



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0002543  
(43) 공개일자 2017년01월06일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/497 (2006.01)<br/>A61K 45/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>C07D 401/14 (2013.01)<br/>A61K 31/497 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-7033864</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년05월06일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년12월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/029422</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/171733<br/>국제공개일자 2015년11월12일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/989,560 2014년05월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니<br/>미합중국 뉴저지주 08540 프린스턴 루트 206 앤드<br/>프로빈스 라인 로드</p> <p>(72) 발명자<br/>쑤, 충칭<br/>미국 08534 뉴저지주 페닝턴 페닝턴 로키 힐 로드<br/>311 브리스톨-마이어드스 스킵 컴퍼니 내</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 심미성</p> |
|---|--|

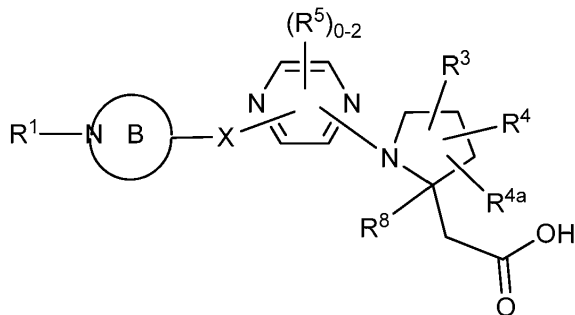
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 당뇨병과 같은 질환의 치료를 위한 피롤리딘 GPR40 조정제

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 또는 용매화물을 제공한다. 이들 화합물은 의약으로서 사용될 수 있는 GPR40 G 단백질-커플링된 수용체 조정제이다.

<화학식 I>



여기서 가변기 모두는 본원에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

Y10S 514/824 (2013.01)

Y10S 514/866 (2013.01)

Y10S 514/909 (2013.01)

---

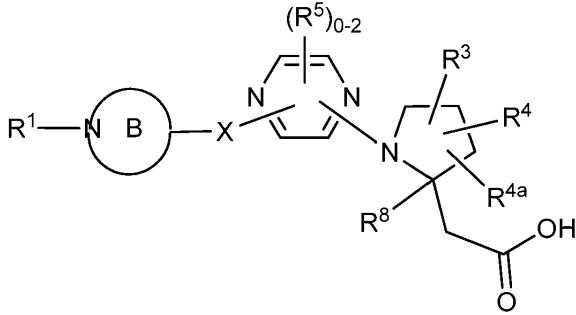
명세서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

<화학식 I>



여기서

X는 독립적으로 결합, O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub> 알킬), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(C<sub>1-4</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O로부터 선택되고;

고리 B는 독립적으로 탄소 원자, 고리 B에 제시된 질소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클이고; 고리 B는 0-4개의 R<sup>2</sup>로 치환되고;

R<sup>1</sup>은 독립적으로 페닐, 벤질, 나프틸 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐, 벤질, 나프틸 및 헤테로아릴은 각각 0-3개의 R<sup>6</sup>로 치환되고;

R<sup>2</sup>는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로젠, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환되고;

2개의 R<sup>2</sup> 기가 2개의 상이한 탄소 원자에 부착되는 경우에, 이들은 조합하여 고리 B 상에서 1- 내지 3-원 탄소 원자 가교를 형성할 수 있고;

2개의 R<sup>2</sup> 기가 동일한 탄소에 부착되는 경우에, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합하여 3- 내지 6-원 탄소 원자 함유 스피로 고리를 형성할 수 있고;

R<sup>3</sup>은 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH, CO<sub>2</sub>H, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알케닐, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>2-6</sub> 알키닐, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> R<sup>10</sup>, OR<sup>9</sup>, SR<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>9</sup>, CO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, S(O)R<sup>9</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>9</sup>, CONHR<sup>9</sup>, -(O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 페닐), 및 -(O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의 R<sup>10</sup>으로 치환됨)로부터 선택되고;

R<sup>4</sup> 및 R<sup>4a</sup>는 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, CN, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 0-1개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, -(O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>3-10</sub> 카르보사이클), 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환되고;

R<sup>7</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, SCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), 및 페닐로부터 선택되고;

R<sup>8</sup>은 독립적으로 H 및 C<sub>1-4</sub> 알킬로부터 선택되고;

R<sup>9</sup>는 각 경우에, 독립적으로 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 및 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬로부터 선택되고;

R<sup>10</sup>은 각 경우에, 독립적으로 CN, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;

R<sup>11</sup>은 각 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 벤질로부터 선택되고;

R<sup>12</sup>는 각 경우에, 독립적으로 OH, 할로젠, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;

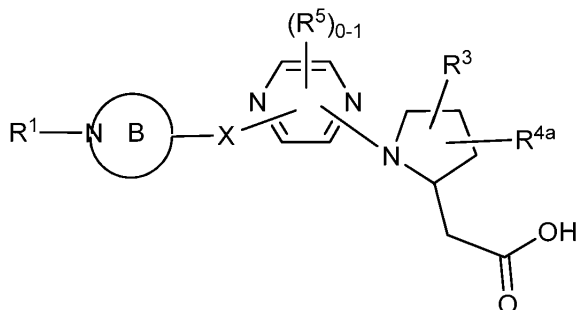
m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

## 청구항 2

제1항에 있어서, R<sup>4</sup>가 수소이고, R<sup>8</sup>이 수소이며, 화학식 II를 추가로 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

<화학식 II>



여기서

X는 독립적으로 0, N(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O로부터 선택되고;

고리 B는 독립적으로 탄소 원자 및 고리 B에 제시된 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화

헤테로사이클이고; 고리 B는 0-4개의  $R^2$ 로 치환되고;

$R^1$ 은 독립적으로 페닐, 벤질, 나프틸 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐, 벤질, 나프틸 및 헤테로아릴은 각각 0-3개의  $R^6$ 로 치환되고;

$R^2$ 는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로젠, 0-1개의  $R^{12}$ 로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 0-1개의  $R^{12}$ 로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 및 벤질로부터 선택되고;

2개의  $R^2$  기가 2개의 상이한 탄소 원자에 부착되는 경우에, 이들은 조합하여 고리 B 상에서 1- 내지 3-원 탄소 원자 가교를 형성할 수 있고;

2개의  $R^2$  기가 동일한 탄소에 부착되는 경우에, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합하여 3- 내지 6-원 탄소 원자 함유 스피로 고리를 형성할 수 있고;

$R^3$ 은 독립적으로 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> R<sup>10</sup>으로부터 선택되고;

$R^{4a}$ 는 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클로부터 선택되고;

$R^5$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

$R^6$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, CN, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 0-1개의  $R^7$ 로 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 0-1개의  $R^7$ 로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, -(O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의  $R^7$ 로 치환된 C<sub>3-6</sub> 카르보사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의  $R^7$ 로 치환된 나프틸), 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의  $R^7$ 로 치환됨)로부터 선택되고;

$R^7$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, SCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), 및 페닐로부터 선택되고;

$R^{10}$ 은 각 경우에, 독립적으로 CN, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;

$R^{11}$ 은 각 경우에, 독립적으로 H, C<sub>1-4</sub> 알킬 및 벤질로부터 선택되고;

$R^{12}$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, CN, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;

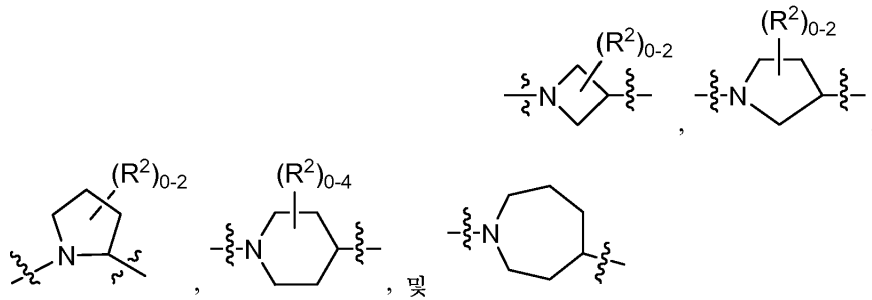
m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

n은 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

고리 B가 독립적으로



로부터 선택되고;

$R^1$ 이 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴이 푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택되고;

$R^2$ 가 각 경우에, 독립적으로 OH, 할로젠, 0-1개의 CN으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 벤질, 및 테트라졸릴메틸로부터 선택되고;

$R^3$ 이 독립적으로 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알킬, 및 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

$R^{4a}$ 가 독립적으로 H, 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

$R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐, 및 벤질로부터 선택되고;

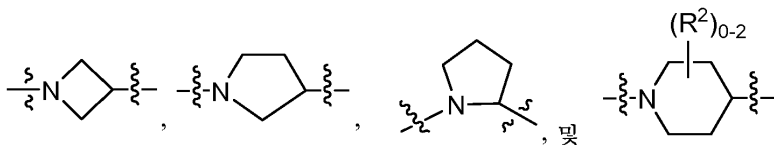
$R^{10}$ 이 각 경우에, 독립적으로 CN,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택된 것인

화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

고리 B가 독립적으로



로부터 선택되고;

$R^1$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 치환된 페닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피라지닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리미디닐, 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 티아졸릴이고;

$R^2$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 및 테트라졸릴메틸로부터 선택된 것인

화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**청구항 5**

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

$R^1$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐이고;

$R^3$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

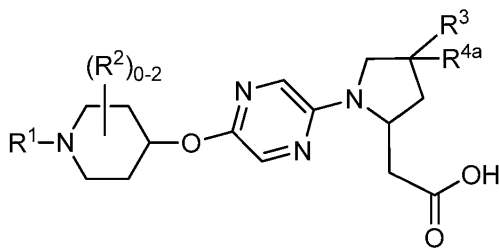
$R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐, 및 벤질로부터 선택된 것인

화학식 I 또는 II의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

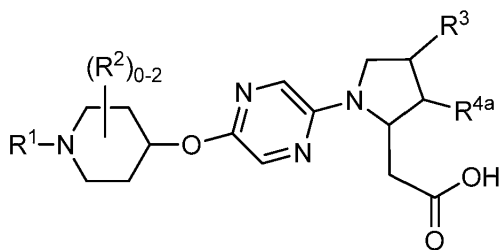
**청구항 6**

화학식 III 또는 IIIa의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

<화학식 III>



<화학식 IIIa>



여기서

$R^1$ 은 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐이고;

$R^2$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;

$R^3$ 은 각 경우에, 독립적으로 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알킬이고;

$R^{4a}$ 는 각 경우에, 독립적으로 H, 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및 시클로프로필로부터 선택되고;

R<sup>5</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 C<sub>1-6</sub> 알콕시로부터 선택되고;

R<sup>6</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 0-2개의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된 C<sub>3-6</sub> 시클로알킬, 및 0-2개의 C<sub>1-4</sub> 알킬로 치환된 C<sub>5-6</sub> 시클로알케닐로부터 선택된다.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염.

#### 청구항 8

제약상 허용되는 담체 및 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 또는 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항아테롬성동맥경화제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항재협착제, 항혈관염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제, 및 식욕 억제제로부터 선택된 1종 이상의 다른 적합한 치료제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 디펩티딜 펩티다제-IV 억제제 및/또는 나트륨-글루코스 수송체-2 억제제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 12

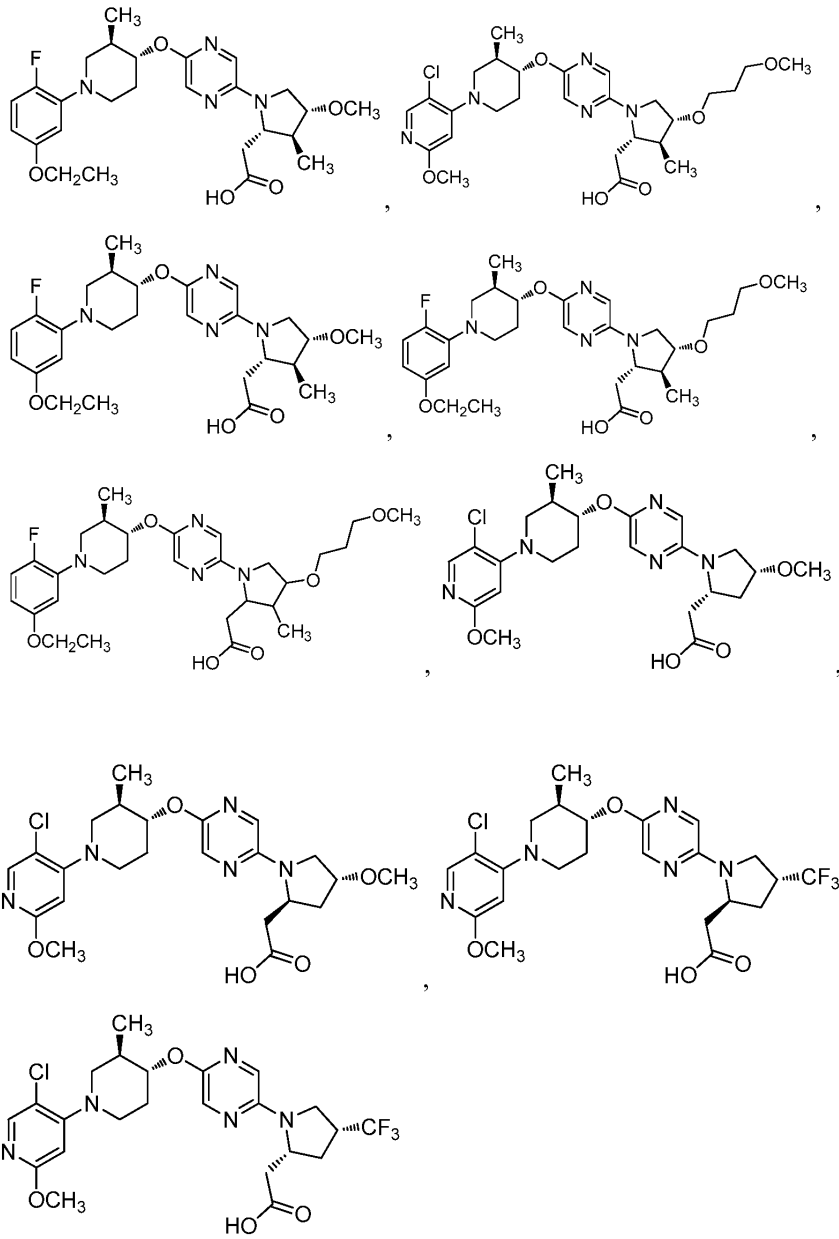
제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 급성 신장 손상, 심신성 증후군, 급성 관상동맥 증후군, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 비정상적 심장 기능, 울혈성 심부전, 심근 허혈, 졸중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 지방간 질환, 이상지질혈증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 고밀도 지단백질 (HDL), 고 저밀도 지단백질 (LDL), 비-심장 허혈, 혈관염, 지질 장애, 신경변성 질환, 인지 장애, 치매, 및 간 질환 예컨대 NASH (비-알콜성 지방간염), NAFLD (비-알콜성 지방간 질환), 간 경변증, 궤양성 결장염 및 크론병을 포함한 염증성 장 질환, 복강 질환, 골관절염, 신염, 건선, 아토피성 피부염, 및 피부 염증을 예방, 조정 또는 치료하는데 사용하기 위한 화합물.

#### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항의 화합물이 1종 이상의 추가의 치료제와 동시에, 개별적으로 또는 순차적으로 사용되는 것인 화합물.

청구항 14

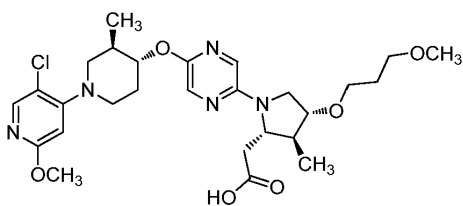
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

청구항 15

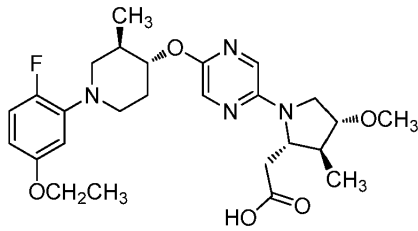
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**청구항 16**

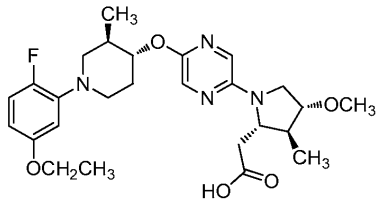
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**청구항 17**

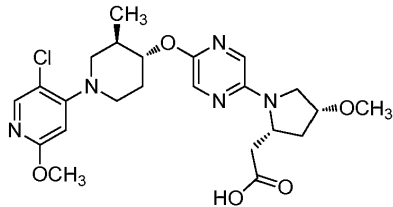
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**청구항 18**

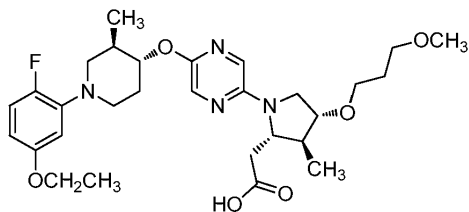
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**청구항 19**

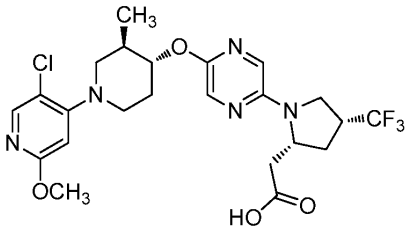
하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

청구항 20

하기 구조를 갖는 화합물:



또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

- [0001] 관련 출원에 대한 상호-참조
- [0002] 본 출원은 2014년 5월 7일에 출원된 미국 가출원 일련 번호 61/989,560을 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 발명의 분야
- [0004] 본 발명은 GPR40 G 단백질-커플링된 수용체 조절제인 신규 카르복실산 치환된 피롤리딘 화합물 및 그의 유사체, 그를 함유하는 조성물, 및 예를 들어, 당뇨병 및 관련 상태의 치료를 위해 그를 사용하는 방법을 제공한다.

**배경 기술**

- [0005] 당뇨병은 다양한 미세혈관 및 대혈관 합병증 및 이환율을 야기하는 유행성 규모의 진행성 쇠약 장애이다. 가장 흔한 유형의 당뇨병인 제2형 당뇨병은, 대상성 고인슐린혈증 기간 후의 불충분한 인슐린 분비와 연관된 인슐린 저항성을 증가시키는 것을 특징으로 한다. 유리 지방산 (FFA)은 주로 글루코스-자극된 인슐린 분비 (GSIS)를 증진시킴으로써 β 세포로부터의 인슐린 분비에 영향을 미치는 것으로 입증되었다. β 세포에서 발현되는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)는 혈장 글루코스 수준의 변화에 반응하여 인슐린의 방출을 조정하는 것으로 공지되어 있다. 지방산 수용체 1 (FFAR1)로서 또한 공지된 GPR40은, 체장섭에서 및 구체적으로 β 세포에서 우선적으로 발현되며 중쇄 내지 장쇄 지방산 유도 인슐린 분비를 매개하는 막-결합 FFA 수용체이다. GPR40은 또한 장내분비 세포에서 발현되며, 여기서 활성화는 장 인크레틴 호르몬, 예컨대 GLP-1, GIP, CCK 및 PYY의 분비를 촉진한다. 증진된 혈당 조절을 통해 제2형 당뇨병의 의료 부담을 감소시키기 위해, GPR40 조절제 화합물은 인크레틴 효과를 발휘하여 GSIS를 촉진할 뿐만 아니라 광범위한 항당뇨병 약물과의 잠재적 조합물로서의 가능성을 갖는다.
- [0006] 본 발명은 GPR40을 조정하는 능력을 갖는 신규 치환된 피롤리딘 화합물에 관한 것이다. 이러한 화합물은 따라서 당뇨병 및 관련 상태의 치료에 잠재적으로 유용하다.

**발명의 내용**

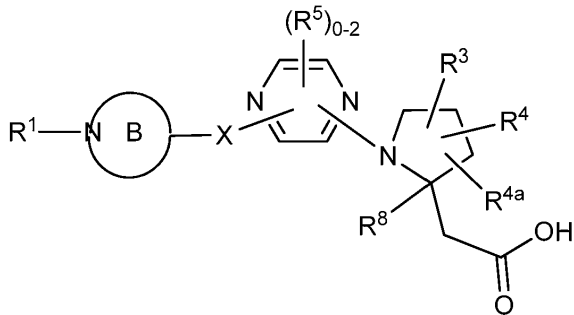
- [0007] 본 발명은 GPR40 조절제로서 유용한 치환된 피롤리딘 화합물 및 그의 유사체 (그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물 포함)를 제공한다.
- [0008] 본 발명은 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제조하기 위한 방법 및 중간체를 제공한다.
- [0009] 본 발명은 또한 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0010] 본 발명은 또한 결정질 형태의 본 발명의 화합물 중 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되

는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제공한다.

- [0011] 본 발명의 화합물은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애, 예컨대 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병과 연관된 미세혈관 합병증, 당뇨병과 연관된 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사 증후군 및 그의 구성요소 상태, 글루코스 대사의 장애, 비만 및 다른 병의 치료에 사용될 수 있다.
- [0012] 본 발명의 화합물은 요법에 사용될 수 있다.
- [0013] 본 발명의 화합물은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위해 사용될 수 있다.
- [0014] 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 작용제(들)와 조합되어 사용될 수 있다.
- [0015] 본 발명의 다른 특색 및 이점은 하기 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

- [0016] I. 본 발명의 화합물
- [0017] 제1 측면에서, 본 개시내용은, 특히, 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제공한다.
- [0018] <화학식 I>

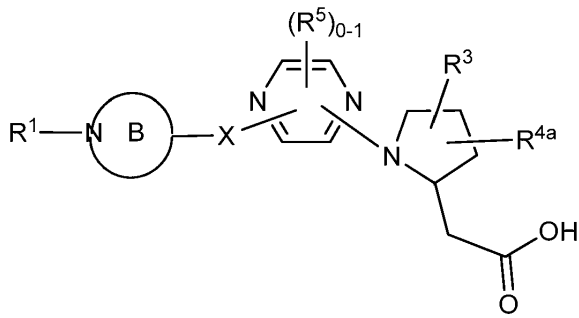


- [0019] 여기서
- [0020] X는 독립적으로 결합, O, S, NH, N(C<sub>1-4</sub> 알킬), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH(C<sub>1-4</sub> 알킬), OCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O로부터 선택되고;
- [0022] 고리 B는 독립적으로 탄소 원자, 고리 B에 제시된 질소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 0-1개의 추가의 헤테로원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클이고; 고리 B는 0-4개의 R<sup>2</sup>로 치환되고;
- [0023] R<sup>1</sup>은 독립적으로 페닐, 벤질, 나프틸 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐, 벤질, 나프틸 및 헤테로아릴은 각각 0-3개의 R<sup>6</sup>로 치환되고;
- [0024] R<sup>2</sup>는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로젠, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환되고;
- [0025] 2개의 R<sup>2</sup> 기가 2개의 상이한 탄소 원자에 부착되는 경우에, 이들은 조합하여 고리 B 상에서 1- 내지 3-원 탄소 원자 가교를 형성할 수 있고;
- [0026] 2개의 R<sup>2</sup> 기가 동일한 탄소에 부착되는 경우에, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합하여 3- 내

지 6-원 탄소 원자 함유 스피로 고리를 형성할 수 있고;

- [0027]  $R^3$ 은 독립적으로 H, 할로젠, CN, OH,  $CO_2H$ , 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{2-6}$  알케닐, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알킬, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-6}$  할로알콕시,  $-(CH_2)_{1-2}O(CH_2)_{1-4}R^{10}$ ,  $OR^9$ ,  $SR^9$ ,  $C(O)OR^9$ ,  $CO_2R^9$ ,  $S(O)R^9$ ,  $SO_2R^9$ ,  $CONHR^9$ ,  $-(O)_n-(CH_2)_m-(0-2개의  $R^{10}$ 으로 치환된 페닐)$ , 및  $-(O)_n-(CH_2)_m$ -(탄소 원자 및 N,  $NR^{11}$ , O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의  $R^{10}$ 으로 치환됨)로부터 선택되고;
- [0028]  $R^4$  및  $R^{4a}$ 는 독립적으로 H, 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시, 및  $-(CH_2)_m-C_{3-6}$  카르보사이클로부터 선택되고;
- [0029]  $R^5$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-6}$  알콕시,  $C_{1-6}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  할로알콕시로부터 선택되고;
- [0030]  $R^6$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH,  $C_{1-4}$  알킬티오, CN,  $SO_2(C_{1-2}$  알킬),  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 0-1개의  $R^7$ 로 치환된  $C_{1-8}$  알킬, 0-1개의  $R^7$ 로 치환된  $C_{1-6}$  알콕시,  $-(O)_n-(CH_2)_m-(0-2개의  $R^7$ 로 치환된  $C_{3-10}$  카르보사이클)$ , 및  $-(CH_2)_m$ -(탄소 원자 및 N,  $NR^{11}$ , O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴)로부터 선택되고; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의  $R^7$ 로 치환되고;
- [0031]  $R^7$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{2-4}$  알케닐,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  알킬티오,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $SCF_3$ , CN,  $NO_2$ ,  $NH_2$ ,  $NH(C_{1-4}$  알킬),  $N(C_{1-4}$  알킬) $_2$ ,  $SO_2(C_{1-2}$  알킬), 및 페닐로부터 선택되고;
- [0032]  $R^8$ 은 독립적으로 H 및  $C_{1-4}$  알킬로부터 선택되고;
- [0033]  $R^9$ 는 각 경우에, 독립적으로 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-6}$  알킬, 및 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;
- [0034]  $R^{10}$ 은 각 경우에, 독립적으로 CN,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬),  $SO_2(C_{1-4}$  알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;
- [0035]  $R^{11}$ 은 각 경우에, 독립적으로 H,  $C_{1-4}$  알킬 및 벤질로부터 선택되고;
- [0036]  $R^{12}$ 는 각 경우에, 독립적으로 OH, 할로젠, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;
- [0037] m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;
- [0038] n은 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.
- [0039] 제2 측면에서, 본 개시내용은  $R^4$ 가 수소이고,  $R^8$ 이 수소이며, 화학식 II를 추가로 특징으로 하는 화학식 I의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제공한다.

