



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년06월18일
 (11) 등록번호 10-1154830
 (24) 등록일자 2012년06월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) **C07D 413/04**
 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01) **C07D 413/06** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2006-7012739
 (22) 출원일자(국제) 2004년12월23일
 심사청구일자 2009년12월22일
 (85) 번역문제출일자 2006년06월23일
 (65) 공개번호 10-2006-0127011
 (43) 공개일자 2006년12월11일
 (86) 국제출원번호 PCT/GB2004/050046
 (87) 국제공개번호 WO 2005/061489
 국제공개일자 2005년07월07일
 (30) 우선권주장
 60/532,370 2003년12월24일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020010013830 A*
 JP2002532497 A*
 EP01104754 A1*
 JP11236372 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
프로시디온 리미티드
 영국 옥스포드 오엑스4 6엘티 워틀링턴 로드 윈드러쉬 코트
 (72) 발명자
파이프 매튜
 영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴 로드, 윈드러쉬코트
가드너 리사
 영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴 로드, 윈드러쉬코트
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 10 항

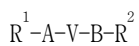
심사관 : 김은영

(54) 발명의 명칭 **G P C R 수용체 효능제로서의 헤테로사이클릭 유도체**

(57) 요약

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 GPR116의 효능제이며, 포만감의 조절제로서 예를 들어 비만과 당뇨병 치료에 유용하다.

[화학식 I]



(72) 발명자

킹-언더우드 존

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴
로드, 윈드러쉬코트

프록터 마틴

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴
로드, 윈드러쉬코트

라사미손 크리스텔

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴
로드, 윈드러쉬코트

스코필드 카렌

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴
로드, 윈드러쉬코트

토마스 제라드 휴

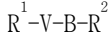
영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스46엘티 와틀링턴
로드, 윈드러쉬코트

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 I]



상기 식에서,

V가 하기 식의 5원 헤테로아릴 환이고



여기서, W는 N이고 X 및 Y중의 하나는 N이고 나머지는 O이며;

B가 $-CH=CH-$ 또는 $(CH_2)_n$ 이며, 여기서, CH_2 그룹 중 하나가 O, NR^5 , $S(O)_m$, $C(O)$ 또는 $C(O)NR^{12}$ 로 대체될 수 있고;

n이 2 또는 3이고;

m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

R^1 이 1 또는 2개의 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, OR^6 , CN, $S(O)mR^6$, $CON(R^6)_2$, 또는 4개 이하의 질소 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에 의해 치환되거나 비치환된 4-피리딜이고;

R^2 가 R^3 , $C(O)OR^3$, $C(O)R^3$ 또는 $S(O)_2R^3$ 으로 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, $C(O)OR^4$, $C(O)R^3$, $S(O)_2R^3$, $C(O)NHR^4$, $P(O)(OR^{11})_2$, 또는 5- 또는 6-원의, 3개 이하의 질소-함유 헤테로아릴 그룹으로 치환되거나 비치환된 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고;

R^3 이 비치환되거나 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH_2 그룹을 포함할 수 있는 C_{3-8} 알킬이거나, 비치환되거나 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 플루오로알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{1-4} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬아릴이고;

R^4 가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환되거나 비치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH_2 그룹을 포함할 수 있는, C_{2-8} 알킬 또는 C_{2-8} 알킬닐이거나, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, OR^6 및 CO_2C_{1-4} 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, C_{1-4} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬, 또는 C_{1-4} 알킬아릴이고;

R^5 가 수소, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬로 치환되거나 비치환된 C_{1-4} 알킬이고;

R^6 이 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이며;

R^{11} 이 페닐이고;

R^{12} 가 수소이며;

상기 치환기들 중 아릴 또는 알킬아릴에서 아릴은 페닐 또는 나프틸이며,

단, 상기 화합물은

a) 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘;

- b) 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르; 또는
 c) 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘이 아니다.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, R¹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CN으로 치환되거나 비치환된 4-피리딘인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제1항 또는 제9항에 있어서, R²가 R³에 의해 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, C(O)OR⁴로 치환된 한 개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 또는 제9항에 있어서, R³이 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 함유할 수 있는 C₃₋₈ 알킬이거나, C₃₋₇ 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제9항에 있어서, R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환되거나 비치환될 수 있고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬 또는 C₂₋₈ 알킬닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶ 및 CO₂C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 C₁₋₄알킬아릴이며, 이때 아릴은 페닐 또는 나프틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제12항에 있어서, R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환되거나 비치환되고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는 C₃₋₆ 알킬이거나, C₃₋₇ 사이클로알킬인, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 또는 제9항에 있어서, R⁵가 C₁₋₄ 알킬인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[5-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 트랜스-2-클로로-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 4-[5-(4-n-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 4-[2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-에틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카복실산 메틸아미드,
 트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘-2-카복실산 아미드,
 트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-클로로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-메틸-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-클로로-6-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴,
 트랜스-2-클로로-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-클로로-6-메틸-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-메틸-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-3-메틸-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2,6-디클로로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-클로로-6-메톡시-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-[1,2,4]트리아졸-1-일피리딘,
 2-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피라진,
 4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리미딘,
 트랜스-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴,
 트랜스-5-클로로-2-메틸설파닐-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리미딘,
 트랜스-2-플루오로-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-플루오로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-이미다졸-1-일-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-2-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,
 트랜스-3-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘,

- 4-(5-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급 부틸 에스테르,
 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 이소부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르,
 3,3-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온,
 2-사이클로헥틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일) 피페리딘-1-일]에탄온,
 4-{5-[1-(부탄-1-설폰닐)피페리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피리딘,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 프로필아미드,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸아미드,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 사이클로헥틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 이소부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 사이클로헥틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-메톡시페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-클로로페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-에틸헥실 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 프로필 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 헥실 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 (1S,2R,5S)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2,2-디메틸프로필 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 나프탈렌-1-일 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-메톡시페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3-트리플루오로메틸페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 프롭-2-이닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 부트-2-이닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 펜틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 p-톨릴 에스테르,

4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-클로로페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 나프탈렌-2-일 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-메톡시카보닐-페닐 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-플루오로페닐 에스테르,
 3-메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]-부탄-1-온,
 페닐-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]메타논,
 1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]부탄-1-온,
 2,2-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]프로판-1-온,
 사이클로헥틸-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]메타논,
 [4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]-p-톨릴메타논,
 3,3-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]부탄-1-온,
 4-{5-[1-(부탄-1-설포닐)피페리딘-4-일옥시메틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피리딘,
 4-{5-[1-(프로판-1-설포닐)피페리딘-4-일옥시메틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피리딘,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸아미드,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 o-톨릴아미드,
 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 프로필 에스테르,
 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 부틸 에스테르,
 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 이소부틸 에스테르,
 트랜스-4-[5-(4-프로폭시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 트랜스-4-[5-(4-부톡시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 시스-4-[5-(3-부톡시메틸사이클로헥틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 시스-4-[5-(3-프로폭시메틸사이클로헥틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 시스-4-[5-(3-부톡시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,3']바이피리디닐,
 2-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]피라진,
 2-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]피리미딘,
 (4-펜틸사이클로헥실)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민,
 (4-펜틸사이클로헥실-메틸)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민,
 4-[(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]아미노]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 메틸-(4-펜틸사이클로헥실)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민,
 메틸-(4-펜틸사이클로헥실메틸)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민,
 4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[에틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,

4-[프로필-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[사이클로프로필메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[부틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[[에틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]에틸아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노] 피페리딘-1-카복실산 사이클로펜틸 에스테르,
 4-[[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]피페리딘-1-카복실산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)피페라진-1-카복실산 3급 부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸설파닐)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메탄설포닐)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-카복실산 (4-펜틸사이클로헥실)아미드,
 [4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]포스폰산 디페닐 에스테르,
 4-{5-[2-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시}-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르, 또는
 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 페닐 에스테르인 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

청구항 16

제1항에 있어서,

B가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이며, 여기서, CH₂ 그룹 중 하나가 O, NR⁵, S(O)_m 또는 C(O)로 대체될 수 있고;

n이 2 또는 3이며;

m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

R²가 C(O)OR⁴로 치환된, 1개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 그룹 또는 3개 이하의 질소-함유, 6-원 헤테로아릴 그룹이고;

R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환되거나 비치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬 또는 C₂₋₈ 알킬닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶ 및 CO₂C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, 또는 C₁₋₄알킬아릴이고;

R⁵가 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁶이 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬이며;

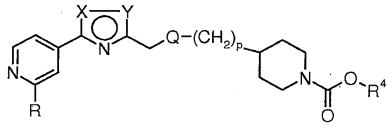
이때, 상기 치환기 중 아릴 또는 알킬아릴에서 아릴이 페닐 또는 나프틸인, 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염.

청구항 17

제1항에 있어서, 화학식 Ie의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

[화학식 Ie]



상기 식에서,

X 및 Y 중 하나는 N이고, 나머지는 O이고;

Q가 O, NR⁵ 또는 CH₂이고;

R이 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, OR⁶, CN, S(O)_mR⁶, CON(R⁶)₂, 또는 4개 이하의 질소 헤테로원자를 갖는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹이고;

R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 치환되거나 비치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬 또는 C₂₋₈ 알킬닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶ 및 CO₂C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, 또는 C₁₋₄알킬아릴이고;

R⁵가 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁶이 독립적으로 수소, 또는 C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬이며;

이때, 상기 치환기 중 아릴 또는 알킬아릴에서 아릴이 페닐 또는 나프틸이며;

p는 0 또는 1이다.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

명세서

배경 기술

- [0001] 본 발명은 G-단백 결합 수용체(GPCR) 효능제(agonist)에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 포만감 조절제로서 유용한, 예를 들어 비만 및 당뇨병 치료에 유용한 GPR116 효능제에 관한 것이다.
- [0002] 비만은 신체 크기에 비해 지나친 양의 지방 조직을 특징으로 한다. 임상적으로 체지방량은 체질량지수(BMI; 체중(kg)/키(m)²), 또는 허리 둘레로 추정한다. BMI가 30 이상이면 비만인으로 분류되며, 과체중의 의학적 결과가 확립되어 있다. 의학적 관점에서 체중 증가, 특히 복부 체지방이 당뇨병, 고혈압, 심장 질환, 및 많은 기타 건강 합병증, 예컨대, 관절염, 뇌졸중, 담낭 질환, 근육 및 호흡기 이상, 등 통증 및 심지어 특정 암에 대한 위험을 증가시키는 것으로 꽤 오랫동안 인정되어 왔다.
- [0003] 비만 치료에 대한 약리학적 접근은 주로 에너지 섭취와 소비 사이의 균형을 변경시킴으로써 지방 양을 감소시키는 것과 관련되어 왔다. 많은 연구를 통해, 지방과다증과 에너지 항상성 조절에 관여하는 뇌 회로 사이의 연관성이 명확히 확립되었다. 직접 및 간접적 증거는 세로토닌성, 도파민성, 아드레날린성, 콜린성, 엔도카나비노이드, 오피오이드, 및 히스타민성 경로 외에 많은 신경펩티드 경로(예: 신경펩티드 Y 및 멜라노코르틴)가 에너지 섭취 및 소비의 중추 조절에 영향을 미침을 암시한다. 또한, 시상하부 중추는 체중 유지 및 지방과다증 정도에 관여하는 말초 호르몬, 예를 들어 인슐린 및 렙틴, 및 지방 조직 유래된 펩티드를 감지할 수 있다.
- [0004] 인슐린 의존성 타입 I 당뇨병 및 인슐린 비의존성 타입 II 당뇨병과 관련된 병태생리를 표적으로 하는 약물은 많은 잠재적 부작용을 가지며, 높은 비율의 환자에서 이상지질혈증 및 과혈당증에 적절히 작용하지 않는다. 치료는 환자 개인의 필요에 흔히 초점을 맞추어 식이요법, 운동, 혈당저하제 및 인슐린을 사용하지만, 신규한 항당뇨제, 특히, 더 적은 부작용으로 더욱 양호하게 허용될 수 있는 신규한 항당뇨제가 지속적으로 요구되고 있다.
- [0005] 유사하게, 고혈압을 특징으로 하는 대사 증후군(X 증후군) 및 죽상동맥경화, 지혈증, 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증을 포함한 이와 관련된 병리는, 췌린지시 비정상적 혈당 수치의 원인인 인슐린 감수성 감소와 관련되어 있다. 심근허혈 및 미세혈관 질환은 치료되지 않거나 불충분하게 조절된 대사 증후군과 관련된 확립된 병적 상태이다.
- [0006] 신규한 항비만제 및 항당뇨병제, 특히, 더 적은 부작용으로 더욱 양호하게 허용되는 약제가 여전히 요구되고 있다.
- [0007] GPR116은 사람 및 랫트 수용체 모두를 기재하고 있는 WO 00/50562, 마우스 수용체를 기재하고 있는 US 6,468,756에서 SNORF25로 확인된 GPCR이다(가입 번호: AAN95194(사람), AAN95195(랫트) 및 ANN95196(마우스)).
- [0008] 사람에서, GPR116은 췌장, 소장, 결장 및 지방 조직에서 발견된다. 사람 GPR116 수용체의 발현 프로파일은 비만 및 당뇨병 치료의 표적으로서 이의 잠재적 활용가능성을 암시한다.
- [0009] 문헌[참조: Williams J. P., Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening, 2000, 3, 43-50]에는, 도파민 D₄ 리간드를 확인하기 위해 고안된 화합물 라이브러리의 일부로서 합성된, 화합물 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘 및 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르가 기재되어 있다.
- [0010] 화합물 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘 및 3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(Chem Div) 및 3-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(캠브리지)이 시판되고 있다. 당해 화합물에 대한 어떠한 약제학적 유용성도 제시되지 않았다.
- [0011] 본 발명은 포만감의 말초적 조절제로서 유용한, 예를 들어 비만 및 당뇨병의 치료에 유용한 GPR116의 효능제에 관한 것이다.
- [0012] 발명의 요약
- [0013] 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 GPR116의 효능제이며, 포만감의 조절제로서 예를 들어 비만의 예방 또는 치료와 당뇨병 치료에 유용하다:

화학식 I

[0014] $R^1-A-V-B-R^2$

발명의 상세한 설명

[0015] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0016] [화학식 I]

[0017] $R^1-A-V-B-R^2$

[0018] 상기 식에서, V가 C₁₋₄ 알킬로 임의 치환된, O, N 및 S로부터 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴 환이고;

[0019] A가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이고;

[0020] B가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이며, 여기서, CH₂ 그룹 중 하나가 O, NR⁵, S(O)_m, C(O) 또는 C(O)NR¹²로 대체될 수 있고;

[0021] n이 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0022] m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0023] R¹이 3- 또는 4-피리딜, 4- 또는 5-피리미디닐 또는 2-피라지닐이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, OR⁶, CN, NO₂, S(O)mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 그룹 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며;

[0024] R²가 R³, C(O)OR³, C(O)R³ 또는 S(O)₂R³으로 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, C(O)OR⁴, C(O)R³, S(O)₂R³, C(O)NHR⁴, P(O)(OR¹¹)₂, 또는 5- 또는 6-원 질소 함유 헤테로아릴 그룹으로 치환되거나 비치환된 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고;

[0025] R³이 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₃₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐 또는 C₃₋₈ 알키닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶, CN, CO₂C₁₋₄ 알킬, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬아릴, C₁₋₄ 알킬헤테로사이클릴 또는 C₁₋₄알킬헤테로아릴이고;

[0026] R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶, CN, CO₂C₁₋₄ 알킬, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬아릴, C₁₋₄ 알킬헤테로사이클릴 또는 C₁₋₄알킬헤테로아릴이고;

[0027] R⁵가 OR⁶, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로 임의 치환된 수소, C(O)R⁷, S(O)₂R⁸, C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 C₁₋₄알킬이고, 당해 사이클릭 그룹은 할로, C₁₋₂ 알킬, C₁₋₂ 플루오로알킬, OR⁶, CN, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며;

[0028] R^6 이 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로서, 당해 사이클릭 그룹이 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, OR^9 , CN, SO_2CH_3 , $N(R^{10})_2$ 및 NO_2 에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있거나; 그룹 $N(R^{10})_2$ 이 0 및 NR^{10} 에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0029] R^7 이 수소, C_{1-4} 알킬, OR^6 , $N(R^6)_2$, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0030] R^8 이 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;

[0031] R^9 가 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고;

[0032] R^{10} 이 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고;

[0033] R^{11} 이 페닐이고;

[0034] R^{12} 가 수소, C_{1-4} 알킬 또는 C_{3-7} 사이클로알킬이고,

단, 상기 화합물은

[0035] a) 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘;


[0036] b) 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;

[0037] c) 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘;

[0038] d) 3-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘; 또는

[0039] e) 3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘이 아니다.

[0040] 화학식 I의 화합물의 분자량은 바람직하게 800 미만, 더욱 바람직하게 600 미만, 특히 500 미만이다.

[0041] 화학식 I의 화합물에서, V가 바람직하게는, 화학식  (당해 식에서, W, X 및 Y가 헤테로원자(들)의 위치를 나타내거나, 헤테로원자가 아닌 경우 CH를 나타낸다)의, O, N 및 S에서 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 5원 헤테로아릴 환이다.

[0042] V가 나타낼 수 있는 특정 헤테로사이클릭 환은 옥사디아졸, 옥사졸, 이속사졸, 티아디아졸, 티아졸 및 피라졸을 포함한다.

[0043] 바람직하게 W, X 및 Y 중 2개가 N이고, 나머지는 O이다.

[0044] W는 바람직하게 N이다.

[0045] 바람직하게 A와 B의 n 그룹은 모두 0을 나타내는 것은 아니다.

[0046] A에서, n은 바람직하게 0, 1 또는 2이고, 더욱 바람직하게 0이다.

