 들어, 마니디핀, 니페디핀, 암로디핀, 에포니디핀, 니카르디핀, 실니디핀 등), β 차단제 (예를 들어, 메토프롤롤, 아테놀롤, 프로프라놀롤, 카르베딜롤, 핀돌롤 등), 클로니딘 등을 포함한다.

[0722] 항비만제의 예는 모노아민 흡수 저해제 (예를 들어, 펜테르민, 시부트라민, 마진돌, 플루옥세틴, 테소펜신), 세로토닌 2C 수용체 작용제 (예를 들어, 로르카세린), 세로토닌 6 수용체 길항제, 히스타민 H3 수용체 조절제, GABA 조절제 (예를 들어, 토피라메이트), 뉴로펩티드 Y 길항제 (예를 들어, 벨네페리트), 칸나비노이드 수용체 길항제 (예를 들어, 리모나반트, 타라나반트), 그렐린 길항제, 그렐린 수용체 길항제, 그렐린 아실화 효소 저해제, 오피오이드 수용체 길항제 (예를 들어, GSK-1521498), 오렉신 수용체 길항제, 멜라노코르틴 4 수용체 작용제, 11β-히드록시스테로이드 탈수소 효소 저해제 (예를 들어, AZD-4017), 췌장 리파아제 저해제 (예를 들어, 오를리스타트, 세틸리스타트), β3 작용제 (예를 들어, N-5984), 디아실글리세롤 아실트랜스퍼라아제 1 (DGAT1) 저해제, 아세틸CoA 카르복실라아제 (ACC) 저해제, 스테아로일-CoA 탈포화 효소 저해제, 마이크로솜 트리글리세리드 전송 단백질 저해제 (예를 들어, R-256918), Na-글루코오스 공수송체 저해제 (예를 들어, JNJ-28431754, 레모글리플로진), NFκ 저해제 (예를 들어, HE-3286), PPAR 작용제 (예를 들어, GFT-505, DRF-11605), 포스포티로신 포스파타아제 저해제 (예를 들어, 나트륨 바나데이트, 트로두스케민), GPR119 작용제 (예를 들어, PSN821, MBX-2982, APD597), 글루코키나아제 활성화제 (예를 들어, AZD-1656), 렙틴, 렙틴 유도체 (예를 들어, 메트렐렙틴), CNTF (모양체 신경 영양 인자), BDNF (뇌 유래 신경 영양 인자), 콜레시스토키닌 작용제, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장에서 추출한 동물 GLP-1 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 GLP-1 제제; GLP-1 의 단편 또는 유도체 (예를 들어, 엑세나티드, 리라글루티드)), 아밀린 제제 (예를 들어, 프람린티드, AC-2307), 뉴로펩티드 Y 작용제 (예를 들어, PYY3-36, PYY3-36 의 유도체, 오비넵티드, TM-30339, TM-30335), 옥신토모둘린 제제: FGF21 제제 (예를 들어, 소 또는 돼지의 췌장에서 추출한 동물 FGF21 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 FGF21 제제; FGF21 의 단편 또는 유도체), 섭식 억제제 (예를 들어, P-57) 등을 포함한다.

[0723] 이뇨제의 예는 크산틴 유도체 (예를 들어, 나트륨 살리실레이트 및 테오브로민, 칼슘 살리실레이트 및 테오브로민), 티아지드 제제 (예를 들어, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 하이드로클로로티아지드, 하이드로플루메티아지드, 벤질하이드로클로로티아지드, 펜플루티아지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드), 항알도스테론 제제 (예를 들어, 스피로노락톤, 트리암테렌), 탄산 탈수 효소 저해제 (예를 들어, 아세타졸아미드), 클로로벤젠술폰아미드 제제 (예를 들어, 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드), 아조세미드, 이소소르비드, 에타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드 등을 포함한다.

[0724] 화학요법제의 예는 알킬화제 (예를 들어, 시클로포스파미드, 이포스파미드), 대사 길항제 (예를 들어, 메토트렉세이트, 5-플루오로우라실), 항종양 항생제 (예를 들어, 미토마이신, 아드리아마이신), 식물 유래 항종양약 (예를 들어, 빈크리스틴, 빈데신, 탁솔), 시스플라틴, 카보플라틴, 에토포시드 등을 포함한다. 이들 중에서, 5-플루오로우라실 유도체인 푸르툴론 또는 네오푸르툴론 등이 바람직하다.

[0725] 면역요법제의 예는 미생물 또는 세균 성분 (예를 들어, 무라밀 디펩티드 유도체, 피시바닐), 면역 증강 활성을 갖는 다당류 (예를 들어, 렌티난, 쉬조필란, 크레스틴), 유전 공학 기술에 의해 수득되는 사이토카인 (예를 들어, 인터페론, 인터류킨 (IL)), 콜로니 자극 인자 (예를 들어, 과립구 콜로니 자극 인자, 에리스로포이에틴) 등을 포함하며, IL-1, IL-2, IL-12 등과 같은 인터류킨이 바람직하다.

[0726] 항염증제의 예는 아스피린, 아세트아미노펜, 인도메타신 등과 같은 비-스테로이드성 항염증제를 포함한다.

[0727] 항혈전제의 예는 헤파린 (예를 들어, 헤파린 나트륨, 헤파린 칼슘, 에녹사파린 나트륨, 달테파린 나트륨), 와파린 (예를 들어, 와파린 칼륨), 항트롬빈 약물 (예를 들어, 아르가트로반, 다비가트란)), FXa 저해제 (예를 들어, 리바록사반, 아픽사반, 에독사반, YM150, WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 및 WO 2005/113504 에 기재된 화합물), 혈전 용해제 (예를 들어, 우로키나제, 티소키나제, 알테플라제, 나테플라제, 몬테플라제, 파미테플라제), 혈소판 응집 저해제 (예를 들어, 티클로피딘 하이드로클로라이드, 클로피도그렐, 프라수그렐, E5555, SHC530348, 실로스타졸, 에틸 이코사펜테이트, 베라프로스트 나트륨, 사르포그렐레이트 하이드로클로라이드) 등을 포함한다.

[0728] 골다공증 치료제의 예는 알파칼시돌, 칼시트리올, 엘카토닌, 칼시토닌 살몬, 에스트리올, 이프리플라본, 파미드로네이트 디나트륨, 알렌드로네이트 나트륨 수화물, 인카드로네이트 디나트륨, 리세드로네이트 디나트륨 등을 포함한다.

[0729] 비타민의 예는 비타민 B_1, 비타민 B_{12} 등을 포함한다.

[0730] 항치매약의 예는 타크린, 도네페질, 리바스티그민, 갈란타민 등을 포함한다.

[0731] 발기 부전 개선약의 예는 아포모르핀, 실데나필 시트레이트 등을 포함한다.

[0732] 빈뇨 또는 요실금 치료제의 예는 플라복세이트 하이드로클로라이드, 옥시부티닌 하이드로클로라이드, 프로피베린 하이드로클로라이드 등을 포함한다.

[0733] 배뇨 곤란 치료제의 예는 아세틸콜린 에스테라아제 저해제 (예를 들어, 디스티그민) 등을 포함한다.

[0734] 또한, 동물 모델 및 임상 상황에서 확립된 악액질-개선 작용을 갖는 약물, 예컨대 시클로옥시게나아제 저해제 (예를 들어, 인도메타신), 프로게스테론 유도체 (예를 들어, 메게스트롤 아세테이트), 글루코스테로이드 (예를 들어, 덱사메타손), 메토클로프라미드 약제, 테트라히드로칸나비놀 약제, 지방 대사 개선제 (예를 들어, 에이코사펜탄산), 성장 호르몬, IGF-1, 또는 TNF-α, LIF, IL-6, 온코스타틴 M 과 같은 악액질-유도 인자에 대한 항체 등을 본 발명의 화합물과 병용할 수 있다.

[0735] 또한, 글리코실화 저해제 (예를 들어, ALT-711), 신경 재생 촉진약 (예를 들어, Y-128, VX853, 프로삽티드), 항우울제 (예를 들어, 데시프라민, 아미트립틸린, 이미프라민), 항간질제 (예를 들어, 라모트리진, 트릴렙탈, 케프라, 조네그란, 프레가발린, 하르코세리드, 카르바마제핀), 항부정맥제 (예를 들어, 멕실레틴), 아세틸콜린 수용체 리간드 (예를 들어, ABT-594), 엔도텔린 수용체 길항제 (예를 들어, ABT-627), 모노아민 흡수 저해제 (예를 들어, 트라마돌), 마약성 진통제 (예를 들어, 모르핀), GABA 수용체 작용제 (예를 들어, 가바펜틴, 가바펜틴 MR 제), α_2 수용체 작용제 (예를 들어, 클로니딘), 국소 진통제 (예를 들어, 캅사이신), 항불안약 (예를 들어, 벤조티아제핀), 포스포디에스테라아제 저해제 (예를 들어, 실데나필), 도파민 수용체 작용제 (예를 들어, 아포모르핀), 미다졸람, 케토코나졸 등은 또한 본 발명의 화합물과 병용할 수 있다.

[0736] 병용 약물은 바람직하게는 인슐린 제제, 인슐린 저항성 개선제 (바람직하게는 피오글리타존 또는 이의 하이드로클로라이드), α-글루코시다아제 저해제 (바람직하게는 보글리보스), 비구아니드 (바람직하게는 메트포르민 또는 이의 하이드로클로라이드), 술포닐우레아 (바람직하게는 글리벤클라미드, 글리메피리드), 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물, 나테글리니드, 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제 (바람직하게는 알로글립틴 또는 이의 벤조에이트, 트렐라글립틴 또는 이의 숙시네이트), SGLT2 저해제, GLP-1 수용체 작용제 등이다. 음식 섭취 억제 작용을 증강시키기 위해서는, 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제 (바람직하게는 알로글립틴 또는 이의 염) 와의 병용이 보다 바람직하다. 상기에서 언급한 병용 약물의 2 종 이상은 적절한 비율로 병용할 수 있다.

[0737] 본 발명의 화합물을 병용 약물과 병용하는 경우, 이의 양은 이의 반대 효과를 고려하여 안전한 범위 내에서 증가 또는 감소할 수 있다. 특히, 인슐린 저항성 개선제, 디펩티딜 펩티다아제 IV 저해제, α-글루코시다아제 저해제, 비구아니드, 인슐린 분비 촉진제, SGLT2 저해제 및 GLP-1 수용체 작용제의 투여량은 일반적인 투여량으로부터 감소할 수 있다. 그러므로, 이들 약제에 의해 야기되는 반대 효과가 안전하게 방지될 수 있다. 또한, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제 및 항고혈압제의 투여량은 감소할 수 있으며, 그 결과, 이들 약제에 의해 야기되는 반대 효과가 효과적으로 방지될 수 있다.