[0040] <화학식 II>



[0041]

[0042] 여기서

[0043] X는 독립적으로 O, N(CH<sub>3</sub>), CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O로부터 선택되고;

[0044] 고리 B는 독립적으로 탄소 원자 및 고리 B에 제시된 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 포화 헤테로사이클이고; 고리 B는 0-4개의 R<sup>2</sup>로 치환되고;

[0045] R<sup>1</sup>은 독립적으로 페닐, 벤질, 나프틸 또는 탄소 원자 및 N, NR<sup>11</sup>, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴이고; 여기서 상기 페닐, 벤질, 나프틸 및 헤테로아릴은 각각 0-3개의 R<sup>6</sup>로 치환되고;

[0046] R<sup>2</sup>는 각 경우에, 독립적으로 =O, OH, 할로젠, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>12</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 및 벤질로부터 선택되고;

[0047] 2개의 R<sup>2</sup> 기가 2개의 상이한 탄소 원자에 부착되는 경우에, 이들은 조합하여 고리 B 상에서 1- 내지 3-원 탄소 원자 가교를 형성할 수 있고;

[0048] 2개의 R<sup>2</sup> 기가 동일한 탄소에 부착되는 경우에, 이들은 이들이 부착되어 있는 탄소 원자와 함께 조합하여 3- 내지 6-원 탄소 원자 함유 스피로 고리를 형성할 수 있고;

[0049] R<sup>3</sup>은 독립적으로 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-6</sub> 알콕시, 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 및 0-1개의 R<sup>10</sup>으로 치환된 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 및 -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-4</sub> R<sup>10</sup>으로부터 선택되고;

[0050] R<sup>4a</sup>는 독립적으로 H, 할로젠, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-C<sub>3-6</sub> 카르보사이클로부터 선택되고;

[0051] R<sup>5</sup>는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 및 C<sub>1-6</sub> 할로알콕시로부터 선택되고;

[0052] R<sup>6</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, CN, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 0-1개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>1-8</sub> 알킬, 0-1개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>1-4</sub> 알콕시, -(O)<sub>n</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환된 C<sub>3-6</sub> 카르보사이클), -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(0-2개의 R<sup>7</sup>로 치환된 나프틸), 및 -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>-(탄소 원자 및 N, O, 및 S로부터 선택된 1-4개의 헤테로원자를 함유하는 5- 내지 10-원 헤테로아릴; 여기서 상기 헤테로아릴은 0-2개의 R<sup>7</sup>로부터 선택되고;

[0053] R<sup>7</sup>은 각 경우에, 독립적으로 할로젠, OH, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>2-4</sub> 알케닐, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, SCF<sub>3</sub>, CN, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), N(C<sub>1-4</sub> 알킬)<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>(C<sub>1-2</sub> 알킬), 및 페닐로부터 선택되고;

[0054] R<sup>10</sup>은 각 경우에, 독립적으로 CN, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, CO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>(C<sub>1-4</sub> 알킬), 및 테트라졸릴로

부터 선택되고;

[0055]  $R^{11}$ 은 각 경우에, 독립적으로 H,  $C_{1-4}$  알킬 및 벤질로부터 선택되고;

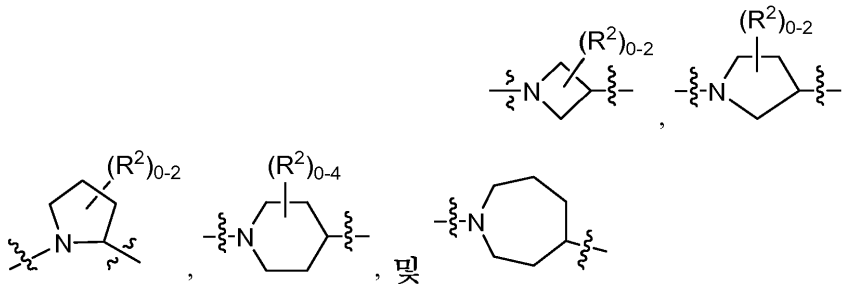
[0056]  $R^{12}$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠, CN,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택되고;

[0057] m은 각 경우에, 독립적으로 0, 1, 또는 2이고;

[0058] n은 각 경우에, 독립적으로 0 또는 1이다.

[0059] 제3 측면에서, 본 개시내용은

[0060] 고리 B가 독립적으로



[0061]

[0062] 로부터 선택되고;

[0063]  $R^1$ 이 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 헤테로아릴이고; 여기서 상기 헤테로아릴이 푸라닐, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 옥사디아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 및 피라지닐로부터 선택되고;

[0064]  $R^2$ 가 각 경우에, 독립적으로 OH, 할로젠, 0-1개의 CN으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 벤질, 및 테트라졸릴메틸로부터 선택되고;

[0065]  $R^3$ 이 독립적으로 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알킬, 및 0-1개의  $R^{10}$ 으로 치환된  $C_{1-4}$  할로알콕시로부터 선택되고;

[0066]  $R^{4a}$ 가 독립적으로 H, 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{3-6}$  시클로알킬로부터 선택되고;

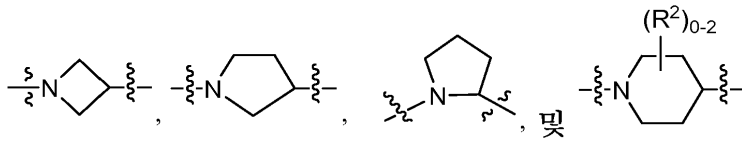
[0067]  $R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐, 및 벤질로부터 선택되고;

[0068]  $R^{10}$ 이 각 경우에, 독립적으로 CN,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시,  $CO_2(C_{1-4}$  알킬), 및 테트라졸릴로부터 선택된 것인

[0069] 제1 또는 제2 측면의 범주 내에 있는 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함한다.

[0070] 제4 측면에서, 본 개시내용은

[0071] 고리 B가 독립적으로



[0072]

[0073]로부터 선택되고;

[0074]  $R^1$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피라지닐, 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리미디닐, 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 티아졸릴이고;

[0075]  $R^2$ 가 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시 및 테트라졸릴메틸로부터 선택된 것인

[0076] 임의의 상기 측면의 범주 내에 있는 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함한다.

[0077] 제5 측면에서, 본 개시내용은

[0078]  $R^1$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐이고;

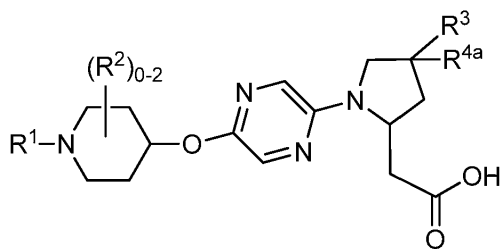
[0079]  $R^3$ 이 각 경우에, 독립적으로 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알킬로부터 선택되고;

[0080]  $R^6$ 이 각 경우에, 독립적으로 할로겐,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  할로알콕시, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐, 및 벤질로부터 선택된 것인

[0081] 임의의 상기 측면의 범주 내에 있는 화학식 I 또는 II의 화합물, 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함한다.

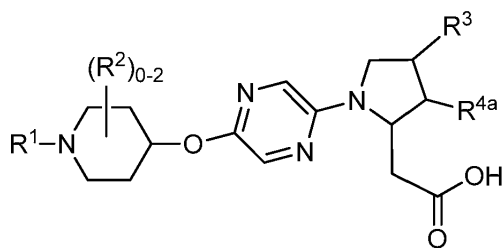
[0082] 제6 측면에서, 본 개시내용은 화학식 III 또는 IIIa의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함한다.

[0083] <화학식 III>



[0084]

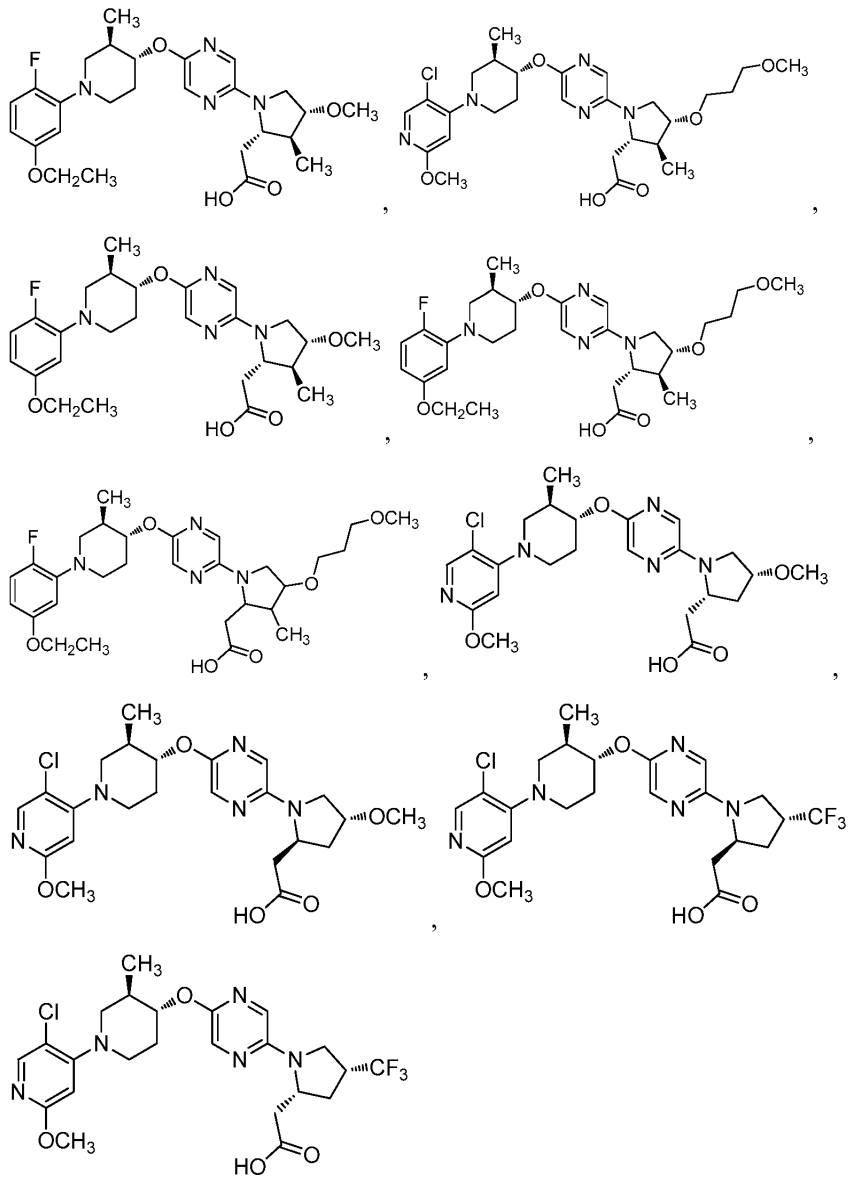
[0085] <화학식 IIIa>



[0086]

- [0087] 여기서
- [0088]  $R^1$ 은 각 경우에, 독립적으로 0-3개의  $R^6$ 으로 치환된 페닐 또는 0-2개의  $R^6$ 으로 치환된 피리디닐이고;
- [0089]  $R^2$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬, 및  $C_{1-4}$  알콕시로부터 선택되고;
- [0090]  $R^3$ 은 각 경우에, 독립적으로 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알킬, 0-1개의  $C_{1-4}$  알콕시로 치환된  $C_{1-4}$  알콕시, 및  $C_{1-4}$  할로알킬이고;
- [0091]  $R^{4a}$ 는 각 경우에, 독립적으로 H, 할로젠,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 및 시클로프로필로부터 선택되고;
- [0092]  $R^5$ 는 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-4}$  할로알킬, 및  $C_{1-6}$  알콕시로부터 선택되고;
- [0093]  $R^6$ 은 각 경우에, 독립적으로 할로젠,  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{1-4}$  알콕시, 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬, 및 0-2개의  $C_{1-4}$  알킬로 치환된  $C_{5-6}$  시클로알케닐로부터 선택된다.
- [0094] 제7 측면에서, 본 발명은 예시된 실시예로부터 선택된 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함한다.
- [0095] 또 다른 측면에서, 본 발명은 임의의 상기 측면의 범주 내에 있는 화합물들의 임의의 하위세트 목록으로부터 선택된 화합물 또는 예시된 실시예로부터의 단일 화합물을 제공한다.
- [0096] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 hGPR40  $EC_{50}$  값  $\leq 5 \mu M$ 을 갖는다.
- [0097] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 hGPR40  $EC_{50}$  값  $\leq 1 \mu M$ 을 갖는다.
- [0098] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 hGPR40  $EC_{50}$  값  $\leq 0.5 \mu M$ 을 갖는다.
- [0099] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 hGPR40  $EC_{50}$  값  $\leq 0.2 \mu M$ 을 갖는다.
- [0100] 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 hGPR40  $EC_{50}$  값  $\leq 0.1 \mu M$ 을 갖는다.
- [0101] II. 본 발명의 다른 실시양태

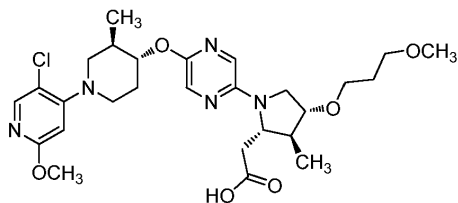
[0102] 본 발명의 추가의 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 포함한다:



[0103]

[0104] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

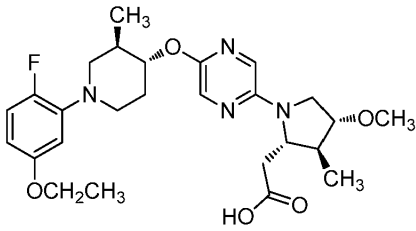
[0105] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0106]

[0107] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

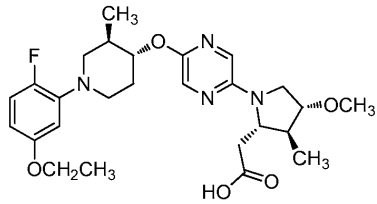
[0108] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0109]

[0110] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

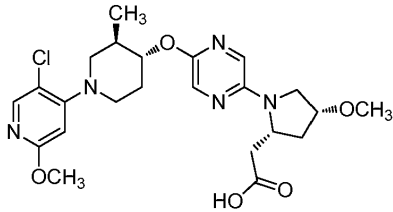
[0111] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0112]

[0113] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

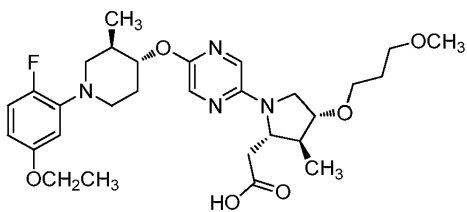
[0114] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0115]

[0116] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

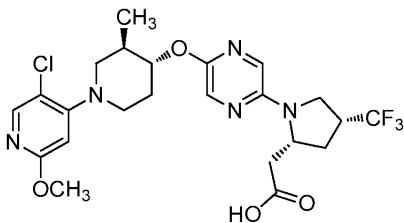
[0117] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0118]

[0119] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

[0120] 본 발명의 또 다른 실시양태는 하기 구조를 갖는 화합물을 제공한다:



[0121]

[0122] 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물.

[0123] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제

약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함하는 조성물을 제공한다.

- [0124] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0125] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 제약상 허용되는 담체 및 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.
- [0126] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제조하는 방법을 제공한다.
- [0127] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 또는 그의 입체이성질체, 호변이성질체, 제약상 허용되는 염, 다형체, 또는 용매화물을 제조하기 위한 중간체를 제공한다.
- [0128] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제(들)를 추가로 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 본 발명에 따른, 추가의 치료제(들)의 예는 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항아테롬성동맥경화제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항체협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕감퇴제 및 식욕 억제제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0129] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가, 예를 들어, 디펩티딜 펩티다제-IV (DPP4) 억제제 (예를 들어 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴, 및 "BMS DPP4i"로부터 선택된 구성원), 및/또는 나트륨-글루코스 수송체-2 (SGLT2) 억제제 (예를 들어 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진 및 레마글리플로진으로부터 선택된 구성원)인 제약 조성물을 제공한다.
- [0130] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가, 예를 들어, DPP4 억제제 (예를 들어 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴, 알로글립틴 및 "BMS DPP4i"로부터 선택된 구성원)인 제약 조성물을 제공한다.
- [0131] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 추가의 치료제가, 예를 들어, SGLT2 억제제 (예를 들어 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진 및 레마글리플로진으로부터 선택된 구성원)인 제약 조성물을 제공한다.
- [0132] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0133] 본 발명에 따라 예방, 조정 또는 치료될 수 있는 GPR40의 활성화와 연관된 질환 또는 장애의 예는 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 급성 신장 손상, 심신성 증후군, 급성 관상동맥 증후군, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증, 비정상적 심장 기능, 울혈성 심부전, 심근 허혈, 졸중, 대사 증후군, 고혈압, 비만, 지방간 질환, 이상지질혈증, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 고밀도 지단백질 (HDL), 고 저밀도 지단백질 (LDL), 비-심장 허혈, 체장염, 지질 장애 및 간 질환 예컨대 NASH (비-알콜성 지방간염), NAFLD (비-알콜성 지방간 질환), 간 경변증, 췌양성 결장염 및 크론병을 포함한 염증성 장 질환, 복강 질환, 골관절염, 신염, 건선, 아토피성 피부염, 및 피부 염증을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0134] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병, 고혈당증, 임신성 당뇨병, 비만, 이상지혈증, 고혈압 및 인지 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병, 고혈당증, 임신성 당뇨병, 비만, 이상지혈증, 고혈압 및 인지 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0135] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 당뇨병의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병의 치료 방법을 제공한다.
- [0136] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈당증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 고혈당증의 치료 방법을 제공한다.

- [0137] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 비만의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 비만의 치료 방법을 제공한다.
- [0138] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 이상지혈증의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 이상지혈증의 치료 방법을 제공한다.
- [0139] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 고혈압의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 고혈압의 치료 방법을 제공한다.
- [0140] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 인지 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는, 임의로, 본 발명의 또 다른 화합물 및/또는 적어도 1종의 다른 유형의 치료제와 조합하여 투여하는 것을 포함하는, 인지 장애의 치료 방법을 제공한다.
- [0141] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0142] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위한 요법에 사용하기 위한 본 발명의 화합물을 제공한다.
- [0143] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 또한 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.
- [0144] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 필요로 하는 환자에게 치료 유효량의 제1 및 제2 치료제를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 제1 치료제는 본 발명의 화합물인 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료 방법을 제공한다. 바람직하게는, 제2 치료제는, 예를 들어, DPP4 억제제 (예를 들어 삭사글립틴, 시타글립틴, 빌다글립틴, 리나글립틴 및 알로글립틴으로부터 선택된 구성원)이다.
- [0145] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 요법에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0146] 또 다른 실시양태에서, 본 발명은 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료에서의 동시, 개별 또는 순차적 사용을 위한 본 발명의 화합물 및 추가의 치료제(들)의 조합 제제를 제공한다.
- [0147] 원하는 경우에, 본 발명의 화합물은 경구로 동일한 투여 형태로, 개별적 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 GPR40 수용체 조정제와 조합되어 임의로 이용될 수 있는 다른 유형의 항당뇨병제는 경구로 동일한 투여 형태로, 개별적 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여되어 추가의 약리학적 이익을 생성할 수 있는 1, 2, 3종 또는 그 초과 항당뇨병제 또는 항고혈당제일 수 있다.
- [0148] 본 발명의 GPR40 수용체 조정제와 조합되어 사용되는 항당뇨병제는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제, 다른 GPR40 수용체 조정제 또는 다른 항당뇨병제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 작용제는 DPP4 억제제 (예를 들어, 시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 리나글립틴 및 빌다글립틴), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민 및 펜포르민), 술폰닐 우레아 (예를 들어, 글리부리드, 글리메피리드 및 글리피지드), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨), PPAR  $\gamma$  효능제 예컨대 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로시글리타존 및 피오글리타존), PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르, 테사글리타자르 및 알레글리타자르), 글루코키나제 활성화제, GPR119 수용체 조정제 (예를 들어, MBX-2952, PSN821, 및 APD597), GPR120 수용체 조정제 (예를 들어, 문헌 [Shimpukade, B. et al., J. Med. Chem., 55(9):4511-4515 (2012)]에 기재된 바와 같음), SGLT2 억제제 (예를 들어, 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진 및 레마글리플로진), MGAT 억제제 (예를 들어, 문헌 [Barlind, J.G. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett., 23(9):2721-2726 (2013)]에 기재된 바와 같음), 아밀린 유사체 예컨대 프람린티드, 및/또는 인슐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0149] 본 발명의 GPR40 수용체 조정제는 또한 임의로 당뇨병의 합병증을 치료하기 위한 작용제와 조합되어 이용될 수 있다. 이들 작용제는 PKC 억제제 및/또는 AGE 억제제를 포함한다.
- [0150] 본 발명의 GPR40 수용체 조정제는 또한 임의로 1종 이상의 식욕감퇴제 및/또는 체중-감소제 예컨대 디에틸프로피온, 펜디메트라진, 펜테르민, 오를리스타트, 시부트라민, 로르카세린, 프람린티드, 토피라메이트, MCHR1 수용

체 길항제, 옥신토모돌린, 날트렉손, 아밀린 펩티드, NPY Y5 수용체 조정제, NPY Y2 수용체 조정제, NPY Y4 수용체 조정제, 세틸리스타트, 5HT2c 수용체 조정제 등과 조합되어 이용될 수 있다. 본 발명의 GPR40 수용체 조정제는 또한 주사를 통해, 비강내로, 또는 경피 또는 협측 장치에 의해 투여될 수 있는 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 (GLP-1 R)의 효능제, 예컨대 엑세나티드, 리라글루티드, GLP-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37)이 조합되어 이용될 수 있다.

[0151] 본 발명은 그의 취지 또는 본질적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 본 발명은 본원에 언급된 본 발명의 바람직한 측면의 모든 조합을 포괄한다. 본 발명의 임의의 및 모든 실시양태는 임의의 다른 실시양태 또는 실시양태들과 함께 취합되어 추가 실시양태를 기재할 수 있는 것으로 이해된다. 또한, 실시양태의 각각의 개별 요소는 그 자체의 독립적 실시양태인 것으로 이해된다. 게다가, 한 실시양태의 임의의 요소는 임의의 실시양태로부터의 임의의 및 모든 다른 요소와 조합되어 추가의 실시양태를 기재하는 것으로 의도된다.