[0047] B에서, n은 바람직하게 2 또는 3이고, 더욱 바람직하게 2이다.

[0048] B에서 CH_2 그룹 중 하나가 대체되는 경우, 바람직하게 O, NR^5 , $S(O)_m$ 또는 $C(O)$ 로 대체되고; 더욱 바람직하게 O 또는 NR^5 로 대체된다.

[0049] R^1 은 바람직하게 1 또는 2개의 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, OR^6 , CN, NO_2 , $S(O)mR^6$, $CON(R^6)_2$, $N(R^6)_2$, $NR^{10}COR^6$, $NR^{10}SO_2R^6$, $SO_2N(R^6)_2$, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹으로 임의 치환된 4-피리딜이고; 더욱 바람직하게 할로, C_{1-}

⁴ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CN으로 임의 치환된 4-피리딜이고; 더욱 특히 바람직하게, 할로, C₁₋₄ 알킬 또는 CN으로 임의 치환된 4-피리딜이며, 특히 CN으로 임의 치환된 4-피리딜이다.

[0050] R²는 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴인 경우, 이는 바람직하게 치환되고, 바람직하게는 질소 원자 상에서 치환된다.

[0051] R²는 바람직하게는, R³ 또는 C(O)OR³에 의해 치환된, 특히 R³에 의해 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, C(O)OR⁴ 또는 6원 질소를 함유하는 헤테로아릴 그룹으로 치환된 한 개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴, 더욱 바람직하게 C(O)OR⁴로 치환된 한 개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이다.

[0052] 특히 바람직한 R² 그룹은 C(O)OR⁴에 의해 질소 원자 상에서 치환된 피페리디닐, 특히 4-피페리디닐이다.

[0053] R³은 바람직하게 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 함유할 수 있는 C₃₋₈ 알킬이거나, C₃₋₇ 사이클로알킬이고, 더욱 바람직하게 R³은 C₃₋₈ 알킬이다.

[0054] R⁴는 바람직하게 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶ 및 CO₂C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 1개 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 5- 또는 6-원 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬 또는 C₁₋₄알킬아릴이다.

[0055] 더욱 바람직하게, R⁴는 5개 이하의 불소 또는 염소 원자, 예를 들어 3개의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환되고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는 C₃₋₆ 알킬이거나, C₃₋₇ 사이클로알킬이다.

[0056] R⁵가 바람직하게 수소 또는 C₁₋₄알킬이고, 더욱 바람직하게 C₁₋₄알킬이다.

[0057] R⁶이 바람직하게 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬이고, 더욱 바람직하게 C₁₋₄ 알킬이다.

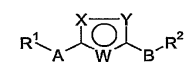
[0058] R⁷이 바람직하게 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0059] R⁸이 바람직하게 C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 플루오로알킬이다.

[0060] 각 변수에 대한 바람직한 그룹은 일반적으로 각 변수에 대해 각각 상기 열거되어 있으며, 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I의 특정 또는 각 변수가, 각 변수에 대해 바람직, 더욱 바람직 또는 특히 바람직하다고 열거된 그룹에서 선택된 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명은 바람직, 더욱 바람직 및 특히 바람직하다고 열거된 그룹의 모든 조합을 포함하고자 한다. 상기 열거된 선호성은, 적용가능한 경우, 하기 화학식 Ia 내지 Ie의 화합물에도 적용한다.

[0061] 언급될 수 있는 특정 그룹의 화합물은 화학식 Ia의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

화학식 Ia



[0062] 상기 식에서, W, X 및 Y 중 2개는 N이고, 나머지는 O이고;

[0064] A가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이고;

[0065] B가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이며, 여기서, CH₂ 그룹 중 하나가 0, NR⁵, S(O)_m, C(O) 또는 C(O)NR¹²로 대체될 수 있고;

- [0066] n이 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0067] m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0068] R¹이 3- 또는 4-피리딜, 4-피리미디닐 또는 2-피라지닐이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, OR^{6a}, CN, NO₂, S(O)mR^{6b}, N(R⁶)₂, CON(R^{6b})₂, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며;
- [0069] R²가 R³, C(O)OR³, C(O)R³ 또는 S(O)₂R³으로 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, C(O)OR⁴, C(O)R³, S(O)₂R³, C(O)NHR⁴, P(O)(OR¹¹)₂, 또는 5- 또는 6-원 질소 함유 헤테로아릴 그룹으로 치환되거나 비치환된 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고;
- [0070] R³이 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₃₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐 또는 C₃₋₈ 알키닐이거나, 사이클로알킬 그룹이 할로 및 C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고, 아릴 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR^{6a}, COOR^{6a}, CN, N(R^{6b})₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴 또는 C₁₋₄알킬아릴이고;
- [0071] R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, 0로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐이거나, 사이클로알킬 그룹이 할로 및 C₁₋₄ 알킬에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있고, 아릴 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR^{6a}, COOR^{6a}, CN, N(R^{6b})₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴 또는 C₁₋₄알킬아릴이고;
- [0072] R⁵가 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬이고;
- [0073] R^{6a}가 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 플루오로알킬이고;
- [0074] R^{6b}가 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬이고;
- [0075] R¹¹이 페닐이고;
- [0076] R¹²가 수소, C₁₋₄ 알킬 또는 C₃₋₇ 사이클로알킬이고,
단, 상기 화합물은
- [0077] a) 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘;
- [0078] b) 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;
- [0079] c) 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘;
- [0080] d) 3-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘; 또는
- [0081] e) 3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘이 아니다.
- [0082] 언급될 수 있는 추가 그룹의 화합물은 화학식 Ib의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

화학식 Ib

- [0083] $R^1-A-V-B-R^2$
- [0084] 상기 식에서, V가 O, N 및 S에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 포함하는 5-원 헤테로아릴 환이고;
- [0085] A가 $(CH_2)_n$ 이고;
- [0086] B가 $(CH_2)_n$ 이며, 여기서, CH_2 그룹 중 하나가 O, NR^5 , $S(O)_m$ 또는 $C(O)$ 로 대체될 수 있고;
- [0087] n이 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;
- [0088] m이 0, 1 또는 2고;
- [0089] R^1 이 3- 또는 4-피리딜, 또는 4- 또는 5-피리미디닐이고, 이들은 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, C_{2-4} 알케닐, C_{2-4} 알키닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, OR^6 , CN, NO_2 , $S(O)mR^6$, $CON(R^6)_2$, $N(R^6)_2$, $NR^{10}COR^6$, $NR^{10}SO_2R^6$, $SO_2N(R^6)_2$, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 그룹 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며;
- [0090] R^2 가 R^3 , $C(O)OR^3$, $C(O)R^3$ 또는 $S(O)_2R^3$ 으로 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, $C(O)OR^4$, $C(O)R^3$ 또는 $S(O)_2R^3$ 으로 치환되거나 비치환된 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고;
- [0091] R^3 이 O로 대체될 수 있는 CH_2 그룹을 포함할 수 있는 C_{3-7} 알킬, C_{3-7} 알케닐 또는 C_{3-7} 알키닐이거나, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, OR^6 , CN, $N(R^6)_2$ 및 NO_2 에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C_{1-4} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬아릴, C_{1-4} 알킬헤테로사이클릴 또는 C_{1-4} 알킬헤테로아릴이고;
- [0092] R^4 가 O로 대체될 수 있는 CH_2 그룹을 포함할 수 있는 C_{2-7} 알킬, C_{2-7} 알케닐 또는 C_{2-7} 알키닐이거나, 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, OR^6 , CN, $N(R^6)_2$ 및 NO_2 에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C_{1-4} 알킬 C_{3-7} 사이클로알킬, C_{1-4} 알킬아릴, C_{1-4} 알킬헤테로사이클릴 또는 C_{1-4} 알킬헤테로아릴이고;
- [0093] R^5 가 OR^6 , C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴에 의해 임의 치환된 수소, $C(O)R^7$, $S(O)_2R^8$ 또는 C_{1-4} 알킬이고, 당해 사이클릭 그룹은 할로, C_{1-2} 알킬, C_{1-2} 플루오로알킬, OR^6 , CN, $N(R^6)_2$ 및 NO_2 에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있으며,
- [0094] R^6 이 독립적으로 수소, C_{1-4} 알킬, C_{3-7} 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로서, 당해 사이클릭 그룹이 할로, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, OR^9 , CN, SO_2CH_3 , $N(R^{10})_2$ 및 NO_2 에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있거나; 그룹 $N(R^{10})_2$ 이 O 및 NR^{10} 에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;
- [0095] R^7 이 수소, C_{1-4} 알킬, OR^6 , $N(R^6)_2$, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0096] R^8 이 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 플루오로알킬, 아릴 또는 헤테로아릴이고;
- [0097] R^9 가 수소, C_{1-2} 알킬 또는 C_{1-2} 플루오로알킬이고;

[0098] R¹⁰이 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

단, 상기 화합물은

[0099] a) 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘;

[0100] b) 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;

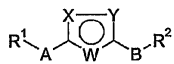
[0101] c) 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘;

[0102] d) 3-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘; 또는

[0103] e) 3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘이 아니다.

[0104] 언급할 수 있는 본 발명 화합물의 추가의 특정 그룹은 화학식 Ic의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

화학식 Ic



[0105]

[0106] 상기 식에서, W, X 및 Y 중 2개는 N이고, 나머지는 O이고;

[0107] A가 (CH₂)_n이고;

[0108] B가 (CH₂)_n이며, 여기서, CH₂ 그룹 중 하나가 O, NR⁵, S(O)_m 또는 C(O)로 대체될 수 있고;

[0109] n이 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이고;

[0110] m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;

[0111] R¹이 3- 또는 4-피리딜, 또는 4-피리미디닐이고, 이들은 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, OR⁵, CN, NO₂, N(R⁶)₂, CON(R⁶)₂, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있으며;

[0112] R²가 R³, C(O)OR³, C(O)R³ 또는 S(O)₂R³으로 치환된 4- 내지 7-원 사이클로알킬이거나, C(O)OR⁴, C(O)R³ 또는 S(O)₂R³로 치환되거나 비치환된 1 또는 2개의 질소 원자를 함유하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴이고;

[0113] R³이 O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는 C₃₋₇ 알킬, C₃₋₇ 알케닐 또는 C₃₋₇ 알키닐이거나, 아릴 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁵, CN, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴 또는 C₁₋₄ 알킬아릴이고;

[0114] R⁴가 O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는 C₂₋₇ 알킬, C₂₋₇ 알케닐 또는 C₂₋₇ 알키닐이거나, 아릴 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁵, CN, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴 또는 C₁₋₄ 알킬아릴이고;

[0115] R⁵가 독립적으로 수소, C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄플루오로알킬이고;

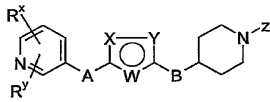
[0116] R⁶이 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고,

단, 상기 화합물은

- [0117] a) 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘;
- [0118] b) 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르;
- [0119] c) 4-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘;
- [0120] d) 3-[5-(4-부틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘; 또는
- [0121] e) 3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘이 아니다.

[0122] 본 발명의 바람직한 화합물 그룹은 화학식 Id의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

화학식 Id



- [0123] 상기 식에서, W, X 및 Y 중 2개는 N이고, 나머지는 O이고;
- [0125] A가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이고;
- [0126] B가 -CH=CH- 또는 (CH₂)_n이며, 여기서, CH₂ 그룹 중 하나가 O, NR⁵, S(O)_m 또는 C(O)로 대체될 수 있고;
- [0127] n이 독립적으로 0, 1, 2 또는 3이며, 단 n이 모두 0인 것은 아니고;
- [0128] m이 독립적으로 0, 1 또는 2이고;
- [0129] R^x 및 R^y가 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알키닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, OR⁶, CN, NO₂, S(O)_mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴 그룹, 및 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹에서 독립적으로 선택되고;
- [0130] Z가 C(O)OR⁴, C(O)R³, S(O)₂R³, C(O)NHR⁴, 또는 5- 또는 6-원 질소 함유 헤테로아릴 그룹이고;
- [0131] R³이 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는 C₃₋₈ 알킬, C₃₋₈ 알케닐 또는 C₃₋₈ 알키닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶, CN, CO₂C₁₋₄ 알킬, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 임의 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬아릴, C₁₋₄ 알킬헤테로사이클릴 또는 C₁₋₄알킬헤테로아릴이고;
- [0132] R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함할 수 있는, C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알키닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶, CN, CO₂C₁₋₄ 알킬, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴, 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬아릴, C₁₋₄ 알킬헤테로사이클릴 또는 C₁₋₄알킬헤테로아릴이고;
- [0133] R⁶이 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릴 또는 헤테로아릴로서, 당해 사이클릭 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁹, CN, SO₂CH₃, N(R¹⁰)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있거나; 그룹 N(R¹⁰)₂이 O 및 NR¹⁰에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의 포함하는 4- 내지 7-

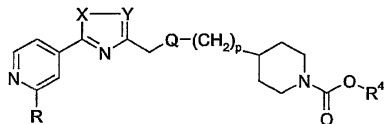
원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0134] R⁹가 수소, C₁₋₂ 알킬 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;

[0135] R¹⁰이 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이다.

[0136] 본 발명의 추가의 바람직한 화합물은 화학식 Ie의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

화학식 Ie



[0137] 상기 식에서, X 및 Y 중 하나는 N이고, 나머지는 O이고;

[0138] Q가 O, NR⁵ 또는 CH₂이고;

[0139] R이 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, C₂₋₄ 알케닐, C₂₋₄ 알킬닐, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, OR⁶, CN, NO₂, S(O)mR⁶, CON(R⁶)₂, N(R⁶)₂, NR¹⁰COR⁶, NR¹⁰SO₂R⁶, SO₂N(R⁶)₂, 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 그룹, 또는 5- 또는 6-원 헤테로아릴 그룹이고;

[0140] R⁴가 5개 이하의 불소 또는 염소 원자로 임의 치환될 수 있고, O로 대체될 수 있는 CH₂ 그룹을 포함하는, C₂₋₈ 알킬, C₂₋₈ 알케닐 또는 C₂₋₈ 알킬닐이거나, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁶, CN, CO₂C₁₋₄ 알킬, N(R⁶)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있는 C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭, 헤테로아릴, C₁₋₄알킬C₃₋₇ 사이클로알킬, C₁₋₄알킬아릴, C₁₋₄알킬헤테로사이클릭 또는 C₁₋₄알킬헤테로아릴이고;

[0141] R⁵가 C₁₋₄ 알킬이고,

[0142] R⁶이 독립적으로 수소, C₁₋₄ 알킬, C₃₋₇ 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클릭 또는 헤테로아릴로서, 당해 사이클릭 그룹이 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 플루오로알킬, OR⁹, CN, SO₂CH₃, N(R¹⁰)₂ 및 NO₂에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있거나; 그룹 N(R¹⁰)₂이 O 및 NR¹⁰에서 선택된 추가의 헤테로원자를 임의 포함하는 4- 내지 7-원 헤테로사이클릭 환을 형성할 수 있고;

[0143] R⁹가 수소, C₁₋₂ 알킬 또는 C₁₋₂ 플루오로알킬이고;

[0144] R¹⁰이 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고;

[0145] p는 0 또는 1이다.

[0146] 화학식 Ie의 화합물에서, R은 바람직하게 수소, 할로, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시 또는 CN이다.

[0147] 언급될 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 실시예에 포함된 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다.