[0738] 본 발명의 화합물을 병용 약물과 조합함으로써,

[0739] (1) 본 발명의 화합물 또는 병용 약물의 단독 투여에 비해서, 본 발명의 화합물 또는 병용 약물의 투여량의 감소가 가능하다,

[0740] (2) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 오랜 치료 기간의 설정이 가능하다,

[0741] (3) 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 병용 약물을 선택함으로써, 지속적인 치료 효과의 설계가 가능하다,

[0742] (4) 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 병용에 의해, 상승 효과의 제공이 가능하다,

[0743] 등과 같은 우수한 효과가 달성될 수 있다.

[0744] 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 병용하는 경우, 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 투여 시간은 제한되지 않으며, 본 발명의 화합물 및 병용 약물은 투여 대상에게 동시에 투여할 수 있거나, 또는 시간차를 두고 투여할 수 있다. 병용 약물의 투여량은 임상적으로 사용되는 투여량에 따라서 결정될 수 있으며, 투여 대상, 투여 경로, 질환, 조합 등에 따라 적절히 선택될 수 있다.

[0745] 본 발명의 화합물 및 병용 약물의 투여 방식으로서는, 하기의 방법이 언급될 수 있다: (1) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 동시에 제제화하여, 투여되는 단일 제제를 수득한다. (2) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 별도로 제제화하여, 동일한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2 종의 제제를 수득한다. (3) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 별도로 제제화하여, 동일한 투여 경로에 의해 시간차를 두고 투여되는 2 종의 제제를 수득한다. (4) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 별도로 제제화하여, 상이한 투여 경로에 의해 동시에 투여되는 2 종의 제제를 수득한다. (5) 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 별도로 제제화하여, 상이한 투여 경로에 의해 시간차를 두고 투여되는 2 종의 제제를 수득한다 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 병용 약물을 이 순서로, 또는 역순으로 투여한다) 등.

[0746] [실시예]

[0747] 이하에서, 실시예, 실험예 및 제제예를 들어 본 발명을 상세하게 설명한다. 그러나, 실시예는 본 발명을 제한하지 않으며, 본 발명은 본 발명의 범위 내에서 변화될 수 있다.

[0748] 하기 실시예에서의 "실온" 은 일반적으로 약 10 ℃ 내지 약 35 ℃ 이다. 혼합 용매에 대한 비율은 달리 명시하지 않는 한, 부피 혼합비를 의미하고, % 는 달리 명시하지 않는 한, wt% 를 의미한다.

[0749] 실시예의 컬럼 크로마토그래피에서의 용출은 달리 명시하지 않는 한, TLC (박층 크로마토그래피) 에 의한 관찰하에서 수행하였다. TLC 에 의한 관찰에서는, Merck 제의 60 F_{254} 를 TLC 플레이트로서 사용하였으며, 컬럼 크로마토그래피에서 용출 용매로서 사용한 용매를 용출액으로서 사용하였다. 검출에는, UV 검출기를 채용하였다. 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 있어서, NH 의 표시는 아미노프로필실란-결합 실리카 겔의 사용을 의미하며, Diol 의 표시는 3-(2,3-디히드록시프로폭시)프로필실란-결합 실리카 겔의 사용을 의미한다. 분취 HPLC (고속 액체 크로마토그래피) 에 있어서, C18 의 표시는 옥타데실-결합 실리카 겔의 사용을 의미한다. 용출 용매의 비율은 달리 명시하지 않는 한, 부피 혼합비이다.

[0750] ^{1}H NMR 의 분석에는, ACD/SpecManager (상품명) 소프트웨어 등을 사용하였다. 히드록시기, 아미노기 등의 프로톤에 대한 매우 제한된 피크는 기재하지 않을 수 있다.

[0751] MS 는 LC/MS 로 측정하였다. 이온화 방법으로서는, ESI 방법 또는 APCI 방법을 사용하였다. 데이터는 실측치를 나타낸다. 일반적으로, 분자 이온 피크가 관측되지만, 때때로 단편 이온으로서 관측될 수 있다. 염의 경우에는, 일반적으로 유리 형태의 분자 이온 피크 또는 단편 이온 피크가 관측된다.

[0752] 선광도 ($[\alpha]_D$) 에서의 샘플 농도 (c) 의 단위는 g/100 mL 이다.

[0753] 원소 분석값 (Anal.) 은 계산치 (Calcd) 및 실측치 (Found) 로 나타낸다.

[0754] 실시예의 분말 X-선 회절에서의 피크는 방사선 원으로서 Cu Kα 방사선을 사용하여, 실온에서 Ultima IV (Rigaku Corporation, Japan) 로 측정한 피크를 의미한다. 측정 조건은 다음과 같았다.

[0755] 전기 압력/전류: 40 kV/50 mA

[0756] 스캔 속도: 6°/min

[0757] 2Θ 의 스캔 범위: 2-35°

[0758] 실시예에서의 분말 X-선 회절에 의한 결정화도는 허만 (Hermans) 방법으로 계산하였다.

[0759] 실시예에서는, 하기의 약어가 사용된다.

[0760] mp: 융점

[0761] MS: 질량 스펙트럼

[0762] M: mol 농도

[0763] N: 노르말 농도

[0764] $CDCl_3$: 중수소화 클로로포름

[0765] DMSO-d_6: 중수소화 디메틸 술폭시드

[0766] ^1H NMR: 프로톤 핵 자기 공명

[0767] LC/MS: 액체 크로마토그래피 질량 분석계

[0768] ESI: 전기 분무 이온화

[0769] APCI: 대기압 화학 이온화

[0770] SFC: 초임계 유체 크로마토그래피

[0771] TFA: 트리플루오로아세트산

[0772] IPE: 디이소프로필 에테르

[0773] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민

[0774] DMF: N,N-디메틸포름아미드

[0775] THF: 테트라히드로푸란

[0776] DME: 1,2-디메톡시에탄

[0777] MeOH: 메탄올

[0778] EtOH: 에탄올

[0779] DMSO: 디메틸 술폭시드

[0780] NMP: 1-메틸피롤리딘-2-온

[0781] TEA: 트리에틸아민

[0782] Et_2O: 디에틸 에테르

[0783] BINAP: 1,1'-비나프탈렌-2,2'-디일비스(디페닐포스핀)

[0784] 실시예 1

[0785] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0786] A) 1-(2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘-4-일)에타논

[0787] 2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘 (43.93 g) 및 THF (400 mL) 의 혼합물에, n-부틸리튬 (1.6 N 헥산 용액, 146 mL) 을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하고, N-메톡시-N-메틸아세트아미드 (36.9 g) 를 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 -78 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (30.03 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 288.0.

[0788] B) 1-(2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘-4-일)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온

[0789] 1-(2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘-4-일)에타논 (23.0 g) 및 N,N-디메틸포름아미드 디메틸 아세탈 (130 g) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (25.38 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 343.2.

[0790] C) 6-(벤질옥시)-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온

[0791] 1-(2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘-4-일)-3-(디메틸아미노)프로프-2-엔-1-온 (31.8 g) 및 THF (300 mL)의 혼합물에, 6 N 염산 (155 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하고, 감압하에서 건조시켜, 표제 화합물 (21.18 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 254.0.

[0792] D) 6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-올

[0793] 6-(벤질옥시)-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온 (13.4 g) 및 MeOH (400 mL) 의 혼합물에, 염화 니켈 (II) (6.86 g) 및 나트륨 보로하이드라이드 (6.01 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 염화 암모늄 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (11.0 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 258.1.

[0794] E) 6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온

[0795] 6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-올 (11 g), TEA (19.47 g) 및 DMSO (250 mL) 의 혼합물에, 삼산화 황 - 피리딘 착물 (20.41 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 1 N 염산, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 IPE 로 세정하여, 표제 화합물 (8.21 g) 을 수득하였다. MS: 256.1.

[0796] F) 에틸 (6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일리덴)아세테이트

[0797] 에틸 (디에톡시포스포릴)아세테이트 (17.67 g) 및 THF (150 mL) 의 혼합물에, 수소화 나트륨 (오일 중 60 %, 2.52 g) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온 (8.05 g) 의 THF (50 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 1 N 염산을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (8.46 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 326.1.

[0798] G) 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0799] 에틸 (6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일리덴)아세테이트 (450 mg) 및 MeOH (8 mL) 의 혼합물에, 염화 니켈 (II) (179 mg) 및 나트륨 보로하이드라이드 (157 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 나트륨 보로하이드라이드 (157 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 15 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 염화 암모늄 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (340 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 328.1.

[0800] H) 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0801] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.5028 g) 및 TFA (3 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 6 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물에 IPE 를 첨가하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, IPE 로 세정하여, 표제 화합물 (0.2812 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 238.0.

[0802] I) 2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-4-메톡시벤즈알데히드

[0803] 2-플루오로-4-메톡시벤즈알데히드 (5 g), 피페리딘-4-일메탄올 (4.48 g), 탄산 칼륨 (8.97 g) 및 DMSO (50 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 120 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥

산) 로 정제하여, 표제 화합물 (7.55 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)

δ1.37 (2H, q, J = 11.8 Hz), 1.45-1.59 (1H, m), 1.77 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.81 (2H, t, J = 11.8 Hz), 3.26 (2H, d, J = 11.4 Hz), 3.31-3.37 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.45-4.53 (1H, m), 6.61 (1H, s), 6.67 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.99 (1H, s).

[0804]

[0805] J) 4-메톡시-2-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)벤즈알데히드

[0806] 2-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)-4-메톡시벤즈알데히드 (4.99 g), DIPEA (10.35 g) 및 THF (50 mL) 의 혼합물에, 클로로메틸 메틸 에테르 (4.83 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 5 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.2491 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 294.2.

[0807] K) 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-비닐페닐)피페리딘

[0808] 메틸(트리페닐)포스포늄 요오다이드 (4.76 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 칼륨 tert-부톡시드 (1.101 g) 를 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, THF 중의 4-메톡시-2-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)벤즈알데히드 (1.1515 g) 의 용액을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 염화 암모늄 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.0777 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 292.2.

[0809] L) 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-((1E)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)피페리딘

[0810] 1-트리플루오로메틸-1,2-벤조요오독솔-3(1H)-온 (1.266 g) 및 테트라키스(아세토니트릴)구리 (I) 헥사플루오로포스페이트 (0.249 g) 의 혼합물에, 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-비닐페닐)피페리딘 (0.9731 g) 의 디클로로메탄 (20 mL) 용액을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 탄산 수소 나트륨 수용액에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.3373 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 360.2.