[0152] III. 화학

[0153] 명세서 및 첨부된 청구범위 전반에 걸쳐, 주어진 화학식 또는 명칭은 그의 입체 및 광학 이성질체 및 라세미체가 존재하는 경우에 모든 이러한 이성질체를 포괄할 것이다. 용어 "입체이성질체(들)"는 동일한 화학적 구성을 갖지만, 공간 내의 원자 또는 기의 배열에 있어서 상이한 화합물(들)을 지칭한다. 달리 나타내지 않는 한, 모든 키랄 (거울상이성질체 및 부분입체이성질체) 및 라세미 형태는 본 발명의 범주 내에 있다. 용어 "키랄"은 거울상 파트너와 비-중첩가능한 특성을 갖는 분자를 지칭하고, 용어 "비키랄"은 그의 거울상 파트너 상에 중첩 가능한 분자를 지칭한다. 용어 "라세미 혼합물" 및 "라세미체"는 광학 활성이 없는, 2종의 거울상이성질체 중의 등물 혼합물을 지칭한다.

[0154] C=C 이중 결합, C=N 이중 결합, 고리계 등의 많은 기하 이성질체가 또한 화합물에 존재할 수 있고, 모든 이러한 안정한 이성질체가 본 발명에 고려된다. 본 발명의 화합물의 시스- 및 트랜스- (또는 E- 및 Z-) 기하 이성질체가 기재되고, 이는 이성질체의 혼합물로서 또는 분리된 이성질체 형태로서 분리될 수 있다.

[0155] 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학 활성 형태는 라세미 형태의 분해에 의해, 또는 광학 활성 출발 물질로부터의 합성에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물을 제조하는데 사용된 모든 방법 및 그 안에서 제조된 중간체는 본 발명의 일부인 것으로 간주된다. 거울상이성질체 또는 부분입체이성질체 생성물을 제조하는 경우에, 이들은 통상적인 방법, 예를 들어, 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 분리될 수 있다.

[0156] 방법 조건에 따라 본 발명의 최종 생성물은 유리 (중성) 또는 염 형태로 수득된다. 이들 최종 생성물의 유리 형태 및 염 둘 다는 본 발명의 범주 내에 있다. 원하는 경우에, 화합물의 1종의 형태는 또 다른 형태로 전환될 수 있다. 유리 염기 또는 산은 염으로 전환될 수 있고; 염은 유리 화합물 또는 또 다른 염으로 전환될 수 있고; 본 발명의 이성질체 화합물의 혼합물은 개별 이성질체로 분리될 수 있다. 본 발명의 화합물, 그의 유리 형태 및 염은, 수소 원자가 분자의 다른 부분으로 이동하고 분자의 원자들 사이의 화학 결합이 결과적으로 재배열된 다중 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 모든 호변이성질체 형태는, 그들이 존재할 수 있는 한, 본 발명 내에 포함되는 것으로 이해되어야 한다.

[0157] 달리 나타내지 않는 한, 충족되지 않은 원자를 갖는 임의의 헤테로원자는 원자를 충족시키기에 충분한 수소 원자를 갖는 것으로 가정된다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "알킬" 또는 "알킬렌"은 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알킬" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알킬"은 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 알킬을 나타낸다. 알킬 기는 비치환되거나, 또는 적어도 1개의 수소가 또 다른 화학적 기로 대체됨으로써 치환될 수 있다. 알킬 기의 예는 메틸 (Me), 에틸 (Et), 프로필 (예를 들어, n-프로필 및 이소프로필), 부틸 (예를 들어, n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 및 펜틸 (예를 들어, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. "C<sub>0</sub> 알킬" 또는 "C<sub>0</sub> 알킬렌"이 사용되는 경우에, 이는 직접 결합을 나타내는 것으로 의도된다.

[0159] "알케닐" 또는 "알케닐렌"은 명시된 개수의 탄소 원자 및 쇄를 따라 임의의 안정한 지점에서 발생할 수 있는 1 개 이상, 바람직하게는 1 내지 2개의, 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 직쇄형 또는 분지형 배위의 탄화수소 쇄를 포함하는 것으로 의도된다. 예를 들어, "C<sub>2</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알케닐" 또는 "C<sub>2-6</sub> 알케닐" (또는 알케닐렌)은 C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>,

C<sub>5</sub> 및 C<sub>6</sub> 알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알케닐의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐, 2-메틸-2-프로페닐, 및 4-메틸-3-펜테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0160] 용어 "알콕시" 또는 "알킬옥시"는 -O-알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>1</sub> 내지 C<sub>6</sub> 알콕시" 또는 "C<sub>1-6</sub> 알콕시" (또는 알킬옥시)는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 알콕시 기의 예는 메톡시, 에톡시, 프로톡시 (예를 들어, n-프로톡시 및 이소프로톡시), 및 부톡시 (예를 들어, n-부톡시, 이소부톡시 및 t-부톡시)를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "알킬티오" 또는 "티오알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 알킬 기; 예를 들어 메틸-S- 및 에틸-S-를 나타낸다.

[0161] "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도를 포함한다. "할로알킬"은 1개 이상의 할로겐으로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알킬의 예는 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 트리클로로메틸, 펜타플루오로에틸, 펜타클로로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 헵타플루오로프로필 및 헵타클로로프로필을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 할로알킬의 예는 또한 1개 이상의 플루오린 원자로 치환된, 명시된 개수의 탄소 원자를 갖는 분지쇄 및 직쇄 포화 지방족 탄화수소 기 둘 다를 포함하는 것으로 의도되는 "플루오로알킬"을 포함한다.

[0162] "할로알콕시" 또는 "할로알킬옥시"는 산소 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기를 나타낸다. 예를 들어, "C<sub>1-6</sub> 할로알콕시"는 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 할로알콕시 기를 포함하는 것으로 의도된다. 할로알콕시의 예는 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 및 펜타플루오로에톡시를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 유사하게, "할로알킬티오" 또는 "티오할로알콕시"는 황 가교를 통해 부착되어 있는 나타낸 개수의 탄소 원자를 갖는 상기 정의된 바와 같은 할로알킬 기; 예를 들어 트리플루오로메틸-S- 및 펜타플루오로에틸-S-를 나타낸다.

[0163] 용어 "시클로알킬"은 모노-, 비- 또는 폴리-시클릭 고리계를 포함한 고리화 알킬 기를 지칭한다. 예를 들어, "C<sub>3</sub> 내지 C<sub>6</sub> 시클로알킬" 또는 "C<sub>3-6</sub> 시클로알킬"은 C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 시클로알킬 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알킬 기의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 노르보르닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 분지형 시클로알킬 기 예컨대 1-메틸시클로프로필 및 2-메틸시클로프로필은 "시클로알킬"의 정의에 포함된다. 용어 "시클로알케닐"은 고리화 알케닐 기를 지칭한다. C<sub>4-6</sub> 시클로알케닐은 C<sub>4</sub>, C<sub>5</sub>, 및 C<sub>6</sub> 시클로알케닐 기를 포함하는 것으로 의도된다. 시클로알케닐 기의 예는 시클로부테닐, 시클로펜테닐, 및 시클로헥세닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0164] 본원에 사용된 "카르보사이클", "카르보시클릴" 또는 "카르보시클릭 잔기"는 임의의 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 7-, 또는 8-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 또는 13-원 비시클릭 또는 트리시클릭 고리이며, 이들 중 임의의 것은 포화, 부분 불포화, 불포화 또는 방향족일 수 있는 것을 의미하는 것으로 의도된다. 이러한 카르보사이클의 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로부테닐, 시클로펜틸, 시클로펜테닐, 시클로헥실, 시클로헵테닐, 시클로헵틸, 시클로헵테닐, 아다만틸, 시클로옥틸, 시클로옥테닐, 시클로옥타디에닐, [3.3.0]비시클로옥탄, [4.3.0]비시클로노난, [4.4.0]비시클로데칸 (데칼린), [2.2.2]비시클로옥탄, 플루오레닐, 페닐, 나프틸, 인다닐, 아다만틸, 안트라세닐 및 테트라히드로나프틸 (테트라린)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 제시된 바와 같이, 가교된 고리는 또한 카르보사이클 (예를 들어, [2.2.2]비시클로옥탄)의 정의에 포함된다. 바람직한 카르보사이클은, 달리 명시되지 않는 한, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 페닐, 인다닐, 및 테트라히드로나프틸이다. 용어 "카르보사이클"이 사용된 경우에, 이는 "아릴"을 포함하는 것으로 의도된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 탄소 원자가 2개의 비-인접 탄소 원자에 연결되는 경우에 발생한다. 바람직한 가교는 1 또는 2개의 탄소 원자이다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시키는 것임이 주목된다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.

[0165] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 카르보사이클" 또는 "비시클릭 카르보시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하며 탄소 원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 카르보시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 제2 고리에 융합된 벤조 고리이고; 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 탄소 고리이다. 비시클릭 카르보시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 탄소 원자에서 그의 펜

던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 카르보시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 임의의 탄소 상에서 치환될 수 있다. 비시클릭 카르보시클릭 기의 예는 나프틸, 1,2-디히드로나프틸, 1,2,3,4-테트라히드로나프틸, 및 인다닐이나, 이에 제한되지는 않는다.

[0166] "아릴" 기는, 예를 들어, 페닐 및 나프틸을 포함한 모노시클릭 또는 비시클릭 방향족 탄화수소를 지칭한다. 아릴 모이어티는 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [Lewis, R.J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 13th Edition, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1997]에 기재되어 있다. "C<sub>6-10</sub> 아릴"은 페닐 및 나프틸을 지칭한다.

[0167] 본원에 사용된 용어 "벤질"은 수소 원자 중 1개가 페닐 기로 대체된 메틸 기를 지칭한다.

[0168] 본원에 사용된 용어 "헤테로사이클", "헤테로시클릴" 또는 "헤테로시클릭 기"는 포화, 부분 불포화 또는 완전 불포화이며, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자를 함유하는 안정한 3-, 4-, 5-, 6-, 또는 7-원 모노시클릭 또는 비시클릭 또는 7-, 8-, 9-, 10-, 11-, 12-, 13-, 또는 14-원 폴리시클릭 헤테로시클릭 고리를 의미하는 것으로 의도되며; 임의의 상기 정의된 헤테로시클릭 고리가 벤젠 고리에 융합된 임의의 폴리시클릭 기를 포함한다. 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임). 질소 원자는 치환 또는 비치환될 수 있다 (즉, N 또는 NR 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또 다른 치환기임). 헤테로시클릭 고리는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 헤테로시클릭 고리는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내의 질소는 임의로 4급화될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다. 용어 "헤테로사이클"이 사용되는 경우에, 이는 헤테로아릴을 포함하는 것으로 의도된다.

[0169] 헤테로사이클의 예는 아크리디닐, 아제티디닐, 아조시닐, 벤즈이미다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤조티오페닐, 벤족사졸릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈트리아졸릴, 벤즈테트라졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤즈이미다졸리닐, 카르바졸릴, 4aH-카르바졸릴, 카르볼리닐, 크로마닐, 크로메닐, 신놀리닐, 데카히드로퀴놀리닐, 2H,6H-1,5,2-디티아지닐, 디히드로푸로[2,3-b]테트라히드로푸란, 푸라닐, 푸라자닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 이미다졸로피리디닐, 이미다조피리다지닐, 인돌레닐, 인돌리닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 3H-인돌릴, 이사티노일, 이소벤조푸라닐, 이소크로마닐, 이소인다졸릴, 이소인돌리닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 이소티아졸로피리디닐, 이속사졸릴, 이속사졸로피리디닐, 메틸렌디옥시페닐, 모르폴리닐, 나프티리디닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 옥사디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 옥사졸릴, 옥사졸로피리디닐, 옥사졸리디닐페리미디닐, 옥스인돌릴, 피리미디닐, 페난트리디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 페노티아지닐, 페녹사티이닐, 페녹사지닐, 프탈라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피페리도닐, 4-피페리도닐, 피페로닐, 프테리디닐, 퓨리닐, 피라닐, 피라지닐, 피라졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸로피리디닐, 피라졸로피리미디닐, 피라졸릴, 피리다지닐, 피리도옥사졸릴, 피리도이미다졸릴, 피리도티아졸릴, 피리디닐, 피리미디닐, 피롤리디닐, 피롤리닐, 2-피롤리도닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 4H-퀴놀리지닐, 퀴놀살리닐, 퀴누클리디닐, 테트라졸릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 6H-1,2,5-티아디아지닐, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 티안트레닐, 티아졸릴, 티에닐, 티아졸로피리디닐, 티에노티아졸릴, 티에노옥사졸릴, 티에노이미다졸릴, 티오페닐, 트리아지닐, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,2,5-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴 및 크산테닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.

[0170] 5- 내지 10-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐, 트리아졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1H-인다졸릴, 벤조푸라닐, 벤조티오프라닐, 벤즈테트라졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤족사졸릴, 옥스인돌릴, 벤족사졸리닐, 벤즈티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 이미다졸로피리디닐, 이미다조피리다지닐, 이사티노일, 이소퀴놀리닐, 옥타히드로이소퀴놀리닐, 테트라히드로이소퀴놀리디닐, 테트라히드로퀴놀리닐, 이속사졸로피리디닐, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 이소티아졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 이미다졸로피리디닐, 피라졸로피리디닐 및 피라졸로피리미디닐을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

- [0171] 5- 내지 6-원 헤테로사이클의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피리미디닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 인돌릴, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 모르폴리닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 테트라히드로푸라닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 상기 헤테로사이클을 함유하는 융합된 고리 및 스피로 화합물이 또한 포함된다.
- [0172] 본원에 사용된 용어 "비시클릭 헤테로사이클" 또는 "비시클릭 헤테로시클릭 기"는, 2개의 융합된 고리를 함유하고, 탄소 원자 및 N, O 및 S로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4개의 헤테로원자로 이루어진 안정한 9- 또는 10-원 헤테로시클릭 고리계를 의미하는 것으로 의도된다. 2개의 융합된 고리 중, 1개의 고리는 5-원 헤테로아릴 고리, 6-원 헤테로아릴 고리 또는 벤조 고리를 포함하는 5- 또는 6-원 모노시클릭 방향족 고리이며, 이는 각각 제2 고리에 융합된다. 제2 고리는 포화, 부분 불포화 또는 불포화인 5- 또는 6-원 모노시클릭 고리이고, 5-원 헤테로사이클, 6-원 헤테로사이클 또는 카르보사이클 (단, 제2 고리가 카르보사이클인 경우에 제1 고리는 벤조가 아님)을 포함한다.
- [0173] 비시클릭 헤테로시클릭 기는 안정한 구조를 생성하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에서 그의 펜던트 기에 부착될 수 있다. 본원에 기재된 비시클릭 헤테로시클릭 기는 생성된 화합물이 안정한 경우에 탄소 상에서 또는 질소 원자 상에서 치환될 수 있다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1을 초과하는 경우에, 이들 헤테로원자는 서로 인접하지 않는 것이 바람직하다. 헤테로사이클 내 S 및 O 원자의 총 개수가 1 이하인 것이 바람직하다.
- [0174] 비시클릭 헤테로시클릭 기의 예는 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리닐, 1H-인다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 1,2,3,4-테트라히드로퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀리닐, 5,6,7,8-테트라히드로-퀴놀리닐, 2,3-디히드로-벤조푸라닐, 크로마닐, 1,2,3,4-테트라히드로-퀴놀살리닐, 및 1,2,3,4-테트라히드로-퀴나졸리닐이나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0175] 본원에 사용된 용어 "방향족 헤테로시클릭 기" 또는 "헤테로아릴"은 적어도 1개의 헤테로원자 고리원 예컨대 황, 산소 또는 질소를 포함하는 안정한 모노시클릭 및 폴리시클릭 방향족 탄화수소를 의미하는 것으로 의도된다. 헤테로아릴 기는, 제한 없이, 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피로일, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 퓨리닐, 카르바졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌리닐, 벤조디옥솔라닐, 및 벤조디옥산을 포함한다. 헤테로아릴 기는 치환 또는 비치환된다. 질소 원자는 치환 또는 비치환된다 (즉, N 또는 NR, 여기서 R은 H, 또는 정의되는 경우에 또 다른 치환기임). 질소 및 황 헤테로원자는 임의로 산화될 수 있다 (즉, N→O 및 S(O)<sub>p</sub>, 여기서 p는 0, 1 또는 2임).
- [0176] 5- 내지 6-원 헤테로아릴의 예는 피리디닐, 푸라닐, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 피라지닐, 이미다졸릴, 이미다졸리디닐, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 옥사졸리디닐, 티아디아지닐, 티아디아졸릴, 티아졸릴, 트리아지닐 및 트리아졸릴을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0177] 가교된 고리는 또한 헤테로사이클의 정의에 포함된다. 가교된 고리는 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 3개의 원자 (즉, C, O, N 또는 S)가 2개의 비-인접 탄소 또는 질소 원자에 연결되는 경우에 발생한다. 가교된 고리의 예는 1개의 탄소 원자, 2개의 탄소 원자, 1개의 질소 원자, 2개의 질소 원자 및 탄소-질소 기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 가교는 항상 모노시클릭 고리를 트리시클릭 고리로 전환시키는 것임이 주목된다. 고리가 가교되는 경우에, 고리에 대해 언급된 치환기가 또한 가교 상에 존재할 수 있다.
- [0178] 용어 "반대이온"은 음으로 하전된 중 예컨대 클로라이드, 브로마이드, 히드록시드, 아세테이트 및 술페이트, 또는 양으로 하전된 중 예컨대 나트륨 (Na<sup>+</sup>), 칼륨 (K<sup>+</sup>), 칼슘 (Ca<sup>2+</sup>) 암모늄 (R<sub>n</sub>NH<sub>m</sub><sup>+</sup>, 여기서 n=0-4이고, m=0-4임) 등을 나타내는데 사용된다.
- [0179] 본원에 사용된 용어 "아민 보호기"는 에스테르 환원제, 이치환된 히드라진, R4-M 및 R7-M, 친핵체, 히드라진 환원제, 활성화제, 강염기, 장애 아민 염기 및 고리화제에 대해 안정한, 아민 기의 보호를 위해 유기 합성 기술분야에 공지된 임의의 기를 의미한다. 이들 기준에 적합한 이러한 아민 보호기는 문헌 [Wuts, P.G.M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, Fourth Edition, Wiley (2007) 및 The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, New York (1981)]에 열거된 것을 포함하며, 이들의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다. 아민 보호기의 예는 하기를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다: (1) 아실 유형 예컨

대 포르밀, 트리플루오로아세틸, 프탈릴, 및 p-톨루엔술포닐; (2) 방향족 카르바메이트 유형 예컨대 벤질옥시카르보닐 (Cbz) 및 치환된 벤질옥시카르보닐, 1-(p-비페닐)-1-메틸에톡시카르보닐, 및 9-플루오레닐메틸옥시카르보닐 (Fmoc); (3) 지방족 카르바메이트 유형 예컨대 tert-부틸옥시카르보닐 (Boc), 에톡시카르보닐, 디이소프로필메톡시카르보닐, 및 알릴옥시카르보닐; (4) 시클릭 알킬 카르바메이트 유형 예컨대 시클로펜틸옥시카르보닐 및 아다만틸옥시카르보닐; (5) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸 및 벤질; (6) 트리알킬실란 예컨대 트리메틸실란; (7) 티올 함유 유형 예컨대 페닐티오카르보닐 및 디티아숙시노일; 및 (8) 알킬 유형 예컨대 트리페닐메틸, 메틸, 및 벤질; 및 치환된 알킬 유형 예컨대 2,2,2-트리클로로에틸, 2-페닐에틸, 및 t-부틸; 및 트리알킬실란 유형 예컨대 트리메틸실란.

[0180] 본원에 언급된 용어 "치환된"은 적어도 1개의 수소 원자가 비-수소 기로 대체되며, 단 정상 원자가가 유지되고 치환이 안정한 화합물을 생성하는 것을 의미한다. 본원에 사용된 고리 이중 결합은 2개의 인접한 고리 원자들 사이에 형성된 이중 결합 (예를 들어, C=C, C=N 또는 N=N)이다.

[0181] 본 발명의 화합물 상에 질소 원자 (예를 들어, 아민)가 존재하는 경우에, 이들은 산화제 (예를 들어, mCPBA 및/또는 과산화수소)로 처리되어 N-옥시드로 전환됨으로써 본 발명의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 따라서, 제시되고 청구된 질소 원자는 제시된 질소 및 그의 N-옥시드 (N→O) 유도체 둘 다를 포괄하는 것으로 간주된다.

[0182] 임의의 가변기가 화합물에 대해 임의의 구성성분 또는 화학식에서 1회 초과로 발생하는 경우에, 각 경우에서의 그의 정의는 모든 다른 경우에서의 그의 정의와 독립적이다. 따라서, 예를 들어, 기가 0-3개의 R로 치환된 것으로 제시된 경우에, 상기 기는 최대 3개의 R 기로 임의로 치환될 수 있고, 각 경우에 R은 R의 정의로부터 독립적으로 선택된다.

[0183] 치환기에 대한 결합이 고리 내의 2개의 원자를 연결하는 결합을 가로지르는 것으로 제시된 경우에, 이러한 치환기는 고리 상의 임의의 원자에 결합될 수 있다. 치환기가 이러한 치환기를 주어진 화학식의 화합물의 나머지에 결합되게 하는 원자를 표시하지 않고 열거된 경우에, 이러한 치환기는 이러한 치환기 내의 임의의 원자를 통해 결합될 수 있다.

[0184] 치환기 및/또는 가변기의 조합은 이러한 조합이 오직 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0185] 어구 "제약상 허용되는"은 타당한 의학적 판단의 범주 내에서, 합리적인 이익/위험 비에 부합하는, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 및/또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉시켜 사용하기에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭하기 위해 본원에서 이용된다.

[0186] 본 발명의 화합물은 또한 본 발명의 범주 내에 있는 염을 형성할 수 있다. 달리 나타내지 않는 한, 본 발명의 화합물에 대한 지칭은 그의 1종 이상의 염에 대한 지칭을 포함하는 것으로 이해된다. 제약상 허용되는 염이 바람직하다. 그러나, 다른 염이, 예를 들어, 제조 동안 이용될 수 있는 단리 또는 정제 단계에서 유용할 수 있으며, 따라서 이는 본 발명의 범주 내에 있는 것으로 고려된다.

[0187] 본원에 사용된 "제약상 허용되는 염"은 모 화합물의 산 또는 염기 염을 제조함으로써 모 화합물을 개질한 것인 개시된 화합물의 유도체를 지칭한다. 제약상 허용되는 염의 예는 아민과 같은 염기성 기의 무기 또는 유기 산 염; 및 카르복실산과 같은 산성 기의 알칼리 또는 유기 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 제약상 허용되는 염은, 예를 들어, 비-독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상적인 비-독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 예를 들어, 이러한 통상적인 비-독성 염은 무기 산 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산, 술폰산, 인산 및 질산으로부터 유도된 것; 및 유기 산 예컨대 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 술파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 톨루엔술포산, 메탄술포산, 에탄 디술포산, 옥살산 및 이세티논산 등으로부터 제조된 염을 포함한다.