[0148] 언급될 수 있는 특정 화합물은 하기의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:

[0149] 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,

[0150] 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,

[0151] 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 사이클로펜틸 에스테르,


- [0153] 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2,2, 2-트리클로로에틸 에스테르,
- [0154] 4-[에틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르,
- [0155] 4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 사이클로펜틸 에스테르, 및
- [0156] 4-[(메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노)메틸]피페리딘-1-카복실산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르.
- [0157] 본원에 사용된 "알킬" 뿐 아니라 예를 들어 알케닐, 알키닐 등과 같은 접두사 "알크"를 갖는 기타 그룹은 다른 언급이 없다면, 직쇄 또는 측쇄 또는 이의 혼합일 수 있는 탄소 쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급- 및 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함한다. "알케닐", "알키닐" 및 기타 유사 용어는 하나 이상의 불포화 탄소-탄소 결합을 가진 탄소 쇄를 포함한다.
- [0158] 용어 "플루오로알킬"은 하나 이상의 불소 원자로 치환된 알킬 그룹, 예를 들어 CH_2F , CHF_2 및 CF_3 를 의미한다.
- [0159] 용어 "사이클로알킬"은 어떠한 헤테로원자도 함유하지 않는 탄소 고리를 의미하며, 모노사이클릭 포화 탄소고리를 포함한다. 사이클로알킬의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- [0160] 용어 "할로"는 불소, 염소, 브롬 및 요오드 원자를 포함한다.
- [0161] 용어 "아릴"은 페닐 및 나프틸을 포함하며, 특히 페닐이다.
- [0162] 다른 언급이 없다면, 용어 "헤테로사이클릴" 및 "헤테로사이클릭 환"은 N, O 및 S에서 선택된 3개 이하의 헤테로원자를 포함하는 4- 내지 10-원 모노사이클릭 및 바이사이클릭 포화 환, 예를 들어 4- 내지 7-원 모노사이클릭 포화 환을 포함한다. 헤테로사이클릭 환의 예로는 옥세탄, 테트라하이드로푸란, 테트라하이드로피란, 옥세판, 옥소칸, 티에탄, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로티오피란, 티에판, 티오칸, 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘, 아제판, 아조칸, [1,3]디옥산, 옥사졸리딘, 피페라진 등을 포함한다. 기타 헤테로사이클릭 환의 예로는 황 함유 환의 산화 형태를 포함한다. 따라서, 헤테로사이클릭 환으로 테트라하이드로티오펜 1-옥사이드, 테트라하이드로티오펜 1,1-디옥사이드, 테트라하이드로티오피란 1-옥사이드 및 테트라하이드로티오피란 1,1-디옥사이드를 들 수 있다.
- [0163] R^2 가 나타낼 수 있는 헤테로사이클릭 환의 예로 아제티딘, 피롤리딘, 피페리딘 및 피페라진을 포함한다. 또한 R^2 헤테로사이클릭 그룹은 추가 헤테로원자, 예를 들어 모폴린을 포함할 수 있다.
- [0164] 다른 언급이 없다면, 용어 "헤테로아릴"은 N, O 및 S에서 선택된 4개 이하의 헤테로원자를 포함하는 모노- 및 바이사이클릭 5- 내지 10-원, 예를 들어 5- 또는 6-원의 모노사이클릭 헤테로아릴 환을 포함한다. 당해 헤테로아릴 환의 예는 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 옥사디아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐 및 트리아지닐이다. 바이사이클릭 헤테로아릴 그룹은 5- 또는 6-원 헤테로아릴 환을 페닐 또는 기타 헤테로방향족 그룹에 융합시킨 바이사이클릭 헤테로방향족 그룹을 포함한다. 당해 바이사이클릭 헤테로방향족 환의 예는 벤조푸란, 벤조티오펜, 인돌, 벤족사졸, 벤조티아졸, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤조트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 퀴나졸린, 퀴녹살린 및 푸린이다.
- [0165] 본원에 기술된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 포함할 수 있으며, 이로써 부분입체이성질체 및 광학 이성질체가 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 부분입체이성질체뿐 아니라 이의 라세미 혼합물, 이의 실질적으로 순수한 용해된 예난티오머, 모든 가능한 기하 이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 상기 화학식 I의 화합물은 특정 위치에서의 입체 구조를 한정하지 않고 나타낸다. 본 발명은 화학식 I의 모든 입체이성질체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 추가로, 입체이성질체의 혼합물뿐 아니라 분리된 특정 입체이성질체가 또한 포함된다. 당해 화합물을 제조하기 위해 사용된 합성 공정 과정 중 또는 당업자에게 공지된 라세미화 또는 에피머화 공정을 사용시, 당해 공정의 생성물은 입체이성질체 혼합물일 수 있다.
- [0166] 화학식 I의 화합물의 호변체가 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 가능한 호변체 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 이의 혼합물을 포함하며, 다만, 특별히 도시되었거나 다른 언급이 있는 경우는 예외이다.
- [0167] 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염이 이의 용매화물 또는 다형 형태로 존재하는 경우, 본

발명은 임의의 가능한 용매화물 및 다형 형태를 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매의 유형은, 당해 용매가 약리학적으로 허용된다면 특별히 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 물, 에탄올, 프로판올, 아세톤 등이 사용될 수 있다.

[0168] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 약제학적으로 허용되는 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 본 발명의 화합물이 산성인 경우, 이의 대응하는 염은 무기 염기 및 유기 염기를 포함한 약제학적으로 허용되는 비독성 염기로부터 용이하게 제조될 수 있다. 당해 무기 염기로부터 유도된 염은, 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리(제2구리 및 제1구리), 제2철, 제1철, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연 등의 염을 포함한다. 특히 바람직하게 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨염이다. 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기로부터 유도된 염은 1급, 2급 및 3급 아민 염뿐 아니라 사이클릭 아민 및 치환된 아민, 예컨대 자연적으로 생성된 치환된 아민 및 합성된 치환된 아민을 포함한다. 이로부터 염이 형성될 수 있는 기타 약제학적으로 허용되는 유기 비독성 염기는, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N',N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0169] 본 발명의 화합물이 염기인 경우, 이의 대응하는 염은 무기 및 유기 산을 포함한 약제학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 용이하게 제조될 수 있다. 당해 산은 예를 들어, 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 점액산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타타르산, p-톨루엔설폰산 등을 포함한다.

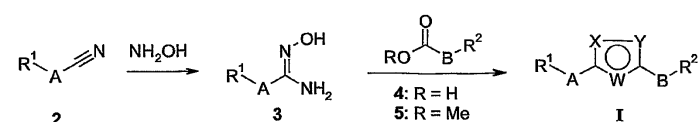
[0170] 화학식 I의 화합물은 약제학적 용도가 목적이기 때문에, 바람직하게는, 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 60% 이상, 더욱 적합하게 75% 이상, 특히 98% 이상 순도로 제공된다(%는 중량 대 중량이다).

[0171] 화학식 I의 화합물은 하기 기술된 바와 같이 제조될 수 있고, 당해 식에서 -V-는 예시적 목적으로 화학식 의 그룹(여기서, R¹, R², R³, R⁴, A, B, W, X 및 Y는 상기와 같이 정의된다)으로 나타낸다.

[0172] 화학식 I의 화합물(당해 식에서, X = N, Y = O 및 W = N이다)은 반응식 1에 나타난 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 2의 니트릴은 시판되거나 공지된 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 화학식 2의 화합물은 에탄올-물과 같은 적합한 용매 중 상승 온도에서 하이드록실아민으로 처리하여 화학식 3의 아마이드옥심을 수득한다(아מיד옥심의 합성은 추가로 문헌[참조: A.R. Martin et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 1560]에 기재되어 있다. 이어서, 화학식 3의 화합물은 시판되거나 공지된 기술을 사용해 용이하게 합성될 수 있는 화학식 4의 산과 축합된다. 축합은 일차로 화학식 4의 화합물을 예를 들어 혼합된 무수물 형성에 의한 활성화할 수 반하며, 여기서 산을 트리에틸아민과 같은 적합한 염기 존재 하, THF 또는 톨루엔과 같은 적합한 용매 중 이소부틸클로로포름에이트와 같은 클로로포름에이트로 처리하고, 다음으로 화학식 3의 화합물을 첨가한다. 대안적으로는, 화학식 4의 화합물은 산을 CH₂Cl₂-DMF와 같은 적합한 용매 중에서 예를 들어 옥살릴 클로라이드로 처리하여 생성된 산 할라이드로 전환에 의해 활성화할 수 있다. 화학식 3의 아마이드옥심과 화학식 4의 산의 축합으로부터 생성된 중간체를 톨루엔 또는 크실렌과 같은 적합한 용매 중 용해시키고, 부수적인 물을 딤-스타크 기구 또는 분자체로 제거하면서 환류 하 가열하여 화학식 I의 옥사디아졸을 생성시킨다.

[0173] 대안적으로는, 화학식 3의 아마이드옥심을 일차로 THF와 같은 적합한 용매 중에서 적합한 염기, 예를 들어 수소화나트륨으로 처리하고 후속으로 화학식 5의 에스테르로 처리할 수 있다. 당해 혼합물의 가열로 또한 화학식 I의 옥사디아졸이 생성된다(당해 과정은 추가로 문헌[참조: R. H. Mach et al, Bioorg. Med. Chem., 2001, 9, 3113]에 예시되어 있다).

반응식 1

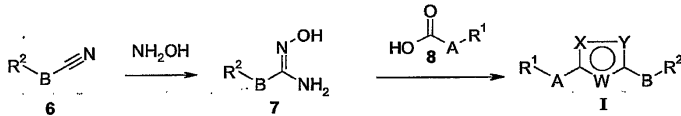


[0174]

[0175] X가 O이고, Y가 N이며, W가 N인 화학식 I의 화합물은 반응식 2에 나타난 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학

식 6의 니트릴은 시판되거나 공지된 기술을 사용하여 합성될 수 있다. 당해 화합물을 하기와 같이 대응하는 화학식 7의 아미드옥심으로 전환시키고, 후속으로, 시판되거나 당업자에 의해 용이하게 합성될 수 있는 화학식 8의 산과 축합시킨다. 당해 축합은 반응식 1에 기술된 것과 유사한 방식으로 실시되어 대응하는 화학식 I의 옥사디아졸을 수득하였다.

반응식 2

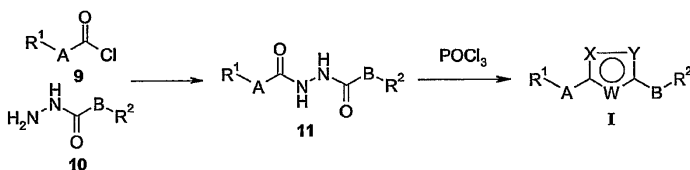


[0176]

[0177]

X가 N이고, Y가 N이며, W가 O인 화학식 I의 화합물은 반응식 3에 나타낸 방법에 따라 제조될 수 있다. 화학식 9의 아실 클로라이드는 시판되거나 공지된 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 화학식 10의 산 하이드라지드 예를 들어 대응하는 에스테르의 에탄올성 용액을 하이드라진으로 처리함으로써 용이하게 수득될 수 있다 (추가적 상세한 내용은 문헌[참조: K. M. Kahn et al., Bioorg. Med. Chem., 2003, 11, 1381]을 참조한다). 피리딘과 같은 적합한 용매 중 화학식 9의 아실 클로라이드를 화학식 10의 산 하이드라지드로 처리하여 화학식 11의 화합물을 수득하고(추가적 내용은 문헌[참조: V. N. Kerr et al, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 186]을 참조한다), 이는 다음으로 상응 온도에서 POCl₃로 전환시켜 화학식 I의 화합물이 수득된다(참조: 당해 과정은 문헌[S-A. Chen et al, J. Am. Chem. Soc., 2001, 123, 2296]에 기재되어 있다). 유사하게, X = Y = W = N인 화학식 I의 화합물은 화학식 9와 같은 적합한 활성화된 카복실산 유도체로 화학식 10의 아미드라존 유사체를 축합시켜 제조할 수 있다. 당해 반응에서 반응 그룹은 교환될 수 있으며, 즉 화학식 R¹-A-C(=NH)NHNH₂의 아미드라존은 활성화된 카복실산 유도체 LG-C(=O)-B-R²(여기서, LG는 할로젠 또는 옥시카보닐이다)와 축합에 의해 화학식 I의 화합물을 형성할 수 있다[참조: P. H. Olesen et al., J. Med. Chem., 2003, 46, 3333-3341].

반응식 3

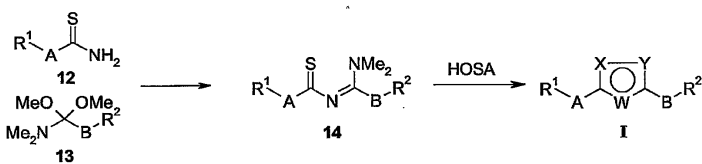


[0178]

[0179]

X = N, Y = N, 및 W = S인 화학식 I의 화합물을 또한 화학식 11의 화합물로부터 톨루엔 또는 아세트니트릴과 같은 적합한 용매 중 라웨슨 시약과 함께 가열함으로써 제조될 수 있다[참조: D. Alker et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2381-2388]. X = S, Y = N 및 W = N인 화학식 I의 화합물은 시판되거나 표준 조건 하에서 대응하는 카보닐 화합물 및 라웨슨 시약으로 용이하게 합성될 수 있는 화학식 12의 화합물로부터 생성될 수 있다(반응식 4). 화학식 12의 화합물을 디클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서 약 20°C에서 화학식 13의 화합물로 처리하여 화학식 14의 화합물을 수득한다. 화학식 13의 화합물은 상응하는 디메틸아미드를 미어웨이인(Meerwein) 시약으로 처리함으로써 수득될 수 있다[참조: M. Brown US 3,092, 637]. 다음으로, 화학식 14의 화합물은 피리딘과 같은 염기의 존재 하에서 메탄올과 같은 적합한 용매 중 하이드록실아민-O-설폰산을 사용해 고리화된다[참조: A. MacLeod et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 2052].

반응식 4



[0180]

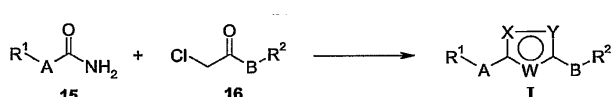
[0181]

X = N, Y = S 및 W = N인 화학식 I의 위치이성질체 유도체가, R¹ 단편이 아세탈 잔기를 포함하고 R² 단편이 티

오카보닐을 포함하도록 반응물의 작용기를 역으로 함으로써 유사한 방식으로 수득될 수 있다.

[0182] W = O, X = N 및 Y = CH인 화학식 I의 화합물은 화학식 15의 화합물로부터 생성될 수 있다(반응식 5). 화학식 15의 화합물은 시판되거나 공지된 기술을 사용해 합성된다. 화학식 16의 클로라이드는 시판되거나, 예를 들어 케톤의 메탄올 용액을 통해 염소 가스를 버블링시키는 표준 조건을 사용하여 상응하는 케톤을 염소화시켜 용이하게 수득할 수 있다[참조: R. Gallucci & R. Going, J. Org. Chem., 1981, 46, 2532]. 화학식 15의 화합물을 톨루엔과 같은 적합한 용매 중에서 예를 들어 약 100°C에서 가열하면서 화학식 16의 클로라이드와 혼합시켜 화학식 I의 화합물을 수득하였다[참조: A. Hassner et al, Tetrahedron, 1989, 45, 6249]. W = O, X = CH 및 Y = N인 화학식 I의 화합물은 R¹ 단편이 할로케톤 잔기를 포함하고 R² 단편이 C(O)NH₂를 포함하도록 반응물의 작용기를 역으로 함으로써 유사한 방식으로 수득될 수 있다.

반응식 5

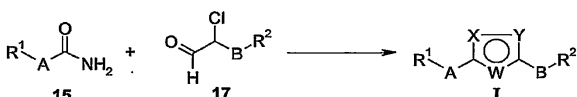


[0183]

[0184] 대안적으로는, X = S, W = N 및 Y = CH인 화학식 I의 화합물이 또한 화학식 16의 화합물로부터 생성될 수 있다. 화학식 15의 화합물을 포스포러스 펜타설파이드와 함께 가열하고, 다음으로 화학식 16의 화합물을 첨가한 후, 추가로 가열하여 화학식 I의 화합물을 수득한다[참조: R. Kurkjy & E. Brown, J. Am. Chem. Soc., 1952, 74, 5778]. X = CH, W = N 및 Y = S인 위치이성질체 화합물은 R¹ 단편이 할로케톤 잔기를 포함하고 R² 단편이 C(O)NH₂를 포함하도록 반응물의 작용기를 역으로 함으로써 유사한 방식으로 수득될 수 있다.

[0185] W = N, X = O 및 Y = CH인 화학식 I의 화합물은 반응식 5에 나타난 것과 유사한 조건 하에서 화학식 15 및 17의 화합물로부터 형성될 수 있다(반응식 6). W = S, X = N 및 Y = CH인 화학식 I의 화합물은 또한 상기 기술된 포스포러스 펜타설파이드가 관여하는 조건을 사용하여 화학식 15 및 화학식 17의 화합물로부터 수득될 수 있다.

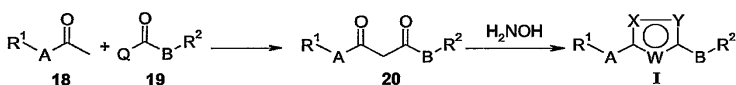
반응식 6



[0186]

[0187] X = O, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물 및 X = N, Y = O 및 W = CH인 화학식 I의 화합물은 화학식 20의 화합물로부터 수득될 수 있다(반응식 7). 화학식 18의 화합물을 화학식 19의 화합물(여기서, Q는 알콕사이드 또는 클로라이드이다)로 아실화하는 반응은 표준 조건, 예를 들어 일반적으로 낮은 온도에서 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매 중 리튬 디소프로필아미드 또는 칼륨 에톡사이드와 같은 적합한 염기로 케톤(18)을 탈프로톤화시켜 일어날 수 있다. 화학식 20의 화합물을 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 상응 온도, 예를 들어 75°C에서 하이드록실아민으로 처리하여 화학식 I의 화합물을 이속사졸의 두 위치이성질체의 혼합물로 수득한다. 실리카겔 상에서의 크로마토그래피와 같은 표준 분리 기술을 사용하여, 각 이성질체는 분리될 수 있다[참조: M. Rowley et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 2374].

반응식 7



[0188]

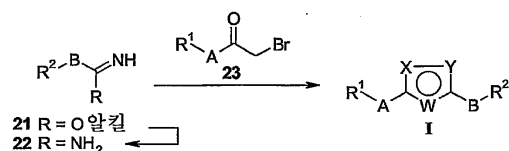
[0189] X = S, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물은 X = O, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물을 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 산화백금으로 수소화하여 수득될 수 있고, 다음으로 포스포러스 펜타설파이드와 함께 가열하여 X = S, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물을 수득한다[참조: G. Wiegand et al, J. Med. Chem., 1971, 14, 1015]. X = N, Y = S 및 W = CH인 위치이성질체의 합성에 대한 상세한 설명은 G. Wiegand *ibid*을 참조한다.

[0190] X = N, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물은 화학식 20의 화합물로부터 수득될 수 있다. 화학식 20의 화

합물을 메탄올과 같은 적합한 용매 중 하이드라진으로 처리하여 X = N, Y = N 및 W = CH인 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다[참조: R. Baker et al, J. Med. Chem., 1997, 40, 2374].

[0191] X = CH, Y = N 및 W = N인 화학식 I의 화합물은 반응식 8에 기술된 바와 같이 합성될 수 있다. 화학식 23의 브로마이드는 시판되거나 예를 들어 케톤 수용액을 Br₂ 및 HBr로 처리함으로써 상응하는 케톤으로부터 합성될 수 있다[참조: J. Y. Becker et al, Tetrahedron Lett., 2001, 42, 1571]. 화학식 22의 아미딘은 예를 들어 상응하는 화학식 21의 알킬 이미데이트를 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 암모니아로 처리함으로써 공지된 방법으로 합성될 수 있다[참조: D. A. Pearson et al, J. Med. Chem., 1996, 39, 1372]. 화학식 21의 이미데이트는 예를 들어 상응하는 니트릴을 메탄올과 같은 적합한 용매 중에서 HCl로 처리하여 차례로 수득할 수 있다[참조: J. P. Lokensgard et al, J. Org. Chem., 1985, 50, 5609]. 화학식 22의 아미딘과 화학식 23의 브로마이드를 DMF와 같은 적합한 용매 중에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다[참조: N. J. Liverton et al, J. Med. Chem., 1999, 42, 2180].