[0811] M) 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘

[0812] 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-((1E)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-엔-1-일)페닐)피페리딘 (0.2888 g), 10 % 팔라듐 탄소 (0.05 g) 및 EtOH (7 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 50 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (0.2668 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 362.2.

[0813] N) (1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메탄올

[0814] 4-((메톡시메톡시)메틸)-1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘 (0.1696 g) 및 MeOH (7 mL) 의 혼합물에, 6 N 염산 (1 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 수산화 나트륨 수용액으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.1468 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 318.1.

[0815] O) 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0816] (1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (0.1395 g), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.125 g), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.318 g) 및 톨루엔 (8 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.1622 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 537.4.

[0817] P) (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0818] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.072 g), THF (2 mL) 및 MeOH (2.000 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.0587 g) 을 수득하였다.

[0819] ^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.43-1.59 (2H, m), 1.81-1.98 (4H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.30-2.48 (2H, m), 2.53-2.74 (3H, m), 2.77-2.93 (3H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.30-3.40 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.10-4.25 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.58 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s).

[0820] 실시예 2

[0821] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0822] A) 2-(벤질옥시)-4-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘

[0823] 2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘 (3.0295 g) 및 THF (60 mL) 의 혼합물에, n-부틸리튬 (1.6 M 헥산 용액, 11.58 mL) 을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 1,2-디브로모-1,1,2,2-테트라플루오로에탄 (16.05 g) 을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 티오황산 나트륨 수용액에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.6277 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 324.0.

[0824] B) 6-(벤질옥시)-4-브로모피리딘-3-올

[0825] 2-(벤질옥시)-4-브로모-5-(메톡시메톡시)피리딘 (0.8015 g) 및 THF (12 mL) 의 혼합물에, 6 N 염산 (6 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 6 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.5957 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 280.0.

[0826] C) 2-(벤질옥시)-4-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘

[0827] 6-(벤질옥시)-4-브로모피리딘-3-올 (0.5751 g), 2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필 트리플루오로메탄술포네이트 (1.158 g), 탄산 세슘 (2.007 g) 및 DMF (10 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산

마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.8111 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 412.0.

[0828] D) 4-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-2(1H)-온

[0829] 2-(벤질옥시)-4-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘 (3.1445 g) 및 TFA (30 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.3711 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 322.0.

[0830] E) 4-브로모-2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘

[0831] 4-브로모-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-2(1H)-온 (2.3711 g), 탄산 은 (I) (3.05 g), 메틸 요오다이드 (4.58 mL) 및 톨루엔 (100 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.9217 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 336.0.

[0832] F) 에틸 1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0833] 4-브로모-2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘 (0.9233 g), 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (0.648 g), 2'-(디시클로헥실포스피노)-N,N-디메틸바이페닐-2-아민 (0.216 g), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 (0) (0.126 g), 트리칼륨 포스페이트 (1.750 g) 및 DME (15 mL) 의 혼합물을 130 ℃ 에서 3 hr 동안 마이크로파 조사하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.6721 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 413.1.

[0834] G) (1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[0835] 에틸 1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (0.6721 g) 및 THF (15 mL) 의 혼합물에, 리튬 보로하이드라이드 (0.107 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 포화 염화 암모늄 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.5358 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 371.1.

[0836] H) 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0837] (1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올 (0.1972 g), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.152 g), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.386 g) 및 톨루엔 (10 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.2310 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 590.4.

[0838] I) (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0839] 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.0278 g), THF (1.5 mL) 및 MeOH (1.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (0.6 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.0184 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.40-1.55 (2H, m), 1.81-2.01 (4H, m), 2.13-2.25 (1H, m), 2.52-2.75 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.3, 4.7 Hz), 3.28-3.40 (1H, m), 3.64-3.75 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 4.31-4.43 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.54 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (1H, s).

[0840]

[0841] 실시예 3

[0842] (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산

[0843] A) 에틸 5-(3-부톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2-메톡시이소니코티네이트

[0844] 에틸 5-브로모-2-메톡시이소니코티네이트 (11.73 g), 팔라듐 (II) 아세테이트 (1.012 g), 트리-tert-부틸포스포늄 테트라플루오로보레이트 (3.93 g), 부틸 아실레이트 (28.9 g), DIPEA (17.49 g) 및 NMP (30 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 120 ℃ 에서 15 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (13.3 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 308.1.

[0845] B) 에틸 5-(3-부톡시-3-옥소프로필)-2-메톡시이소니코티네이트

[0846] 에틸 5-(3-부톡시-3-옥소프로프-1-엔-1-일)-2-메톡시이소니코티네이트 (7.54 g), 10 % 팔라듐 탄소 (55 % 물을 함유, 3 g) 및 THF (300 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 15 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (7.08 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 310.1.

[0847] C) 부틸 3-메톡시-5-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-6-카르복실레이트

[0848] 에틸 5-(3-부톡시-3-옥소프로필)-2-메톡시이소니코티네이트 (10.8 g) 및 THF (500 mL) 의 혼합물에, 수소화 나트륨 (오일 중 60 %, 1.676 g) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 20 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 0.5 N 염산 (100 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (7.49 g) 을 수득하였다. 수득된 화합물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0849] D) 3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-온

[0850] 부틸 3-메톡시-5-옥소-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-6-카르복실레이트 (7.76 g), DMSO (180 mL) 및 물 (20 mL) 의 혼합물을 150 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.44 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 164.0.

[0851] E) 에틸 (3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일리덴)아세테이트

[0852] 수소화 나트륨 (오일 중 60 %, 1.405 g) 및 톨루엔 (150 mL) 의 혼합물에, 에틸 (디에톡시포스포릴)아세테이트 (7.87 g) 를 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 30 min 동안 교반하고, 3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-온 (3.82 g) 의 톨루엔 (30 mL) 용액을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 15 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.67 g) 을 E/Z 혼합물로서 수득하였다. 수득된 화합물을 정제없이 다음 단계에서 사용하였다.

[0853] F) 에틸 (3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트

[0854] 에틸 (3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일리덴)아세테이트 (E/Z 혼합물) (4.67 g), 10 % 팔라듐 탄소 (2 g) 및 THF (200 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 3 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.46 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 236.1.

[0855] G) 에틸 (3-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트

[0856] 에틸 (3-메톡시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (2.47 g), 피리딘 하이드로클로라이드 (12.13 g) 및 DMF (20 mL) 의 혼합물을 120 ℃ 에서 2.5 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 톨루엔을 첨가하고, 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 포화 탄산 수소 나트륨 수용액으로 중화시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체에 THF (100 mL) 를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/MeOH) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.04 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 222.1.

[0857] H) 에틸 (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트

[0858] (1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올 (0.0296 g), 에틸 (3-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (0.027 g), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.058 g) 및 톨루엔 (3 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.0295 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 574.4.

[0859] I) (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산

[0860] 에틸 (3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (0.0295 g), THF (1.5 mL) 및 MeOH (1.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (0.6 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.0241 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)

δ1.41-1.58 (2H, m), 1.70-1.87 (1H, m), 1.89-2.06 (3H, m), 2.38-2.58 (2H, m), 2.63-2.96 (5H, m), 3.47-3.60 (1H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.16 (2H, d, J = 6.3 Hz), 4.31-4.43 (2H, m), 6.20 (1H, s), 6.60 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[0861]

[0862] 실시예 4

[0863] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산

[0864] A) 에틸 1-(2-브로모-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0865] 1-브로모-2-요오도-4-메톡시벤젠 (15.03 g), 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (8.31 g), 팔라듐 (II) 아세테이트 (0.539 g), BINAP (1.794 g), 탄산 세슘 (23.47 g) 및 자일렌 (150 mL) 의 혼합물을 아르곤 분위기하에 130 ℃ 에서 밤새, 그리고 100 ℃ 에서 20 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 시트르산 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류

물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.38 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.28 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.90-2.08 (4H, m), 2.43 (1H, tt, J = 10.2, 5.1 Hz), 2.60-2.74 (2H, m), 3.35 (2H, dt, J = 11.8, 3.1 Hz), 3.78 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 8.7, 2.9 Hz), 6.59 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.7 Hz).

[0866]

[0867] B) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[0868] 에틸 1-(2-브로모-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.507 g), (1-(tert-부톡시카르보닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)보론산 (2 g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (0.322 g), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (4.84 mL) 및 DMF (30 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.63 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.50 (9H, s), 1.69-1.87 (2H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.36 (1H, tt, J = 11.2, 4.0 Hz), 2.52-2.68 (4H, m), 3.32 (2H, d, J = 12.0 Hz), 3.59 (2H, t, J = 5.6 Hz), 3.79 (3H, s), 4.03 (2H, d, J = 2.5 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.2 Hz), 5.68 (1H, s), 6.47-6.58 (2H, m), 7.01 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0869]

[0870] C) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[0871] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (1.63 g), 10 % 팔라듐 탄소 (800 mg) 및 THF (50 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (1.57 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.25-1.32 (3H, m), 1.49 (9H, s), 1.48-1.63 (2H, m), 1.64-1.75 (2H, m), 1.79-2.08 (4H, m), 2.32-2.50 (1H, m), 2.68 (2H, td, J = 11.4, 2.5 Hz), 2.79 (2H, t, J = 12.3 Hz), 2.96-3.16 (3H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.32 (4H, m), 6.58-6.67 (2H, m), 7.08 (1H, d, J = 8.3 Hz).

[0872]

[0873] D) 에틸 1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0874] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (518 mg) 및 EtOAc (3 mL) 의 혼합물에, 4 N 염화 수소 에틸 아세테이트 용액 (4 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 실온에서 20 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물, TEA (1174 mg) 및 아세토니트릴 (5 mL) 의 혼합물에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (1346 mg) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 20 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (448.2 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ1.29 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.63-1.82 (4H, m), 1.89 (2H, q, J = 11.9 Hz), 1.97-2.06 (2H, m), 2.34-2.52 (3H, m), 2.67 (2H, t, J = 11.4 Hz), 2.88-3.15 (7H, m), 3.78 (3H, s), 4.15-4.24 (2H, m), 6.60-6.67 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 8.0 Hz).

[0875]

[0876] E) (1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올

[0877] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (161 mg) 및 Et_2O (5 mL) 의 혼합물에, 디에틸 에테르 중의 에틸 1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (604.9 mg) 의 용액을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 0 ℃ 에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물에 물 및 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (527.4 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.22-1.37 (2H, m), 1.38-1.53 (1H, m), 1.53-1.70 (4H, m), 1.75 (2H, d, J = 12.4 Hz), 2.40 (2H, td, J = 10.7, 3.9 Hz), 2.53-2.64 (2H, m), 2.75-2.96 (3H, m), 3.02 (2H, d, J = 11.5 Hz), 3.17 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.29-3.34 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.45 (1H, t, J = 5.3 Hz), 6.54-6.64 (2H, m), 7.12 (1H, d, J = 9.2 Hz).