[0188] 본 발명의 제약상 허용되는 염은 통상적인 화학적 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이머터를 함유하는 모 화합물로부터 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 물 중에서 또는 유기 용매 중에서, 또는 둘의 혼합물 중에서 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 제조될 수 있고; 일반적으로, 비수성 매질 예컨대 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴이 바람직하다. 적합한 염의 목록은 문헌 [Allen, L.V., Jr., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22nd Edition, Pharmaceutical Press, London, UK (2012)]에서 발견되며, 그의 개시내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0189] 또한, 화학식 I의 화합물은 전구약물 형태를 가질 수 있다. 생체내에서 전환되어 생물활성제 (즉, 화학식 I의

화합물)를 제공할 임의의 화합물은 본 발명의 범주 및 취지 내에 있는 전구약물이다. 전구약물의 다양한 형태는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 이러한 전구약물 유도체의 예에 대해서는 하기를 참조한다:

- [0190] a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985);
- [0191] b) Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112:309-396, Academic Press (1985);
- [0192] c) Bundgaard, H., Chapter 5: "Design and Application of Prodrugs", A Textbook of Drug Design and Development, pp. 113-191, Krogsgaard-Larsen, P. et al., eds., Harwood Academic Publishers (1991);
- [0193] d) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8:1-38 (1992);
- [0194] e) Nielsen, N.M. et al., J. Pharm. Sci., 77:285 (1988);
- [0195] f) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32:692 (1984); 및
- [0196] g) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).
- [0197] 카르복시기를 함유하는 화합물은 체내에서 가수분해되어 그 자체로 화학식 I 화합물을 생성함으로써 전구약물로서 작용하는, 생리학상 가수분해성 에스테르를 형성할 수 있다. 이러한 전구약물은 바람직하게는 경구로 투여되는데, 이는 많은 경우 가수분해가 주로 소화 효소의 영향 하에 발생하기 때문이다. 비경구 투여는 에스테르 그 자체가 활성인 경우에 또는 가수분해가 혈액 중에서 발생하는 경우에 사용될 수 있다. 화학식 I의 화합물의 생리학상 가수분해성 에스테르의 예는 C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>1-6</sub>알킬벤질, 4-메톡시벤질, 인다닐, 프탈릴, 메톡시메틸, C<sub>1-6</sub> 알카노일옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 아세톡시메틸, 피발로일옥시메틸 또는 프로피오닐옥시메틸), C<sub>1-6</sub>알콕시카르보닐옥시-C<sub>1-6</sub>알킬 (예를 들어, 메톡시카르보닐-옥시메틸 또는 에톡시카르보닐옥시메틸, 글리실옥시메틸, 페닐글리실옥시메틸, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)-메틸), 및 예를 들어 페니실린 및 세팔로스포린 기술분야에서 사용되는 다른 널리 공지된 생리학상 가수분해성 에스테르를 포함한다. 이러한 에스테르는 관련 기술분야에 공지된 통상적인 기술에 의해 제조될 수 있다.
- [0198] 전구약물의 제조는 관련 기술분야에 널리 공지되어 있고, 예를 들어, 문헌 [King, F.D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK (Second Edition, reproduced (2006)); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA and Wiley-VCH, Zurich, Switzerland (2003); Wermuth, C.G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, Third Edition, Academic Press, San Diego, CA (2008)]에 기재되어 있다.
- [0199] 본 발명은 또한 1개 이상의 원자가 동일한 원자 번호를 갖지만 자연에서 통상적으로 발견되는 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체된 본 발명의 동위원소-표지된 화합물을 포함한다. 본 발명의 화합물에 포함되기에 적합한 동위원소의 예는 수소의 동위원소 예컨대 <sup>2</sup>H (또한 중수소에 대해 'D'로서 나타내어짐) 및 <sup>3</sup>H, 탄소의 동위원소, 예컨대 <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C, 및 <sup>14</sup>C, 질소의 동위원소, 예컨대 <sup>13</sup>N 및 <sup>15</sup>N, 산소의 동위원소, 예컨대 <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, 및 <sup>18</sup>O를 포함한다. 본 발명의 특정 동위원소-표지된 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소가 혼입된 화합물은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, <sup>3</sup>H, 및 탄소-14, <sup>14</sup>C가 그의 혼입 용이성 및 신속한 검출 수단의 관점에서 이러한 목적에 특히 유용하다. 보다 무거운 동위원소 예컨대 중수소, <sup>2</sup>H로의 치환은 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 생체내 반감기의 증가 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정의 치료 이점을 제공할 수 있으며, 따라서 일부 상황에서 바람직할 수 있다. 양전자 방출 동위원소, 예컨대 <sup>11</sup>C, <sup>15</sup>O, 및 <sup>13</sup>N으로의 치환은 기질 수용체 점유율을 검사하기 위한 양전자 방출 단층촬영 (PET) 연구에 유용할 수 있다. 본 발명의 동위원소-표지된 화합물은 일반적으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 또는 본원에 기재된 것들과 유사한 방법에 의해, 달리 이용되는 비-표지된 시약 대신 적절한 동위원소-표지된 시약을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0200] 용어 "용매화물"은 유기 또는 무기이든지 간에, 1개 이상의 용매 분자와 본 발명의 화합물의 물리적 회합을 의미한다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한다. 특정 경우에, 예를 들어 1개 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 혼입되는 경우에, 용매화물은 단리가능할 것이다. 용매화물 내의 용매 분자는 규칙적 배열 및/또는 비-규칙적 배열로 존재할 수 있다. 용매화물은 화학량론적 또는 비화학량론적 양의 용매 분자를

포함할 수 있다. "용매화물"은 용액-상 및 단리가능한 용매화물 둘 다를 포괄한다. 예시적인 용매화물은 수화물, 에탄올레이트, 메탄올레이트, 및 이소프로판올레이트를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 용매화 방법은 관련 기술분야에 일반적으로 공지되어 있다.

[0201] 본원에 사용된 "다형체(들)"는 동일한 화학 구조/조성을 갖지만 결정을 형성하는 분자 및/또는 이온의 공간 배열이 상이한 결정질 형태(들)를 지칭한다. 본 발명의 화합물은 무정형 고체 또는 결정질 고체로서 제공될 수 있다. 동결건조는 본 발명의 화합물을 고체로서 제공하는데 이용될 수 있다.

[0202] 본원에 사용된 약어는 하기와 같이 정의된다: "1 x"는 1회, "2 x"는 2회, "3 x"는 3회, "Å"는 "옹스트롬", "°C"는 섭씨 온도, "eq"는 당량, "g"는 그램, "mg"는 밀리그램, "L"은 리터, "mL 또는 ml"은 밀리리터, "μL"은 마이크로리터, "N"은 노르말, "M"은 몰, "N"은 노르말, "mmol"은 밀리몰, "min"은 분, "h"는 시간, "rt"는 실온, "RT"는 체류 시간, "atm"은 대기압, "psi"는 제곱 인치당 파운드, "conc."는 진한, "aq"는 "수성", "sat" 또는 "sat'd"는 포화, "MW"는 분자량, "mp"는 용점, "MS" 또는 "Mass Spec"는 질량 분광측정법, "ESI"는 전기분무 이온화 질량 분광분석법, "HR"은 고해상도, "HRMS"는 고해상도 질량 분광측정법, "LCMS"는 액체 크로마토그래피 질량 분광측정법, "HPLC"는 고압 액체 크로마토그래피, "RP HPLC"는 역상 HPLC, "RP-정제용 HPLC"는 역상 정제용 HPLC, "TLC" 또는 "tlc"는 박층 크로마토그래피, "NMR"은 핵 자기 공명 분광분석법, "nOe"는 핵 오버하우저 효과 분광분석법, <sup>1</sup>H"는 양성자, "δ"는 델타, "s"는 단일선, "d"는 이중선, "t"는 삼중선, "q"는 사중선, "m"은 다중선, "br"은 넓은, "Hz"는 헤르츠, 및 "α", "β", "R", "S", "E", 및 "Z"는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 친숙한 입체화학 명칭이다.

AcCl	아세틸 클로라이드
Ac <sub>2</sub> O	아세트산 무수물
AcOH	아세트산
ADDP	1,1'-(아조디카르보닐)디피페리딘
Ag <sub>2</sub> O	산화은
atm	기압
9-BBN	9-보라비시클로[3.3.1]노난
BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	삼플루오린화붕소 디에틸 에테레이트
BF <sub>3</sub> ·SMe <sub>2</sub>	삼플루오린화붕소 디메틸 설피드
BH <sub>3</sub> ·DMS	보란 디메틸 설피드 착물
Bn	벤질
Boc	<i>tert</i> -부틸옥시카르보닐
Boc <sub>2</sub> O	디- <i>tert</i> -부틸 디카르보네이트
Bu	부틸
<i>n</i> -BuOH	<i>n</i> -부탄올
Bu <sub>3</sub> P	트리부틸포스핀
CDCl <sub>3</sub>	듀테로-클로로포름
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	듀테로-디클로로메탄
cDNA	상보적 DNA
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> 또는 DCM	디클로로메탄
CH <sub>3</sub> CN 또는 MeCN	아세트니트릴
CHCl <sub>3</sub>	클로로포름
CSA	캄포르술폰산
Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산세슘
Cu(OAc) <sub>2</sub>	아세트산구리 (II)
CuI	아이오딘화구리 (I)
CuBr·SMe <sub>2</sub>	브로민화구리 (I) 디메틸설피드 착물

[0203]

DAST	(디에틸아미노)황 트리플루오라이드
DBAD	디- <i>tert</i> -부틸 아조디카르복실레이트
DEAD	디에틸 아조디카르복실레이트
DIAD	디이소프로필 아조디카르복실레이트
DIPEA	디이소프로필에틸아민
DMAP	4-(디메틸아미노)피리딘
DMF	디메틸 포름아미드
DMSO	디메틸 술폭시드
DtBPF	1,1'-비스(디- <i>tert</i> -부틸포스피노)페로센
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산
Et	에틸
Et <sub>2</sub> O	디에틸 에테르
EtOAc	에틸 아세테이트
EtOH	에탄올
H <sub>2</sub>	분자 수소
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	과산화수소
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산
HCl	염산
Hex	헥산
<i>i</i> -Bu	이소부틸
<i>i</i> -Pr	이소프로필
<i>i</i> -PrOH 또는 IPA	이소프로판올
KCN	시아니화칼륨
K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	탄산칼륨
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	인산이칼륨
KHSO <sub>4</sub>	중황산칼륨
KI	아이오딘화칼륨
KOH	수산화칼륨

[0204]

KOtBu	포타슘 <i>tert</i> -부톡시드
K <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	인산삼칼륨
LAH	수소화알루미늄리튬
LDA	리튬 디이소프로필아미드
L.G.	이탈기
LHMDS	리튬 헥사메틸디실라지드
LiBH <sub>4</sub>	수소화붕소리튬
LiOH	수산화리튬
L-셀렉트리드	리튬 트리- <i>sec</i> -부틸보로히드라이드
Me	메틸
MeI	아이오도메탄
MeLi	메틸 리튬
MeOH	메탄올
MgSO <sub>4</sub>	황산마그네슘
MsCl	메탄술폰닐 클로라이드
NaDCC	소듐 디클로로이소시아누레이드
NaHMDS	소듐 헥사메틸디실라지드
NaNO <sub>2</sub>	아질산나트륨
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	황산나트륨
Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	티오황산나트륨
NaBH <sub>4</sub>	수소화붕소나트륨
NaCl	염화나트륨
NaCN	시안화나트륨
NCS	<i>N</i> -클로로숙신이미드
NaH	수소화나트륨
NaHCO <sub>3</sub>	중탄산나트륨
NaOH	수산화나트륨
NaOtBu	소듐 <i>tert</i> -부톡시드
NH <sub>3</sub>	암모니아

[0205]

NH <sub>4</sub> Cl	염화암모늄
NH <sub>4</sub> OH	수산화암모늄
Pd(OAc) <sub>2</sub>	아세트산팔라듐 (II)
Pd/C	탄소 상 팔라듐
PdCl <sub>2</sub> (dppf)	1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드
PdCl <sub>2</sub> (dtbpf)	[1,1'-비스(디- <i>tert</i> -부틸포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)
PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II) 디클로라이드
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)
Pd(Ph <sub>3</sub> P) <sub>4</sub>	테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)
P.G.	보호기
Ph	페닐
Ph <sub>3</sub> P	트리페닐포스핀
Pr	프로필
PS	폴리스티렌
PtO <sub>2</sub>	산화백금 (IV)
SFC	초임계 유체 크로마토그래피
SiO <sub>2</sub>	실리카 산화물
SPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐
SPhos 전축매	클로로(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시-1,1'-비페닐) [2-(2-아미노에틸페닐)]팔라듐(II) - 메틸- <i>t</i> -부틸 에테르 부가물
TBAF	테트라부틸암모늄 플루오라이드
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -부틸
TBDPS-Cl	<i>tert</i> -부틸클로로디페닐실란
TBS-Cl	<i>tert</i> -부틸디메틸실릴 클로라이드
TBSOTf	<i>tert</i> -부틸디메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트
TCCA	트리클로로이소시아누르산
TEA 또는 NEt <sub>3</sub>	트리에틸아민

[0206]

TEMPO	2,2,6,6-테트라메틸-1-피페리디닐옥시
TFA	트리플루오로아세트산
Tf <sub>2</sub> O	트리플루오로메탄술포산 무수물
THF	테트라히드로푸란
TMS-Cl	클로로트리메틸실란
TsCl	4-메틸벤젠-1-술포닐 클로라이드
TsOH 또는 <i>p</i> TsOH	<i>para</i> -톨루엔술포산
XPhos	2-디시클로헥실포스피노-2',4',6'-트리이소프로필비페닐

[0207]

[0208]

본 발명의 화합물은 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 다수의 방식으로 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 합성 유기 화학 기술분야에 공지된 합성 방법과 함께 하기 기재된 방법을 사용하거나, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인지되는 바와 같은 이들에 대한 변형에 의해 합성될 수 있다. 바람직한 방법은 하기 기재된 것을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 반응은, 이용되는 시약 및 물질에 적절하고 실시될

변환에 적합한 용매 또는 용매 혼합물 중에서 수행된다. 유기 합성 기술분야의 통상의 기술자에 의해 분자 상에 존재하는 관능기가 제안된 변환과 일치하여야 함이 이해될 것이다. 이는 때때로 본 발명의 목적 화합물을 수득하기 위해, 합성 단계의 순서를 변형하거나 또는 또 다른 것과 비교하여 하나의 특정한 방법 반응식을 선택하기 위한 판단을 필요로 할 것이다.

[0209] 본 발명의 신규 화합물은 이 섹션에 기재된 반응 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 또한, 하기 기재된 합성 방법의 설명에서, 용매, 반응 분위기, 반응 온도, 실험 지속기간 및 후처리 절차의 선택을 포함한 모든 제안된 반응 조건은 그 반응에 대해 표준인 조건이도록 선택되며, 이는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 용이하게 인지되어야 함이 이해되어야 한다. 반응 조건과 상용성인 치환기에 대한 제한은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이며, 이에 따라 대안적 방법이 사용되어야 한다.

[0210] 합성

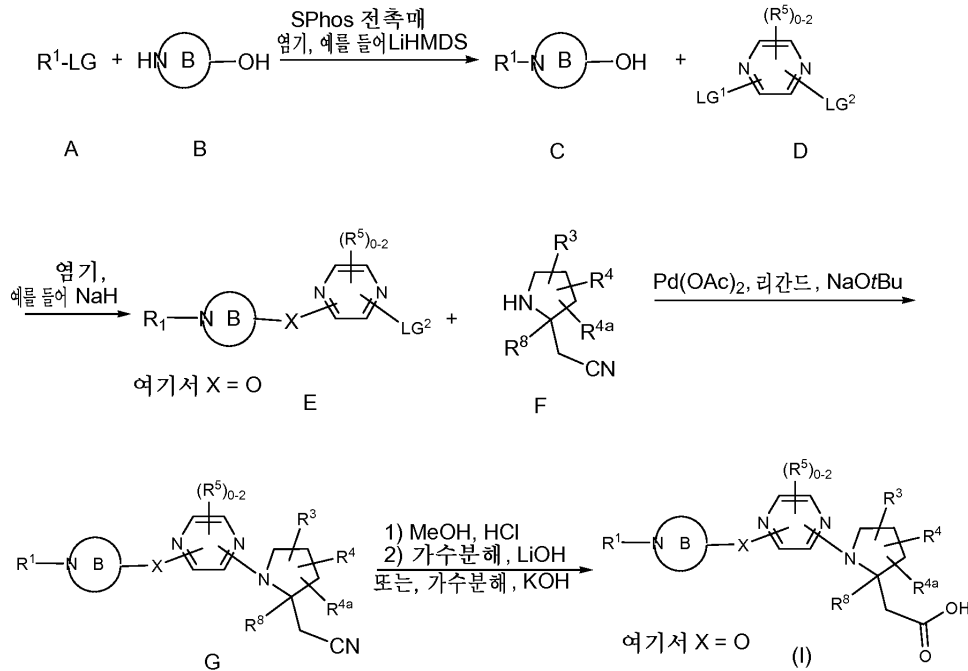
[0211] 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 및 작업 실시예에 기재된 예시적인 방법, 뿐만 아니라 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 사용되는 관련 공개 문헌 절차에 의해 제조될 수 있다. 이들 반응을 위한 예시적인 시약 및 절차는 이하 및 작업 실시예에 나타나 있다. 하기 방법에서 보호 및 탈보호는 관련 기술분야에 일반적으로 공지된 절차에 의해 수행될 수 있다 (예를 들어, 문헌 [Wuts, P.G.M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Fourth Edition, Wiley (2007)] 참조). 유기 합성 및 관능기 변환의 일반적 방법은 하기 문헌: [Trost, B.M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, New York, NY (1991); Smith, M.B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, Sixth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, Second Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., New York, NY (1999)], 및 그의 참고문헌에서 발견된다.

[0212] 본 발명의 화합물의 제조를 위한 출발 물질로서 유용한, 매우 다양한 치환된 피롤리딘 화합물의 합성 방법은 관련 기술분야에 널리 공지되어 있다. 피롤리딘 물질의 제조에 유용한 방법의 예에 대해서는 하기 참고문헌 및 그 안의 인용을 참조한다: 문헌 [Katritzky et al., eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, Pergamon Press Inc., New York (1996); Bellina, F. et al., *Tetrahedron*, 62:7213 (2006); Wolfe, J.P., *Eur. J. Org. Chem.*, 571 (2007); Deng, Q.-H. et al., *Organic Letters*, 10:1529 (2008); Pisaneschi, F. et al., *Synlett*, 18:2882 (2007); Najera, C. et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 44(39):6272 (2005); Sasaki, N.A., *Methods in Molecular Medicine*, 23(Peptidomimetics Protocols):489 (1999); Zhou, J.-Q. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 57(12):3328 (1992); Coldham, I. et al., *Tetrahedron Letters*, 38(43):7621 (1997); Schlummer, B. et al., *Organic Letters*, 4(9):1471 (2002); Larock, R.C. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 59(15):4172 (1994); Galliford, C.V. et al., *Organic Letters*, 5(19):3487 (2003); Kimura, M. et al., *Angewandte Chemie, International Edition*, 47(31):5803 (2008); Ney, J.E. et al., *Adv. Synth. Catal.*, 347:1614 (2005); Paderes, M.C. et al., *Organic Letters*, 11(9):1915 (2009); Wang, Y.-G. et al., *Organic Letters*, 11(9):2027 (2009); Cordero, F.M. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4225 (2009); Hoang, C.T. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(11):4177 (2009). Luly, J.R. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 105:2859 (1983); Kimball, F.S. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16:4367 (2008); Bertrand, M.B. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 73(22):8851 (2008); Browning, R.G. et al., *Tetrahedron*, 60:359 (2004); Ray, J.K. et al., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2(12):1417 (1994); Evans, G.L. et al., *Journal of the American Chemical Society*, 72:2727 (1950); Stephens, B.E. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 74(1):254 (2009); Spangenberg, T. et al., *Organic Letters*, 11(2):261 (2008); 및 Qiu, X.-L. et al., *Journal of Organic Chemistry*, 67(20):7162 (2008)].

[0213] 화학식 I의 화합물은 반응식 1에 도시된 바와 같이 치환된 피라진 D (LG<sup>1</sup>은 LG<sup>2</sup>와 동등하거나 동등하지 않을 수 있음)로 출발하여 염기, 예를 들어, NaH를 사용하는 알콜 C에 대한 커플링을 통해 중간체 E를 제공하여 합성될 수 있다. 알콜 C는 S-Phos 전촉매 및 염기, 예컨대 LiHMDS를 사용하는 아민 B를 통한 중간체 A 내의 LG의 치환, 또는 임의로 중간체 A 내의 LG의 비촉매 치환을 통해 제조될 수 있다. 중간체 G는 소듐 tert-부톡시드와 같은 염기의 존재 하에 팔라듐 촉매, 예를 들어, Pd(OAc)<sub>2</sub>, 포스핀 리간드, 예컨대 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센을 사용하여 피롤리딘 F를 중간체 E에 커플링시킴으로써 합성될 수 있다. 중간체 G 내의 시아노 기

는 메탄올의 존재 하에 염산과 같은 산을 통해 메틸 에스테르로 전환되고, 이어서 LiOH를 통해 가수분해되거나, 또는 직접적으로 KOH를 통해 가수분해되어 화학식 I의 화합물을 제공할 수 있다.

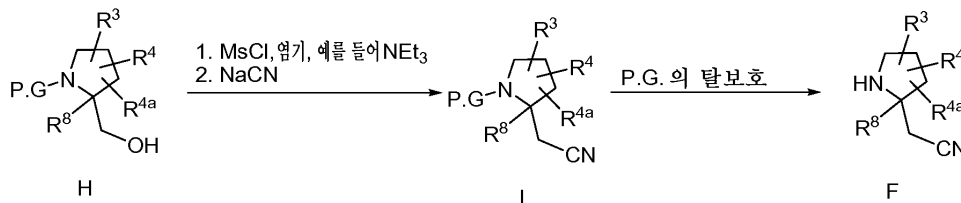
[0214] <반응식 1>



[0215]

[0216] 중간체 F는 메탄술포닐 클로라이드 및 염기, 예를 들어 Et<sub>3</sub>N을 통한 N-보호된 피롤리딘 H의 활성화, 및 니트릴 I로의 시안화나트륨의 치환에 의해 합성될 수 있다. 중간체 I 상의 P.G.의 제거, 예컨대 가수소분해 (P.G.가 Cbz 기인 경우) 또는 산-촉매된 가수분해 (P.G.가 Boc 기인 경우)는 중간체 F를 제공한다.

[0217] <반응식 2>



[0218]

[0219] IV. 생물학

[0220] 당뇨병은 전세계적으로 1억명이 넘는 사람들이 앓고 있는 심각한 질환이다. 이는 상승된 혈액 글루코스를 유발하는 비정상적 글루코스 항상성을 특징으로 하는 일군의 장애로서 진단된다. 당뇨병은 상호관련된 대사, 혈관 및 신경병증성 구성요소를 갖는 증후군이다. 대사 이상은 일반적으로 인슐린 분비의 부재 또는 감소 및/또는 비유효 인슐린 분비에 의해 유발되는 고혈당증 및 탄수화물, 지방 및 단백질 대사의 변화를 특징으로 한다. 혈관 증후군은 심혈관, 망막 및 신장 합병증을 유발하는 혈관의 이상으로 이루어진다. 말초 및 자율 신경계의 이상은 또한 당뇨병 증후군의 일부이다. 두드러지게, 당뇨병은 세계적으로 질환에 의한 사망의 제4 주요 원인이고, 선진국에서 신부전의 가장 큰 원인이고, 산업화 국가에서 시각 상실의 주요 원인이며, 개발도상국에서 최대 유병률 증가를 갖는다.

[0221] 당뇨병 사례의 90%를 차지하는 제2형 당뇨병은 대상성 고인슐린혈증 기간 후 불충분한 인슐린 분비와 연관된 인슐린 저항성의 증가를 특징으로 한다. 2차적인 β 세포 장애의 원인은 완전히 이해되지 않고 있다. 후천성 췌장섬 손상 또는 소진, 및/또는 섬 분비 기능부전에 대한 감수성을 유발하는 유전 인자가 가설화된 바 있다.

[0222] 유리 지방산 (FFA)은 주로 글루코스-자극된 인슐린 분비 (GSIS)를 증진시킴으로써 β 세포로부터의 인슐린 분비에 영향을 미치는 것으로 입증되었다. 글루코스가 β 세포로부터의 인슐린 분비의 주요 자극물질로 인지될지라

도, 다른 자극, 예컨대 아미노산, 호르몬 및 FFA는 또한 인슐린 분비를 조절한다. 따라서, 정상 세팅 하에, 음식물 섭취에 대한 반응으로  $\beta$  세포로부터의 인슐린 분비는 영양소, 예컨대 글루코스, 아미노산 및 FFA, 및 인크레틴 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1)과 같은 호르몬의 집합적 자극에 의해 유발된다. 지방산은 또한 콜로시스토키닌 (CCK), GLP-1 및 펩티드 YY (PYY)를 포함한 여러 장 포만감 호르몬의 분비를 자극하는 것으로 공지되어 있다.