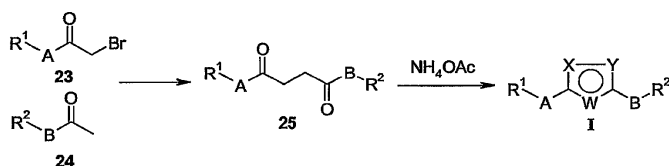
반응식 8



[0192] X = N, Y = CH 및 W = N인 위치이성질체 화합물은 R¹ 단편이 아미딘 잔기를 포함하고 R² 단편이 브로마이드를 포함하도록 반응물의 작용기를 역으로 함으로써 유사한 방식으로 수득될 수 있다.

[0193] X = CH, Y = CH 및 W = N인 화학식 I의 화합물은 반응식 9에 예시된 바와 같이 합성될 수 있다. 화학식 25의 디케톤은 예를 들어 시판되거나 적절한 촉매를 사용하여 벤젠과 같은 적합한 용매 중 화학식 23의 브로마이드로 공지된 기술을 사용해 용이하게 합성되는 화학식 24의 케톤을 축합시켜 용이하게 수득할 수 있다. 예시적 실시예는 문헌[참조: O. G. Kulinkovich et al, Synthesis, 2000, 9, 1259]에 기재되어 있다. 팔-노르(Paal-Knorr) 반응을 사용하여, 화학식 25의 디케톤은 상응 온도에서 에탄올과 같은 적합한 용매 중 예를 들어 탄산 암모늄으로 처리되어[참조: R. A. Jones et al, Tetrahedron, 1996, 52, 8707] 화학식 I의 화합물이 수득된다.

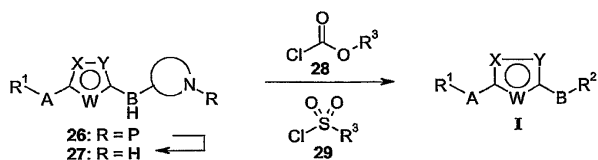
반응식 9



[0195] R²가 카바메이트 또는 설포아미드 그룹 중 하나를 포함하는 화학식 I의 화합물은 반응식 10에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다. P가 적합한 보호 그룹, 예를 들어 3급-부톡시카보닐(Boc)을 나타내는 화학식 26의 화합물은 상기 반응식 1 내지 9에 나타난 바와 같이 합성될 수 있다. 당해 보호 그룹은 일차로 적합한 조건 하에서 제거되어 화학식 27의 화합물을 수득한다. Boc 그룹의 경우, 이는 화학식 26의 화합물을 CH₂Cl₂와 같은 적합한 용매 중에서 트리플루오로아세트산과 같은 적합한 산으로 처리하여 수득될 수 있다. 화학식 27의 화합물을, 일반적으로 시판되거나 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 CH₂Cl₂와 같은 적합한 용매 중에 용이하게 합성될 수 있는 화학식 28의 화합물로 처리하여 화학식 I의 화합물이 수득된다. 유사하게, 화학식 27의 화합물은 일반적으로 시판되거나 트리에틸아민과 같은 적합한 염기의 존재하에서 CH₂Cl₂와 같은 적합한 용매 중에 용이하게 합성될 수 있는 화학식 29의 설포닐 클로라이드로 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득할 수 있다. R²가 우레아 잔기를 포함하는 화학식 I의 화합물은 화학식 13의 화합물과 화학식 O=C=N-R⁴의 이소시아네이트를 반응시켜 제조될 수 있다. 더욱이, R²가 헤테로아릴 그룹으로 치환된 4- 내지 7-원 헤테로사이클릴인 화학식 I의 화합물은 아민 (27)을 적합한 리간드 및 염기의 존재 하에서 Pd(0) 촉매 하 적합한 헤테로아릴 클로라이드 또는 브로마이드로 반응시켜 제조될 수 있다[참조: Uргаonkar, S.; Hu, J.-H.; Verkade, J. G.

J. Org. Chem. 2003, 68, 8416-8423].

반응식 10

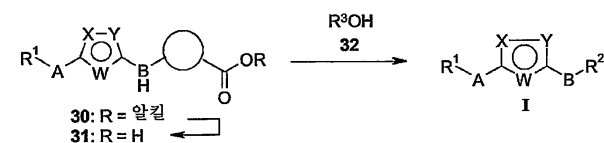


[0197]

[0198] R²가 아미드 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물은 아미드 결합 형성 반응으로 화학식 27의 화합물 및 적합한 산(R³COOH), 또는 이의 활성화된 유도체로부터 합성될 수 있다.

[0199] R²가 에스테르 잔기를 포함하는 화학식 I의 화합물은 반응식 11에 도시된 바와 같이 합성될 수 있다. R이 알킬 그룹, 예를 들어 메틸 그룹인 화학식 30의 화합물은 반응식 1 내지 9에 기재된 공정을 사용하여 합성될 수 있다. 먼저, 알킬 그룹을 적합한 조건 하에서 제거하여 화학식 31의 화합물을 수득한다. 예를 들어, R이 Me인 경우, 화학식 30의 화합물은 적합한 알칼리, 예를 들어 LiOH 존재 하 물-메탄올과 같은 적합한 용매 중에서 가수분해될 수 있다. 다음으로 화학식 31의 산은, 시판되거나 공지된 기술을 사용해 합성될 수 있는 화학식 32의 알코올과 축합된다. 축합은 예를 들어 화학식 31의 화합물을 티오닐 클로라이드의 존재 하에서 화학식 32의 알코올로 처리함으로써 달성되어 화학식 I의 화합물을 수득한다.

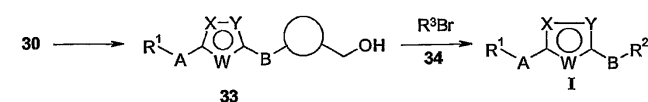
반응식 11



[0200]

[0201] R³이 에테르 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물이 또한 반응식 12에 도시된 바와 같이 화학식 30의 화합물로부터 합성될 수 있다. 화학식 30의 화합물은 CH₂Cl₂와 같은 적합한 용매 중에서 예를 들어 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 같은 적합한 환원제 작용으로 상응하는 알코올(33)로 전환될 수 있고, 다음으로, 먼저, THF와 같은 적합한 용매 중 수소화나트륨과 같은 적합한 염기로 처리되고, 다음으로 화학식 34의 알킬 할라이드와 같은 적합한 알킬화제로 처리하여 화학식 I의 화합물이 수득된다.

반응식 12



[0202]

[0203] B가 R⁵가 수소인 NR⁵ 그룹을 포함하는 화학식 I의 화합물은, 아실화, 설폰닐화 및 환원적 아민화에 대해 각각 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여, R⁵가 C(O)R⁷, S(O)₂R⁸, 또는 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬 그룹인 화학식 I의 화합물로 추가 변화될 수 있다.

[0204] R¹이 CN으로 임의 치환된 피리딘인 화학식 I의 화합물은 레이스트트 반응(Reissert reaction)에 의해 상응하는 비치환된 피리딘으로부터 제조될 수 있다[참조: Fife, W. K. J. Org. Chem. 1983, 48, 1375-1377]. 유사한 반응이 R¹이 할로젠으로 임의 치환된 피리딘인 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다[참조: Walters, M. A.; Shay, J. J. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 7575-7578]. R¹이 할로젠으로 임의 치환된 피리딘인 화합물은 전이 금속-촉매된 교차-커플링 반응으로 R¹이 C₁₋₄ 알킬로 임의 치환된 피리딘인 상응하는 화합물로 변화될 수 있다[참조: Furstner, A., et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13856-13863].

- [0205] 화학식 I의 기타 화합물은 상기 기술된 방법 또는 그 자체로 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조될 수 있다.
- [0206] 화학식 I의 화합물의 제조 방법에 대해 실시예에 더욱 상세히 기술되어 있다.
- [0207] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 2개 이상, 예를 들어 5 내지 1,000개의 화합물, 더욱 바람직하게 10 내지 100개의 화학식 I의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리로서 제조될 수 있다. 화합물 라이브러리는 당업자에게 공지된 공정을 사용하는 결합의 "분열 및 혼합" 접근법 또는 용액 또는 고체상 화학을 사용한 다중 동등 합성법에 의해 제조될 수 있다.
- [0208] 화학식 I의 화합물 합성 동안, 중간체 화합물에서 불안정한 작용기, 예를 들어 하이드록시, 카복시 및 아미노 그룹이 보호될 수 있다. 보호 그룹은 화학식 I의 화합물의 합성 중 임의 단계에서 제거되거나 최종 화학식 I의 화합물에 존재할 수 있다. 다양한 불안정한 작용기를 보호하고 생성된 보호 유도체를 분해하기 위한 방법에 대한 폭넓은 논의가 예를 들어 문헌[참조: Protective Groups in Organic Chemistry, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York 2nd edition]에 기술되어 있다.
- [0209] 또한, 상기 정의한 바와 같은 임의의 신규한 중간체는 본 발명의 범위 내 포함된다.
- [0210] 전술한 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 GPR116 효능제로서 예를 들어 비만 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 당해 용도를 위해, 화학식 I의 화합물은 약제학적 조성물 형태로 일반적으로 투여될 것이다.
- [0211] 또한, 본 발명은 약제로 사용하기 위한, 단서 조항 c) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0212] 또한, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 배합된 단서 조항 c) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0213] 바람직하게, 조성물은 약제학적으로 허용되는 담체 및 비독성의 치료적으로 유효한 양의 단서 조항 c) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0214] 더욱이, 본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체 및 비독성의 치료적으로 유효한 양의 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, GPR116을 조절함으로써 질병을 치료하기 위한, 포만감 조절제로서, 예를 들어 비만을 예방 또는 치료하기 위한, 또는 당뇨병 질환을 치료하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.
- [0215] 약제학적 조성물은 기타 치료 성분 또는 보조제를 임의 포함할 수 있다. 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육 내 및 정맥 내를 포함) 투여에 적합한 조성물을 포함하며, 임의의 제시 상황에서 특정 숙주, 및 활성 성분 투여 목적인 상태의 성질 및 중증도에 따라 결정되는 최선의 경로로 투여된다. 약제학적 조성물은 편리하게 단일 용량 형태로 존재하고 약제 분야에서 익히 공지된 방법 중 어느 하나로 제조될 수 있다.
- [0216] 실무상, 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염은 활성 성분으로서 통상의 약제학적 혼합 기술에 따라 약제학적 담체와 밀접하게 부가혼합된 혼합물로 배합될 수 있다. 담체는 제제의 투여 목적 형태, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥내를 포함)에 따라 폭넓은 다양한 형태로 사용될 수 있다.
- [0217] 따라서, 약제학적 조성물은 활성 성분의 예정량을 함유한 캡슐, 샤세(cachet) 또는 정제와 같은 경구 투여에 적합한 개별 단위로 제공될 수 있다. 더욱이, 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중 현탁액으로서, 비수성 액체로서, 수중유 에멀전으로서 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제시될 수 있다. 또한, 전술한 통상의 투여 형태 외에, 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염은, 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치로 투여될 수 있다. 조성물은 약제 방법 중 하나로 제조될 수 있다. 일반적으로, 당해 방법은 활성 성분을 하나 이상의 필요 성분을 포함하는 담체와 배합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 정교히 분할된 고체 담체 또는 이 모두를 균일하게 밀접하게 혼합시킴으로써 제조된다. 이어서, 생성물은 목적하는 전달형태로 용이하게 성형될 수 있다.
- [0218] 또한, 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 임의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 기타 치료적 활성 화합물과 배합되어 약제학적 조성물 내에 포함될 수 있다.
- [0219] 사용된 약제학적 담체는 예를 들어 고체, 액체 또는 가스일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바(terra alba), 수크로스, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트, 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 슈거 시럽, 땅콩유, 올리브유, 및 물이다. 가스성 담체의 예는 이산화탄소 및 질

소를 포함한다.

- [0220] 경구 투여 형태를 위한 조성물 제조에 있어, 임의의 편리한 약제학적 매질이 사용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향료, 방부제, 착색제 등이 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구용 액제를 제조하는 데 사용될 수 있고; 전분, 슈거, 미결정질 셀룰로오스, 희석제, 과립화제, 운할제, 결합제, 붕괴제 등과 같은 담체가 분말, 캡슐 및 정제와 같은 경구용 고체 제제를 제조하는 데 사용될 수 있다. 투여하기 용이한 점 때문에, 정제 및 캡슐이 경구 투여 단위로 바람직하고, 이에는 고체 약제학적 담체가 사용된다. 임의로, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.
- [0221] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 부가 성분 또는 보조제와 함께 압축 또는 성형함으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는, 결합제, 운할제, 불활성 희석제, 표면 활성제 또는 분산제와 임의 혼합된 분말 또는 과립과 같은 자유 유동 형태의 활성 성분을 적합한 기계에서 압축시킴으로써 제조될 수 있다. 성형된 정제는, 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 성형시킴으로써 제조될 수 있다. 각 정제는 바람직하게 활성 성분 약 0.05mg 내지 약 5g을 함유하며, 각 사제 또는 캡슐은 바람직하게 활성 성분 약 0.05 mg 내지 약 5g을 함유한다.
- [0222] 예를 들어, 사람에게 경구 투여하기 위한 제형은, 총 조성물의 약 5 내지 약 95%일 수 있는 적합하고 사용하기 좋은 양의 담체 물질과 혼합된 약 0.5mg 내지 약 5g의 활성 성분을 포함할 수 있다. 단위 용량 형태는 일반적으로 활성 성분 약 1mg 내지 약 2g, 전형적으로 25mg, 50mg, 100mg, 200mg, 300mg, 400mg, 500mg, 600mg, 800mg 또는 1000mg을 함유할 것이다.
- [0223] 비경구 투여에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 수 중 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다. 적합한 계면활성제, 예를 들어 하이드록시프로필셀룰로오스가 포함될 수 있다. 또한, 분산액이 오일 중 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이의 혼합물로 제조될 수 있다. 추가로, 방부제가 미생물의 해로운 성장을 방지하기 위해 포함될 수 있다.
- [0224] 주입 용도에 적합한 본 발명의 약제학적 조성물은 멸균 수용액 또는 분산액을 포함한다. 더욱이, 본 조성물은, 당해 멸균 주입 용액 또는 분산액을 즉시 사용가능하게 제조하기 위한, 멸균 분말 형태일 수 있다. 모든 경우에서, 최종 주입가능 형태는 멸균 상태여야 하고 주입이 용이할 정도로 충분히 액상이어야 한다. 약제학적 조성물은 제조 및 저장 상태에서 안정해야 하며, 따라서 바람직하게 박테리아 및 곰팡이와 같은 미생물의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액상 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일 및 이의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0225] 본 발명의 약제학적 조성물은 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 분말 가루 등과 같은 국소적 용도에 적합한 형태일 수 있다. 추가로, 당해 조성물은 경피 장치로 사용되기에 적합한 형태일 수 있다. 당해 제형은 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 사용해 통상의 제조 방법을 사용해 제조될 수 있다. 예를 들어, 크림 또는 연고는 약 5 중량% 내지 약 10중량%의 화합물과 함께 친수성 물질과 물을 혼합함으로써 목적하는 밀도를 가진 크림 또는 연고를 제조할 수 있다.
- [0226] 본 발명의 약제학적 조성물은 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 형태일 수 있다. 혼합물이 단위 용량 좌약으로 제조되는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 코코아버터 및 기타 물질을 포함한다. 좌약은 통상적으로 우선 조성물을 연화된 또는 용융된 담체와 혼합하고, 주형 중 냉각 및 성형시킴으로써 제조될 수 있다.
- [0227] 전술한 담체 성분 외에, 전술한 약제학적 제형은 적합한 경우 희석제, 완충제, 향료, 결합제, 계면활성제, 증점제, 운할제, 방부제(항산화제를 포함) 등과 같은 하나 이상의 추가 담체 성분을 포함할 수 있다. 더욱이, 기타 보조제가 제형을 목적하는 수용체의 혈액과 등장화하기 위해 포함될 수 있다. 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물은 또한 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조될 수 있다.
- [0228] 일반적으로, 상기 나타난 상태의 치료를 위해 대략, 일일 0.01mg/체중 1kg 내지 약 150mg/체중 1kg, 또는 환자당 일일 약 0.5mg 내지 약 7g의 투여 수준이 유용하다. 예를 들어, 비만증은 당해 화합물을 일일 약 0.01 내지 50mg/체중 1kg, 또는 환자당 일일 약 0.5mg 내지 약 3.5 g 투여하여 효과적으로 치료될 수 있다.
- [0229] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수치는 연령, 체중, 일반적 건강, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출율, 약물 배합 및 치료하는 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0230] 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물은 GPR116이 관여하는 질환 또는 상태의 치료에

사용될 수 있다.