[0878]

[0879] F) 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트

[0880] (1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (178 mg), 에틸 (3-히드록시-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (102 mg) 및 톨루엔 (3 mL) 의 혼합물에, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (222 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (174.9 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.41-1.60 (2H, m), 1.65-1.84 (5H, m), 1.86-2.02 (3H, m), 2.32-2.53 (4H, m), 2.61-3.16 (12H, m), 3.43-3.59 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 6.58 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 8.5, 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.97 (1H, d, J = 0.8 Hz).

[0881]

[0882] G) (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산

[0883] 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (39 mg), THF (1 mL) 및 MeOH (0.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (28 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.35-1.52 (2H, m), 1.53-1.75 (4H, m), 1.77-1.96 (3H, m), 2.22-2.47 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.0 Hz), 2.70-3.08 (8H, m), 3.17 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.29-3.46 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.14 (2H, d, J = 6.2 Hz), 6.56-6.65 (2H, m), 6.68 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.96 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

[0884]

[0885] 실시예 5

[0886] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0887] A) tert-부틸 4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트

[0888] tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (2.005 g), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (1.7 g), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (3.46 g) 및 톨루엔 (20 mL)의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.36 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 435.2.

[0889] B) 에틸 (6-(피페리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0890] tert-부틸 4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (0.4104 g) 및 톨루엔 (5 mL) 의 혼합물에, TFA (3 mL) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (0.3324 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 335.2.

[0891] C) 에틸 (6-((1-(5-브로모-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0892] 5-브로모-4-클로로-2-메톡시피리딘 (416 mg), 에틸 (6-(피페리딘-4-일메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (938 mg), 탄산 칼륨 (775 mg) 및 DMSO (10 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 40 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (396.0 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 520.1.

[0893] D) tert-부틸 4-(4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-메톡시-3',6'-디히드로-3,4'-비피리딘-1'(2'H)-카르복실레이트

[0894] 에틸 (6-((1-(5-브로모-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (396.0 mg), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (353 mg), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (0.761 mL), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 디클로로메탄 부가물 (62.1 mg) 및 DME (2.5 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 130 ℃ 에서 40 min 동안 마이크로파 조사하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (379.3 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 623.2.

[0895] E) tert-부틸 4-(4-(4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트

[0896] tert-부틸 4-(4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-메톡시-3',6'-디히드로-3,4'-비피리딘-1'(2'H)-카르복실레이트 (379.3 mg), 10 % 팔라듐 탄소 (64.8 mg) 및 EtOH (4 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 밤새, 그리고 50 ℃ 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 결정을 여과하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물을 수득하였다. 수득된 화합물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다. MS: $[M+H]^+$ 625.2.

[0897] F) 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드

[0898] 단계 (E) 에서 수득한 tert-부틸 4-(4-(4-(((4-(2-에톡시-2-옥소에틸)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-6-일)옥시)메틸)피페리딘-1-일)-6-메톡시피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실레이트 및 4 M 염화 수소 에틸 아세테이트 용액 (0.5 mL) 의 혼합물을 실온에서 4 hr 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다. 수득된 화합물을 추가의 정제없이 다음 단계에 사용하였다.

[0899] G) 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0900] 단계 (F) 에서 수득한 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 하이드로클로라이드, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.175 mL), 탄산 칼륨 (253 mg) 및 DMF (3 mL) 의 혼합물을 80 ℃ 에서 4 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물에 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 연속적으로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산), 이어서 HPLC (C18, 이동상: 물/아세토니트릴 (0.1 % TFA 함유)) 로 분리하고, 수득된 분획에 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 추출물을 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (175.3 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 607.2.

[0901] H) (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0902] 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (175.3 mg), EtOH (1.000 mL) 및 THF (1 mL) 의 혼합물에, 2 N 수산화 나트륨 수용액 (0.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3 hr 동안 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 물을 첨가하고, 혼합물을 2 N 염산으로 중화시키고, 수득된 고체를 수집하여, 표제 화합물 (142.6 mg) 을 수득하였다.

[0903] ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.31-1.52 (2H, m), 1.58-1.93 (8H, m), 1.96-2.11 (1H, m), 2.32-2.70 (6H, m), 2.81 (1H, dd, J = 16.2, 5.0 Hz), 2.97-3.27 (7H, m), 3.78 (3H, s), 4.00-4.22 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.93 (1H, s), 12.35 (1H, s).

[0904] 실시예 6

[0905] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0906] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산의 라세미체 (120 mg) 를 SFC (컬럼: CHIRALPAK IA (상품명), 20 mm ID × 250 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/메탄올 = 660/340) 로 분리하고, 보다 적은 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (37.1 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.41-1.63 (2H, m), 1.69-2.03 (8H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.39-2.74 (6H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.1, 4.6 Hz), 2.98-3.22 (6H, m), 3.28-3.44 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.06-4.27 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.96 (1H, s).

[0907]

[0908] 실시예 7

[0909] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0910] (6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산의 라세미체 (120 ㎎) 를 SFC (컬럼: CHIRALPAK IA (상품명), 20 ㎜ ID × 250 ㎜ L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/메탄올 = 660/340) 로 분리하고, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (32.7 ㎎) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$)δ1.42-1.62 (2H, m), 1.70-2.01 (8H, m), 2.21 (1H, brs), 2.38-2.76 (6H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.1, 4.5 Hz), 2.98-3.22 (6H, m), 3.37 (1H, dd, J = 9.1, 4.8 Hz), 3.90 (3H, s), 4.11-4.28 (4H, m), 6.31 (1H, s), 6.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.96 (1H, s).

[0911]

[0912] 실시예 8

[0913] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0914] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 SFC (컬럼: CHIRALCEL OJH (상품명), 20 ㎜ ID × 250 ㎜ L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/MeOH = 880/120) 로 분리하여 수득되는, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (0.0752 g), THF (2.5 mL) 및 MeOH (2.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 IPE 와 헥산의 혼합 용매에 현탁시키고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, IPE 와 헥산의 혼합 용매로 세정하고, 감압하에서 건조시켜, 표제 화합물 (0.0676 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.43-1.59 (2H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.31-2.49 (2H, m), 2.54-2.74 (3H, m), 2.78-2.94 (3H, m), 3.01-3.10 (2H, m), 3.30-3.41 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 6.55 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 8.3, 2.6 Hz), 6.69 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.76 (1H, s).

[0915]

[0916] 실시예 9

[0917] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0918] A) 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[0919] (1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (266 mg), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (136 mg) 및 톨루엔 (3 mL) 의 혼합물에, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (277 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 밤새 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (213.3 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40-1.58 (2H, m), 1.62-2.00 (8H, m), 2.09-2.24 (1H, m), 2.38-2.58 (3H, m), 2.67 (2H, t, J = 10.9 Hz), 2.80 (1H, dd, J = 15.8, 4.9 Hz), 2.87-3.15 (7H, m), 3.28-3.41 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.07-4.26 (6H, m), 6.54 (1H, s), 6.62 (1H, dd, J = 8.4, 2.6 Hz), 6.67 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s).

[0920]

[0921] B) (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0922] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK IC (상품명), 50 ㎜ ID × 500 ㎜ L, Daicel Corporation 제, 이동상: 헥산/2-프로판올 = 600/400) 로 분리하여 수득되는, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (55.4 mg), MeOH (1.000 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (42.8 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.30-1.49 (2H, m), 1.54-1.71 (4H, m), 1.71-1.92 (4H, m), 1.95-2.12 (1H, m), 2.29-2.49 (3H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.5 Hz), 2.74-2.98 (4H, m), 3.02 (2H, d, J = 10.9 Hz), 3.11-3.25 (3H, m), 3.70 (3H, s), 3.99-4.23 (4H, m), 6.56-6.66 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.66 (1H, s), 12.35 (1H, brs).

[0923]

[0924] 실시예 10

[0925] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0926] 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트의 라세미체를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK IC (상품명), 50 ㎜ ID × 500 ㎜ L, Daicel Corporation 제, 이동상: 헥산/2-프로판올 = 600/400) 로 분리하여 수득되는, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (61.6 mg), MeOH (1 mL) 및 THF (2 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (43.6 mg) 을 수득하였다.

[0927] 실시예 11

[0928] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0929] 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 SFC (컬럼: CHIRALPAK IA (상품명), 20 mm ID × 250 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/MeOH = 860/140) 로 분리하여 수득되는, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.1150 g), THF (3 mL) 및 MeOH (3.00 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.1005 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ1.40-1.55 (2H, m), 1.82-2.01 (4H, m), 2.14-2.25 (1H, m), 2.53-2.75 (3H, m), 2.87 (1H, dd, J = 16.2, 4.7 Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 4.31-4.42 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.75 (1H, s).

[0930]

[0931] 실시예 17

[0932] (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0933] 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 SFC (컬럼: CHIRALPAK IA (상품명), 20 mm ID × 250 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/MeOH = 860/140) 로 분리하여 수득되는, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.1300 g), THF (3 mL) 및 MeOH (3.00 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.1182 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR

(300 MHz, $CDCl_3$) δ1.38-1.56 (2H, m), 1.81-2.02 (4H, m), 2.14-2.26 (1H, m), 2.53-2.75 (3H, m), 2.88 (1H, dd, J = 16.2, 4.7 Hz), 3.29-3.40 (1H, m), 3.65-3.74 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.07-4.25 (4H, m), 4.31-4.42 (2H, m), 6.19 (1H, s), 6.55 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.75 (1H, s).

[0934]

[0935] 실시예 18

[0936] (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0937] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 SFC (컬럼: CHIRALCEL OJH (상품명), 20 mm ID × 250 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 이산화탄소/MeOH = 880/120) 로 분리하여 수득되는, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-

피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (0.0716 g), THF (2.5 mL) 및 MeOH (2.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1.5 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 IPE 와 헥산의 혼합 용매에 현탁시켰다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, IPE 와 헥산의 혼합 용매로 세정하고, 감압하에서 건조시켜, 표제 화합물 (0.0597 g) 을 수득하였다.

[0938] 실시예 28

[0939] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0940] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK IC (상품명), 50 mm ID × 500 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 헥산/2-프로판올 = 600/400) 로 분리하여 수득되는, 보다 짧은 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (56.2 mg), THF (2 mL) 및 MeOH (1.000 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (43 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.32-1.49 (2H, m), 1.53-1.68 (4H, m), 1.82 (4H, d, J = 10.4 Hz), 2.00 (1H, d, J = 10.8 Hz), 2.34-2.46 (2H, m), 2.62 (2H, t, J = 11.1 Hz), 2.76 (1H, d, J = 15.2 Hz), 2.82-2.97 (3H, m), 3.01 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.11-3.24 (4H, m), 3.70 (3H, s), 3.95-4.25 (4H, m), 6.53-6.66 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.65 (1H, s), 12.53 (1H, brs).