[0223]  $\beta$  세포에서 발현되는 G-단백질 커플링된 수용체 (GPCR)는 혈장 글루코스 수준의 변화에 반응하여 인슐린의 방출을 조정하는 것으로 공지되어 있다. 지방산 수용체 1 (FFAR1)로서 또한 공지된 GPR40은, 췌장섬에서 및 구체적으로  $\beta$  세포에서 우선적으로 발현되며 중쇄 내지 장쇄 지방산 유도 인슐린 분비를 매개하는 막-결합 FFA 수용체이다. GPR40 (예를 들어, 인간 GPR40, RefSeq mRNA ID NM\_005303; 예를 들어, 마우스 GPR40 RefSeq mRNA ID NM\_194057)은 염색체 19q13.12에 위치한 GPCR이다. GPR40은 중쇄 내지 장쇄 지방산에 의해 활성화되고, 그에 의해  $\beta$  세포에서의  $[Ca^{2+}]_i$ 의 증가된 수준 및 인슐린 분비의 후속 자극을 유발하는 신호전달 캐스케이드를 촉발시킨다 (Itoh et al., Nature, 422:173-176 (2003)). GPR40의 선택적 소분자 효능제는 마우스에서 GSIS를 촉진하고 혈액 글루코스를 감소시키는 것으로 제시된 바 있다 (Tan et al., Diabetes, 57:2211-2219 (2008)). 간략하게, GPR40의 활성화제를 정상 마우스 또는 유전자 돌연변이로 인해 당뇨병에 걸리기 쉬운 마우스에 투여한 후 글루코스 내성 검사했을 때, 글루코스 내성의 개선이 관찰된다. 이들 처리된 마우스에서는 혈장 인슐린 수준의 단기 증가가 또한 관찰된다. 또한, GPR40 효능제는 신생 STZ 래트로부터의 췌장  $\beta$ -세포에서 GSIS를 회복시키는 것으로 제시된 바 있으며, 이는 GPR40 효능제가 손상된  $\beta$ -세포 기능 및 질량을 갖는 당뇨병에 효과적인 일 것임을 시사한다. 지방산은 콜로시스토키닌 (CCK), GLP-1 및 펩티드 YY (PYY)를 포함한 여러 장 포만감 호르몬의 분비를 자극하는 것으로 공지되어 있고, GPR40은 이러한 호르몬을 분비하는 세포와 공동국재화되는 것으로 제시된 바 있다 (Edfalk et al., Diabetes, 57:2280-2287 (2008) Luo et al., PLoS ONE, 7:1-12 (2012)). 지방산은 또한 뉴런 발달 및 기능에서 역할을 하는 것으로 공지되어 있고, GPR40은 뉴런에 대한 지방산 효과의 잠재적 조정제로서 보고된 바 있다 (Yamashima, T., Progress in Neurobiology, 84:105-115 (2008)).

[0224] 제2형 당뇨병을 앓는 환자 집단의 전세계적 증가를 고려하면, 유해 사례를 최소로 하는 효과적인 신규 요법에 대한 필요가 존재한다. 증진된 혈당 조절을 통해 제2형 당뇨병의 의료 부담을 감소시키기 위해, 본 발명의 GPR40 조정제 화합물은 GSIS를 촉진하는 그의 인크레틴 효과 뿐만 아니라 광범위한 항당뇨병 약물과의 잠재적 조합에 대해 본원에서 조사되었다.

[0225] 용어 "조정제"는 생물학적 활성 또는 과정 (예를 들어, 효소 활성 또는 수용체 결합)의 기능적 특성을 증진시키는 능력 (예를 들어, "효능제" 활성) 또는 부분적으로 증진시키는 능력 (예를 들어, "부분 효능제" 활성) 또는 억제하는 능력 (예를 들어, "길항제" 활성 또는 "역 효능제" 활성)을 갖는 화학적 화합물을 지칭하고; 이러한 증진 또는 억제는 구체적 사건, 예컨대 신호 전달 경로의 활성화, 수용체 내재화의 발생에 좌우될 수 있고/거나 오직 특정한 세포 유형에서만 나타날 수 있다.

[0226] 예로서 주어지고 제한하는 것으로 의도되지 않는 하기 카테고리 중 하나 이상에서, 공지된 항당뇨병제와 비교하여 유리하고 개선된 특징을 갖는 화합물을 밝혀내는 것이 또한 요망되고 바람직하다: (a) 경구 생체이용률, 반감기, 및 클리어런스를 포함한 약동학 특성; (b) 제약적 특성; (c) 투여량 요건; (d) 혈중 약물 농도 최고점-대-최저점 특징을 감소시키는 인자; (e) 수용체에서 활성 약물의 농도를 증가시키는 인자; (f) 임상적 약물-약물 상호작용에 대한 부담을 감소시키는 인자; (g) 다른 생물학적 표적에 대한 선택성을 포함한 유해 부작용에 대한 잠재력을 감소시키는 인자; 및 (h) 저혈당증에 대해 보다 낮은 경향을 갖는 개선된 치료 지수.

[0227] 본원에 사용된 용어 "환자"는 모든 포유동물 종을 포괄한다.

[0228] 본원에 사용된 용어 "대상체"는 GPR40 조정제를 사용한 치료로부터 잠재적으로 이익을 얻을 수 있는 임의의 인간 또는 비-인간 유기체를 지칭한다. 예시적인 대상체는 대사 질환에 대한 위험 인자를 갖는 임의의 연령의 인간을 포함한다. 공통 위험 인자는 연령, 성별, 체중, 가족력, 또는 인슐린 저항성의 징후 예컨대 흑색 극세포증, 고혈압, 이상지질혈증 또는 다낭성 난소 증후군 (PCOS)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0229] 본원에 사용된 "치료하는" 또는 "치료"는 포유동물에서, 특히 인간에서 질환-상태의 치료를 포괄하고, (a) 질환-상태를 포유동물에서, 특히 이러한 포유동물이 질환-상태에 대한 소인이 있으나, 이를 갖는 것으로 아직 진단된 바 없는 경우에 억제, 즉 그의 발생을 저지하고; (b) 질환-상태를 완화, 즉, 질환 상태의 회귀를 일으키고/거나; (c) 질환-상태가 발생하는 것을 예방하는 것을 포함한다.

[0230] 본원에 사용된 "예방하는 것" 또는 "예방"은 임상 질환-상태의 발생 확률을 감소시키는 것을 목표로 하는, 포유

동물, 특히 인간에서의 준임상 질환-상태의 예방적 치료 (즉, 예방 및/또는 위험 감소)를 포괄한다. 일반적 집단과 비교하여 임상 질환 상태를 앓을 위험을 증가시키는 것으로 공지되어 있는 인자에 기초하여 예방적 요법을 위한 환자가 선택된다. "예방" 요법은 (a) 일차 예방 및 (b) 이차 예방으로 나뉘어질 수 있다. 1차 예방은 아직 임상 질환 상태를 나타낸 바 없는 대상체에서의 치료로서 정의되는 한편, 2차 예방은 동일하거나 유사한 임상 질환 상태의 제2 발생을 방지하는 것으로서 정의된다.

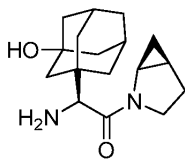
- [0231] 본원에 사용된 "위험 감소"는 임상 질환 상태의 발병률을 낮추는 요법을 포괄한다. 이에 따라, 1차 및 2차 예방 요법은 위험 감소의 예이다.
- [0232] "치료 유효량"은 GPR40을 조정하고/거나 본원에 열건된 장애를 예방 또는 치료하기 위해 단독으로 또는 조합되어 투여될 때 효과적인 본 발명의 화합물의 양을 포함하는 것으로 의도된다. 조합물에 적용되는 경우에, 상기 용어는 조합되어, 연속적으로 또는 동시에 투여되는지의 여부와 관계없이, 예방 또는 치료 효과를 유발하는 활성 성분들을 합한 양을 지칭한다.
- [0233] 시험관내 GPR40 검정
- [0234] FDSS-기반 세포내 칼슘 검정
- [0235] pDEST-3xFLAG 유전자 발현 시스템을 사용하여 GPR40을 발현하는 세포주를 생성하고, 하기 성분을 포함하는 배양 배지 중에서 배양한다: F12 (김코(Gibco) #11765), 10% 지질 결여 태아 소 혈청, 250 µg/mL 제오신 및 500 µg/mL G418. 형광 영상화 플레이트 판독기 (FLIPR)-기반 칼슘 유동 검정을 수행하여 세포내 Ca<sup>2+</sup> 반응을 측정하기 위해, GPR40을 발현하는 세포를 페놀 레드 및 혈청-무함유 DMEM (김코 #21063-029) 중 384 웰 플레이트 (BD 바이오크트(BD Biocoat) #356697) 상에 웰당 20,000개 세포/20 µL 배지의 밀도로 플레이팅하고, 밤새 인큐베이션한다. BD 키트 #s 80500-310 또는 -301을 사용하여, 세포를 1.7 mM 프로베네시드 및 플루오-3을 함유하는 웰당 20 µL의 행크 완충 염 용액과 함께 37°C에서 30분 동안 인큐베이션한다. 화합물을 DMSO 중에 용해시키고, 검정 완충제로 목적하는 농도로 희석하고, 세포에 3x 용액 (웰당 20 µL)으로서 첨가하였다. 형광/발광 판독기 FDSS (하마마츠(Hamamatsu))를 실행하여 세포내 Ca<sup>2+</sup> 반응을 판독한다.
- [0236] 하기 개시된 예시적인 실시예를 상기 기재된 인간 GRP40 시험관내 검정에서 시험하였고, hGPR40 EC<sub>50</sub>으로서 보고된 hGRP40 조정 활성을 갖는 것으로 발견되었다.
- [0237] HEK293/GPR40 유도성 세포주에서의 GPR40 IP-원 HTRF 검정
- [0238] 테트라시클린-유도성 인간, 마우스 또는 래트 GPR40 수용체로 안정적으로 형질감염시킨 인간 배아 신장 HEK293 세포를 사용하여 인간, 마우스 및 래트 GPR40-매개된 세포내 IP-원 HTRF 검정을 확립하였다. 세포를 DMEM (김코 Cat. #12430-047), 10% 적합화 FBS (시그마(Sigma), Cat. #F2442), 200 µg/mL 히그로마이신 (인비트로젠 (Invitrogen), Cat. #16087-010) 및 1.5 µg/mL 블라스티시딘 (인비트로젠, Cat. #R210-01)을 함유하는 성장 배지 중에서 통상적으로 배양하였다. 약 12-15백만개 세포를 성장 배지가 담긴 T175 조직 배양 플라스크 (BD 팔콘(BD Falcon) 353112)로 옮기고, 37°C에서 5% CO<sub>2</sub> 하에 16-18시간 동안 (밤새) 인큐베이션하였다. 다음날, 검정 배지를 1000 ng/mL의 테트라시클린 (플루카 애널리티칼(Fluka Analytical), Cat. #87128)을 함유하는 성장 배지로 교환하여 5% CO<sub>2</sub> 하에 37°C 인큐베이터에서 18-24시간 동안 GPR40 발현을 유도하였다. 유도 후, 세포를 PBS (김코, Cat. # 14190-036)로 세척하고, 세포 스트리퍼 (셀그로(Cellgro), Cat. #25-056-CL)로 탈착시켰다. 10-20 mL 성장 배지를 플라스크에 첨가하고, 세포를 50mL 튜브 (팔콘, Cat. #352098)에 수집하고, 1000 RPM에서 5분 동안 회전시켰다. 배양 배지를 흡인하고, 세포를 시스바이오(Cisbio) IP-원 키트 (시스바이오, Cat. #62IPAPEJ)로부터의 1x IP-원 자극 완충제 10 mL 중에 재현탁시켰다. 세포를 자극 완충제 중에서 1.4 x 10<sup>6</sup> 개 세포/mL로 희석하였다.
- [0239] 시험 화합물을 바이오셀(Biocel) (애질런트(Agilent))에 의한 REMP 검정 플레이트 (매트릭스(Matrix) Cat. #4307)에서 DMSO 중에 3-배, 11-포인트 연속 희석하였다. 화합물을 에코(Echo) 플레이트 (랩사이트(Labcyte), Cat. #LP-0200)로 옮기고, 희석된 화합물 20 nL를 에코 어쿠스틱 나노 분배기 (랩사이트, 모델 에코550)에 의해 검정 플레이트 (퍼킨 엘머(Perkin Elmer)로부터의 프록시-플레이트, Cat. #6008289)로 옮겼다. 이어서 희석된 세포 14 µL를 써모(Thermo) (SN 836 330) 콤비 드롭(Combi Drop)에 의해 검정 플레이트에 첨가하고, 실온에서 45분 동안 인큐베이션하였다. 이어서 시스바이오 IP-원 키트로부터의 염료 D2에 커플링된 IP1 3 µL를 검정 플레이트에 첨가한 후, 키트로부터의 루미4(Lumi4)-Tb 크립테이트 K 3 µL를 첨가하였다. 플레이트를 실온에서 1

시간 동안 추가로 인큐베이션한 후, 엔비전(Envision) (퍼킨 엘머 모델2101) 상에서 HTRF 프로토콜에 따라 관독하였다. 소정의 농도의 범위에 걸친 시험 화합물에 대한 활성화 데이터는 시험 화합물의 백분을 활성화로서 플롯팅하였다 (100% = 최대 반응). 배경에 대해 보정한 후 [(샘플 관독치-저 대조군 평균)/(고 대조군 평균 - 저 대조군 평균)] (저 대조군은 어떠한 화합물도 존재하지 않는 DMSO임), EC<sub>50</sub> 값을 결정하였다. EC<sub>50</sub>은 최대 반응의 50%를 생산하는 시험 화합물의 농도로서 정의되며, 4 파라미터 로지스틱 방정식을 사용하여 정량화하여 데이터를 피팅하였다. 관찰된 최대 Y 값 (% Y<sub>max</sub>)은 BMS 표준 참조 화합물과 비교하여 0.625 μM의 최종 농도에서 계산하였다.

[0240] 하기 개시된 예시적인 실시예 중 일부를 상기 기재된 인간 GRP40 시험관내 검정에서 시험하였고, hGRP40 IP1 EC<sub>50</sub>으로서 보고되는 hGRP40 조정 활성을 갖는 것으로 발견되었다.

[0241] BMS DPP4i - 참조 화합물

[0242] BMS DPP4i는 문헌 [L. et al., Bioorganic Medicinal Chemistry Letters, 17(23):6476-6480 (2007) (화합물 48)] 및 WO 2005/012249 (실시예 3)에 개시되어 있다. BMS DPP4i는 하기 화학식을 갖는다:



BMS DPP4i

[0243] 본 발명의 화합물은 GPR40의 조정제로서의 활성을 보유하며, 따라서, GPR40 활성과 연관된 질환의 치료에 사용될 수 있다. GPR40의 조정을 통해, 본 발명의 화합물은 바람직하게는 인슐린 및/또는 장 호르몬, 예컨대 GLP-1, GIP, CCK 및 아밀린의 생산/분비를 조정하는데 이용될 수 있다.

[0245] 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병 및 관련 상태, 당뇨병과 연관된 미세혈관 합병증, 당뇨병과 연관된 대혈관 합병증, 심혈관 질환, 대사 증후군 및 그의 구성요소 상태, 염증성 질환 및 다른 병의 치료, 예방 또는 진행의 둔화를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨병, 고혈당증, 글루코스 내성 장애, 임신성 당뇨병, 인슐린 저항성, 고인슐린혈증, 망막병증, 신경병증, 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 급성 신장 손상, 심신성 증후군, 급성 관상동맥 증후군, 지연된 상처 치유, 아테롬성동맥경화증 및 그의 후유증 (급성 관상동맥 증후군, 심근경색, 협심증, 말초 혈관 질환, 간혈성 파행, 심근 허혈, 졸중, 심부전), 대사 증후군, 고혈압, 비만, 지방간 질환, 이상지혈증, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 혈관 재협착, 말초 동맥 질환, 지질 장애, 간 질환 예컨대 NASH (비-알콜성 지방간염), NAFLD (비-알콜성 지방간 질환) 및 간 경변증, 신경변성 질환, 인지 장애, 치매를 예방, 억제 또는 치료하고, 코르티코스테로이드 치료로부터의 당뇨병, 지방이 영양증 및 골다공증과 관련된 부작용의 치료에 사용될 수 있는 것으로 여겨진다.

[0246] 대사 증후군 또는 "증후군 X"는 문헌 [Ford et al., J. Am. Med. Assoc., 287:356-359 (2002) 및 Arbeeny et al., Curr. Med. Chem. - Imm., Endoc. & Metab. Agents, 1:1-24 (2001)]에 기재되어 있다.

[0247] GPR40은 뉴런 세포에서 발현되고, 문헌 [Yamashima, T., Progress in Neurobiology, 84:105-115 (2008)]에 기재된 바와 같이 뇌 내 뉴런 건강의 발달 및 유지와 연관된다.

[0248] V. 제약 조성물, 제제 및 조합물

[0249] 본 발명의 화합물은 임의의 적합한 수단, 예를 들어, 경구로, 예컨대 정제, 캡슐 (이들 각각은 지속 방출 또는 지연 방출 제제를 포함함), 환제, 분말, 과립, 엘릭시르, 팅크제, 현탁액 (나노현탁액, 마이크로현탁액, 분무-건조 분산액 포함), 시럽 및 에멀전에 의해; 설하로; 흡착으로; 비경구로, 예컨대 피하, 정맥내, 근육내 또는 흉골내 주사, 또는 주입 기술에 의해 (예를 들어, 멸균 주사가 가능한 수성 또는 비-수성 용액 또는 현탁액으로서); 비강 점막으로의 투여를 포함한 비강으로, 예컨대 흡입 스프레이에 의해; 국소로, 예컨대 크림 또는 연고의 형태로; 또는 직장으로 예컨대 좌제의 형태로 본원에 기재된 임의의 용도를 위해 투여될 수 있다. 이들은 단독으로 투여될 수 있지만, 일반적으로 선택된 투여 경로 및 통상적인 제약 실무를 기초로 선택된 제약 담체와 함께 투여될 것이다.

[0250] 용어 "제약 조성물"은 본 발명의 화합물을 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는 조

성물을 의미한다. "제약상 허용되는 담체"는 투여 방식 및 투여 형태의 성질에 따라, 생물학적 활성제를 동물, 특히 포유동물에게 전달하기 위해 관련 기술분야에서 일반적으로 허용되는 매질, 예컨대, 즉, 아주반트, 부형제 또는 비히클, 예컨대 희석제, 보존제, 충전제, 유동 조절제, 붕해제, 습윤제, 유화제, 현탁화제, 감미제, 향미제, 피폭제, 항박테리아제, 항진균제, 윤활제 및 분배제를 지칭한다.

- [0251] 제약상 허용되는 담체는 관련 기술분야의 통상의 기술자의 이해 범위 내에서 다수의 인자에 따라 제제화된다. 이들은 제한 없이 하기를 포함한다: 제제화되는 활성제의 유형 및 성질; 작용제-함유 조성물을 투여할 대상체; 조성물의 의도된 투여 경로; 및 표적으로 하는 치료 적응증. 제약상 허용되는 담체는 수성 및 비-수성 액체 매질 둘 다, 뿐만 아니라 다양한 고체 및 반고체 투여 형태를 포함한다. 이러한 담체는 활성제에 더하여 다수의 상이한 성분 및 첨가제를 포함할 수 있으며, 이러한 추가의 성분은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 다양한 이유로, 예를 들어, 활성제, 결합제 등의 안정화를 위해 제제에 포함된다. 적합한 제약상 허용되는 담체 및 그의 선택에 수반되는 인자에 대한 설명은, 예를 들어, 문헌 [Allen, L.V., Jr. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition, Pharmaceutical Press (2012)]과 같은 용이하게 입수가능한 다양한 공급원에서 발견된다.
- [0252] 본 발명의 화합물에 대한 투여 요법은, 물론, 공지된 인자, 예컨대 특정한 작용제의 약역학적 특징, 및 그의 투여 방식 및 경로; 수용자의 종, 연령, 성별, 건강, 의학적 상태 및 체중; 증상의 성질 및 정도; 공동 치료의 종류; 치료의 빈도; 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능, 및 목적하는 효과에 따라 달라질 것이다.
- [0253] 일반적 지침에 따라, 각각의 활성 성분의 1일 경구 투여량은 나타낸 효과를 위해 사용되는 경우에 1일에 약 0.001 내지 약 5000 mg, 바람직하게는 1일에 약 0.01 내지 약 1000 mg, 가장 바람직하게는 1일에 약 0.1 내지 약 250 mg의 범위일 것이다. 정맥내로, 가장 바람직한 용량은 일정 속도 주입 동안 약 0.01 내지 약 10 mg/kg/분의 범위일 것이다. 본 발명의 화합물은 단일 1일 용량으로 투여될 수 있거나, 또는 총 1일 투여량은 1일 2, 3 또는 4회의 분할 용량으로 투여될 수 있다.
- [0254] 화합물은 의도된 투여 형태, 예를 들어, 경구용 정제, 캡슐, 엘릭시르 및 시럽에 대해 적합하게 선택되고 통상적인 제약 실시와 일치하는 적합한 제약 희석제, 부형제 또는 담체 (집합적으로 본원에서 제약 담체로서 지칭됨)와의 혼합물로 전형적으로 투여된다.
- [0255] 투여에 적합한 투여 형태 (제약 조성물)는 투여 단위당 약 1 밀리그램 내지 약 2000 밀리그램의 활성 성분을 함유할 수 있다. 이들 제약 조성물에서, 활성 성분은 통상적으로 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1-95 중량%의 양으로 존재할 것이다.
- [0256] 전형적인 경구 투여용 캡슐은 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg), 락토스 (75 mg) 및 스테아르산마그네슘 (15 mg)을 함유한다. 혼합물을 60 메쉬 체에 통과시키고, 1호 젤라틴 캡슐 내로 패키징한다.
- [0257] 전형적인 주사가능한 제제는 본 발명의 화합물 중 적어도 1종 (250 mg)을 바이알 내로 무균 상태로 넣고, 무균 상태로 동결-건조시키고, 밀봉시킴으로써 제조한다. 사용하기 위해, 바이알의 내용물을 생리 염수 2 mL와 혼합하여 주사가능한 제제를 제조한다.
- [0258] 본 발명은 활성 성분으로서 치료 유효량의 본 발명의 화합물 중 적어도 1종을 단독으로, 또는 제약 담체와 조합하여 포함하는 제약 조성물을 그의 범주 내에 포함한다. 임의로, 본 발명의 화합물은 단독으로, 본 발명의 다른 화합물과 조합되어, 또는 1종 이상의 다른 치료제(들), 예를 들어, 항당뇨병제 또는 다른 제약 활성 물질과 조합되어 사용될 수 있다.
- [0259] 본 발명의 화합물은 다른 GPR40 조절제, 또는 항당뇨병제, 항고혈당제, 항고인슐린혈증제, 항망막병증제, 항신경병증제, 항신병증제, 항아테롬성동맥경화제, 항허혈제, 항고혈압제, 항비만제, 항이상지혈증제, 항고지혈증제, 항고트리글리세리드혈증제, 항고콜레스테롤혈증제, 항체협착제, 항체장염제, 지질 강하제, 식욕 감퇴제, 및 식욕 억제제를 포함한 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 1종 이상의 다른 적합한 치료제와 조합되어 이용될 수 있다.
- [0260] 원하는 경우에, 본 발명의 화합물은 경구로 동일한 투여 형태로, 개별적 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여될 수 있는 1종 이상의 다른 유형의 항당뇨병제 및/또는 1종 이상의 다른 유형의 치료제와 조합되어 사용될 수 있다. 본 발명의 GPR40 수용체 조절제와 조합되어 임의로 이용될 수 있는 다른 유형의 항당뇨병제는 경구로 동일한 투여 형태로, 개별적 경구 투여 형태로 또는 주사에 의해 투여되어 추가의 약리학적 이익을 생성할 수 있는 1, 2, 3종 또는 그 초과 항당뇨병제 또는 항고혈당제일 수 있다.