- [0231] 따라서, 본 발명은 또한 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 치료할 필요가 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, GPR116이 관여하는 질환 또는 상태를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0232] GPR116이 관여하는 질환 또는 상태는 비만 및 당뇨병을 포함한다. 본 출원의 내용에서, 비만 치료는, 예를 들어 식욕 및 체중을 감소시킴으로써, 체중 감소를 유지시킴으로써, 및 체중복귀와 당뇨(타입 1 및 타입 2 당뇨병, 손상된 글루코스 내성, 인슐린 저항성 및 신경병, 신장병, 망막병증, 백내장, 심혈관 합병증 및 이상지질증과 같은 당뇨병 합병증을 포함)를 예방함으로써 비만 및 과도한 음식 섭취와 관련된 기타 식사 장애와 같은 질환을 치료하는 것, 및 섭취된 지방에 이상한 민감성을 가져 기능성 소화불량이 되는 환자를 치료하는 것을 포함하고자 하였다.
- [0233] 본 발명은 또한 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 치료할 필요가 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 포만감 조절 방법을 제공한다.
- [0234] 또한, 본 발명은 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 치료할 필요가 있는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 비만 치료 방법을 제공한다.
- [0235] 또한, 본 발명은 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 치료할 필요가 있는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 타입 1 및 타입 2 당뇨병을 포함한 당뇨병 치료 방법을 제공한다.
- [0236] 또한, 본 발명은 전술된 바와 같은 상태를 치료하는데 사용하기 위한, 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.
- [0237] 본 발명은 또한 전술한 바와 같은 상태의 치료용 의약품을 제조하는 데 있어, 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.
- [0238] 본 발명의 방법에서, 용어 "치료"는 치료 및 예방적 치료를 모두 포함한다.
- [0239] 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 단독으로 투여되거나 하나 이상의 기타 치료적 활성 화합물과 배합하여 투여될 수 있다. 기타 치료적 활성 화합물은 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물과 동일한 질환 또는 상태 치료제이거나 상이한 질환 또는 상태 치료제일 수 있다. 치료적 활성 화합물은 동시에, 순차적으로 또는 별개로 투여될 수 있다.
- [0240] 단서 조항 a) 내지 e)의 화합물을 포함한 화학식 I의 화합물은 비만 및/또는 당뇨병 치료용 기타 활성 화합물, 예를 들어 인슐린 및 인슐린 유사체, 위 리파제 억제제, 췌장 리파제 억제제, 설포닐 우레아 및 유사체, 비구아니드, α_2 효능제, 글리타존, PPAR- γ 효능제, 혼합된 PPAR- α / γ 효능제, RXR 효능제, 지방산 산화 억제제, α -글루코시다제 억제제, β -효능제, 포스포디에스테라제 억제제, 지질 저하제, 글리코겐 포스포릴라제 억제제, 항비만제(예: 췌장 리파제 억제제), MCH-1 길항제 및 CB-1 길항제(또는 역 효능제(inverse agonist)), 아밀린 길항제, 리폭시게나제 억제제, 소모스타틴 유사체, 글루코키나제 활성화제, 글루카곤 길항제, 인슐린 신호 효능제, PTP1B 억제제, 당신생 억제제, 항지방분해제, GSK 억제제, 갈라닌 수용체 효능제, 식욕억제제, CCK 수용체 효능제, 렙틴, 세로토닌성/도파민성 항비만제, CRF 길항제, CRF 결합 단백질, 갑상선 호르몬 유사 효과(thyromimetic) 화합물, 알도즈 환원효소 억제제, 당질코르티코이드 수용체 길항제, NHE-1 억제제 또는 소비톨 탈수소효소 억제제와 함께 투여될 수 있다.
- [0241] 본 발명의 추가의 양태는 GPR116 효능제와 하나 이상의 기타 항비만제의 투여를 포함하는 병용 요법을 나타낸다.
- [0242] 본 발명은 또한 GPR116 효능제의 유효량을 기타 항비만제와 함께 필요한 포유류에게 투여함을 포함하는, 사람과 같은 포유류의 비만을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0243] 또한, 본 발명은 GPR116 효능제와 또 다른 항비만제의 비만 치료에 대한 용도를 제공한다.
- [0244] 본 발명은 또한 비만 치료를 위한 기타 항비만제와 배합된 의약품 제조에 있어 GPR116 효능제의 용도를 제공한다.
- [0245] GPR116 효능제 및 기타 항비만제가 함께 투여되거나 순차로 또는 별개로 투여될 수 있다.

- [0246] 공동 투여는 GPR116 효능제와 기타 항비만제 모두를 포함하는 제형을 투여하는 것, 또는 상이한 제형의 각 약제를 동시에 또는 별개로 투여하는 것을 포함한다. GPR116 효능제 및 기타 항비만제의 약리학적 프로파일이 두 성분의 공동 투여를 허용하는 경우에 두 약제를 공동 투여하는 것이 바람직할 수 있다.
- [0247] 본 발명은 또한 비만 치료용 의약품을 제조하는 데 있어 GPR116 효능제와 기타 항비만제의 용도를 제공한다.
- [0248] 본 발명은 또한 GPR116 효능제 및 기타 항비만제, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 전술한 방법에서 당해 조성물의 용도를 포함한다.
- [0249] 본 발명의 양태에 따른 병용 요법에 사용될 수 있는 GPR116 효능제는 본원에 기술된 화합물 및 W004/065380 및 W004/076413에 기재된 화합물을 포함한다.
- [0250] GPR116 효능제는, 두 개의 중심적으로 작용하는 항비만제를 병용 투여하는 경우 나타날 수 있는 부작용 위험을 피할 수 있도록 중심적으로 작용하는 항비만제와 배합하는데 특별한 용도가 있다.
- [0251] 본 발명의 당해 양태에 따른 병용 요법에 사용되는 기타 항비만제는 바람직하게 CB-1 조절제, 예를 들어 CB-1 길항제 또는 역 효능제이다. CB-1 조절제의 예는 SR141716(리모나반트) 및 SLV-319((4S)-(-)-3-(4-클로로페닐)-N-메틸-N-(4-클로로페닐)설폰닐)-4-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-카복스아미드) 뿐만 아니라 EP576357, EP656354, WO 03/018060, WO 03/020217, WO 03/020314, WO 03/026647, WO 03/026648, WO 03/027076, WO 03/040105, WO 03/051850, WO 03/051851, WO 03/053431, WO 03/063781, WO 03/075660, WO 03/077847, WO 03/078413, WO 03/082190, WO 03/082191, WO 03/082833, WO 03/084930, WO 03/084943, WO03/086288, WO 03/087037, WO 03/088968, WO 04/012671, WO 04/013120, W004/026301, WO 04/029204, WO 04/034968, WO 04/035566, WO 04/037823, WO 04/052864, WO 04/058145, WO 04/058255, WO 04/060870, WO 04/060888, WO 04/069837, WO 04/072076, WO 04/072077, WO 04/078261 및 WO 04/108728에 기술된 화합물 및 본원에 참조로 기술된 화합물을 포함한다.
- [0252] GPR116이 관여하는 것으로 제안된 기타 질환 또는 상태로는 WO 00/50562 및 US 6,468,756에 기재된 것을 포함하며, 예를 들어 심혈관 장애, 고혈압, 호흡기 장애, 임신성 이상, 위장관 장애, 면역 장애, 근골격계 장애, 우울, 공포, 불안, 감정 장애 및 알츠하이머 질환을 포함한다.
- [0253] 본원에서 인용한 특허 및 특허 출원을 포함하되 이들로 한정되지 않는 모든 간행물은, 마치 개별 간행물 각각이 구체적 개별적으로 본원에 전문이 참조 포함되어 있는 것처럼, 본원에 참조 포함된다.
- [0254] 본 발명은 예시적 목적을 위해 다음 실시예를 참조로 기술할 것이며, 본 발명의 범위가 이에 제한되는 것은 아니다.

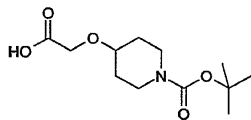
실시예

- [0255] 물질 및 방법
- [0256] 컬럼 크로마토그래피는 다르게 특정되지 않는다면 SiO₂ (40-63 메쉬) 상에서 실시하였다.
- [0257] LCMS 데이터는 다음과 같이 획득되었다: 220nm에서 UV 감지로 6분 동안 0.1% HCO₂H를 함유하는 H₂O-MeCN 용액으로 용출시킨 아틀란티스 3 μ C₁₈ 컬럼(2.1×30.0mm, 유속(=0.85ml/분)). 구배 정보: 0.0-0.3분 100% H₂O; 0.3-4.25분: 10% H₂O-90% CH₃CN 까지 경사; 4.25분-4.4분: 100% CH₃CN까지 경사; 4.4-4.9분: 100% MeCN에서 유지; 4.9-6.0분: 100% H₂O로 환원. 매스 스펙트럼은 양(ES⁺) 이온 또는 음이온(ES⁻) 모드 중 어느 하나로 전자 분무 이온화원을 사용하여 획득될 수 있다. 대기압 화학 이온화(APCI) 스펙트럼이 핀니간맷트(FinniganMat) SSQ 7000C 기구 상에서 획득되었다.
- [0258] ¹H nmr 스펙트럼은 400MHz에서 작동하는 바리안 머큐리(Varian Mercury) 400 스펙트로미터기 상에서 기록되었다. 화학적 쉬프트는 테트라메틸실란(δ=0)에 상대적인 ppm으로 기록되었다.
- [0259] HPLC는 220nm에서 UV 감지로 20ml/분에서 H₂O-CH₃CN 용액으로 용출시키면서 페노메넥스(Phenomenex)TM 10 μ C₁₈ 컬럼(210×21mm)을 사용해 수행하였다. 일반 구배: 0 내지 0.5분, 10% CH₃CN-90% H₂O; 0.5-10분, 90% CH₃CN-

10% H₂O까지 경사 및 5분 동안 90% CH₃CN-10% H₂O에서 유지; 15분 내지 16분 10% CH₃CN-90% H₂O로 환원.

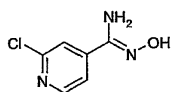
- [0260] 다음 화합물의 합성은 보고된 바 있다:
- [0261] 3-(2-시아노피리딘-4-일)프로필 아세테이트: P. L. Ornstein et al., J. Med. Chem., 1991, 34, 90-97;
- [0262] (N-하이드록시카밤이미도일메틸)카밤산 3급-부틸 에스테르: W003/082861;
- [0263] N-하이드록시이소니코틴아미딘 및 N-하이드록시니코틴아미딘: A. R. Martin et al, J. Med. Chem., 2001, 44, 1560-1563;
- [0264] N-하이드록시-2-피리딘-3-일아세트아미딘 및 N-하이드록시-2-피리딘-4-일아세트아미딘: WO 01/047901;
- [0265] 4-머캅토피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르: US 특허 5,317,025;
- [0266] 4-펜틸사이클로헥산카보닐트릴: J. C. Liang and J. O. Cross, Mol. Cryst. Liq. Cryst., 1986, 133, 235-244;
- [0267] 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-카복실산 에틸 에스테르: EP647635;
- [0268] 4-(3-브로모-2-옥스포프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르: WO 04/013137.
- [0269] 약어 및 두문자: Ac: 아세틸; Boc: 3급-부톡시카보닐; t-Bu: 3급-부틸; CDI: 1,1'-카보닐디이미다졸; dba: 디벤질리덴아세톤; DMF: N,N-디메틸포름아미드; Et: 에틸; HPLC : 고성능 액체 크로마토그래피; IH: 이소헥산; LDA: 리튬다이소프로필아미드; mCPBA: 3-클로로퍼옥시벤조산; Me: 메틸; PDC: 피리디늄 디크로메이트; RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피; RT: 체류 시간; rt: 실온; TFA: 트리플루오로아세트산; THF: 테트라하이드로푸란; TMS: 트리메틸실릴.

[0270] 제조 1: 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



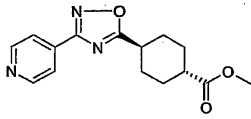
- [0271]
- [0272] 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액 596mg, 14.9mmol)을 실온에서 무수 THF(20ml) 중 3급-부틸-4-하이드록시피페리딘-1-카복실레이트(1.0g, 5mmol)의 교반 용액에 분할 첨가하였다. 15분 후, 브로모아세트산(1.38g, 9.94mmol)을 도입하고 5시간 동안 계속해서 교반하였다. 추가적 브로모아세트산(5mmol) 및 수소화나트륨(5mmol)을 첨가하고, 24시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응액을 물(2ml)로 켄칭(quenching)시키고 EtOAc(20ml)로 희석시키고, 포화 수성의 NaHCO₃(20ml)으로 세척하였다. 희석 HCl을 사용하여, 수상을 pH 2로 산성화시키고, 침전물을 EtOAc(50ml)로 추출하였다.
- [0273] 유기상을 건조(MgSO₄)하고, 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(IH-EtOAc 중 5% AcOH, 7:3 내지 1:1), 표제 산을 수득하였다: RT= 2.89 분; m/z(ES⁺) = 260.3[M+H]⁺.

[0274] 제조 2: 2-클로로-N-하이드록시이소니코틴아미딘



- [0275]
- [0276] 물(10ml) 중 탄산나트륨(382mg, 3.61mmol) 및 수산화암모늄 염화수소염(502mg, 7.22mmol) 용액을 2-클로로-4-시아노피리딘(1.0g, 7.22mmol)에 첨가하고, 혼합물을 80°C로 가열하였다. 다음으로, 충분한 에탄올(10ml)을 가하여 균질한 용액을 수득하였다. 18시간 후, 용액을 냉각하고, 에탄올을 진공 내 제거하였다. 고체 침전물을 여과 수집하고, 에탄올 및 CH₂Cl₂로 세척한 다음, 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 0.86분 ; m/z (ES⁺)= 172.1[M+H]⁺.

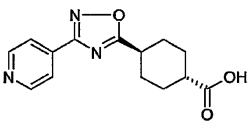
[0277] 제조 3: 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르



[0278]

[0279] 톨루엔(30ml) 중 사이클로헥산-1,4-디카복실산 모노메틸 에스테르(1.053g, 5.66mmol) 및 트리에틸아민(800 μ l, 5.66mmol) 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각하고, 이소부틸클로로포르메이트(735 μ l, 5.66mmol)을 적가 도입하였다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여기에 활성화된, 분말화된 3 \AA 의 분자체(5g) 및 N-하이드록시이소니코틴아미딘(705mg, 5.14mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하고 냉각시킨 후, 셀라이트를 통해 여과하였다. 용매를 진공 내 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.20 분; m/z(ES $^{+}$) = 288.2 [M+H] $^{+}$.

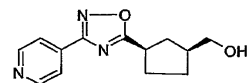
[0280] 제조 4: 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산



[0281]

[0282] 물(0.5ml) 및 수산화리튬(9.2mg, 0.22mmol)을 THF(1.5ml) 중 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르(제조 3, 30mg, 104 μ mol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 1.5 시간 동안 60 $^{\circ}$ C에서 가열하고, 냉각한 후, THF를 진공 내 제거하였다. 물(5ml)을 첨가하고, 수상을 EtOAc(5ml)로 세척하고 1M HCl로 조심스럽게 pH 4로 산성화하였다. 생성된 침전물을 EtOAc(2x15ml) 중 3% MeOH로 추출하고, 합한 유기상을 건조(MgSO $_4$) 및 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.74 분, m/z(ES $^{+}$) = 274.2[M+H] $^{+}$.

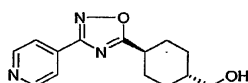
[0283] 제조 5: 시스-[3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸]메탄올



[0284]

[0285] 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액 100mg, 2.5mmol)을 무수 THF(3ml) 중의 N-하이드록시이소니코틴아미딘(344mg, 2.5mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 환류 가열하였다. 시스-메틸-3-하이드록시메틸사이클로펜탄-1-카복실레이트(396mg, 2.5mmol)를 일 부분으로 첨가하고 18시간 동안 계속해서 가열하였다. 냉각시킨 후, 용액을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 진공 농축시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(IH-EtOAc, 1:1 내지 0:1), 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.59분, m/z(ES $^{+}$) = 246.1[M+H] $^{+}$.

[0286] 제조 6: 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥실메탄올

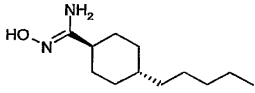


[0287]

[0288] 무수 CH $_2$ Cl $_2$ (13ml) 중 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 메틸 에스테르(제조 3, 200mg, 0.696mmol) 용액을 -30 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드(톨루엔 중 1M 용액 1.59ml, 1.59mmol)를 적가 도입하였다. 30분 후, 반응액을 2M HCl(6ml)로 킨칭시키고, 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2M HCl(10ml) 및 CH $_2$ Cl $_2$ (10ml) 사이에 분배시켰다. 수상을 2M NaOH를 사용해 중화시킨 다음, CH $_2$ Cl $_2$ (4 \times 20ml)로 추출하였다. 합한 유기 층을 건조(MgSO $_4$)시키고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT

= 2.59분, m/z (ES^+) = 260.2[M+H]⁺.

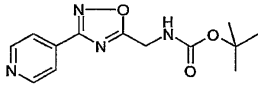
[0289] 제조 7: 트랜스-N-하이드록시-4-펜틸사이클로헥실아미딘



[0290]

[0291] 물(15ml) 중 탄산칼륨(2.49g, 18mmol) 및 NH₂OH.HCl(2.50g, 36mmol)의 용액을 트랜스-4-펜틸사이클로헥실카보니트릴(4.30g, 24mmol)에 첨가하고, 혼합물을 80℃로 가열하였다. 충분한 에탄올(약 45ml)을 다음으로 첨가하여 균질한 용액을 수득하였다. 10시간 후, 용액을 냉각하고, 물(200ml)로 희석하고 고체 물질을 여과로 수집하였다. 고체를 EtOAc(150ml)에 용해시키고, 생성 용액을 염수(50ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시켰다. 용매 용적을 15ml로 감소시키고, 헥산(60ml)을 첨가하여 표제 화합물이 침전되었고, 이를 여과로 수집하였다: RT = 2.86분, m/z (ES^+) = 213.2[M+H]⁺.