[0941]

[0942] 실시예 29

[0943] (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체))

[0944] 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트의 라세미체를 HPLC (컬럼: CHIRALPAK IC (상품명), 50 mm ID × 500 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 헥산/2-프로판올 = 600/400) 로 분리하여 수득되는, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 광학 이성질체인 에틸 (3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세테이트 (61.0 mg), THF (2 mL) 및 MeOH (1.000 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (44.8 mg) 을 수득하였다.

[0945] 실시예 36

[0946] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[0947] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (35 mg), THF (1 mL) 및 MeOH (0.500 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 잔류물을 에틸 아세테

이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (24.5 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ1.32-1.50 (2H, m), 1.52-1.70 (4H, m), 1.70-1.93 (4H, m), 1.96-2.13 (1H, m), 2.34-2.48 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 11.2 Hz), 2.70-2.97 (4H, m), 3.02 (2H, d, J = 11.2 Hz), 3.17 (4H, q, J = 10.3 Hz), 3.70 (3H, s), 3.99-4.23 (4H, m), 6.56-6.65 (2H, m), 6.70 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.66 (1H, s), 12.34 (1H, brs).

[0948]

[0949] 실시예 49

[0950] (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (실시예 9 의 화합물) 은 또한 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0951] A) 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[0952] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트의 라세미체 (20.0 g) 를 SFC (컬럼: Alcyon SFC CSP Amylose-C (5 ㎛) 150 × 4.6 ㎜ I.D., 이동상: 이산화탄소/에탄올 = 90/10) 로 분리하여, 보다 오랜 체류 시간을 갖는 표제 화합물 (9.70 g) 을 수득하였다.

[0953] B) 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[0954] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (9.70 g), 10 % 팔라듐 탄소 (2.20 g) 및 에틸 아세테이트 (240 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (6.93 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 238.1.

[0955] C) 에틸 1-(5-메톡시-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0956] 2-플루오로-4-메톡시-1-니트로벤젠 (45.9 g), 탄산 칼륨 (44.5 g) 및 DMF (300 mL) 의 혼합물에, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (50.6 g) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (83.0 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 309.1.

[0957] D) 에틸 1-(2-아미노-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0958] 에틸 1-(5-메톡시-2-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (83.0 g), 10 % 팔라듐 탄소 (10.0 g), EtOH (250 mL) 및 THF (250 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 5 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (71.0 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 279.1.

[0959] E) 에틸 1-(2-요오도-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0960] 에틸 1-(2-아미노-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (71.0 g) 및 아세토니트릴 (300 mL) 의 혼합물에, 2 N 염산 (400 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 아질산 나트륨 (22.9 g) 및 물 (50 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 요오드화 칼륨 (127 g) 및 물 (150 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 티오황산 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (79.0 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 390.0.

[0961] F) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[0962] 에틸 1-(2-요오도-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (12.0 g), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (17.8 g), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (2.26 g), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (33.9 mL) 및 DMF (200 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (12.5 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 445.3.

[0963] G) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[0964] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (12.5 g), 10 % 팔라듐 탄소 (5.00 g) 및 THF (200 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 5 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (12.4 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 447.3.

[0965] H) 에틸 1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0966] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (12.4 g) 및 에틸 아세테이트 (60 mL) 의 혼합물에, 4 N 염화 수소 에틸 아세테이트 용액 (104 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 40 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물, TEA (38.7 mL) 및 아세토니트릴 (120 mL) 의 혼합물에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (14.0 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 20 min 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 농축시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (10.9 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 429.2.

[0967] I) (1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올

[0968] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (2.68 g) 및 Et_2O (110 mL) 의 혼합물에, 에틸 1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (10.1 g) 의 Et_2O (45 mL) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물에 물 및 1 N 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (8.66 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 387.2.

[0969] J) 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[0970] (1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (6.71 g), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (3.43 g) 및 톨루엔 (70 mL) 의 혼합물에, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (6.98 g) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.28 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 606.4.

[0971] K) (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0972] 에틸 (6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (9.84 g), THF (200 mL) 및 MeOH (100 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (195 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된

고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (8.08 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.44-1.64 (2H, m), 1.65-1.74 (3H, m), 1.75-1.95 (4H, m), 2.12-2.26 (1H, m), 2.43-2.74 (6H, m), 2.80-2.90 (1H, m), 2.82-3.14 (7H, m), 3.37 (1H, br dd, J = 8.5, 5.7 Hz), 3.78 (3H, s), 4.08-4.25 (4H, m), 6.56-6.68 (3H, m), 7.14 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (1H, s).

[0973]

[0974] 실시예 50

[0975] (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0976] A) 에틸 1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0977] 에틸 1-(2-요오도-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (250 mg), 2-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (270 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (94.0 mg), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (0.71 mL) 및 DMF (4 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (180 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 380.2.

[0978] B) 에틸 1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[0979] 에틸 1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (90.0 mg), 10 % 팔라듐 탄소 (30.0 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 3 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (94.0 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 382.3.

[0980] C) (1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메탄올

[0981] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (28.1 mg) 및 Et_2O (3 mL) 의 혼합물에, 에틸 1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (94.0 mg) 의 Et_2O (3 mL) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 0 ℃ 에서 20 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물 및 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과에 의해 제거하였다. 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (80.0 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 340.2.

[0982] D) 에틸 (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[0983] (1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (80.0 mg), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (50.0 mg) 및 톨루엔 (3 mL) 의 혼합물에, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (102 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 80 ℃ 에서 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (68.0 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 559.4.

[0984] E) (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0985] 에틸 (6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (68.0 mg), THF (2 mL) 및 MeOH (1 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (1.46 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응

혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (54.0 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6)

δ1.37-1.53 (2H, m), 1.57-1.71 (2H, m), 1.72-1.93 (7H, m), 1.95-2.16 (4H, m), 2.60-2.69 (3H, m), 2.88-3.09 (3H, m), 3.12-3.26 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.02-4.19 (4H, m), 6.60-6.71 (3H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65 (1H, s).

[0986]

[0987] 실시예 51

[0988] (6-((1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[0989] A) 에틸 1-(2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0990] 4-클로로-2-메톡시-5-니트로피리딘 (913 mg), 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (0.784 mL) 및 EtOH (15 mL) 의 혼합물을 80 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.50 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 310.1.

[0991] B) 에틸 1-(5-아미노-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0992] 에틸 1-(2-메톡시-5-니트로피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.50 g), 10 % 팔라듐 탄소 (200 mg), EtOH (12 mL) 및 THF (12 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.24 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 280.2.

[0993] C) 에틸 1-(5-요오도-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0994] 에틸 1-(5-아미노-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (604 mg), 2 N 염산 (3.5 mL) 및 아세토니트릴 (10 mL) 의 혼합물에, 아질산 나트륨 (194 mg) 및 물 (2.5 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 요오드화 칼륨 (1.08 g) 및 물 (4.5 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 티오황산 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (822 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 391.1.

[0995] D) 에틸 1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0996] 에틸 1-(5-요오도-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (200 mg), 2-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란 (150 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (37.5 mg), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (0.384 mL) 및 DMF (5 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (80.1 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 381.2.

[0997] E) 에틸 1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트

[0998] 에틸 1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥스-1-엔-1-일)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (80.1 mg), 10 % 팔라듐 탄소 (20.0 mg) 및 THF (5 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 밤새 교반하였다.

촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (54.4 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 383.2.

[0999] F) (1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1000] 에틸 1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-카르복실레이트 (54.4 mg), 리튬 보로하이드라이드 (17.2 mg) 및 THF (7 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 3 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 염화 암모늄 수용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (44.5 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 341.2.

[1001] G) 에틸 (6-((1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[1002] (1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올 (44.5 mg), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (34.1 mg), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.171 mL) 및 톨루엔 (5 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 6 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (42.6 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 560.3.

[1003] H) (6-((1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[1004] 에틸 (6-((1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (42.6 mg), THF (1.5 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (0.800 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (34.4 mg) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.21-1.34 (2H, m), 1.37-1.55 (2H, m), 1.58-1.93 (7H, m), 1.97-2.21 (4H, m), 2.57-2.70 (2H, m), 2.71-2.86 (2H, m), 3.03-3.14 (2H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.00-4.24 (4H, m), 6.33 (1H, s), 6.70 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.90 (1H, s).

[1005]

[1006] 실시예 52

[1007] (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[1008] A) 에틸 6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트

[1009] 에틸 4,6-디클로로니코티네이트 (5.24 g), 4-피페리딜메탄올 (4.11 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (12.4 mL) 및 THF (60 mL) 의 혼합물을 실온에서 2 일 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수득된 혼합물을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (6.69 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 299.2.

[1010] B) 에틸 6-클로로-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트

[1011] 에틸 6-클로로-4-(4-(히드록시메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트 (6.69 g), 클로로(메톡시)메탄 (5.10 mL), N,N-디이소프로필에틸아민 (15.6 mL) 및 THF (100 mL) 의 혼합물을 3 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼

합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 수득된 혼합물을 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (5.62 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 343.2.

[1012] C) 메틸 6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트

[1013] 에틸 6-클로로-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트 (5.62 g), 나트륨 메톡시드 (28 % 메탄올 용액, 15.8 g) 및 메탄올 (60 mL) 의 혼합물을 9 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 염화 암모늄 수용액, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.43 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 325.2.

[1014] D) (6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)메탄올

[1015] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (0.777 g) 및 THF (50 mL) 의 혼합물에, 메틸 6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코티네이트 (4.43 g) 의 THF (20 mL) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 20 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 황산 나트륨 10 수화물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (4.16 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 297.2.

[1016] E) 6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코틴알데히드

[1017] (6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)메탄올 (4.07 g), 이산화 망간 (85 %, 7.02 g) 및 톨루엔 (70 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (4.12 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 295.2.

[1018] F) 2-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)-5-비닐피리딘

[1019] 메틸트리페닐포스포늄 요오다이드 (8.24 g) 및 THF (30 mL) 의 혼합물에, 칼륨 tert-부톡시드 (85 %, 2.24 g) 를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)니코틴알데히드 (2.00 g) 의 THF (5 mL) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 30 min 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 수성 염화 암모늄을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.81 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 293.2.

[1020] G) 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로필 2-요오도벤조에이트

[1021] 2-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)-5-비닐피리딘 (1.81 g), 1-트리플루오로메틸-1,2-벤조요오독솔-3(1H)-온 (60 % 규조토를 함유, 5.87 g), 테트라키스(아세토니트릴)구리 (I) 헥사플루오로포스페이트 (0.461 g) 및 디클로로메탄 (40 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.65 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 609.2.