- [0261] 본 발명의 화합물과 조합되어 사용되는 항당뇨병제는 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제, 다른 GPR40 수용체 조절제 또는 다른 항당뇨병제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 이들 작용제는 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제 (DPP4i; 예를 들어, 시타글립틴, 삭사글립틴, 알로글립틴, 빌다글립틴), 비구아니드 (예를 들어, 메트포르민, 펜포르민), 술폰일 우레아 (예를 들어, 글리부리드, 글리메피리드, 글리피지드), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카르보스, 미글리톨), PPAR  $\gamma$  효능제 예컨대 티아졸리딘디온 (예를 들어, 로시글리타존, 피오글리타존), PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제 (예를 들어, 무라글리타자르, 테사글리타자르, 알레글리타자르), 글루코키나제 활성화제 (문헌 [Fyfe, M.C.T. et al., *Drugs of the Future*, 34(8):641-653 (2009)]에 기재된 바와 같으며 본원에 참조로 포함됨), 다른 GPR40 수용체 조절제 (예를 들어, TAK-875), GPR119 수용체 조절제 (예를 들어, MBX-2952, PSN821, APD597), GPR120 수용체 조절제 (예를 들어, 문헌 [Shimpukade, B. et al., *J. Med. Chem.*, 55(9):4511-4515 (2012)]에 기재된 바와 같음), 나트륨-글루코스 수송체-2 (SGLT2) 억제제 (예를 들어 다파글리플로진, 카나글리플로진, 엠파글리플로진, 레마글리플로진), 11b-HSD-1 억제제 (예를 들어 MK-0736, BI35585, BMS-823778, 및 LY2523199), MGAT 억제제 (예를 들어, 문헌 [Barlind, J. G. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (2013), doi: 10.1016/j.bmcl.2013.02.084]에 기재된 바와 같음), 아밀린 유사체 예컨대 프람린티드 및/또는 인슐린을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 당뇨병의 치료를 위한 현행 및 신생 요법의 검토는 문헌 [Mohler, M.L. et al., *Medicinal Research Reviews*, 29(1):125-195 (2009), 및 Mizuno, C.S. et al., *Current Medicinal Chemistry*, 15:61-74 (2008)]에서 발견할 수 있다.
- [0262] 화학식 I의 GPR40 수용체 조절제는 또한 임의로 당뇨병의 합병증을 치료하기 위한 작용제와 조합되어 이용될 수 있다. 이들 작용제는 PKC 억제제 및/또는 AGE 억제제를 포함한다.
- [0263] 화학식 I의 GPR40 수용체 조절제는 또한 임의로 1종 이상의 식욕감퇴제 예컨대 디에틸프로피온, 펜디메트라진, 펜테르민, 올리스타트, 시부트라민, 로르카세린, 프람린티드, 토피라메이트, MCHR1 수용체 길항제, 옥신토모둘린, 날트렉손, 아밀린 펩티드, NPY Y5 수용체 조절제, NPY Y2 수용체 조절제, NPY Y4 수용체 조절제, 세틸리스타트, 5HT2c 수용체 조절제 등과 조합되어 이용되었다. 구조식 I의 화합물은 또한 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 (GLP-1 R)의 효능제, 예컨대 엑세나티드, 리라글루티드, GLP-1(1-36) 아미드, GLP-1(7-36) 아미드, GLP-1(7-37) (그의 개시내용이 본원에 참조로 포함된 하베너(Habener)의 미국 특허 번호 5,614,492에 개시된 바와 같음)과 조합되어 이용될 수 있으며, 이는 주사, 비강내를 통해, 또는 경피 또는 흡착 장치에 의해 투여될 수 있다. 비만의 치료를 위한 현행 및 신생 요법의 검토는 문헌 [Melnikova, I. et al., *Nature Reviews Drug Discovery*, 5:369-370 (2006); Jones, D., *Nature Reviews: Drug Discovery*, 8:833-834 (2009); Obici, S., *Endocrinology*, 150(6):2512-2517 (2009); 및 Elangbam, C.S., *Vet. Pathol.*, 46(1):10-24 (2009)]에서 발견할 수 있다.
- [0264] 상기 다른 치료제는, 본 발명의 화합물과 조합되어 이용되는 경우에, 예를 들어, 문헌 [Physicians' Desk Reference]에 표시된 양으로, 상기 제시된 특허에서와 같이, 또는 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 달리 결정된 바와 같이 사용될 수 있다.
- [0265] 특히 단일 투여 단위로서 제공되는 경우에, 조합된 활성 성분들 사이의 화학적 상호작용에 대한 가능성이 존재한다. 이러한 이유로, 본 발명의 화합물 및 제2 치료제가 단일 투여 단위로 조합되는 경우에, 이들은 활성 성분이 단일 투여 단위로 조합될지라도, 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화 (즉, 감소)되도록 제제화된다. 예를 들어, 1종의 활성 성분은 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분 중 1종을 장용 코팅함으로써, 조합된 활성 성분들 사이의 접촉을 최소화하는 것이 가능할 뿐만 아니라, 이들 성분 중 1종은 위에서 방출되지 않고 오히려 장에서 방출되도록 위장관에서 이들 성분 중 1종의 방출을 제어하는 것이 가능하다. 또한, 활성 성분 중 1종은 위장관 전체에 걸친 지속-방출에 영향을 미치고 또한 조합된 활성 성분들 사이의 물리적 접촉을 최소화시키는 역할을 하는 물질로 코팅될 수 있다. 게다가, 지속-방출 성분은 이 성분의 방출이 오직 장에서만 발생하도록 추가적으로 장용 코팅될 수 있다. 또 다른 접근법은, 활성 성분을 추가로 분리하기 위해, 1종의 성분이 지속 및/또는 장용 방출 중합체로 코팅되고, 다른 성분이 또한 저점도 등급의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)와 같은 중합체 또는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다른 적절한 물질로 코팅되는 것인 조합 생성물의 제제화를 수반할 것이다. 중합체 코팅은 다른 성분과의 상호작용에 대한 추가의 장벽을 형성하는 역할을 한다.
- [0266] 단일 투여 형태로 투여하든지 또는 개별 형태로 그러나 동일한 방식으로 동일한 시간에 투여되는지의 여부와 관계없이, 본 발명의 조합 생성물의 성분들 사이의 접촉을 최소화시키는 이들 방식 뿐만 아니라 다른 방식은 본 개시내용을 숙지한 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 용이하게 명백할 것이다.
- [0267] 본 발명의 화합물은 단독으로, 또는 1종 이상의 추가의 치료제와 조합되어 투여될 수 있다. "조합되어 투여되

는" 또는 "조합 요법"이란 본 발명의 화합물 및 1종 이상의 추가의 치료제가 치료될 포유동물에게 공동으로 투여되는 것을 의미한다. 조합되어 투여되는 경우에, 각각의 성분은 동일한 시간에 또는 상이한 시점에서 임의의 순서로 순차적으로 투여될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 개별적으로, 그러나 목적하는 치료 효과를 제공하도록 충분히 가까운 시간 내에 투여될 수 있다.

[0268] 본 발명의 화합물은 또한 GPR40 수용체를 수반하는 시험 또는 검정에서 표준 또는 참조 화합물, 예를 들어 품질 표준 또는 대조군으로서 유용하다. 이러한 화합물은, 예를 들어, GPR40 또는 항당뇨병 활성을 수반하는 제약 연구에 사용하기 위한 상업용 키트에 제공될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 그의 공지된 활성을 비 공지된 활성을 갖는 화합물과 비교하기 위한 검정에서 참조 화합물로서 사용될 수 있다. 이는 실험자가 검정을 적절하게 수행하였음을 보장하고, 특히 시험 화합물이 참조 화합물의 유도체였던 경우에 비교의 기준을 제공할 것이다. 새로운 검정 또는 프로토콜을 개발하는 경우에, 본 발명에 따른 화합물은 그의 유효성을 시험하는데 사용될 수 있다.

[0269] 본 발명의 화합물은 또한 GPR40을 수반하는 진단 검정에 사용될 수 있다.

[0270] 본 발명은 또한 제조 물품을 포괄한다. 본원에 사용된 제조 물품은 키트 및 패키지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는 것으로 의도된다. 본 발명의 제조 물품은 (a) 제1 용기; (b) 본 발명의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 형태를 포함하는 제1 치료제를 포함하는, 제1 용기 내에 위치한 제약 조성물; 및 (c) (상기 정의된 바와 같이) 제약 조성물이 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위해 사용될 수 있음을 명시한 패키지 삽입물을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 GPR40과 연관된 다발성 질환 또는 장애의 치료를 위한 제2 치료제와 조합되어 (상기 정의된 바와 같이) 사용될 수 있음을 명시한다. 제조 물품은 추가로 (d) 제2 용기를 포함할 수 있으며, 여기서 성분 (a) 및 (b)는 제2 용기 내에 위치하고, 성분 (c)는 제2 용기 내부 또는 외부에 위치한다. 제1 및 제2 용기 내에 위치한다는 것은 각각의 용기가 그의 경계 내에 물품을 보유한다는 것을 의미한다.

[0271] 제1 용기는 제약 조성물을 보유하기 위해 사용되는 리셉터클이다. 이러한 용기는 제조, 저장, 수송 및/또는 개별/별크 판매를 위한 것일 수 있다. 제1 용기는 제약 제품의 제조, 보유, 저장 또는 분배에 사용되는 병, 단지, 바이알, 플라스크, 시린지, 튜브 (예를 들어, 크림 제제용) 또는 임의의 다른 용기를 포괄하는 것으로 의도된다.

[0272] 제2 용기는 제1 용기 및 임의로 패키지 삽입물을 보유하는데 사용되는 것이다. 제2 용기의 예는 박스 (예를 들어, 카드보드 또는 플라스틱), 나무상자, 카톤, 백 (예를 들어, 종이 또는 플라스틱 백), 파우치 및 봉지를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 패키지 삽입물은 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 제1 용기의 외부에 물리적으로 부착될 수 있거나, 또는 이는 제1 용기로의 임의의 물리적 수단의 부착 없이 제2 용기의 내부에 위치할 수 있다. 대안적으로, 패키지 삽입물은 제2 용기의 외부에 위치한다. 제2 용기의 외부에 위치하는 경우에, 패키지 삽입물을 테이프, 접착제, 스테이플 또는 또 다른 부착 방법을 통해 물리적으로 부착시키는 것이 바람직하다. 대안적으로, 이는 물리적으로 부착되지 않으면서 제2 용기의 외부에 인접해 있거나 또는 접촉되어 있을 수 있다.

[0273] 패키지 삽입물은 제1 용기 내에 위치하는 제약 조성물에 관한 정보를 기재한 라벨, 태그, 마커 등이다. 기재되는 정보는 통상적으로 제조 물품이 판매되는 지역을 관할하는 규제 기관 (예를 들어, 미국 식품 의약품국)에 의해 결정될 것이다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 제약 조성물이 승인된 바 있다는 표시를 구체적으로 기재한다. 패키지 삽입물은 사람이 그 안에 또는 그 위에 포함된 정보를 읽을 수 있는 임의의 물질로 제조될 수 있다. 바람직하게는, 패키지 삽입물은 그 위에 목적하는 정보가 형성 (예를 들어, 인쇄 또는 적용)된 바 있는 인쇄가능한 물질 (예를 들어, 종이, 플라스틱, 카드보드, 호일, 후면-접착성 종이 또는 플라스틱 등)이다.

[0274] 본 발명의 다른 특색은, 본 발명의 예시를 위해 주어지고 이를 제한하는 것으로 의도되지는 않은 예시적 실시양태의 하기 기재에 따라 명백해질 것이다.

[0275] 실시예

[0276] 하기 실시예는 예시로서, 본 발명의 부분적인 범주 및 특정 실시양태로서 제공되며, 본 발명의 범주의 제한을 의미하지 않는다. 달리 나타내지 않는 한 약어 및 화학적 기호는 그의 통상적 및 관습적 의미를 갖는다. 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 화합물은 본원에 개시된 반응식 및 다른 방법을 사용하여 제조, 단리 및 특징화된 바 있거나 또는 그를 사용하여 제조될 수 있다.

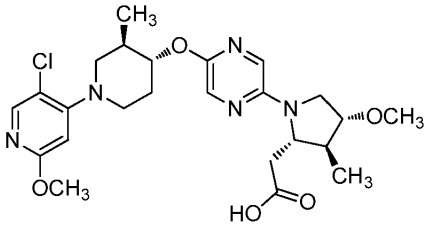
- [0277] 실시예의 특징화 또는 정제에 이용된 HPLC/MS 및 정제용/분석용 HPLC 방법
- [0278] 분석용 HPLC/MS (달리 나타내지 않는 한)는 시마즈(Shimadzu) SCL-10A 액체 크로마토그래프 및 워터스 마이크로 매스(Waters MICROMASS)® ZQ 질량 분광계 (탈용매화 기체: 질소; 탈용매화 온도 250℃; 이온 공급원 온도: 120℃; 양성 전기분무 조건) 상에서 하기 방법을 사용하여 수행하였다:
- [0279] 2분에 걸쳐 0%에서 100% 용매 B의 선형 구배, 100% B에서 1분 유지;
- [0280] 220 nm에서의 UV 가시화;
- [0281] 칼럼: 페노메넥스(PHENOMENEX)® 루나(Luna) C18 (2) 30mm x 4.60mm; 5m 입자 (온도 40℃로 가열됨);
- [0282] 유량: 5 ml/분;
- [0283] 용매 A: 10% MeCN-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 또는, 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 및
- [0284] 용매 B: 90% MeCN-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 또는, 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA.
- [0285] 정제용 HPLC (달리 나타내지 않는 한)는 시마즈 SCL-10A 액체 크로마토그래프 상에서 10 또는 30분에 걸쳐 20-100% 용매 B의 선형 구배로, 100% 용매 B에서의 2 또는 5분 (각각) 유지로 수행하였다;
- [0286] 220 nm에서의 UV 가시화;
- [0287] 칼럼: 페노메넥스® 루나 악시아 5µ C18 30x100 mm;
- [0288] 유량: 20 mL/분;
- [0289] 용매 A: 10% MeCN-90% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA; 및
- [0290] 용매 B: 90% MeCN-10% H<sub>2</sub>O-0.1% TFA.
- [0291] 분석용 HPLC (달리 나타내지 않는 한)는 시마즈 SIL-10A 상에서 하기 방법 (달리 나타내지 않는 한, 실시예에 열거된 체류 시간은 칼럼 1의 체류 시간을 지칭함)을 사용하여 수행하여 화합물 순도를 결정하였다:
- [0292] 15분에 걸쳐 10%에서 100% 용매 B의 선형 구배;
- [0293] 220 nm 및 254 nm에서의 UV 가시화;
- [0294] 칼럼 1: 선파이어(SunFire) C18 3.5 µm, 4.6x150mm;
- [0295] 칼럼 2: 엑스브리지 페닐(XBridge Phenyl) 3.5 µm, 4.6x150 mm;
- [0296] 유량: 1 ml/분 (칼럼 둘 다에 대해);
- [0297] 용매 A: 5% MeCN- 95% H<sub>2</sub>O-0.05% TFA; 및
- [0298] 용매 B: 95% MeCN -5% H<sub>2</sub>O-0.05% TFA.
- [0299] 또는
- [0300] 8분에 걸쳐 언급된 출발 백분율에서 100% 용매 B의 선형 구배;
- [0301] 220 nm에서의 UV 가시화;
- [0302] 칼럼: 조르박스(ZORBAX)® SB C18 3.5 µm, 4.6x75mm;
- [0303] 유량: 2.5 ml/분;
- [0304] 용매 A: 10% MeOH-90% H<sub>2</sub>O-0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>; 및
- [0305] 용매 B: 90% MeOH-10% H<sub>2</sub>O-0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>.
- [0306] 실시예의 특징화에 이용된 NMR
- [0307] <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼 (달리 나타내지 않는 한)은 400 MHz 또는 500 MHz에서 작동하는 제올(JEOL)® 또는 브루커 푸

리에(Bruker FOURIER)® 변환 분광계로 얻었다. <sup>1</sup>H-nOe 실험은 일부 경우에 위치화학 규명을 위해 400 MHz 브루커 푸리에® 변환 분광계를 사용하여 수행하였다.

[0308] 스펙트럼 데이터는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트럼에 대해 화학적 이동 (다중도, 수소의 개수, Hz 단위의 커플링 상수)으로서 보고되며, 내부 표준물 (테트라메틸실란 = 0 ppm)에 대한 ppm (δ 단위)으로 보고되거나, 또는 잔류 용매 피크를 참조로 한다 (2.49 ppm은 CD<sub>3</sub>SOCD<sub>2</sub>H, 3.30 ppm은 CD<sub>2</sub>HOD, 1.94는 CHD<sub>2</sub>CN, 7.26 ppm은 CHCl<sub>3</sub>, 5.32 ppm은 CDHCl<sub>2</sub>임).

[0309] 실시예 1

[0310] 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피롤리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산



[0311]

[0312] 1A. (2S,3S,4R)-벤질 2-(시아노메틸)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트: 0°C에서 냉각시킨 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 중 (2R,3S,4R)-벤질 2-(히드록시메틸)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (2013년 11월 15에 출원된 PCT/US2013/070213) (780 mg, 2.79 mmol)의 교반 용액에 Et<sub>3</sub>N (0.778 mL, 5.58 mmol)을 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.326 mL, 4.19 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 탁한 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2x), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수 (2x)로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 수득된 유성 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (2R,3S,4R)-벤질 4-메톡시-3-메틸-2-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.0 g, 2.81 mmol, 100% 수율)를 수득하였으며, 이를 하기 기재된 반응에 즉시 사용하였다.

[0313] 수득된 메실레이트를 무수 DMSO (10 mL) 중에 용해시켰다. NaCN (547 mg, 11.16 mmol)을 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 채칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-35%, 20분; 35%, 5분; 35-70%, 15분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 (2S,3S,4R)-벤질 2-(시아노메틸)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트 (641 mg, 2.201 mmol, 79% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 288.15, 실측치 [M+H] 289.2.

[0314] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.50 - 7.33 (m, 5H), 5.26 - 5.08 (m, 2H), 3.85 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.47 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.06 - 2.69 (m, 2H), 2.49 (t, J=7.0 Hz, 1H), 1.21 - 0.98 (m, 3H).

[0315] 1B. 2-((2S,3S,4R)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴: EtOAc (5 mL) 중 1A (80 mg, 0.277 mmol) 및 Pd/C (40 mg, 0.019 mmol) (5% 건조 기준, 데구사 유형)의 현탁액을 수소 풍선 하에 실온에서 14시간 동안 격렬히 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 촉매를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켰다. 수득된 잔류물을 고진공 하에 10분 동안 건조시켜 2-((2S,3S,4R)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴 (41 mg, 0.253 mmol, 91% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0316] C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 LC-MS 분석 계산치: 154.21, 실측치 [M+H] 155.1.

[0317] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (dt, J=5.1, 3.4 Hz, 1H), 3.30 (br, s, 1H), 3.24 (s, 3H), 3.06 - 2.94 (m, 2H), 2.89 (q, J=6.2 Hz, 1H), 2.56 - 2.40 (m, 2H), 1.82 (td, J=6.7, 3.6 Hz, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 3H).

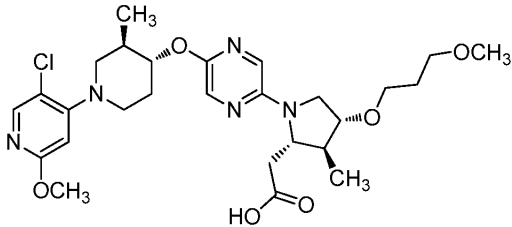
- [0318] 1C. (3R,4R)-1-벤질-3-메틸피페리딘-4-올: 20L 반응기를 메탄올 2.0 L 및 밀리-큐(MILLI-Q)® 물 2.0 L로 순차적으로 행구었다. 반응기에 1-벤질-3-메틸피페리딘-4-올 1.0 Kg 및 물 7.8 L를 질소 분위기 하에 25℃에서 채웠다. 용기에 D-(+)-글루코스 1.2 Kg, pH 7.0 인산염 완충액 1.0 L 및 pH 7.4 트리스-클로라이드 완충제 0.5 L를 채우고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 용액에 니코틴아미드 아데닌 디뉴클레오티드 (6.64 g) 및 글루코스 데히드로게나제 (GDH-105, 코텍시스(Codexis)) 20 g을 첨가하였다. 반응 온도를 30℃로 서서히 상승시키고, 용액을 36시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고, pH를 NaOH를 사용하여 11로 조정하였다. 생성된 용액을 1시간 동안 교반하고, 이것을 10 μm 필터 천을 통해 여과하였다. 고체를 물로 세척하고, 3시간 동안 흡인 건조되도록 하였다. 잔류물을 MTBE 20 L 중에 용해시키고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 유기 층을 3.0 Kg 증량으로 농축시키고, 헵탄 5.0 L를 첨가하였다. 용액을 45℃에서 5 Kg 증량으로 농축시키고, 이어서 결정화 동안 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 고체를 건조시켜 1C 0.785 Kg을 연황색 고체로서 수득하였다.
- [0319] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.33-7.24 (m, 5H), 3.48 (s, 2H), 3.14-3.13 (m, 1H), 2.88-2.77 (m, 2H), 2.05 (dd, J=2.8, 12 Hz, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.73-1.58 (m, 4H), 0.95 (d, J=6.4, 3H).
- [0320] 1D. (3R,4R)-3-메틸피페리딘-4-올: 메탄올 (7.85 L) 및 1C (0.785 Kg)를 10 L 오토클레이브에 채우고, 용액을 15분 동안 교반하였다. 이 용액에 10% 수산화팔라듐 78.5 g 및 아세트산 43 mL를 첨가하였다. 분위기를 질소로 15분 동안 퍼징하고, 수소 기체 압력 (4 kg)을 오토클레이브에 적용하였다. 반응 혼합물을 수소 하에 15시간 동안 교반하고, 용액을 셀라이트(CELITE)®의 층을 통해 여과하고, 이를 후속적으로 메탄올로 세척하였다. 여과물을 합하고, 증발시켜 1D 0.545 Kg을 무색 반고체로서 수득하였다.
- [0321] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.80 (br s, 2H), 3.00-2.82 (m, 3H), 2.51-2.44 (m, 1H), 2.12 (t, J=11.2 Hz, 1H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 2H), 0.97 (d, J=6.5 Hz, 3H).
- [0322] 1E. 4-브로모-2-메톡시피리딘: MeOH (36.5 mL) 중 4-브로모-2-플루오로피리딘 (2.64 mL, 25.6 mmol) 및 NaOMe (8.29 g, 153 mmol)의 불균질 반응 혼합물을 압력 튜브 중에서 155℃에서 5시간 동안 반응시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 고체를 여과하고, EtOAc로 세척하였다. 여과물을 일부 백색 고체를 함유하는 연황색 오일로 농축시켰다. 오일 옐로우를 가만히 따르고, 물로 희석하고, 용액을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 1E (4.43 g, 21.20 mmol, 83% 수율)를 황색 오일로서 수득하였다. C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>BrNO에 대한 LC-MS 분석 계산치: 188.02, 실측치 [M+H] 187.9, 189.9.
- [0323] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=5.5, 1.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J=1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H).
- [0324] 1F. 4-브로모-5-클로로-2-메톡시피리딘: DMF (21 mL) 중 1E (2.00 g, 10.6 mmol)의 용액에 NCS (2.98 g, 22.3 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고, EtOAc로 희석하고, 층을 분리하였다. 수성 층을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 1F (2.15 g, 9.18 mmol, 86% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>BrClNO에 대한 LC-MS 분석 계산치: 220.92, 실측치 [M+H] 223.8.
- [0325] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 3.91 (s, 3H).
- [0326] 1G. (3,4-트랜스)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-올: DMSO (3.4 L) 중 1D (0.28 Kg) 및 1F (0.44 Kg)의 용액에 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.95 Kg)을 첨가하고, 혼합물을 115-120℃로 16시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물 (6.8 L) 및 에틸 아세테이트 (2.25 L)를 15분 동안 교반하면서 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트 2.25 L로 재추출하였다. 합한 유기 층을 1.5 N 수성 HCl (1.8 L)로 세척하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트로 재추출하고, 합한 수성 층을 10% 중탄산나트륨을 사용하여 pH를 8로 조정하고, 혼합물을 에틸 아세테이트 (2.25 L)로 추출하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 에틸 아세테이트로 재추출하였다. 합한 유기 층을 연속적으로 염수로 추출하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 증발시켜 1G 0.4 Kg을 암갈색 반고체로서 수득하였다.