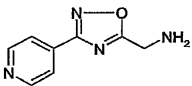
[0292] 제조 8: (3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)카바산 3급-부틸 에스테르



[0293]

[0294] 톨루엔(30ml) 중 3급-부톡시카보닐아미노아세트산(1.0g, 5.71mmol) 및 트리에틸아민(802μl, 5.71mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, 이소부틸클로로포름에이트(740μl, 5.71mmol)를 적가 도입하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 10분 동안, 실온에서 30분 동안 교반하고, 여기에 N-하이드록시이소니코틴아미딘(652mg, 4.76mmol) 및 분말화된 3Å 분자체(4g)를 첨가하였다. 12시간 동안 환류 가열한 후, 반응물을 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 용매를 진공 내 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(200ml)에 용해시키고 물(30ml) 및 포화 수성 NaHCO₃(30ml)으로 세척한 후, 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 2:3)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.97 분; m/z (ES^+) = 277.1 [M+H]⁺.

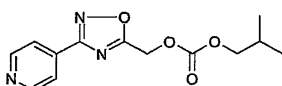
[0295] 제조 9: C-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)메틸아민



[0296]

[0297] 트리플루오로아세트산(6.5ml)을 (3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)카바산 3급-부틸 에스테르(제조 8, 420mg, CH₂Cl₂(10ml) 중 1.52mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 2시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 EtOAc(100ml)에 용해시켰다. 포화 수성 Na₂CO₃(25ml)로 세척한 후, 수상을 CH₂Cl₂ 중 5% MeOH(7x25ml)로 재추출하고, 합한 유기 상을 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 건조하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 0.25분, m/z (ES^+) = 177.1 [M+H]⁺.

[0298] 제조 10: 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸카본산 이소부틸 에스테르

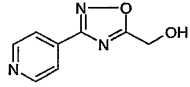


[0299]

[0300] 이소부틸클로로포름에이트(11.67ml, 90mmol)를 톨루엔(220ml) 중 하이드록시아세트산(3.42g, 45mmol) 및 트리에틸아민(12.65ml, 90mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, N-하이드록시이소니코틴아미딘 (6.17g, 45mmol) 및 분말화된 3Å 분자체(20g)를 첨가하였다. 18시간 동안 환류 가열한 후,

냉각된 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피하여(1H-EtOAc, 1:1), 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.51분; m/z (ES⁺) = 278.0 [M+H]⁺.

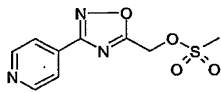
[0301] 제조 11: (3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)메탄올



[0302]

[0303] 실온에서 메탄올(75ml) 중 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸카본산 이소부틸 에스테르(제조 10, 5.94g, 21.45mmol)의 교반 용액을 2M 수성 수산화나트륨(11.8ml, 23.6mmol)으로 처리하였다. 10분 후, 용매를 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)하여, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 1.30분; m/z(ES⁺)= 178.0 [M+H]⁺.

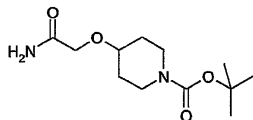
[0304] 제조 12: 메탄설폰산 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸 에스테르



[0305]

[0306] 메탄설폰닐 클로라이드(0.50ml, 6.50mmol)를 0℃에서 CH₂Cl₂(30ml) 중 (3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)메탄올(1g, 5.65mmol) 및 트리에틸아민(0.953ml, 6.78mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 10분 후, 물(20ml)을 첨가하고, 수상을 CH₂Cl₂(20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 건조(MgSO₄)하고, 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.32분; m/z (ES⁺) = 256.0[M+H]⁺.

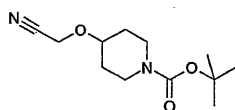
[0307] 제조 13: 4-카바모일메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0308]

[0309] 무수 THF(250ml) 중 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 (제조 1, 14.13g, 54.7mmol) 및 트리에틸아민(7.68ml, 65.6mmol) 용액을 0℃로 냉각시키고, 이소부틸클로로포름에이트(8.51ml, 65.6mmol)를 적가 도입하였다. 30분 동안 0℃에서 교반한 후, 반응 혼합물을 -20℃로 냉각시키고, 캐놀라를 통해 신속히 무수 CH₂Cl₂(250ml, 180mmol) 중 0.7M 암모니아 용액을 -70℃에서 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 CH₂Cl₂(250ml)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(200ml), 0.5M HCl(200ml) 및 염수(200ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(1H-THF 3:7)하여 표제 화합물을 수득하였다: δ_H (CDC₁₃) 1.49(9H, s), 1.53-1.60(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 3.11(2H, m), 3.58(1H, m), 3.76-3.83(2H, m), 3.98(2H, s), 6.19(1H, bs), 6.56(1H, bs).

[0310] 제조 14: 4-시아노메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

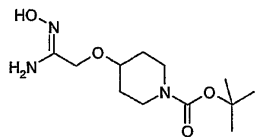


[0311]

[0312] 무수 CH₂Cl₂(5ml) 중 4-카바모일메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 13, 235mg, 0.91mmol) 및 트리에틸아민(140μl, 1mmol)의 용액을 0℃로 냉각시키고, 무수 CH₂Cl₂ 중 트리클로로아세틸 클로라이드(174mg,

0.96mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: δ_H (CDCl₃) 1.50(9H, s), 1.58-1.65(2H, m), 1.89-1.95(2H, m), 3.20(2H, m), 3.74- 3.79(3H, m), 4.33 (2H, s).

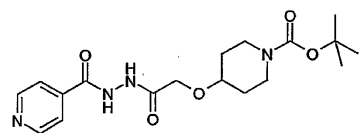
[0313] 제조 15: 4-(N-하이드록시카밤이미도일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0314]

[0315] 물(0.5ml) 중 탄산칼륨(119mg, 0.86mmol) 및 NH₂OH.HCl(119mg, 1.71mmol)의 용액을 에탄올(2ml) 중 4-시아노메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 14, 206mg, 0.857mmol)에 첨가하였다. 혼합물을 0.75시간 동안 75°C에서 가열하고 냉각시킨 후, 에탄올을 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50ml)로 희석시키고, 물(2x10ml) 및 염수(10ml)로 세척한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: δ_H (CDCl₃) 1.50(9H, s), 1.50-1.60(2H, m), 1.85-1.92(2H, m), 3.13(2H, m), 3.56(1H, m), 3.77-3.84(2H, m), 4.05(2H, s), 4.82(2H, bs); RT = 2.70분, m/z(ES⁺) = 274.0[M+H]⁺.

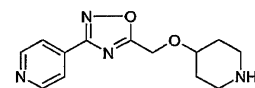
[0316] 제조 16: 4-{2-옥소-2-[N'-(피리딘-4-카보닐)하이드라지노]에톡시}피페리딘-1- 카복실산 3급-부틸 에스테르



[0317]

[0318] 무수 CH₂Cl₂(30ml) 중 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 1, 1.25g, 4.82mmol), 에틸-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 (924mg, 4.82mmol) 및 N-하이드록시벤조트리아졸(651mg, 4.82mmol)의 용액을 10분 동안 실온에서 교반하였다. 이소니코틴산 하이드라지드(601mg, 4.38mmol)을 일 부분 첨가하고 추가로 18시간 동안 계속해서 교반하였다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(150ml)로 희석시키고, 물(30ml), 포화 수성 NaHCO₃(30ml) 및 염수(30ml)로 세척하였다. 건조(MgSO₄)시킨 후, 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.89분, m/z(ES⁺) = 379.1[M+H]⁺.

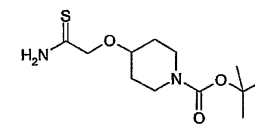
[0319] 제조 17: 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘



[0320]

[0321] 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시에 1)의 3급-부톡시카보닐 그룹을 실시에 51에 기재된 방법을 사용하여 제거하여, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 1.84분; m/z (ES⁺) = 261.2[M+H]⁺.

[0322] 제조 18: 4-티오카바모일메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르

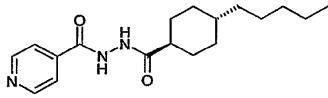


[0323]

[0324] 디메톡시에탄(1.5ml) 중 4-카바모일메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 13, 67.5mg, 260 μ

mol) 및 라웨슨 시약(116mg, 287 μ mol)의 용액을 24시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 중 5% MeOH)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: δ_{H} (CDCl_3) 1.50(9H, s), 1.55-1.63(2H, m), 1.88-1.95(2H, m), 3.12(2H, ddd), 3.59-3.66(1H, m), 3.79-3.87(2H, m), 4.40(2H, s), 7.65(1H, bs), 8.04(1H, bs).

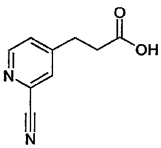
[0325] 제조 19: 트랜스-4-펜틸-사이클로헥산카복실산 N'-(피리딘-4-카보닐)하이드라지드



[0326]

[0327] 이소니코틴산 하이드라지드를 제조 16에 기재된 바와 유사한 방식으로 4-펜틸사이클로헥산 카복실산과 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.79분 ; m/z (ES^+) = 318.0[M+H]⁺.

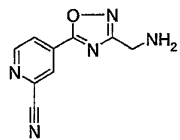
[0328] 제조 20: 3-(2-시아노피리딘-4-일)프로피온산



[0329]

[0330] H_2O (30ml) 중 K_2CO_3 (1.67g, 12.1mmol) 용액을 MeOH(130ml) 중 3-(2-시아노피리딘-4-일)프로필 아세테이트(4.94g, 24.2mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 25분 후, MeOH를 감압 하 제거한 다음, 수상을 EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO_4)하고, 여과 및 농축하여 잔류물을 수득하고, 이를 컬럼 크로마토그래피(1H-EtOAc, 1:3)하여 4-(3-하이드록시프로필)피리딘-2-카보니트릴을 수득하였다: m/z (ES^+) = 163.1[M+H]⁺. DMF(20ml) 중 당해 알코올(500mg, 3.1mmol) 용액을 PDC(7g, 18.6mmol) 및 H_2O (0.5ml)로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, H_2O 및 EtOAc 사이로 분배시켰다. 수상을 EtOAc로 2회 추출한 다음, 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4), 여과 및 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 177.0[M+H]⁺.

[0331] 제조 21: 4-(3-아미노메틸-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피리딘-2-카보니트릴

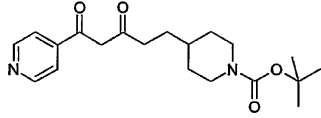


[0332]

[0333] NEt_3 (6.6ml, 47.3mmol)을 톨루엔(500ml) 중 2-시아노이소니코틴산(7.00g, 47.3mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 0°C로 냉각하고, 이소부틸 클로로포름에이트(6.1ml, 47.3mmol)로 처리하였다. 10분 동안 0°C에서 계속해서 교반한 후, 혼합물을 1시간 동안 실온으로 가온시키고, (N-하이드록시카바미도일메틸)카바산 3급-부틸 에스테르(7.44g, 39.4mmol) 및 무수 4Å 분자체(40g)로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 MeOH로 세척하면서 셀라이트로 여과하였다. 합한 여액을 진공 농축시킨 다음, 잔류물을 EtOAc에 용해시켰다. 당해 EtOAc 용액을 포화 수성 Na_2CO_3 및 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4)시켰다. 여과, 용매 증발, 및 컬럼 크로마토그래피(1H-EtOAc, 7:3)하여 [5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]카바산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다: m/z (ES^+) = 603.2 [2M+H]⁺. CHCl_3 (50ml) 중 당해 카바메이트 교반 용액(1.95g, 6.5mmol)을 TMS-I (2.2ml, 15.6mmol)로 처리하였다. 10분 후, 반응물을 MeOH(2.5ml, 62.2mmol)로 처리한 다음, 추가 10분 동안 계속해서 교반하였다. 용매를 감압 하 증발시킨 후,

잔류물을 MeOH에 용해시키고, SiO₂에 흡착시켰다. 컬럼 크로마토그래피(EtOAc 다음으로 EtOAc-MeOH, 9:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 202.0[M+H]⁺.

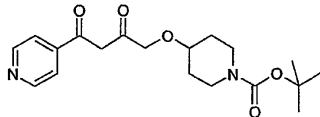
[0334] 제조 22: 4-(3,5-디옥소-5-피리딘-4-일펜틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0335]

[0336] CDI(0.63g, 3.9mmol)를 무수 THF (7.6ml) 중 4-(2-카복시에틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(1.00g, 3.9mmol) 용액에 첨가한 다음, 혼합물을 45분 동안 교반하였다. 별개의 용기에서, 4-아세틸피리딘(0.49g, 4.1mmol)을 -78℃에서 무수 THF(15.3ml) 중 LDA (헵탄-THF-에틸벤젠 중 2.0M 용액 2.04ml, 4.1mmol)의 교반 용액에 서서히 첨가하였다. 45분 후, 아실아미다졸 용액을 -78℃를 유지하면서, 캐놀라를 통해 리튬화 4-아세틸피리딘에 서서히 첨가하였다. 반응물은 2시간 동안 실온으로 가온시키고, EtOAc(150ml)로 희석하였다. 용액을 10% 수성 시트르산(2x15ml), 포화 수성 NaHCO₃(2x15ml) 및 염수(20ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 여과, 농축, 및 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 261.2 [M-Boc+H]⁺.

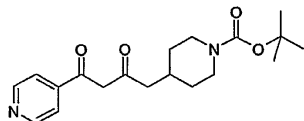
[0337] 제조 23: 4-(2,4-디옥소-4-피리딘-4-일부톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0338]

[0339] 제조 22에 기재된 프로토콜을 사용하여, 4-아세틸피리딘과 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 1)를 축합시켜, 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 263.2[M-Boc+H]⁺.

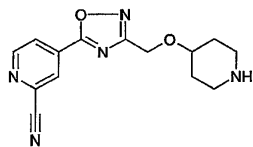
[0340] 제조 24: 4-(2,4-디옥소-4-피리딘-4-일부틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0341]

[0342] 제조 22에 기재된 프로토콜을 사용하여, 4-아세틸피리딘을 4-카복시메틸피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르와 축합시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 247.2[M-Boc+H]⁺.

[0343] 제조 25: 4-[3-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴

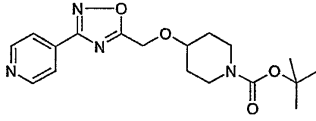


[0344]

[0345] 아르곤 하 클로로포름(100ml) 중 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 42, 2.0g, 5.2mmol)의 교반 용액에 트리메틸실릴 요오다이드(2.95ml, 20.8mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. MeOH를 용액이 형성될 때까지 첨가하고 나트륨 티오설페이트(6.6g, 41.5mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 10분 동안 격렬히 교반하였다. 고체를 여과 제거하고, 여액을 실리카겔에 흡착시켰다. 컬럼 크로마토그래피(DCM-MeOH, 9:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득

하였다: RT = 1.92분 ; m/z (ES⁺) = 286.0 [M+H]⁺.

[0346] 실시예 1: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0347]

[0348] 톨루엔(10ml) 중 트리에틸아민(123 μ l, 0.87mmol) 및 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 (제조 1, 227mg, 0.87mmol)의 교반 용액을 이소부틸클로로포름에이트(113 μ l, 0.87mmol)로 처리하였다. 20분 후, 활성화된 분말 3Å 분자체(0.7g) 및 N-하이드록시이소니코틴아미딘(100mg, 0.73mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 냉각시킨 후, 혼합물을 셀라이트로 여과하고, 용매를 진공 내 제거한 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 7:13)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.29분 ; m/z (ES⁺) 361.3 [M+H]⁺; δ_H (CDCl₃) 1.40(9H, s), 1.55-1.63(2H, m), 1.80-1.92(2H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.64-3.79(3H, m), 4.80(2H, s), 7.90(2H, d), 8.75(2H, d).

[0349] 표 1에서 [1,2,4]옥사디아졸을 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방식으로, 적합한 아미드옥심 및 상응하는 산으로부터 합성하였다.

표 1a

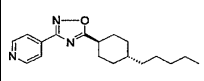
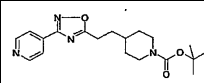
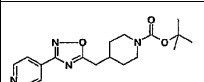
[0350]

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
2		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.52	331.3 [M+H] ⁺
3		3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.29	361.3 [M+H] ⁺
4		4-[5-(4-펜틸사이클로헥실메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.97	314.3 [M+H] ⁺
5		트랜스-2-클로로-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	5.19	334.3 [M+H] ⁺
6		트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]피리딘	3.77	314.3 [M+H] ⁺

표 1b

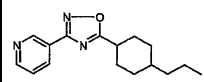
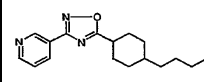
[0351]

7		4-(3-피리딘-4-일메틸[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.67	345.2 [M+H] ⁺
8		트랜스-3-[5-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]피리딘	3.92	314.3 [M+H] ⁺
9		4-[5-(4-부틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.69	286.2 [M+H] ⁺
10		4-[5-(4-n-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.42	272.3 [M+H] ⁺

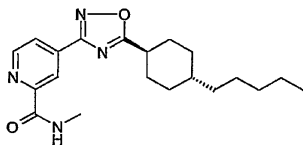
11		트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.87	300.3 [M+H] ⁺
12		4-[2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-에틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.84	359.2 [M+H] ⁺
13		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.67	345.2 [M+H] ⁺

[0352] 표 2의 화합물은 또한 실시예 1에 기재된 방법에 따라 제조되었다.