[1022] H) 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로판-1-올

[1023] 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로필 2-요오도벤조에이트 (1.61 g) 및 에탄올 (15 mL) 의 혼합물에, 2 N 수산화 나트륨 수용액 (5 mL) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 3.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.880 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 379.2.

[1024] I) S-메틸 O-(3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로필)카르보노디티오에이트

[1025] 3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로판-1-올 (0.760 g) 및 THF (20 mL) 의 혼합물에, 수소화 나트륨 (오일 중 60 %, 0.241 g) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 10 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 이황화 탄소 (0.604 mL) 를 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2 hr 동안 교반하였다. 혼합물에, 메틸 요오다이드 (0.625 mL) 를 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.910 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 469.2.

[1026] J) 2-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘

[1027] S-메틸 O-(3,3,3-트리플루오로-1-(6-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)피리딘-3-일)프로필)카르보노디티오에이트 (0.910 g), 트리부틸주석 하이드라이드 (1.57 mL), 아조비스이소부티로니트릴 (0.159 g) 및 톨루엔 (20 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.460 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 363.2.

[1028] K) (1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올

[1029] 2-메톡시-4-(4-((메톡시메톡시)메틸)피페리딘-1-일)-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘 (0.460 g), 진한 염산 (1.06 mL) 및 메탄올 (10 mL) 의 혼합물을 60 ℃ 에서 1.5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.400 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 319.2.

[1030] L) 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[1031] (1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메탄올 (0.221 g), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (0.150 g), (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (0.332 mL) 및 톨루엔 (4 mL) 의 혼합물을 100 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (0.230 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 538.3.

[1032] M) (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[1033] 에틸 (6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (0.230 g), THF (2 mL) 및 에탄올 (2 mL) 의 혼합물에, 2 N 수산화 나트륨 수용액 (1.0 mL) 을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 4 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 물 (15 mL) 로 희석시키고, 1 N 염산으로 중화시켰다 (pH 5). 침전된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여, 표제 화합물 (0.200 g) 을 수득하였다.

^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.27-1.50 (2H, m), 1.67-1.95 (4H, m), 1.98-2.14 (1H, m), 2.52-2.93 (8H, m), 3.17 (3H, br d, J = 10.9 Hz), 3.78 (3H, s), 3.99-4.27 (4H, m), 6.34 (1H, s), 6.69 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.93 (1H, s), 12.51 (1H, br s).

[1034]

[1035] 참고예 1

[1036] 6-(벤질옥시)-2,3-디히드로-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온 (실시예 1 의 화합물, E)) 은 또한 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1037] 6-(벤질옥시)-4H-피라노[2,3-c]피리딘-4-온 (45.8 g) 및 THF (900 mL) 의 혼합물에, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 (1.5 M 톨루엔 용액, 241 mL) 를 -78 ℃ 에서 1 hr 에 걸쳐 적하하였다. 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 실리카 겔 (50 g) 및 물 (50 mL) 의 혼합물을 5 hr 에 걸쳐 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가열하고, 동일 온도에서 3 hr 동안 교반하였다. 수득된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 에틸 아세테이트로 세정하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (23.6 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 256.0.

[1038] 참고예 2

[1039] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (실시예 1 의 화합물, G)) 는 또한 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1040] A) 2-(벤질옥시)-4-요오도-5-(메톡시메톡시)피리딘

[1041] 2-(벤질옥시)-5-(메톡시메톡시)피리딘 (3.81 g) 및 THF (70 mL) 의 혼합물에, n-부틸리튬 (1.6 M 헥산 용액, 14.6 mL) 을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 30 min 동안 교반하고, THF 중의 요오드 (11.8 g) 의 용액을 -78 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 티오황산 나트륨 수용액을 -78 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.40 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 372.0.

[1042] B) 6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-올

[1043] 2-(벤질옥시)-4-요오도-5-(메톡시메톡시)피리딘 (5.48 g) 및 THF (60 mL) 의 혼합물에, 6 N 염산 (40 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 6 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (4.19 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 328.0.

[1044] C) 3-((6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-일)옥시)프로판-1-올

[1045] 6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-올 (1.37 g), 탄산 칼륨 (871 mg), 3-브로모-1-프로판올 (0.455 mL) 및 DMF (15 mL) 의 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.53 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 386.0.

[1046] D) 에틸 (2E)-5-((6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-일)옥시)펜트-2-에노에이트

[1047] 3-((6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-일)옥시)프로판-1-올 (1.28 g), 에틸 (트리페닐포스포라닐리덴)아세테이트 (1.39 g), 이산화 망간 (2.88 g) 및 1,2-디클로로에탄 (30 mL) 의 혼합물을 90 ℃ 에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여과액을 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.10 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 454.2.

[1048] E) 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트

[1049] 에틸 (2E)-5-((6-(벤질옥시)-4-요오도피리딘-3-일)옥시)펜트-2-에노에이트 (1.10 g), N,N-디이소프로필에틸아민 (0.508 mL), 트리스(트리메틸실릴)실란 (1.50 mL) 및 벤조트리플루오라이드 (15 mL) 의 혼합물에, 아조비스이소부티로니트릴 (120 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 80 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (754 mg) 을 수득하였다.

MS: $[M+H]^+$ 328.3.

[1050] 참고예 3

[1051] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (실시예 49 의 화합물, A)) 는 또한 하기 방법에 의해 제조될 수 있다.

[1052] A) (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산

[1053] 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (5.00 g), EtOH (25 mL) 및 THF (25 mL) 의 혼합물에, 2 N 수산화 나트륨 수용액 (19.1 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 밤새 교반하고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 0 ℃ 에서 2 N 염산으로 중화시키고 (pH 6), 수득된 고체를 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여, 표제 화합물 (4.56 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 300.2.

[1054] B) (1S)-1-(1-나프틸)에탄아미늄 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[1055] (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산의 라세미체 (1.00 g) 및 EtOH (15 mL) 의 혼합물에, (1S)-1-(1-나프틸)에탄아민 (572 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 70 ℃ 까지 서서히 가열하고, 물 (1.1 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 실온까지 서서히 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOH 및 에틸 아세테이트로 세정하여, 표제 화합물 (700 mg, d.r. = 94.8:5.2) 을 수득하였다. 수득된 고체, EtOH (12 mL) 및 물 (0.7 mL) 의 혼합물을 70-75 ℃ 에서 용해시키고, 용액을 실온까지 서서히 냉각시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 0 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트 및 EtOH 로 세정하여, 표제 화합물 (559 mg, d.r. = 99.6:0.4) 을 수득하였다.

[1056] 부분 입체 이성질체 비율을 키랄 HPLC (CHIRALPAK IC (상품명), 4.6 mm ID × 250 mm L, Daicel Corporation 제, 이동상: 0.1 % TFA 함유 헥산/0.1 % TFA 함유 2-프로판올 = 80/20) 로 분석하였다. MS: $[M+H]^+$ 300.0.

[1057] C) (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

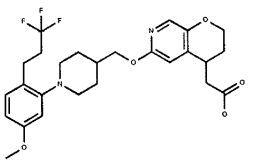
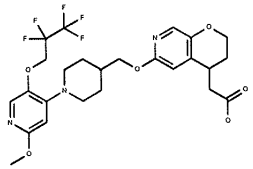
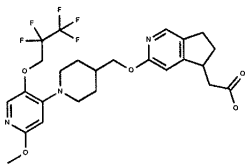
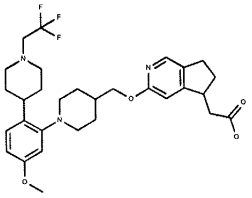
[1058] (1S)-1-(1-나프틸)에탄아미늄 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (322 mg) 및 물 (10 mL) 의 혼합물에, 2 N 수산화 나트륨 수용액 (5 mL) 을 첨가하였다. 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 세정하였다. 수성 층을 2 N 염산 (pH 6-7) 으로 중화시키고, 혼합물을 0 ℃ 에서 30 min 동안 교반하고, 침전물을 여과에 의해 수집하고, 물로 세정하여, 표제 화합물 (191 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 300.2.

[1059] D) 에틸 (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

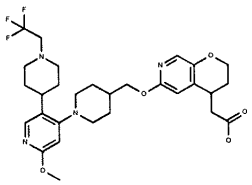
[1060] (6-(벤질옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체) (300 mg) 및 EtOH (12 mL) 의 혼합물에, 진한 황산 (0.2 mL) 을 첨가하였다. 혼합물을 7 hr 동안 환류하에서 가열하였다. 반응 혼합물에, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (316 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 328.2.

[1061] 실시예 화합물을 하기 표에 나타낸다. 표에서, MS 는 실측치를 나타낸다. 상기에서 언급한 실시예에 나타낸 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서, 하기 표에서의 실시예 12-16, 19-27, 30-35, 37-48 및 53-59 의 화합물을 제조하였다.

[1062] [표 1-1]

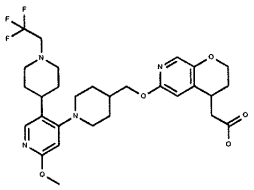
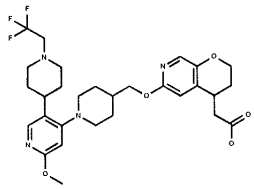
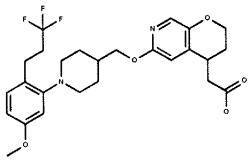
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
1	(6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			509.3
2	(6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			562.1
3	(3-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			546.1
4	(3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			562.2

[1063]

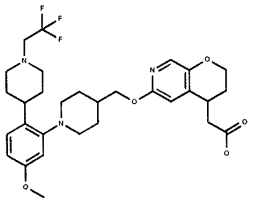
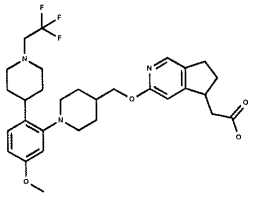
5	(6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			579.4

[1064]

[1065] [표 1-2]

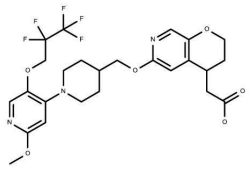
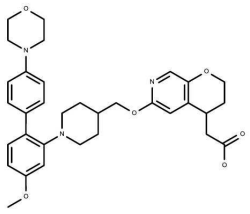
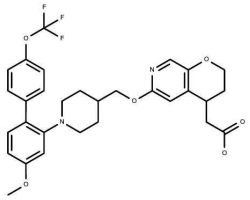
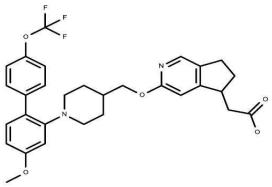
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
6	(6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			579.2
7	(6-((1-(2-메톡시-5-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			579.2
8	(6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			509.2