- [0327]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.99 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.47-3.37 (m, 2H), 2.77-2.71 (m, 1H), 2.49-2.39 (m, 1H), 1.90-1.86 (m, 1H), 1.59-1.56 (m, 2H), 1.49 (d, J=5.5 Hz, 1H), 0.95 (d, J=7.0 Hz, 3H).
- [0328] 1H. 2-클로로-5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일옥시)피라진: 0°C에서 냉각시킨 DMF (7 mL) 중 (3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-올 (630 mg, 2.454 mmol)의 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%) (147 mg, 3.68 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 20분 동안 교반한 다음, 0°C에서 냉각시켰다. 2,5-디클로로피라진 (804 mg, 5.40 mmol)을 첨가하고, 생성된 갈색빛 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 생성물이 주요 생성물로서 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 물의 적가에 의해 퀀칭하였다. 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 분리된 수성 상을 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 EtOAc 추출물을 물 (2x), 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 담갈색 오일을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-10%, 15분; 10-20%, 10분; 20%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 1H (825 mg, 2.234 mmol, 91% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_2$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 368.081, 실측치 [M+H] 369.1 및 371.1.
- [0329]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 - 7.97 (m, 3H), 6.28 (s, 1H), 4.82 (td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.62 - 3.52 (m, 2H), 3.01 - 2.87 (m, 1H), 2.67 (dd, J=12.3, 9.7 Hz, 1H), 2.35 - 2.11 (m, 2H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (d, J=6.6 Hz, 3H).
- [0330] 1I. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴: 1H (36.5 mg, 0.099 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 디옥산 (0.6 mL) 중 1B (18.29 mg, 0.119 mmol)의 용액에 이어서 아세트산팔라듐 (II) (2.219 mg, 9.89  $\mu\text{mol}$ ), 소듐 tert-부톡사이드 (23.75 mg, 0.247 mmol) 및 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 (94 mg, 0.198 mmol)을 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 마이크로웨이브 조사 하에 1시간 동안 가열하였다. LC-MS는 목적 생성물의 형성을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 10분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 1I (40 mg, 0.078 mmol, 79% 수율)를 갈색 빛 오일로서 수득하였다.  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{ClN}_6\text{O}_3$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 486.215, 실측치 [M+H] 487.3.
- [0331]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.00 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.66 (td, J=9.0, 4.0 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.46 (m, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.10 - 2.75 (m, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 2H), 2.34 - 2.12 (m, 2H), 1.93 - 1.63 (m, 2H), 1.15 - 0.98 (m, 6H).
- [0332] 실시예 1: 1I (39 mg, 0.080 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 에탄올 (0.5 mL) 및 KOH의 6 M 수용액 (0.28mL)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 120°C에서 4.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시켜 대부분의 EtOH를 제거하였다. 나머지 수층을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축 건조시켜 조 생성물을 수득하였으며, 이를 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH- $\text{H}_2\text{O}$ ) (페노메넥스® 루나 약시아 5  $\mu$  30 x 100, 구배 10분에 걸쳐 60-90%, 90%에서 5분 동안 유지)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수층을 포화 수성  $\text{NaHCO}_3$ 을 사용하여 pH 6으로 조정한 다음, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축시켜 유리질 잔류물을 수득하였으며, 이를  $\text{CH}_3\text{CN}$ /물 중에 동결건조시켜 목적 생성물 실시예 1 (16.8 mg, 0.032 mmol, 40.0% 수율)을 백색 동결건조물로서 수득하였다.  $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{ClN}_5\text{O}_5$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 505.21, 실측치 [M+H] 506.5.
- [0333]  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.01 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.48 (br. s., 1H), 6.30 (s, 1H), 4.71 - 4.58 (m, 1H), 4.08 - 3.98 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (br. s., 1H), 3.64 - 3.52 (m, 4H),

3.41 (s, 3H), 3.05 - 2.89 (m, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 1H), 2.73 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.43 (m, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.08 (m, 6H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 72 nM. hGPR40 IP1 EC<sub>50</sub> = 14 nM.

[0334] 실시예 2

[0335] 2-((2S,3S,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피롤리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산



[0336]

[0337] 2A. (R)-1-벤질 2-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-4,5-디히드로-1H-피롤-1,2-디카르복실레이트: 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (76 mL) 중 (2S,4R)-메틸 4-히드록시피롤리딘-2-카르복실레이트, HCl (10.0 g, 55.3 mmol)의 용액에 이 미다졸 (8.66 g, 127 mmol) 및 TBS-Cl (9.17 g, 60.8 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반 하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (75 mL)으로 세척하였다. 층을 분리하고, 수성 층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 mL)로 추출하였다. 합한 유기 층을 작은 부피로 농축시킨 다음, 톨루엔을 첨가하고, 분획을 ~75 mL로 농축시켰다. 톨루엔 상을 물로 세척한 다음, 직접 후속 단계에 사용하였다. 0°C로 냉각시킨 톨루엔 중 (2S,4R)-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)피롤리딘-2-카르복실레이트의 용액에 물 (25 mL)에 이어서 NaDCC (6.69 g, 30.4 mmol)를 첨가하였다. 30분 후, 반응 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 톨루엔 (30 mL)으로 세척하고, 상 을 분리하였다. 유기 상을 물로 세척하고, 0°C로 냉각시키고, NEt<sub>3</sub> (9.3 mL, 66 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼 합물을 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 유기 용액을 물 (2x)로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 직접 후속 단계에 추가 정제 없이 사용하였다. -10°C에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (101 mL) 중 (R)-메틸 3-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3,4-디히드로-2H-피롤-5-카르복실레이트의 용액에 2,6-루티딘 (11.8 mL, 101 mmol)을 첨가하고, 이어서 벤질 클로로포르메이트 (7.9 mL, 56 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물 을 실온으로 가온하고, 밤새 교반하였다. 에틸렌디아민 (0.50 mL, 7.4 mmol)을 반응 혼합물에 첨가하였으며, 이를 실온에서 15분 동안 교반한 다음, 1 N 수성 시트르산 (60 mL) 및 1 N 수성 HCl (50 mL)로 세척하였다. 유 기 층을 물, 1.5 N 수성 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 및 염수로 세척하였다. 유기 층을 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2A (16.3 g, 41.6 mmol, 82% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>Si에 대한 LC-MS 분석 계산치: 391.55, 실측치 [M+H] 392.0.

[0338] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 - 7.29 (m, 5H), 5.69 - 5.62 (m, 1H), 5.20 - 5.11 (m, 2H), 4.94 (dt, J=7.7, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (dd, J=12.4, 8.0 Hz, 1H), 3.79 (dd, J=12.2, 3.4 Hz, 1H), 3.71 - 3.62 (m, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.07 (d, J=3.3 Hz, 6H).

[0339] 2B. (2R,3S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-((tert-부틸디메틸실릴)옥시)-3-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: CuBr · SMe<sub>2</sub> (4.78 g, 23.2 mmol)를 무수 Et<sub>2</sub>O (51 mL) 중에 현탁시키고, -40°C로 냉각시켰다. Et<sub>2</sub>O 중 MeLi의 1.6 M 용액 (29.1 mL, 46.5 mmol)을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 용액을 1시간 동안 교반한 다음, Et<sub>2</sub>O (20.4 mL) 중 2A (7.00 g, 17.9 mmol)의 용액을 첨가 갈때기를 통해 적가하였다. 반응 혼합물을 -45°C에서 45분 동안 교반한 다음, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl의 격렬히 교반하는 용액에 캐놀라를 통해 옮기고, 30분 동안 교반하였다. 유기 층을 분리하고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 세척하였다. 합한 수성 층을 헥산으로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2B (5.11 g, 12.5 mmol, 70% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>5</sub>Si에 대한 LC-MS 분석 계산치: 407.58, 실측치 [M+H] 408.2.

[0340] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (2종의 회전이성질체) 7.40 - 7.27 (m, 5H), 5.21 - 5.00 (m, 2H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1.6H), 3.77 - 3.71 (s 및 m, 1.8H), 3.57 (s, 1.6H), 3.36 - 3.28 (m, 1H), 2.33

- 2.25 (m, 1H), 1.11 (dd, J=7.2, 2.2 Hz, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.08 - 0.01 (m, 6H).

- [0341] 2C. (2R,3S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-히드록시-3-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: THF (42 mL) 중 2B (5.10 g, 12.5 mmol)의 용액에 THF 중 TBAF의 1 M 용액 (19 mL, 19 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 물질을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2C (3.61 g, 12.3 mmol, 98% 수율)를 무색 오일로서 수득하였으며, 이는 정치 시 백색 고체로 결정화되었다. C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 293.32, 실측치 [M+H] 294.0.
- [0342] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.25 - 4.97 (m, 2H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.87 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 3H), 3.69 - 3.57 (m, 2H), 3.10 - 2.83 (m, 1H), 2.37 (td, J=6.9, 2.9 Hz, 1H), 1.12 (d, J=7.3 Hz, 3H).
- [0343] 2D. (2R,3S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(알릴옥시)-3-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: 0°C에서 DMF (6.9 mL) 중 2C (0.405 g, 1.38 mmol)의 용액에 60% NaH (0.083 g, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분 동안 교반한 다음, 알릴 브로마이드 (0.18 mL, 2.1 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물로 쉐킹하고, EtOAc로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 물 (4x)로 세척하였다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2D (0.446 g, 1.34 mmol, 97% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 333.38, 실측치 [M+H] 334.0.
- [0344] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (2종의 회전 이성질체) 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.90 - 5.77 (m, 1H), 5.29 - 4.99 (m, 4H), 4.09 - 3.90 (m, 3H), 3.86 및 3.80 (2 dd, J=11.3, 5.6 Hz, 1H), 3.73 및 3.57 (2 s, 3H), 3.67 - 3.61 (m, 1H), 3.46 (ddd, J=11.0, 6.1, 4.7 Hz, 1H), 2.59 - 2.44 (m, 1H), 1.14 (dd, J=7.2, 1.1 Hz, 3H).
- [0345] 2E. (2R,3S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(3-히드록시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: 0°C에서 THF (4.1 mL) 중 2D (2.74 g, 8.20 mmol)의 용액에 THF 중 BH<sub>3</sub>·THF의 1 M 용액 (2.8 mL, 2.8 mmol)을 첨가하였다. 15분 후, 반응 혼합물을 실온에서 2.2시간 동안 교반하였다. 추가의 BH<sub>3</sub>·THF (THF 중 1 M) (0.2 mL, 0.2 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 추가로 15분 동안 교반하였다. 물 (4.1 mL) 및 과붕산나트륨·4H<sub>2</sub>O (1.29 g, 8.37 mmol)를 첨가하였다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2E (2.17 g, 6.18 mmol, 75% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>6</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 351.39, 실측치 [M+H] 352.0.
- [0346] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (2종의 회전 이성질체) 7.43 - 7.27 (m, 5H), 5.26 - 5.00 (m, 2H), 4.18 - 3.98 (m, 1H), 3.84 - 3.76 (m, 1H), 3.75 및 3.61 (2 s, 3H), 3.73 - 3.66 (m, 2H), 3.61 - 3.50 (m, 4H), 2.62 - 2.50 (m, 1H), 2.04 - 2.00 (m, 1H), 1.77 (quind, J=5.7, 2.9 Hz, 2H), 1.12 (d, J=7.2 Hz, 3H).
- [0347] 2F. (2R,3S,4R)-1-벤질 2-메틸 4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-1,2-디카르복실레이트: MeCN (7.7 mL) 중 2E (2.17 g, 6.18 mmol)의 용액에 Ag<sub>2</sub>O (3.58 g, 15.4 mmol) 및 MeI (3.9 mL, 62 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 여과하고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2F (2.71 g, 7.42 mmol, 81% 수율)를 수득하였다. C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 365.42, 실측치 [M+H] 367.0.
- [0348] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 - 7.27 (m, 5H), 5.24 - 4.99 (m, 2H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 1H), 3.73, 3.58 (2 s, 3H), 3.57 - 3.53 (m, 1H), 3.51 - 3.42 (m, 3H), 3.40 (t, J=6.2 Hz, 2H), 3.32, 3.3 (2 s, 3H), 2.49 (dtd, J=6.9, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 1.76 (quind, J=6.3, 2.1 Hz, 2H), 1.13 (dd, J=7.2, 3.0 Hz, 3H).
- [0349] 2G. (2R,3S,4R)-벤질 2-(히드록시메틸)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트: 0°C에서 THF (57 mL) 중 2F (4.13 g, 11.3 mmol)의 용액에 THF 중 LiBH<sub>4</sub>의 2 M 용액 (11.3 mL, 22.6 mmol)을 첨가하였다.

반응 혼합물을 실온으로 가온하고, 17시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고, 포화 수성 NH<sub>4</sub>Cl로 조심스럽게 켄칭하고, EtOAc/물로 희석하였다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 2G (3.25 g, 9.15 mmol, 81%)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 337.41, 실측치 [M+H] 338.0.

[0350] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 - 7.28 (m, 5H), 5.14 (s, 2H), 4.41 - 4.31 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.57 - 3.47 (m, 3H), 3.46 - 3.39 (m, 2H), 3.34 - 3.26 (m, 3H), 2.06 - 1.94 (m, 1H), 1.81 (quin, J=6.4 Hz, 2H), 1.09 (dd, J=9.9, 7.2 Hz, 3H).

[0351] 2H. ((2R,3S,4R)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)메탄올: MeOH (193 mL) 중 2G (3.25 g, 9.63 mmol) 및 Pd/C (0.820 g, 0.771 mmol)의 혼합물을 아르곤 (3x)에 이어서 H<sub>2</sub> (3x)로 퍼징하였다. 반응 혼합물을 실온에서 H<sub>2</sub> (1 atm) 하에 3.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 셀라이트®를 통해 여과하고, 농축시켜 2H (2.03 g, 9.99 mmol, 100% 수율)를 수득하였다. C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 203.28, 실측치 [M+H] 204.1.

[0352] <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.63 (dd, J=11.1, 3.4 Hz, 1H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.47 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.43 (td, J=6.3, 2.1 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.98 - 2.90 (m, 1H), 2.85 - 2.76 (m, 1H), 1.85 (dt, J=6.9, 3.4 Hz, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 2H), 1.05 (d, J=7.2 Hz, 3H).

[0353] 2I. (2R,3S,4R)-벤질 2-(히드록시메틸)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트: 실온에서 DCM (10 mL) 및 물 (10 mL)의 혼합 용매 중 2H (0.950 g, 4.67 mmol) 및 중탄산나트륨 (0.491 g, 5.84 mmol)의 교반하는 현탁액에 벤질 카르보노클로리데이트 (0.843 mL, 5.61 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 격렬히 교반하였으며, LC-MS는 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 벤질 클로로포르메이트 약 0.2 mL를 첨가하였다. 1시간 더 교반한 후, 반응물을 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (3 x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (0%-50%, 20분; 50%, 10분; 50-100%, 15분; 100%, 10분)로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 2I (0.954 g, 2.80 mmol, 60% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 337.19, 실측치 [M+H] 338.1.

[0354] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 - 7.32 (m, 5H), 5.20 - 5.14 (m, 2H), 4.43 (dd, J=7.9, 3.1 Hz, 1H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.71 - 3.64 (m, 1H), 3.59 - 3.50 (m, 3H), 3.48 - 3.42 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.83 (quin, J=6.1 Hz, 2H), 1.14 - 1.07 (m, 3H), 1.16 - 1.07 (m, 3H).

[0355] 2J. (2S,3S,4R)-벤질 2-(시아노메틸)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-1-카르복실레이트: 0°C에서 냉각시킨 DCM (12 mL) 중 2I (0.954 g, 2.83 mmol)의 교반 용액에 Et<sub>3</sub>N (0.788 mL, 5.65 mmol)을 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.330 mL, 4.24 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 탁한 용액을 0°C에서 1시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2x), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 (2R,3S,4R)-벤질 4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸-2-(((메틸술포닐)옥시)메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 유성 잔류물로서 수득하였으며, 이를 즉시 하기 기재된 반응에 사용하였다.

[0356] 수득된 메실레이트를 무수 DMSO (9 mL) 중에 용해시켰다. NaCN (555 mg, 11.32 mmol)을 용액에 첨가하였다. 생성된 현탁액을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 켄칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x), 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-60%, 15분; 60%, 10분; 60-100%, 10분)으로 용리시키면서 정제하여 2J (830 mg, 2.372 mmol, 84% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 346.189, 실측치 [M+H] 347.1.

[0357] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 - 7.32 (m, 5H), 5.30 - 5.06 (m, 2H), 3.85 - 3.41 (m, 8H), 3.35 (s, 3H),

3.04 - 2.71 (m, 2H), 2.53 - 2.34 (m, 1H), 1.84 (quin, J=6.2 Hz, 2H), 1.19 - 0.96 (m, 3H).

[0358] 2K. 2-((2S,3S,4R)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴: EtOAc (25 mL) 중 2J (430 mg, 1.24 mmol)의 용액에 Pd/C (210 mg, 0.099 mmol) (5% 건조 기준, 테구사 유형)를 첨가하였다. 수소 (3x)로 퍼징 후, 현탁액을 실온에서 수소 풍선 하에 16시간 동안 격렬히 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 촉매를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켰다. 수득된 잔류물을 고진공 하에 30분 동안 건조시켜 2K (251 mg, 1.12 mmol, 90% 수율)를 연황색 오일로서 수득하였다. C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 212.152, 실측치 [M+H] 213.4.

[0359] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.48 (m, 1H), 3.43 - 3.34 (m, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 4H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 2H), 1.88 - 1.69 (m, 3H), 1.05 - 1.01 (m, 3H).

[0360] 2L. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피롤리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴: 1C (55.4 mg, 0.15 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 디옥산 (0.8 mL) 중 2K (35.0 mg, 0.165 mmol)의 용액에 이어서 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 (142 mg, 0.300 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (3.37 mg, 0.015 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드 (36.0 mg, 0.375 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤의 스트림으로 1분 동안 버블링한 다음, 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 첨가하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였으며, 이를 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 10분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 2L (81 mg, 0.13 mmol, 84% 수율)을 갈색 오일로서 수득하였다. C<sub>27</sub>H<sub>37</sub>C<sub>11</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 544.256, 실측치 [M+H] 545.3.

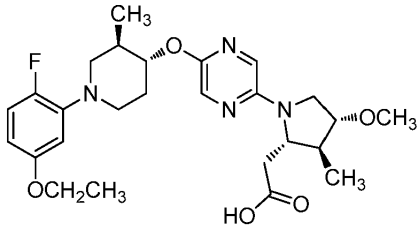
[0361] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.66 (td, J=8.9, 4.0 Hz, 1H), 4.01 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.69 - 3.41 (m, 8H), 3.36 (s, 3H), 3.09 - 2.78 (m, 3H), 2.73 - 2.52 (m, 2H), 2.33 - 2.10 (m, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 3H), 1.09 (m, 6H).

[0362] 실시예 2: 2L (80 mg, 0.125 mmol)이 들은 마이크로웨이브 바이알에 EtOH (0.8 mL) 및 KOH의 6 M 수용액 (0.49 mL)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 125°C에서 5시간 동안 교반하였으며, LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수층을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 생성된 백색 현탁액을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 수득된 조 생성물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메넥스® 루나 악시아 5 μ 30 x 100, 구배 12분에 걸쳐 60-100%, 100%에서 3분 동안 유지)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수현탁액을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 6으로 조정한 다음, DCM (3x)으로 추출하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 유리질 잔류물을 수득하였으며, 이를 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 실시예 2 (15.8 mg, 0.027 mmol, 22% 수율)를 회백색 동결건조물로서 수득하였다. C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>C<sub>11</sub>N<sub>5</sub>O<sub>6</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 563.251, 실측치 [M+H] 564.2.

[0363] <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.01 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.65 (td, J=9.0, 4.1 Hz, 1H), 4.07 - 3.97 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.80 (d, J=2.2 Hz, 1H), 3.67 - 3.43 (m, 8H), 3.41 - 3.31 (m, 3H), 3.06 - 2.78 (m, 3H), 2.68 (t, J=10.9 Hz, 1H), 2.48 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.33 - 2.08 (m, 2H), 1.98 - 1.74 (m, 4H), 1.08 (m, 6H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 43 nM. hGPR40 IP1 EC<sub>50</sub> = 4 nM.

[0364] 실시예 3

[0365] 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피롤리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산



[0366]

[0367]

3A. (3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일 벤조에이트: 실온에서 THF (6 mL) 중 (3R,4S)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-올 (300 mg, 1.18 mmol) (2013년 11월 15에 출원된 PCT/US2013/070213), 벤조산 (174 mg, 1.42 mmol) 및  $\text{Ph}_3\text{P}$  (373 mg, 1.42 mmol)의 교반 용액에 ADDP (0.28 mL, 1.4 mmol)를 5분에 걸쳐 천천히 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 황색빛 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 3A (198 mg, 0.554 mmol, 47% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.  $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{FNO}_3$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 357.42, 실측치 [M+H] 358.2.

[0368]

3B. (3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-올: THF (2 mL), MeOH (0.5 mL), 및 물 (1.5 mL)의 용액 중 3A (200 mg, 0.560 mmol)의 용액에 LiOH (134 mg, 5.60 mmol)를 한 번에 첨가하였다. 생성된 황색 용액을 아르곤 하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 부분적으로 농축시켜 THF/MeOH를 제거한 다음, 빙조에서 냉각시켰다. 1 M 수성 HCl을 첨가하여 pH를 ~3-4로 조정하였다. 생성물을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축시켰다. 생성된 잔류물을 실리카 크로마토그래피에 의해 정제하여 3B (120 mg, 0.474 mmol, 85% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{FNO}_2$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 253.31, 실측치 [M+H] 254.1.

[0369]

3C. 2-클로로-5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진: 0°C에서 냉각시킨 DMF (7 mL) 중 3B (440 mg, 1.737 mmol)의 교반 용액에 NaH (미네랄 오일 중 60%) (104 mg, 2.61 mmol)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반한 다음, 0°C에서 냉각시켰다. 이 불균질 혼합물에 2,5-디클로로피라진 (518 mg, 3.47 mmol) (콤비-블록(Combi-Block)으로부터의 시약은 HPLC 및 LC-MS를 기준으로 하여 약 65% 순도였음)을 첨가하였다. 생성된 갈색빛 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 반응물을 0°C에서 냉각시키고, NaH (미네랄 오일 중 60%) 60 mg을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 2,5-디클로로피라진 150 mg을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 추가로 2.5 시간 동안 교반하였다. 0°C로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물의 적가에 의해 켄칭하였다. 생성된 혼합물을 EtOAc와 물 사이에 분배하였다. 분리된 수성 상을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x), 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )시키고, 농축시켜 담갈색 고체를 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-10%, 20분; 10%, 10분; 10-20%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 3C (225 mg, 0.609 mmol, 35.1% 수율)를 백색 고체로서 수득하였다.  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_2$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 365.131, 실측치 [M+H] 366.0.

[0370]

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.10 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 8.04 (d,  $J=1.3$  Hz, 1H), 6.95 (dd,  $J=12.1, 8.8$  Hz, 1H), 6.54 (dd,  $J=7.4, 3.0$  Hz, 1H), 6.43 (dt,  $J=8.9, 3.2$  Hz, 1H), 4.79 (td,  $J=9.6, 4.4$  Hz, 1H), 4.01 (q,  $J=7.0$  Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 2H), 2.97 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (dd,  $J=12.1, 10.1$  Hz, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 2H), 1.88 (br. s., 1H), 1.43 (t,  $J=7.0$  Hz, 3H), 1.05 (d,  $J=6.6$  Hz, 3H).

[0371]

3D. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트니트릴: 3C (40 mg, 0.109 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 디옥산 (0.7 mL) 중 1B (16.86 mg, 0.109 mmol)에 이어서 아세트산팔라듐 (II) (2.455 mg, 10.93  $\mu\text{mol}$ ), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스피노)페로센 (104 mg, 0.219 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드 (26.3 mg, 0.273 mmol)를 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $\text{MgSO}_4$ )시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 10분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하여 3D (21 mg, 0.043 mmol,

39.7% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다.  $C_{26}H_{34}FN_5O_3$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 483.26, 실측치 [M+H] 484.4.

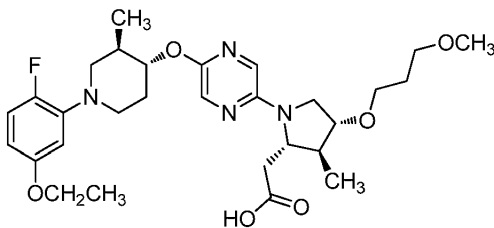
[0372]  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.40 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=12.2, 8.9 Hz, 1H), 6.55 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.42 (dt, J=8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 3H), 3.73 (dt, J=4.0, 2.2 Hz, 1H), 3.63 - 3.53 (m, 2H), 3.47 - 3.43 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.05 (dd, J=16.4, 3.9 Hz, 1H), 2.95 - 2.77 (m, 2H), 2.69 - 2.54 (m, 1H), 2.30 - 2.08 (m, 2H), 1.91 - 1.58 (m, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 3H), 1.16 - 1.02 (m, 6H).