표 2

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
14		3-[5-(4-프로필사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.42	272.3 [M+H] ⁺
15		3-[5-(4-부틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘	4.76	286.3 [M+H] ⁺

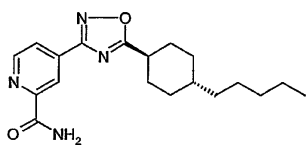
[0354] 실시예 16: 트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카복실산 메틸아미드



[0355]

[0356] N-메틸포름아미드(2ml) 중 트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(실시예 11, 100mg, 0.33mmol) 및 H₂SO₄(17.8 μl, 0.33mmol)의 교반 용액을 0°C로 냉각하였다. 고체 FeSO₄·7H₂O(23mg, 83 μmol)을 첨가한 다음, H₂O₂(수 중 27% 용액 63μl, 0.5mmol)를 첨가한 후, 혼합물을 2시간 동안 0°C에서 교반하였다. 1M 수성 시트르산나트륨 용액(1ml)을 첨가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂(2x5ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 물(2x5ml), 포화 수성 NaHCO₃(2x5ml) 및 염수(5ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(1H-EtOAc, 17:3 내지 7:3)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT= 4.86분, m/z (ES⁺) = 357.4 [M+H]⁺.

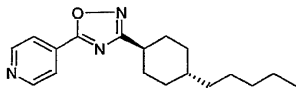
[0357] 실시예 17: 트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘-2-카복실산 아미드



[0358]

[0359] 포름아미드 중 트랜스-4-[5-(4-펜틸사이클로헥산)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(실시예 11) 및 H₂SO₄의 교반 용액을, 실시예 16에 기재된 것과 유사한 방식으로 FeSO₄·7H₂O 및 H₂O₂로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다: RT= 4.66분, m/z (ES⁺)= 343.4 [M+H]⁺.

[0360] 실시예 18: 트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘



[0361]

[0362] 무수 THF(3ml) 중 이소니코틴산(36.2mg, 290 μmol) 및 트리에틸아민(30mg, 290 μmol) 용액을 0°C로 냉각하고, 이소부틸클로로포름에이트(39mg, 280 μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 고체 트랜스-N-하이드록시-4-펜틸사이클로헥실아미딘(제조 7, 50mg, 235 μmol)을 일 부분 첨가하였다. 45분 후, 반응물을 EtOAc(12ml)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(3ml) 및 염수(6ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 톨루엔(5ml)에 용해시키고, 용액을 2시간 동안 약한 환류 하 가열하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 2:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.97분; m/z (ES⁺) = 300.3 [M+H]⁺.

[0363] 표 3의 [1,2,4]옥사디아졸은 실시예 18에 기재된 것과 유사한 방식으로 적합한 산과 트랜스-N-하이드록시-4-펜틸사이클로헥실아미딘(제조 7)을 반응시켜 합성되었다.

표 3a

[0364]

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
19		트랜스-2-클로로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.14	334.3 [M+H] ⁺
20		트랜스-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.11	300.3 [M+H] ⁺
21		트랜스-2-메틸-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.92	314.3 [M+H] ⁺
22		트랜스-2-클로로-6-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.39	348.3 [M+H] ⁺

표 3b

[0365]

23		트랜스-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴	4.91	366.4 [M+H+CH ₃ CN] ⁺
24		트랜스-2-클로로-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.99	334.3 [M+H] ⁺
25		트랜스-2-클로로-6-메틸-3-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.34	348.3 [M+H] ⁺
26		트랜스-2-메틸-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.80	314.3 [M+H] ⁺
27		트랜스-3-메틸-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.94	314.3 [M+H] ⁺
28		트랜스-2,6-디클로로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.37	368.3 [M+H] ⁺

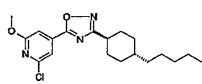
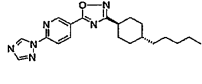
29		트랜스-2-클로로-6-메톡시-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.44	364.3 [M+H] ⁺
30		트랜스-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-2-[1,2,4]트리아졸-1-일피리딘	5.36	367.4 [M+H] ⁺

표 3c

[0366]

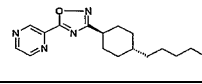
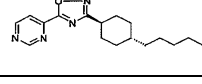
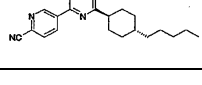
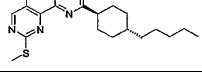
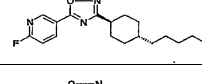
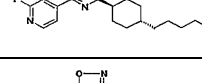
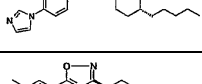
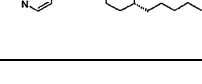
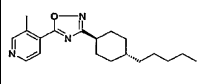
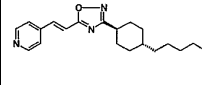
31		2-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.72	301.2 [M+H] ⁺
32		4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.86	301.2 [M+H] ⁺
33		트랜스-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴	5.16	325.2 [M+H] ⁺
34		트랜스-5-클로로-2-메틸설파닐-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.32	381.1 [M+H] ⁺
35		트랜스-2-플루오로-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.12	318.2 [M+H] ⁺
36		트랜스-2-플루오로-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.07	318.2 [M+H] ⁺
37		트랜스-2-이미다졸-1-일-5-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	4.49	366.2 [M+H] ⁺
38		트랜스-2-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.05	314.2 [M+H] ⁺

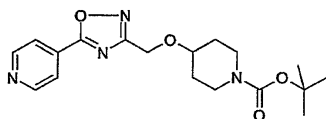
표 3d

[0367]

39		트랜스-3-메틸-4-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘	5.16	314.2 [M+H] ⁺
40		트랜스-4-{2-[3-(4-펜틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]비닐}피리딘	4.62	326.2 [M+H] ⁺

[0368]

실시예 41: 4-(5-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급 부틸 에스테르



[0369]

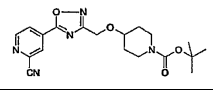
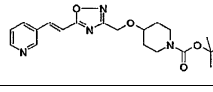
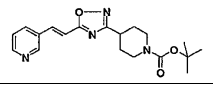
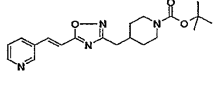
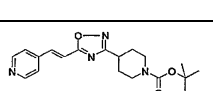
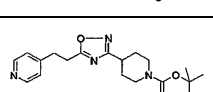
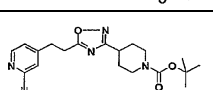
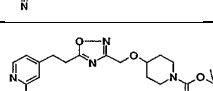
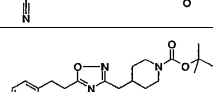
[0370]

무수 THF 중 이소니코틴산(31mg, 250 μmol) 및 트리에틸아민(51mg, 500 μmol)의 용액을 0°C로 냉각시키고, 이소부틸클로로포름에이트(34mg, 250 μmol)를 첨가하였다. 반응물을 0.5시간 동안 실온에서 교반하고, 고체 4-(N-하이드록시카바미도일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 15, 54.5mg, 200 μmol)를 일 부분 첨가하였다. 40분 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, EtOAc를 잔류물에 첨가하고, 혼합물을 작은 플러그(plug)의 실리카를 통해 통과시키면서, EtOAc로 용출시켰다. 증발시킨 후, 잔류물을 톨루엔(4ml)에 용해시키고, 15시간 동안 환류 가열하였다. 이어서, 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc

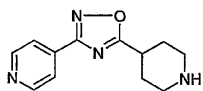
c)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.65분, $m/z(ES^+) = 361.2[M+H]^+$.

[0371] 표 4의 [1,2,4]옥사디아졸은 실시예 41에 기재된 것과 유사한 방식으로 적합한 산을 적합한 아미드옥심과 축합시켜 합성되었다.

표 4a

[0372]	실시예	화학식	화학명	RT(분)	$m/z(ES^+)$
	42		4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.82	386.1 [M+H] ⁺
	43		(E)-4-[5-(2-피리딘-3-일-비닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.49	387.2 [M+H] ⁺
	44		(E)-4-[5-(2-피리딘-3-일-비닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.52	357.2 [M+H] ⁺
	45		(E)-4-[5-(2-피리딘-3-일-비닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.62	271.2 [M-Boc+H] ⁺
	46		(E)-4-[5-(2-피리딘-4-일-비닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.26	357.2 [M+H] ⁺
	47		4-[5-(2-피리딘-4-일-에틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.76	359.1 [M+H] ⁺
	48		4-[5-[2-(2-시아노피리딘-4-일)에틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.70	384.2 [M+H] ⁺
	49		4-[5-[2-(2-시아노피리딘-4-일)에틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.74	414.2 [M+H] ⁺
	50		4-[5-[2-(2-시아노피리딘-4-일)에틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.76	398.2 [M+H] ⁺

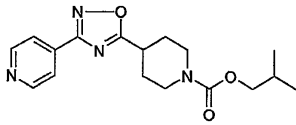
[0373] 실시예 51: 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일) 피리딘



[0374]

[0375] 트리플루오로아세트산(20ml)을 CH₂Cl₂(35ml) 중 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 2, 1.64g, 4.96mmol) 교반 용액에 첨가하였다. 실온에서 2.5시간 후, 용매를 감압 하 증발시켰다. 잔류 고체를 EtOAc(150ml)에 현탁시키고, 포화 수성 Na₂CO₃(20ml)으로 세척하였다. 수상을 분리하고 EtOAc(3x30ml)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조(MgSO₄)하고 감압 하 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.48분, $m/z(ES^+) = 231.2[M+H]^+$.

[0376] 실시예 52: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 이소부틸 에스테르



[0377]

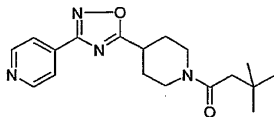
[0378] CH_2Cl_2 (4ml) 중 피리딘($18\mu\text{l}$, 0.22mmol) 및 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘(실시예 51, 50mg, 0.22mmol)의 용액을 이소부틸클로로포름에이트(54mg, 0.43mmol)로 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (1ml)로 켄칭시켰다. 유기 상을 분리하고, 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1 내지 0:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.42분, $m/z(\text{ES}^+) = 331.2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

[0379] 표 4의 [1,2,4]옥사디아졸은 실시예 52에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성되었다.

표 4b

실시예	화학식	화학명	RT(분)	$m/z(\text{ES}^+)$
53		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르	2.77	333.2 [M+H] ⁺
54		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르	3.19	303.2 [M+H] ⁺

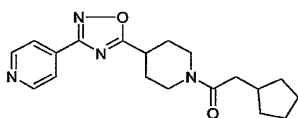
[0381] 실시예 55: 3,3-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온



[0382]

[0383] CH_2Cl_2 (4ml) 중 피리딘($18\mu\text{l}$, 0.22mmol) 및 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘(실시예 51, 50mg, 0.22mmol) 용액을 3,3-디메틸부타노일 클로라이드(58mg, 0.43mmol)로 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 NaHCO_3 (1ml)로 켄칭시켰다. 유기 상을 분리하고, 증발시킨 후, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1 내지 0:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.11 분, $m/z(\text{ES}^+) = 329.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

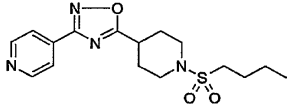
[0384] 실시예 56: 2-사이클로펜틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일) 피페리딘-1-일]에탄온



[0385]

[0386] 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(실시예 51)을 실시예 55에 기재된 것과 유사한 방식으로 사이클로펜틸아세틸 클로라이드와 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.44 분, $m/z(\text{ES}^+) = 341.3[\text{M}+\text{H}]^+$.

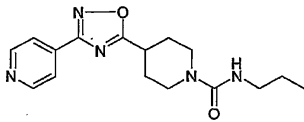
[0387] 실시예 57: 4-(5-[1-(부탄-1-설폰닐)피페리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘



[0388]

[0389] CH_2Cl_2 (4ml) 중 피리딘($18\mu\text{l}$, 0.22mmol) 및 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘(실시예 51, 50mg, 0.22mmol)의 용액을 부탄-1-설폰닐 클로라이드($56\mu\text{l}$, 0.43mmol)로 처리하였다. 반응물을 18시간 동안 실온에서 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (1ml)로 켄칭시켰다. 유기상을 분리하고, 건조(MgSO_4) 및 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc (5ml)에 용해시키고, 2M HCl (10ml)로 추출하였다. 이어서, 2M NaOH 를 사용하여 수상을 pH = 8로 염기성화하고, CH_2Cl_2 (2x10ml)로 추출하였다. 합한 유기 상을 건조(MgSO_4)하고 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.29분, m/z (ES^+) = 351.2[M+H]⁺.

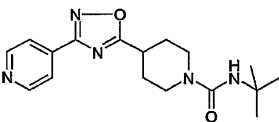
[0390] 실시예 58: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 프로필아미드



[0391]

[0392] 1-프로필이소시아네이트($13\mu\text{l}$, 137 μmol)을 CH_2Cl_2 (0.7ml) 중 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘(실시예 51, 15.8mg, 69 μmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.72분 ; m/z (ES^+) = 316.3 [M+H]⁺.

[0393] 실시예 59: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸아미드



[0394]

[0395] 3급-부틸이소시아네이트를 실시예 58에 기재된 것과 유사한 방식으로 4-(5-피페리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)피리딘(실시예 51)과 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.04분 ; m/z (ES^+) = 330.3 [M+H]⁺.

[0396] 표 5의 카바메이트 에스테르는 실시예 52에 기재된 것과 유사한 방식으로 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17)을 적합한 클로로포름에이트와 반응시켜 제조되었다.

표 5a

[0397]

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z (ES^+)
60		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 사이클로펜틸 에스테르	3.51	373.4 [M+H] ⁺
61		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 벤질 에스테르	3.64	395.3 [M+H] ⁺
62		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 이소부틸 에스테르	3.49	361.3 [M+H] ⁺

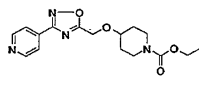
63		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르	3.03	333.3 [M+H] ⁺
----	---	--	------	-----------------------------

표 5b

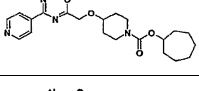
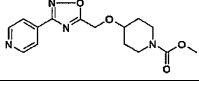
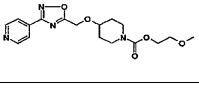
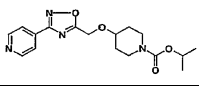
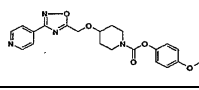
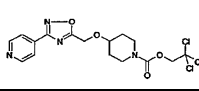
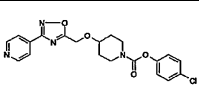
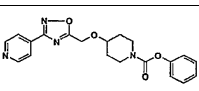
64		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 사이클로헥실 에스테르	3.92	401.1 [M+H] ⁺
65		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 메틸 에스테르	2.86	319.3 [M+H] ⁺
66		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-메톡시에틸 에스테르	2.95	363.2 [M+H] ⁺
67		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 이소프로필 에스테르	3.34	347.2 [M+H] ⁺
68		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-메톡시페닐 에스테르	3.74	411.1 [M+H] ⁺
69		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르	3.81	434.8 [M+H] ⁺
70		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 4-클로로페닐 에스테르	3.79	415.1 [M+H] ⁺
71		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 페닐 에스테르	3.54	381.1 [M+H] ⁺

표 5c

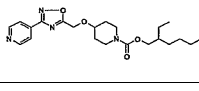
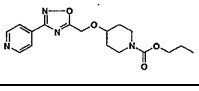
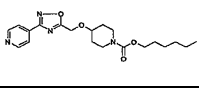
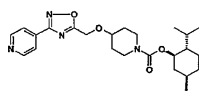
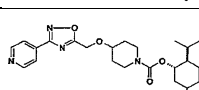
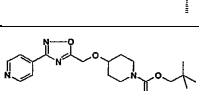
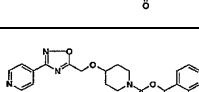
72		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2-에틸헥실 에스테르	4.27	417.2 [M+H] ⁺
73		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 프로필 에스테르	3.40	347.1 [M+H] ⁺
74		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 헥실 에스테르	3.95	389.1 [M+H] ⁺
75		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 (1R,2S,5R)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 에스테르	4.44	443.2 [M+H] ⁺
76		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 (1S,2R,5S)-2-이소프로필-5-메틸사이클로헥실 에스테르	4.39	443.2 [M+H] ⁺
77		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 2,2-디메틸프로필 에스테르	3.92	375.1 [M+H] ⁺
78		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 나프탈렌-1-일 에스테르	3.90	431.1 [M+H] ⁺

표 5d

[0400]

79		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 2-메톡시페닐 에스테르	3.67	411.1 [M+H] ⁺
80		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 3-트리플루오로메틸페닐 에스테르	3.87	449.0 [M+H] ⁺
81		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 프로프-2-이닐 에스테르	3.36	343.1 [M+H] ⁺
82		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 부트-2-이닐 에스테르	3.40	357.2 [M+H] ⁺
83		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 펜틸 에스테르	3.90	375.2 [M+H] ⁺
84		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 p-톨릴 에스테르	3.72	395.2 [M+H] ⁺
85		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 2-클로로페닐 에스테르	3.72	415.1 [M+H] ⁺
86		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 나프탈렌-2-일 에스테르	3.97	431.1 [M+H] ⁺

표 5e

[0401]

87		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 부틸 에스테르	3.86	361.1 [M+H] ⁺
88		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 4-메톡시카보닐-페닐 에스테르	4.64	438.9 [M+H] ⁺
89		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 4-플루오로페닐 에스테르	4.66	398.9 [M+H] ⁺

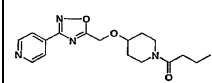
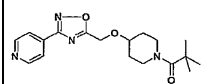
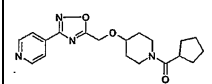
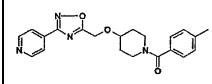
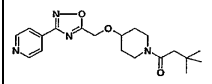
[0402]

4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17)을 실시예 55에 기재된 것과 유사한 방식으로 적합한 산 클로라이드와 반응시켜 표 6의 아마이드를 수득하였다.