[1066]

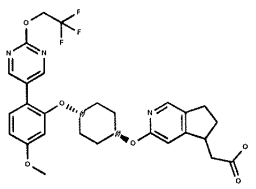
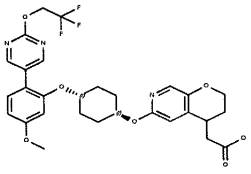
9	(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			578.2
10	(3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체)			562.2

[1067]

[1068] [표 1-3]

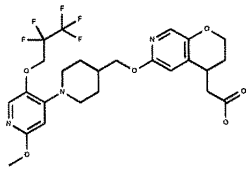
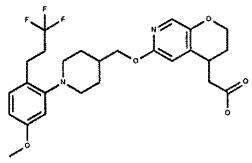
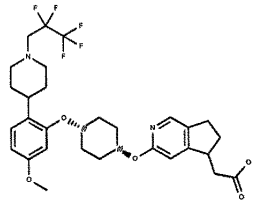
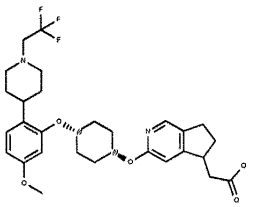
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
11	(6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			562.1
12	(6-((1-(4-메톡시-4'-(모르폴린-4-일)비페닐-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			574.3
13	(6-((1-(4-메톡시-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			573.2
14	(3-((1-(4-메톡시-4'-(트리플루오로메톡시)비페닐-2-일)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			557.2

[1069]

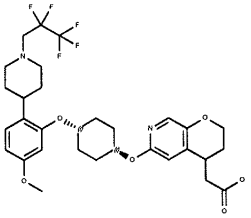
15	(3-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-5-일)페녹시)시클로헥실)옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			574.2
16	(6-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리미딘-5-일)페녹시)시클로헥실)옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			590.2

[1070]

[1071] [표 1-4]

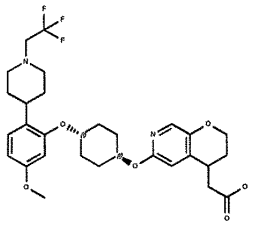
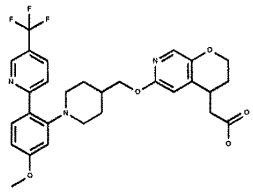
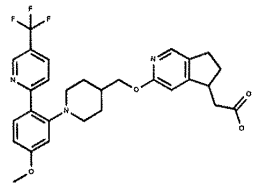
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
17	(6-((1-(2-메톡시-5-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로폭시)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			562.1
18	(6-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			509.2
19	(3-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피페리딘-4-일)페녹시)-시클로헥실)옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			613.1
20	(3-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페녹시)시클로헥실)옥시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			563.2

[1072]

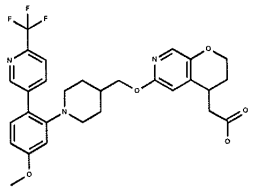
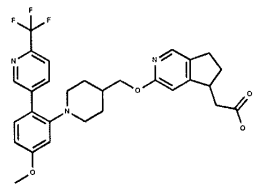
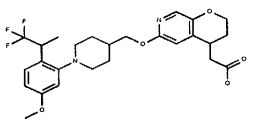
21	(6-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피페리딘-4-일)페녹시)시클로헥실)옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			629.2

[1073]

[1074] [표 1-5]

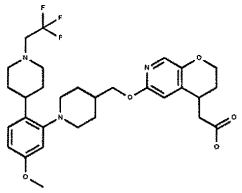
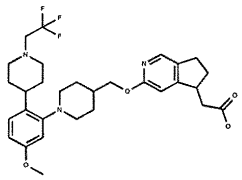
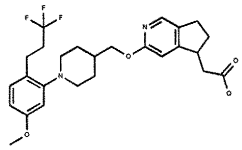
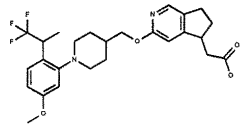
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
22	(6-((트랜스-4-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페녹시)시클로헥실)옥시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			579.2
23	(6-((1-(5-메톡시-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			558.1
24	(3-((1-(5-메톡시-2-(5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			542.2

[1075]

25	(6-((1-(5-메톡시-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			558.1
26	(3-((1-(5-메톡시-2-(6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			542.2
27	(6-((1-(5-메톡시-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			509.2

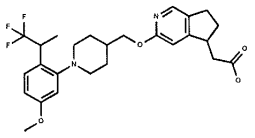
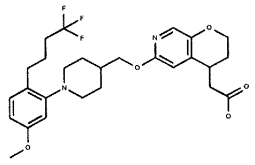
[1076]

[1077] [표 1-6]

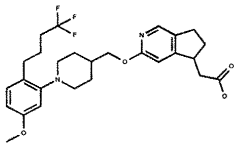
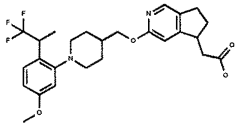
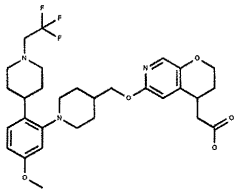
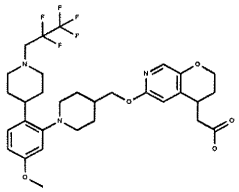
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
28	(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			578.2
29	(3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)-피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산 (광학 이성질체))			562.4
30	(3-((1-(5-메톡시-2-(3,3,3-트리플루오로프로필)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			493.2
31	(3-((1-(5-메톡시-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			493.2

[1078]

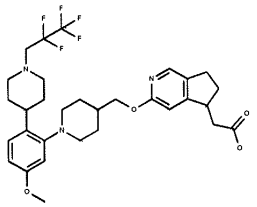
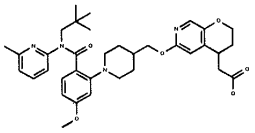
[1079]

32	(3-((1-(5-메톡시-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			493.2
33	(6-((1-(5-메톡시-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			523.2

[1080] [표 1-7]

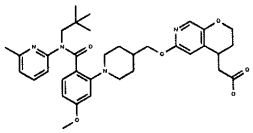
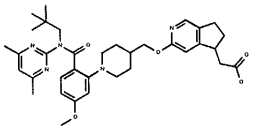
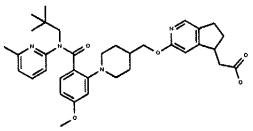
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
34	(3-((1-(5-메톡시-2-(4,4,4-트리플루오로부틸)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			507.2
35	(3-((1-(5-메톡시-2-(1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			493.2
36	(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			578.2
37	(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			628.2

[1081]

38	(3-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,3,3,3-펜타플루오로프로필)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			612.2
39	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(6-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			617.2

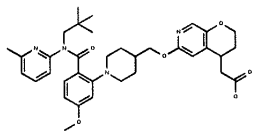
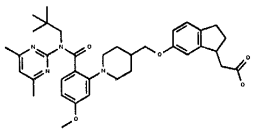
[1082]

[1083] [표 1-8]

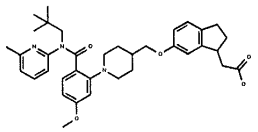
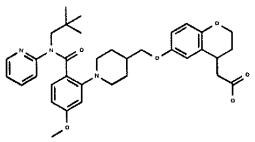
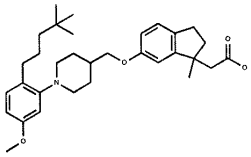
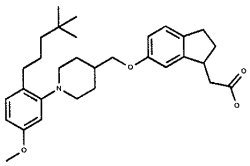
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
40	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(6-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			617.2
41	(3-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(4,6-디메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			616.3
42	(3-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(6-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-6,7-디히드로-5H-시클로펜타[c]피리딘-5-일)아세트산			601.2

[1084]

[1085]

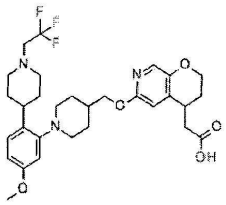
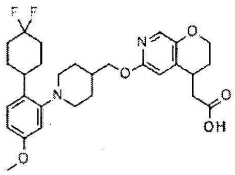
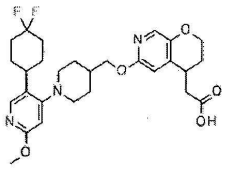
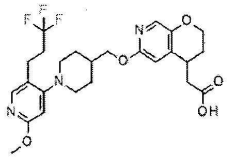
43	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(6-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			617.3
44	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(4,6-디메틸피리미딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산			615.3

[1086] [표 1-9]

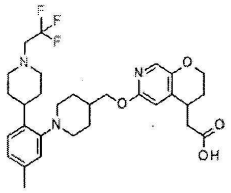
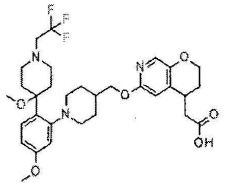
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
45	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(6-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산			600.2
46	(6-((1-(2-((2,2-디메틸프로필)(피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-크로멘-4-일)아세트산			602.3
47	(6-((1-(2-(4,4-디메틸펜틸)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-1-메틸-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산			508.4
48	(6-((1-(2-(4,4-디메틸펜틸)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-2,3-디히드로-1H-인덴-1-일)아세트산			494.3

[1087]

[1088] [표 1-10]

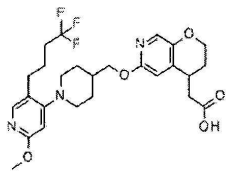
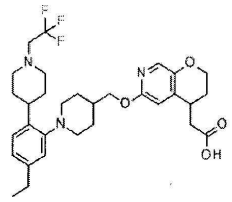
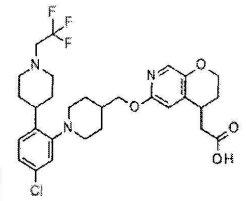
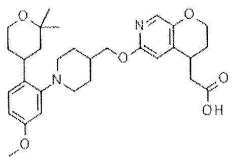
Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
49	(6-((1-(5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			578.3
50	(6-((1-(2-(4,4-디플루오로시클로헥실)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			531.3
51	(6-((1-(5-(4,4-디플루오로시클로헥실)-2-메톡시피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			532.4
52	(6-((1-(2-메톡시-5-(3,3,3-트리플루오로프로필)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			510.3

[1089]

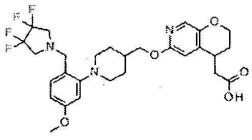
53	(6-((1-(5-메틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			562.3
54	(6-((1-(5-메톡시-2-(4-메톡시-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			608.4

[1090]

[1091] [표 1-11]

Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
55	(6-((1-(2-메톡시-5-(4,4,4-트리플루오로부틸)피리딘-4-일)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			524.3
56	(6-((1-(5-에틸-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			576.3
57	(6-((1-(5-클로로-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			582.4
58	(6-((1-(2-(2,2-디메틸테트라히드로-2H-피란-4-일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산			525.3

[1092]

59	(6-((1-(5-메톡시-2-((3,3,4,4-테트라플루오로피롤리딘-1-일)메틸)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			568.3

[1093]

[1094] 참고예 4

[1095] (6-((1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

[1096] A) 에틸 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[1097] 2,3-디플루오로-1-메톡시-4-니트로벤젠 (4.92 g), 탄산 칼륨 (3.09 g) 및 DMF (30 mL) 의 혼합물에, 에틸 피페리딘-4-카르복실레이트 (4.91 g) 를 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (8.48 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 327.2.