[0373] 실시예 3: EtOH (0.4 mL) 중 3D (20 mg, 0.041 mmol)의 용액에 6 M 수성 KOH 용액 (0.138 mL, 0.827 mmol)을 첨가하였다. 밀봉된 바이알에서의 반응물을 125°C에서 2.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수층을 1N 수성 HCl을 사용하여 pH 5-6으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 농축 건조시켰다. 수득된 잔류물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메덱스® 루나 약시아 5 $\mu$  30 x 100 (12분 동안 50-100% B, 3분 동안 100%B 유지)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수성 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 5-6으로 조정한 다음, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O 중에 동결건조시켜 실시예 3 (8.0 mg, 0.016 mmol, 38% 수율)을 회백색 분말로서 수득하였다.  $C_{26}H_{35}FN_4O_5$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 502.259, 실측치 [M+H] 503.2.

[0374]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.79 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.97 - 6.83 (m, 1H), 6.59 - 6.51 (m, 1H), 6.49 - 6.42 (m, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 1H), 4.08 - 3.88 (m, 4H), 3.75 - 3.66 (m, 1H), 3.56 (s, 1H), 3.40-3.45 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.98 - 2.75 (m, 2H), 2.68 - 2.51 (m, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 1H), 2.31 - 2.01 (m, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 1H), 1.36 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.04 (dd, J=9.1, 7.2 Hz, 6H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 42 nM. hGPR40 IP1 EC<sub>50</sub> = 21 nM.

[0375] 실시예 4

[0376] 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산



[0377]

[0378] 4A. 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트나이트릴: 2C (54.3 mg, 0.256 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 3A (85 mg, 0.232 mmol), 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 (220 mg, 0.465 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (5.22 mg, 0.023 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드 (55.8 mg, 0.581 mmol)에 이어서 디옥산 (1.3 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤의 스트림에 의해 1분 동안 버블링한 다음, 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 10분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트나이트릴 (58.5 mg, 0.092 mmol, 39.5% 수율)을 갈색빛 오일로서 수득하였다.  $C_{26}H_{40}FN_5O_4$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 541.306, 실측치 [M+H]

542.2.

[0379] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.78 - 7.73 (s, 1H), 7.30 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=7.5, 2.9 Hz, 1H), 6.32 (dt, J=8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.51 (td, J=9.5, 4.2 Hz, 1H), 3.97 - 3.80 (m, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.58 - 3.32 (m, 6H), 3.27 (s, 3H), 3.00 - 2.87 (m, 1H), 2.84 - 2.68 (m, 2H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.22 - 2.01 (m, 2H), 1.86 - 1.63 (m, 3H), 1.41 - 1.28 (m, 3H), 1.25 - 1.14 (m, 2H), 1.08 - 0.84 (m, 6H).

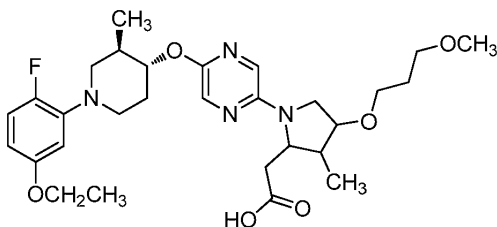
[0380] 실시예 4: 4A (58 mg, 0.107 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 EtOH (0.6 mL) 및 KOH의 6 M 수용액 (0.357 mL, 2.142 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 120°C에서 3시간 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수성 상을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 5-6으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메넥스® 루나 악시아 5 μ 30 x 100, 구배 12분에 걸쳐 70-100%, 100%에서 3분 동안 유지)에 의해 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수성 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 6으로 조정한 다음, DCM (3x)으로 추출하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 유리질 잔류물을 수득하였으며, 이를 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 암색 동결건조물 (30.5 mg)을 수득하였다. HPLC 및 LC-MS는 생성물이 주요 부분입체이성질체 (88%) 및 부차물 (12%)을 함유하는 부분입체이성질체 혼합물이었음을 나타내었다.

[0381] 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 룩스 셀룰로스-4, 21 x 250 mm, 5 μ; 이동상: 20% IPA/0.1% 포름산/80% CO<sub>2</sub>)에 의해 추가로 정제하였다. 앞서 나온 피크 (주요 부분입체이성질체)의 분획을 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 목적 생성물 2-((2S,3S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산 (19.97 mg)을 수득하였다. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 560.301, 실측치 [M+H] 561.4.

[0382] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.74 (d, J=1.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J=1.1 Hz, 1H), 6.84 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J=8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.60 - 4.42 (m, 1H), 3.91 (q, J=6.9 Hz, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 1H), 3.59 - 3.32 (m, 8H), 3.26 (s, 3H), 2.91 (dd, J=16.3, 3.5 Hz, 1H), 2.85 - 2.69 (m, 2H), 2.50 (dd, J=12.0, 10.2 Hz, 1H), 2.38 (d, J=7.3 Hz, 1H), 2.22 - 1.99 (m, 2H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.33 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.02 - 0.90 (m, 6H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 45 nM.

[0383] 실시예 5

[0384] 2-(1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산



[0385]

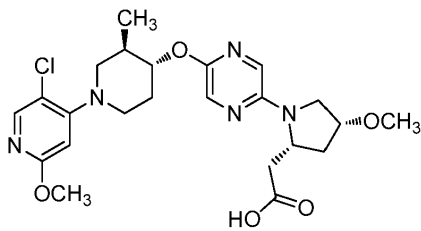
[0386] 실시예 4에서 수득된 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC (칼럼: 룩스 셀룰로스-4, 21 x 250 mm, 5 μ; 이동상: 20% IPA/0.1% 포름산/80% CO<sub>2</sub>)에 의해 추가로 정제하였다. 나중에 나온 피크 (부차 부분입체이성질체)의 분획을 농축 건조시켰다. 잔류물을 DCM과 물 사이에 분배하고, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/물 중에

동결건조시켜 2-(1-(5-(((3R,4R)-1-(5-에톡시-2-플루오로페닐)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(3-메톡시프로폭시)-3-메틸피롤리딘-2-일)아세트산을 회백색 동결건조물 (2.25 mg)로서 수득하였다. C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>FN<sub>4</sub>O<sub>6</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 560.301, 실측치 [M+H] 561.4.

[0387] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.84 (dd, J=12.1, 8.8 Hz, 1H), 6.45 (dd, J=7.4, 3.0 Hz, 1H), 6.32 (dt, J=8.8, 3.1 Hz, 1H), 4.51 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.29 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.91 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.52 (td, J=6.3, 1.2 Hz, 2H), 3.44 - 3.31 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 3.12 (d, J=4.4 Hz, 1H), 2.78 (d, J=2.4 Hz, 1H), 2.69 - 2.33 (m, 4H), 2.22 - 2.04 (m, 2H), 1.77 (quin, J=6.3 Hz, 2H), 1.50 (br. s., 1H), 1.33 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.07 (d, J=7.0 Hz, 3H), 0.97 (d, J=6.6 Hz, 3H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 837 nM.

[0388] 실시예 6

[0389] 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트산



[0390]

[0391] 6A. (2R,4R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트: THF (15 mL) 및 물 (15 mL) 중 ((2R,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)메탄올, 히드로클로라이드 염 (2013년 11월 15일에 출원된 PCT/US2013/070213) (1 g, 5.97 mmol), 디-tert-부틸 카르보네이트 (1.953 g, 8.95 mmol) 및 중탄산나트륨 (1.503 g, 17.90 mmol)의 현탁액을 실온에서 16시간 동안 격렬히 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0에서 50% 구배)으로 용리시키면서 정제하여 (2R,4R)-tert-부틸 2-(히드록시메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.3 g, 5.62 mmol, 94% 수율)를 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub>O에 대한 LC-MS 분석 계산치: 231.147, 실측치 [M+H] 232.0.

[0392] 6B. (2S,4R)-tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트: 0°C로 냉각시킨 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (25 mL) 중 6A (1.3 g, 5.62 mmol)의 용액에 Et<sub>3</sub>N (1.567 mL, 11.24 mmol)을 첨가하고, 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.653 mL, 8.43 mmol)를 적가하였다. 첨가한 후, 반응물을 0°C에서 40분 동안 교반하였다. TLC 및 LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석하고, 1N 수성 HCl, 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (2R,4R)-tert-부틸 4-메톡시-2-((메틸술포닐)옥시) 메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (1.65 g, 5.33 mmol, 95% 수율)를 즉시 하기 기재된 반응에 사용하였다.

[0393] 수득된 메실레이트를 무수 DMSO (20 mL) 중에 용해시켰다. NaCN (1.045 g, 21.33 mmol)을 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 쉐킷하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-50% 구배)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (2S,4R)-tert-부틸 2-(시아노메틸)-4-메톡시피롤리딘-1-카르복실레이트 (1 g, 4.16 mmol, 78% 수율)를 백색 발포체로서 수득하였다. C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 240.147, 실측치 [M+H] 241.0.

[0394] 6C. 2-((2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트나이트릴, 히드로클로라이드 염: 디옥산 (4 mL) 중 6B의 용액에 디옥산 중 4 N HCl (4 mL, 132 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. LC-MS 및 TLC는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 반응물을 농축시켜 목적 생성물을 백색 고체로서 수득하였으며, 이를

헥산으로 연화처리하였다. 고체를 여과하고, 헥산으로 세척하여 2-((2S,4R)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트니트릴, 히드로클로라이드 염 (0.65 g, 3.68 mmol, 88% 수율)을 백색 고체로서 수득하였다. C<sub>7</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O에 대한 LC-MS 분석 계산치: 140.095, 실측치 [M+H] 141.1.

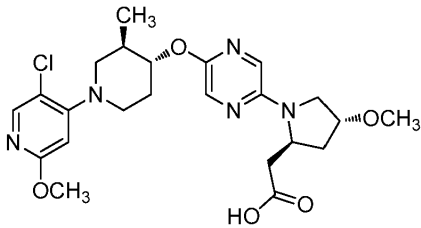
[0395] 6D. 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트니트릴: 1C (53 mg, 0.144 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 6C (27.9 mg, 0.158 mmol)에 이어서 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 (136 mg, 0.287 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (3.22 mg, 0.014 mmol), 소듐 tert-부톡시드 (48.3 mg, 0.502 mmol) 및 디옥산 (1 mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 아르곤의 스트림에 의해 1분 동안 버블링한 다음, 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 5분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 2-((4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트니트릴 (40 mg, 0.082 mmol, 57.2% 수율)을 약 20%의 다른 부분입체이성질체를 함유하는 회백색 발포체로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>CIN<sub>6</sub>O<sub>3</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 472.199, 실측치 [M+H] 473.1 및 475.1.

[0396] 실시예 6: 6D (40 mg, 0.085 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 EtOH (0.4 mL) 및 KOH의 6 M 수용액 (0.28 mL, 1.69 mmol)을 첨가하였다. 반응 바이알을 밀봉하고, 120°C에서 2.5시간 동안 교반하였으며, LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수성 상을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메넥스® 루나 악시아 5µ 30 x 100, 구배 12분에 걸쳐 50-90%, 90%에서 3분 동안 유지)에 의해 정제하였다. 2종의 부분입체이성질체를 잘 분리하였다. 나중에 나온 피크의 분획을 합하고, 농축시켜 담황색 수용액을 수득하였으며, 이를 바이알에 옮기고, CH<sub>3</sub>CN을 첨가하고, 결빙시키고, 동결건조시켜 유성 갈색빛 잔류물을 수득하였다. HPLC 체크는 동결건조된 생성물이 약 85% 순도임을 나타내었다. 생성물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메넥스® 루나 악시아 5µ 30 x 100, 구배 12분에 걸쳐 50-90%, 90%에서 3분 동안 유지)에 의해 다시 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 6으로 조정한 다음, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 목적 생성물 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트산 (3.97 mg, 7.99 µmol, 9.45% 수율)을 회백색 동결건조물로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>CIN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 491.194, 실측치 [M+H] 492.15.

[0397] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.74 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.55 (td, J=9.1, 4.4 Hz, 1H), 4.37 - 4.25 (m, 1H), 4.06 (br. s., 1H), 3.82 (s, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 2.97 (dd, J=16.1, 3.5 Hz, 1H), 2.88 - 2.78 (m, 1H), 2.68 (dd, J=16.2, 8.3 Hz, 1H), 2.56 (dd, J=12.2, 9.8 Hz, 1H), 2.21 - 2.02 (m, 4H), 1.74 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.62 - 1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 150 nM. hGPR40 IP1 EC<sub>50</sub> = 44 nM.

[0398] 실시예 7

[0399] 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피롤리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트산



[0400]

[0401]

실시예 6에서 생성된 부분입체이성질체 혼합물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (폐노메덱스® 루나 약시아 5 μ 30 x 100, 구배 12분에 걸쳐 50-90%, 90%에서 3분 동안 유지)에 의해 분리하였다. 앞서 나온 피크의 분획을 합하고, 농축시켜 황색 수용액을 수득하였으며, 이를 바이알로 옮기고, CH<sub>3</sub>CN을 첨가하였다. 혼합물을 결빙시키고, 동결건조시켜 유성 잔류물을 수득하였다. HPLC는 동결건조된 샘플이 약 89% 순도임을 나타내었다. 생성물을 정제용 HPLC (상기 기재된 바와 동일한 조건)에 의해 다시 정제하였다. 목적 분획을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수층을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 6으로 조정하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 DCM 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-메톡시피롤리딘-2-일)아세트산 (2.95 mg, 5.82 μmol, 6.88% 수율)을 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>5</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 491.194, 실측치 [M+H] 492.1.

[0402]

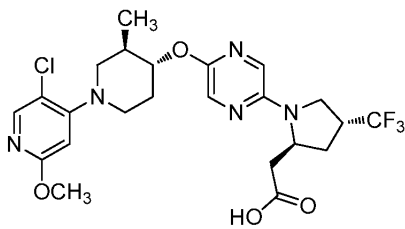
<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (s, 1H), 7.72 (d, J=1.1 Hz, 1H), 7.43 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.56 (td, J=9.2, 4.3 Hz, 1H), 4.31 (dd, J=7.0, 3.3 Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.66 (dd, J=10.3, 5.1 Hz, 1H), 3.48 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.35 (dd, J=10.2, 3.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.22 (m, 3H), 2.96 (dd, J=15.7, 3.4 Hz, 1H), 2.87 - 2.78 (m, 1H), 2.61 - 2.40 (m, 2H), 2.38 - 2.28 (m, 1H), 2.24 - 2.05 (m, 2H), 2.04 - 1.95 (m, 1H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.60 - 1.38 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.8 Hz, 3H). hGPR40 EC<sub>50</sub> = 3233 nM.

[0403]

실시예 8

[0404]

2-((2S,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트산



[0405]

[0406]

8A. (2R,4R)-벤질 2-(히드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트: 실온에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL) 및 물 (3 mL) 중 ((2R,4R)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)메탄올, (1S)(+) 10-캄포르술폰산 염 (2013년 11월 15에 출원된 PCT/US2013/070213) (500 mg, 1.246 mmol) 및 중탄산나트륨 (220 mg, 2.62 mmol)의 교반하는 현탁액에 벤질 카르보노클로리데이트 (0.187 mL, 1.308 mmol)를 5분에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 혼합물을 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되지 않았음을 나타내었다. 추가량의 벤질 클로로포르메이트 (0.2 mL)를 첨가하고, 반응물을 추가로 30분 동안 교반되도록 하였다. 반응물을 물의 첨가에 의해 퀀칭하고, 혼합물을 EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 및 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 헥산/EtOAc (0%-50%, 20분; 50%, 10분)로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 진공 하에 건조시켜 목적 생성물 (2R,4R)-벤질 2-(히드록시메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트 (370 mg, 1.208 mmol, 97% 수율)을 무색 오일로서 수득하였다. C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 303.108, 실측치 [M+H] 304.5.

[0407]

8B. (2R,4R)-벤질 2-(시아노메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트: 0°C에서 냉각시킨 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>

(6 mL) 중 8A (370 mg, 1.220 mmol)의 교반 용액에 Et<sub>3</sub>N (0.340 mL, 2.440 mmol)에 이어서 메탄술포닐 클로라이드 (0.143 mL, 1.830 mmol)를 3분에 걸쳐 적가하였다. 첨가한 후, 생성된 탁한 용액을 0°C에서 60분 동안 교반하였다. LC-MS는 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 물 (2x), 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>, 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 수득된 유성 잔류물을 고진공 하에 건조시켜 (2R,4R)-벤질 2-((메틸술포닐)옥시)메틸)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-카르복실레이트를 유성 잔류물로서 수득하였으며, 이를 즉시 하기 기재된 반응에 사용하였다.

[0408] 수득된 메실레이트를 무수 DMSO (5 mL) 중에 용해시키고, NaCN (239 mg, 4.88 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응물을 물로 킨칭하고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 추출물을 물 (2x), 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-40%, 20분; 40%, 10분)으로 용리시키면서 정제하여 목적 생성물 (2R,4R)-벤질 2-(시아노메틸)-4-(트리플루오로메틸) 피롤리딘-1-카르복실레이트 (96 mg, 0.271 mmol, 22.17% 수율)를 유성 잔류물로서 수득하였다. C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 312.109, 실측치 [M+H] 313.1.

[0409] <sup>1</sup>H NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 - 7.22 (m, 5H), 5.17 - 4.98 (m, 2H), 4.12 - 4.00 (m, 1H), 3.88 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.42 (t, J=10.6 Hz, 1H), 3.01 - 2.76 (m, 3H), 2.54 - 2.39 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 1H).

[0410] 8C. 2-((2R,4R)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트니트릴: EtOAc (5 mL) 중 8B (95 mg, 0.304 mmol)의 용액에 Pd/C (32.4 mg, 0.015 mmol) (5% 건조 기준, 데구사 유형)를 첨가하였다. 수소 (3x)로 퍼징 후, 현탁액을 실온에서 수소 풍선 하에 16시간 동안 격렬히 교반하였다. LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 혼합물을 여과하고, 촉매를 EtOAc로 세척하였다. 합한 여과물을 농축 건조시켰다. 수득된 잔류물을 고진공 하에 30분 동안 건조시켜 2-((2R,4R)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트니트릴 (90 mg, 0.505 mmol) (미지의 불순물 함유)을 유성 잔류물로서 수득하였다. C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>F<sub>3</sub>N<sub>2</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 178.072, 실측치 [M+H] 179.1.

[0411] 8D. 2-((4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트니트릴: 1C (60 mg, 0.162 mmol)가 들은 마이크로웨이브 바이알에 1,1'-비스(디-tert-부틸포스포노)페로센 (154 mg, 0.325 mmol), 아세트산팔라듐 (II) (3.65 mg, 0.016 mmol) 및 디옥산 (0.7 mL) 중 8C (34.7 mg, 0.195 mmol)의 용액에 이어서 소듐 tert-부톡사이드 (39.0 mg, 0.406 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 아르곤의 스트림으로 1분 동안 버블링한 다음, 바이알을 밀봉하고, 100°C에서 1시간 동안 마이크로웨이브 조사 하에 가열하였다. LC-MS는 반응이 완결되었고, 목적 생성물이 형성되었음을 나타내었다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켜 암색 유성 잔류물을 수득하였다. 조 생성물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 EtOAc/헥산 (0-30%, 20분; 30%, 5분; 30-50%, 10분)으로 용리시키면서 정제하였다. 목적 분획을 합하고, 농축시키고, 고진공 하에 건조시켜 2-((4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트니트릴 (60 mg, 0.113 mmol, 69.4% 수율)을 3 : 1의 비의 2종의 부분입체이성질체를 함유하는 회백색 발포체로서 수득하였다. C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>ClF<sub>3</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>에 대한 LC-MS 분석 계산치: 510.176, 실측치 [M+H] 511.5 및 513.5.

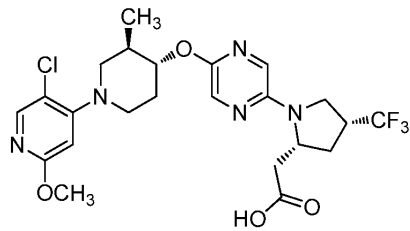
[0412] 실시예 8: 8D의 부분입체이성질체 혼합물 (60 mg, 0.117 mmol)이 들은 마이크로웨이브 바이알에 EtOH (0.8 mL) 및 KOH의 6 M 수용액 (0.39 mL, 2.349 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 밀봉하고, 120°C에서 2.5시간 동안 교반하였으며, LC-MS는 반응이 완결되었음을 나타내었다. 실온으로 냉각시킨 후, 반응 혼합물을 농축시켜 휘발성 물질을 제거하였다. 나머지 수성 상을 1 N 수성 HCl을 사용하여 pH 6으로 조정하였다. 생성된 현탁액을 물로 희석하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축 건조시켰다. 조 생성물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메क्स® 루나 악시아 5 μ 30 x 100, 구배 15분에 걸쳐 60-95%, 95%에서 3분 동안 유지)에 의해 정제하였다. 2종의 부분입체이성질체를 분리하였다. 나중에 나온 피크의 분획을 합하고, 농축시켰다. 나머지 수성 상을 포화 수성 NaHCO<sub>3</sub>을 사용하여 pH 6으로 조정하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을 CH<sub>3</sub>CN/물 중에 동결건조시켜 2-((2R,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피

라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트산 (주요 부분입체이성질체) (22.45 mg, 0.040 mmol, 34.3% 수율)을 회색 동결건조물로서 수득하였다.  $C_{23}H_{27}ClF_3N_5O_4$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 529.17, 실측치 [M+H] 530.15.

[0413]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.78 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.37 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.58 (td, J=9.1, 4.2 Hz, 1H), 4.48 (t, J=8.6 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 3.16 (dd, J=17.6, 8.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.56 (dd, J=12.3, 9.7 Hz, 1H), 2.45 - 2.25 (m, 2H), 2.22 - 2.00 (m, 4H), 1.73 (dd, J=13.0, 2.4 Hz, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). hGPR40  $EC_{50}$  = 955 nM.

[0414] 실시예 9

[0415] 2-((2R,4R)-1-(5-((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일옥시)피라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트산



[0416]

[0417] 실시예 8에서의 2종의 부분입체이성질체의 혼합물을 정제용 HPLC (0.1%TFA-MeOH-H<sub>2</sub>O) (페노메넥스® 루나 약시아 5  $\mu$  30 x 100, 구매 15분에 걸쳐 60-95%, 95%에서 3분 동안 유지)로 분리하였다. 앞서 나온 피크의 분획을 합하고, 농축시켰다. 나머지 수성 상을 포화 수성  $NaHCO_3$ 을 사용하여 pH 6으로 조정하고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 추출물을 염수로 세척하고, 건조 ( $MgSO_4$ )시키고, 농축시켰다. 수득된 잔류물을  $CH_3CN$ /물 중에 동결건조시켜 2-((2R,4R)-1-(5-(((3R,4R)-1-(5-클로로-2-메톡시피리딘-4-일)-3-메틸피페리딘-4-일)옥시)피라진-2-일)-4-(트리플루오로메틸)피롤리딘-2-일)아세트산 (5.28 mg, 9.86  $\mu$ mol, 8.40% 수율)을 회색 동결건조물로서 수득하였다.  $C_{23}H_{27}ClF_3N_5O_4$ 에 대한 LC-MS 분석 계산치: 529.17, 실측치 [M+H] 530.15.

[0418]  $^1H$  NMR (400MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=1.3 Hz, 1H), 6.21 (s, 1H), 4.59 (td, J=9.2, 4.4 Hz, 1H), 4.33 (dd, J=7.7, 2.9 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.53 (m, 2H), 3.48 (dd, J=12.2, 1.9 Hz, 2H), 3.13 (dd, J=16.1, 3.3 Hz, 1H), 3.01 - 2.89 (m, 1H), 2.89 - 2.78 (m, 1H), 2.66 - 2.51 (m, 2H), 2.45 (dd, J=16.2, 8.5 Hz, 1H), 2.23 - 1.95 (m, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 1H), 0.99 (d, J=6.6 Hz, 3H). hGPR40  $EC_{50}$  = 84 nM.