[1098] B) 에틸 1-(6-아미노-2-플루오로-3-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[1099] 에틸 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-니트로페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (2.00 g), 10 % 팔라듐 탄소 (240 mg), THF (10 mL) 및 EtOH (10 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 4 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (1.72 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 297.2.

[1100] C) 에틸 1-(2-플루오로-6-요오도-3-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[1101] 에틸 1-(6-아미노-2-플루오로-3-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (1.72 g) 및 아세토니트릴 (10 mL) 의 혼합물에, 2 N 염산 (9.1 mL) 을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 아질산 나트륨 (521 mg) 및 물 (2 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 30 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 요오드화 칼륨 (2.89 g) 및 물 (4 mL) 의 혼합물을 0 ℃ 에서 첨가하고, 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 1 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에, 포화 탄산 수소 나트륨 수용액을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 티오황산 나트륨 수용액 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (2.19 g) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 408.0.

[1102] D) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트

[1103] 에틸 1-(2-플루오로-6-요오도-3-메톡시페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (500 mg), tert-부틸 4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (759 mg), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐 (II) 디클로라이드 (180 mg), 2 M 탄산 나트륨 수용액 (1.35 mL) 및 DMF (10 mL) 의 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 4 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물에 물을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (440 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 463.3.

[1104] E) tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트

[1105] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로-4-메톡시페닐)-3,6-디히드로피리딘-1(2H)-카르복실레이트 (440 mg), 10 % 팔라듐 탄소 (150 mg) 및 THF (10 mL) 의 혼합물을 상압에서 수소 분위기하에 실온에서 10 hr 동안 교반하였다. 촉매를 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켜, 표제 화합물 (500 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 465.3.

[1106] F) 에틸 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트

[1107] tert-부틸 4-(2-(4-(에톡시카르보닐)피페리딘-1-일)-3-플루오로-4-메톡시페닐)피페리딘-1-카르복실레이트 (500 mg) 및 에틸 아세테이트 (6 mL) 의 혼합물에, 4 N 염화 수소 에틸 아세테이트 용액 (4 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 동일 온도에서 40 min 동안 교반하고, 반응 혼합물을 농축시켰다. 수득된 잔류물, TEA (1.50 mL) 및 아세토니트릴 (10 mL) 의 혼합물에, 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.773 mL) 를 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 60 ℃ 에서 20 min 동안 교반하

고, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물에 에틸 아세테이트를 첨가하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (360 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 447.2.

[1108] G) (1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올

[1109] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (92.0 mg) 및 Et_2O (5 mL) 의 혼합물에, 에틸 1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-카르복실레이트 (360 mg) 의 Et_2O (4 mL) 용액을 0 ℃ 에서 첨가하였다. 혼합물을 동일 온도에서 20 min 동안 교반하였다. 혼합물에, 물 및 1 N 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고, 수득된 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여과액을 감압하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (270 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 405.3.

[1110] H) 에틸 (6-((1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체)

[1111] (1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메탄올 (150 mg), 에틸 (6-히드록시-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (60.0 mg) 및 톨루엔 (3 mL) 의 혼합물에, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴 (122 mg) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 질소 분위기하에 100 ℃ 에서 5 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산) 로 정제하여, 표제 화합물 (102 mg) 을 수득하였다. MS: $[M+H]^+$ 624.3.

[1112] I) (6-((1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)

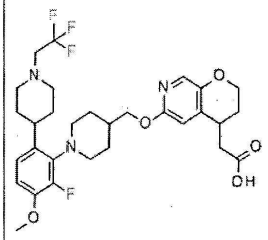
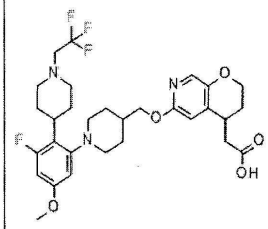
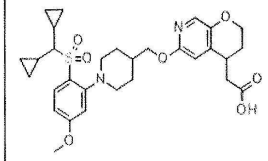
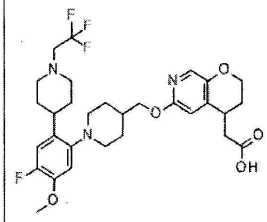
[1113] 에틸 (6-((1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세테이트 (광학 이성질체) (102 mg), THF (3 mL) 및 MeOH (1.5 mL) 의 혼합물에, 1 N 수산화 나트륨 수용액 (2.19 mL) 을 실온에서 첨가하였다. 혼합물을 60 ℃ 에서 2 hr 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1 N 염산으로 중화시키고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 감압하에서 농축시켰다. 수득된 고체를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화시켜, 표제 화합물 (84 mg) 을 수득하였다.

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.19-1.40 (2H, m), 1.60 (4H, br s), 1.80 (4H, br d, J = 10.5 Hz), 1.99-2.09 (1H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 2.76-3.27 (12H, m), 3.77 (3H, s), 3.99-4.20 (4H, m), 6.69 (1H, s), 6.87-6.98 (2H, m), 7.66 (1H, s), 12.10-12.80 (1H, m).

[1114]

[1115] 참고예 화합물을 하기 표에 나타낸다. 표에서, MS 는 실측치를 나타낸다. 상기에서 언급한 실시예 또는 참고예에 나타낸 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서, 하기 표에서의 참고예 5-7 의 화합물을 제조하였다.

[1116] [표 2]

Ref. Ex. No.	IUPAC 명	구조식	염	MS
4	(6-((1-(2-플루오로-3-메톡시-6-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			596.3
5	(6-((1-(3-플루오로-5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			596.3
6	(6-((1-(2-((디시클로프로필메틸)술포닐)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			571.3
7	(6-((1-(4-플루오로-5-메톡시-2-(1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)페닐)피페리딘-4-일)메톡시)-3,4-디히드로-2H-피라노[2,3-c]피리딘-4-일)아세트산 (광학 이성질체)			596.3

[1117]

[1118] 실험예 1

[1119] 세포내 Ca^{2+} 농도의 상승을 지표로서 가지는 인간 GPR40 작용제 활성의 평가

[1120] 인간 GPR40 을 안정적으로 발현한 CHO(dhfr-) 세포를 10 % 투석 혈청 (Thermo Fisher Scientific), 10 mM HEPES (Thermo Fisher Scientific), 100 U/mL 페니실린, 100 ㎍/mL 스트렙토마이신 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 을 함유하는 MEMα (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) 에 현탁시키고, 384 웰 검정/투명한 세포 배양 플레이트 상에 10,000 세포/웰로 파종하였다. 37 ℃ 의 CO_2 인큐베이터 내에서 밤새 배양한 후, 배양 상청액을 제거하고, 로딩 완충제 [Calcium Kit II- iCellux (DOJINDO) 에 부착된 Ca^{2+} 프로브를 분석 완충액 (20 mM HEPES, 0.1 % 지방산-비함유 BSA (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 2.5 mM 프로베네시드 (DOJINDO)-함유 HBSS (Thermo Fisher Scientific)) 에 용해시킴] 를 30 μL/웰로 첨가하였다. 차광하에 실

온에서 1 hr 동안 정치시킨 후, 형광 플레이트 리더 FLIPR Tetra (Molecular Devices) 에서, 최종 농도 1 μM 의 시험 화합물을 함유하는 분석 완충액을 10 μL/웰로 첨가하고, 형광량을 연속적으로 측정하였다. WO 2015/020184 의 화합물 (실시예 153: 3-시클로프로필-3-(2-((1-(2-((2-플루오로-2-메틸프로필)(4-메틸피리딘-2-일)카르바모일)-5-메톡시페닐)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘-4-일)프로판산) 의 10 μM 의 활성을 100 % 로 하고, 시험 화합물 대신에 DMSO 를 첨가했을 때의 활성을 0 % 로 한, 세포내 Ca^{2+} 농도의 상승을 지표로서 사용하여 인간 GPR40 작용제 활성을 계산하였다. 결과를 하기 표 3 에 나타낸다.

[1121] [표 3]

Ex. No.	활성
1	107%
2	108%
3	109%
4	108%
5	111%
6	59%
7	107%
8	103%
9	104%
10	105%
11	107%
17	58%
18	41%
28	54%
29	65%
36	110%

[1122]

[1123] 제제예 1 (캡슐의 제조)

[1124] 1) 실시예 1 의 화합물 30 mg

[1125] 2) 미분말 셀룰로오스 10 mg

[1126] 3) 락토오스 19 mg

[1127] 4) 마그네슘 스테아레이트1 mg

[1128] 합계 60 mg

[1129] 1), 2), 3) 및 4) 를 혼합하고, 젤라틴 캡슐에 충전한다.

[1130] 제제예 2 (정제의 제조)

[1131] 1) 실시예 1 의 화합물 30 g

[1132] 2) 락토오스 50 g

[1133] 3) 옥수수전분 15 g

[1134] 4) 칼슘 카르복시메틸셀룰로오스 44 g

[1135] 5) 마그네슘 스테아레이트1 g

[1136] 1000 정 합계 140 g

[1137] 1), 2) 및 3) 의 전량 및 4) (30 g) 을 물과 혼련시키고, 진공 건조시키고, 체질한다. 체질한 분말을 4) (14 g) 및 5) (1 g) 과 혼합하고, 혼합물을 타정기로 편칭하여, 1 정 당 실시예 1 의 화합물 30 ㎎ 을 함유하는 1000 개의 정제를 수득한다.

[1138] 산업상 이용 가능성

[1139] 본 발명의 화합물은 우수한 GPR40 작용제 활성 및 GLP-1 분비 촉진 작용을 가질 수 있으며, 당뇨병 등의 예방 또는 치료제로서 유용할 수 있다.

[1140] 본 출원은 일본에서 출원된 특허 출원 제 2017-072813 호를 기초로 하며, 이의 내용은 전체가 본원에 포함된다.