표 6

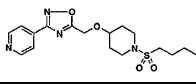
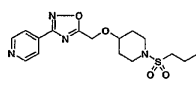
[0403]

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
90		3-메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]-부탄-1-온	3.04	345.2 [M+H] ⁺
91		페닐-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]메탄논	3.29	365.2 [M+H] ⁺

92		1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온	2.90	331.2 [M+H] ⁺
93		2,2-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]프로판-1-온	3.09	345.2 [M+H] ⁺
94		사이클로헥실-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]메타논	3.39	357.2 [M+H] ⁺
95		[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]-p-톨릴메타논	3.37	379.2 [M+H] ⁺
96		3,3-디메틸-1-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-일]부탄-1-온	3.29	359.1 [M+H] ⁺

[0404] 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17)을 실시예 57에 기재된 것과 유사한 방식으로 적합한 설폰닐 클로라이드와 반응시켜, 표 7의 설폰아미드를 수득하였다.

표 7

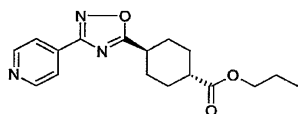
[0405]	97		4-{5-[1-(부탄-1-설폰닐)피페리딘-4-일옥시메틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피리딘	3.34	381.2 [M+H] ⁺
	98		4-{5-[1-(프로판-1-설폰닐)피페리딘-4-일옥시메틸]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피리딘	3.12	367.1 [M+H] ⁺

[0406] 표 8의 화합물은 실시예 58에 기재된 것과 유사한 방식으로 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17)을 적합한 이소시아네이트와 반응시켜 합성되었다.

표 8

[0407]	실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
	99		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸아미드	2.95	360.4 [M+H] ⁺
	100		4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)피페리딘-1-카복실산 o-톨릴아미드	3.44	394.4 [M+H] ⁺

[0408] 실시예 101: 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 프로필 에스테르



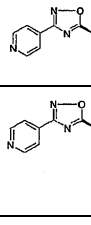
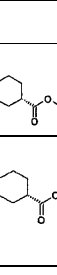
[0409]

[0410] 티오닐 클로라이드(11.5 μ l, 0.1mmol)를 1-프로판올(2ml) 중 트랜스-4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산(제조 4, 22mg, 0.08mmol) 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류 가열하고, 냉각하고, 용매를 진공 내 제거하였다. 잔류물을 EtOAc(10ml)에 용해시키고, 포화 수성 NaHCO₃(3ml) 및 염수(5ml)로 세척한 다음, 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.67분,

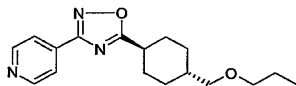
$$m/z (ES^+) = 316.3 [M+H]^+$$

[0411] 표 9의 에스테르를 실시예 101에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 9

[0412]	실시예	화합식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
	102		트랜스-4-(3-(피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 부틸 에스테르	3.92	330.3 [M+H] ⁺
	103		트랜스-4-(3-(피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥산카복실산 이소부틸 에스테르	3.94	330.3 [M+H] ⁺

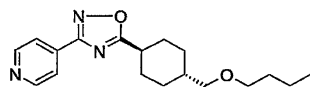
[0413] 실시예 104: 트랜스-4-[5-(4-프로폭시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘



[0414]

[0415] THF(2.5ml) 중 트랜스-4-(3-(피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥실)메탄올(제조 6, 50mg, 0.19mmol) 용액을 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액 27mg, 0.68mmol)과 함께 1시간 동안 교반한 다음, 1-브로모프로판(70μl, 0.77mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(7mg, 19μmol)를 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 실온에서 교반하고, 용매를 제거한 후, 잔류물을 CH₂Cl₂(10ml)에 용해시켰다. 물 (3ml)로 세척한 후, 유기 상을 건조(MgSO₄)하고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 7:3)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.92분, m/z (ES⁺) = 302.3 [M+H]⁺.

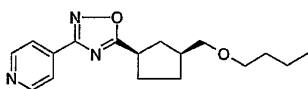
[0416] 실시예 105: 트랜스-4-[5-(4-부톡시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘



[0417]

[0418] THF 중 4-(3-(피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥실)메탄올(제조 6) 용액을, 실시예 104에 기재된 바와 같이, 수소화나트륨, 1-브로모부탄 및 테트라부틸암모늄 요오다이드로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.16분, m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺.

[0419] 실시예 106: 시스-4-[5-(3-부톡시메틸사이클로펜틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘

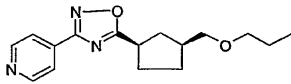


[0420]

[0421] 무수 THF(2ml) 중 시스-[3-(3-(피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸)메탄올(제조 5, 40mg, 0.16mmol) 용액을 수소화나트륨(오일 중 60% 분산액 23mg, 0.57mmol) 및 테트라부틸암모늄 요오다이드(6mg, 16μmol)로 처리하였다. 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반한 후, 1-브로모부탄(59μl, 0.65mmol)을 도입하고 72시간 동안 계속해서 교반하였다. 용매를 진공 내 제거하고, 잔류물을 CH₂Cl₂(20ml)에 용해시키고, 물 (2x5ml)로 세척하였다. 유기 상을 건조(MgSO₄)하고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 7:3)하여

표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.99분, m/z (ES⁺) = 302.3[M+H]⁺.

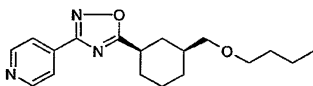
[0422] 실시예 107: 시스-4-[5-(3-프로폭시메틸사이클로펜틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘



[0423]

[0424] 시스-[3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로펜틸]메탄올(제조 5)을, 실시예 106에 기재된 것과 유사한 공정을 사용하여 테트라부틸암모늄 요오다이드의 존재 하에 1-브로모프로판과 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.69분, m/z (ES⁺) = 288.3 [M+H]⁺.

[0425] 실시예 108: 시스-4-[5-(3-부톡시메틸사이클로헥실)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘

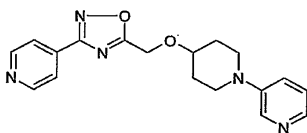


[0426]

[0427] 시스-메틸-3-하이드록시메틸사이클로헥산-1-카복실레이트를 제조 5에 기재된 반응 조건을 사용하여 N-하이드록시-이소니코틴아미딘과 반응시켜 시스-[3-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)사이클로헥실]메탄올을 수득하였다: RT = 2.70분, m/z (ES⁺) = 246.1 [M+H]⁺. 이어서, 이를 실시예 106에 기재된 유사한 조건 하에 1-브로모부탄으로 알킬화시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.11분, m/z (ES⁺) = 316.3 [M+H]⁺.

[0428]

[0429] 실시예 109: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,3']바이피리딘



[0430]

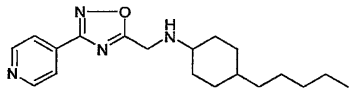
[0431] 나트륨 3급-부톡시드(86mg, 900 μmol)를 톨루엔(3ml) 중 3-클로로피리딘(23mg, 200 μmol), 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17, 65mg, 250 μmol), Pd₂dba₃(4mg, 4 μmol) 및 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파바이사이클로[3.3.3]운데칸(6mg, 16 μmol) 용액에 첨가하고, 생성된 혼합물은 48시간 동안 80°C로 가열하였다. 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과시킨 후, 용매를 제거하고 잔류물을 HPLC로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.64분; m/z (ES⁺) = 338.0[M+H]⁺.

[0432] 표 10의 화합물을 실시예 109에 기재된 것과 유사한 방식으로 제조하였다.

표 10

[0433]	실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
	110		2-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]피라진	3.24	339.0 [M+H] ⁺
	111		2-[4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]피리미딘	3.19	339.0 [M+H] ⁺

[0434] 실시예 112: (4-펜틸사이클로헥실)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민



[0435]

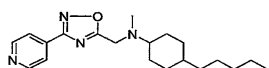
[0436] CH₂Cl₂(4ml) 중 C-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)메틸아민(제조 9, 50mg, 284mmol), 4-펜틸사이클로헥사논(64ml, 340mmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로하이드리드(96mg, 450mmol)의 용액을 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 반응물을 2M 수성 수산화나트륨(2ml) 첨가로 퀀칭시키고, 혼합물을 EtOAc(25ml)로 희석시켰다. 유기 상을 분리하고 염수(5ml)로 세척한 후, 건조(MgSO₄)시켰다. 용매를 제거하고 잔류물은 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.12분; m/z (ES⁺) = 329.3 [M+H]⁺.

[0437] 표 11의 아민을 실시예 112에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 11

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
113		(4-펜틸사이클로헥실-메틸)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민	3.19	343.2 [M+H] ⁺
114		4-[(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.42	360.2 [M+H] ⁺
115		4-[(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.65	374.2 [M+H] ⁺
116		4-[[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]아미노]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.59	385.1 [M+H] ⁺

[0439] 실시예 117: 메틸-(4-펜틸사이클로헥실)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민



[0440]

[0441] 실온에서 디클로로에탄(1.3ml) 중 (4-펜틸사이클로헥실)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민(실시예 112, 30.9mg, 94 μmol) 용액을 포름알데하이드(37% 수용액 8.4ml, 103 μmol) 및 나트륨 트리야세톡시보로하이드리드(28mg, 132 μmol)로 처리하였다. 48시간 동안 교반한 후, 용매를 제거하고, 2M 수성 수산화나트륨(1ml)을 첨가하였다. 혼합물을 EtOAc(25ml)로 추출하고, 이를 건조(MgSO₄)하고, 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(IH-EtOAc 7:3), 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.37분; m/z (ES⁺) = 343.2 [M+H]⁺.

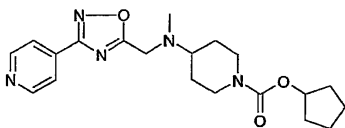
[0442] 표 12의 아민을 실시예 117에 기재된 것과 유사한 방식으로 합성하였다.

표 12

실시예	화학식	화학명	RT(분)	m/z(ES ⁺)
118		메틸-(4-펜틸사이클로헥실메틸)-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민	4.05	357.2 [M+H] ⁺
119		4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.82	374.2 [M+H] ⁺

120		4-[에틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.01	388.2 [M+H] ⁺
121		4-[프로필-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.39	402.2 [M+H] ⁺
122		4-[사이클로프로필메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.17	414.1 [M+H] ⁺
123		4-[부틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.45	416.1 [M+H] ⁺
124		4-[[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.12	388.2 [M+H] ⁺
125		4-[[에틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	3.22	402.2 [M+H] ⁺
126		4-[[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메틸]에틸아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르	2.77	413.2 [M+H] ⁺

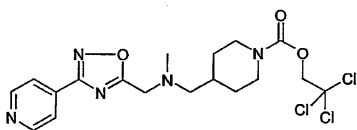
[0444] 실시예 127: 4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노] 피페리딘-1-카복실산 사이클로펜틸 에스테르



[0445]

[0446] 4-[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 119)의 3급-부톡시카보닐 그룹을 실시예 51에 기재된 공정을 사용하여 제거하여, 메틸피페리딘-4-일-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민을 수득하였다: RT= 0.65분; m/z (ES⁺) = 274.0[M+H]⁺. 실시예 52에 기재된 공정을 사용하여, 메틸피페리딘-4-일-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민을 사이클로펜틸클로로포름에이트를 사용해 유도체화하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.02분 ; m/z (ES⁺) = 386.0 [M+H]⁺.

[0447] 실시예 128: 4-[[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]피페리딘-1-카복실산 2,2,2-트리클로로에틸 에스테르



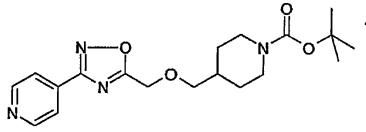
[0448]

[0449] 4-[[메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아미노]메틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 124)의 3급-부톡시카보닐 그룹을 실시예 51에 기재된 공정을 사용하여 제거하여, 메틸피페리딘-4-일메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민을 수득하였다: RT = 0.75분 ; m/z (ES⁺) = 288.0 [M+H]⁺.

[0450] 메틸피페리딘-4-일메틸-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)아민을, 실시예 52에 기재된 공정을 사용하여, 2,2,2-트리클로로에틸클로로포름에이트로 유도체화하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.51분 ; m/z

(ES⁺) = 461.9 [M+H]⁺.

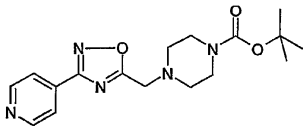
[0451] 실시예 129: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0452]

[0453] 수소화나트륨(19.5mg, 0.49mmol)을 무수 THF(3ml) 중 (3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)메탄올(제조 11, 86mg, 0.49mmol) 용액에 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반한 후, 15-크라운-5(97 μ l, 0.49mmol)을 첨가한 다음, 4-메탄설포닐옥시메틸피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(143mg, 0.487mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 100 $^{\circ}$ C에서 마이크로웨이브 오븐(750W) 내 가열하고, 냉각 후 용매를 증발시켰다. CH₂Cl₂(100ml)를 사용하여 잔류물을 꺼내고, 물(10ml)로 세척한 후, 건조(MgSO₄)하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.67분; m/z (ES⁺) = 375.2 [M+H]⁺.

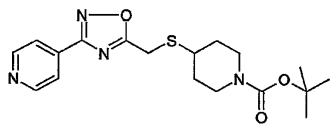
[0454] 실시예 130: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸)피페라진-1-카복실산 3급 부틸 에스테르



[0455]

[0456] 메탄설포산 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸 에스테르(제조 12, 56mg, 0.22mmol) 및 탄산칼륨(30mg, 0.22mmol)을 아세토니트릴(4ml) 중 피페라진-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(37mg, 0.2mmol) 용액에 첨가하였다. 교반된 혼합물을 18시간 동안 환류 하 가열하고, 용매를 제거한 후, 잔류물을 EtOAc-물(90:10, 50ml)에 용해시켰다. 유기상을 분리하고, 염수로 세척하고, 건조(MgSO₄)한 후, 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고, 이를 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여(IH-EtOAc, 4:1), 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.26분; m/z (ES⁺) = 346.1 [M+H]⁺.

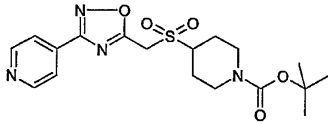
[0457] 실시예 131: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸설파닐)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0458]

[0459] t-BuOK (92mg, 823 μ mol) 및 메탄설포산 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메틸 에스테르(제조 12, 150mg, 588 μ mol)를 무수 THF(10ml) 중 4-머캅토피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(191mg, 881 μ mol)의 교반 용액에 첨가하였다. 100분 후, 반응 혼합물을 Et₂O로 희석하고, NaHCO₃ 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 건조(MgSO₄), 여과, 및 농축한 후, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(IH-EtOAc, 3:2)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.77분 ; m/z (ES⁺) = 377.2[M+H]⁺.

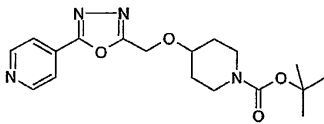
[0460] 실시예 132: 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메탄설폰일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0461]

[0462] mCPBA(순도 65% 111mg, 418 μ mol)를 CH_2Cl_2 (7ml) 중 4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메탄설폰일)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 131, 105mg, 279 μ mol)의 교반 용액에 첨가하였다. 110분 후, 반응물을 포화 수성 Na_2CO_3 로 켄칭시켰다. 유기 층을 염수로 세척하고, 건조(MgSO_4), 여과 및 농축시켰다. 컬럼 크로마토그래피로 정제(4:1 EtOAc-1H)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.40분; m/z (ES^+) = 353.1 [$\text{M}-\text{t-Bu}+2\text{H}$] $^+$.

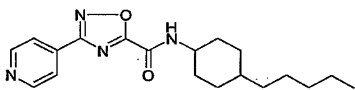
[0463] 실시예 133: 4-(5-피리딘-4-일-[1,3,4]옥사디아졸-2-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0464]

[0465] 트리에틸아민(149 μ l, 1.06mmol)을 CH_2Cl_2 (10ml) 중 4-(2-옥소-2-[N'-(피리딘-4-카보닐)하이드라지노]에톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 16, 200mg, 0.53mmol) 및 2-클로로-1,3-디메틸-2-이미다졸리늄 헥사플루오로포스페이트(147mg, 0.53mmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 실온에서 18시간 후, 용매를 소 용량으로 감소시키고, 당해 혼합물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.42분; m/z (ES^+) = 361.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

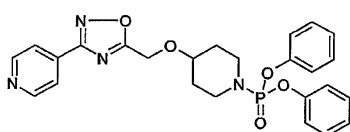
[0466] 실시예 134: 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-카복실산 (4-펜틸사이클로헥실)아미드



[0467]

[0468] 무수 툴루엔 (2ml) 중 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-카복실산 에틸 에스테르(50.5mg, 0.23mmol) 및 4-펜틸사이클로헥실아민(39mg, 0.23mmol) 용액을 트리메틸알루미늄(헥산 중 2M 용액 345 μ l, 0.69mmol)으로 처리하였다. 실온에서 18시간 교반한 후, 포화 수성 NaHCO_3 (2ml)를 첨가하고, 혼합물을 CH_2Cl_2 (25ml)로 희석하였다. 유기 상을 분리하고, 염수(5ml)로 세척하고 건조(MgSO_4)하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.14분; m/z (ES^+) = 343.2 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

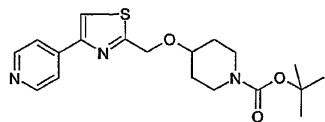
[0469] 실시예 135: [4-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일메톡시)피페리딘-1-일]포스폰산 디페닐 에스테르



[0470]

[0471] CH_2Cl_2 (4ml) 중 피리딘(31 μ l, 0.38mmol) 및 4-[5-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피리딘(제조 17, 49mg, 0.19mmol) 용액을 포스포로클로리드산 디페닐 에스테르(103mg, 0.38mmol)로 처리하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반한 다음, 포화 수성 NaHCO_3 (1ml)로 켄칭시켰다. 유기 상을 분리하고, 증발시킨 후, 잔류물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.79분, m/z (ES^+) = 493.1 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

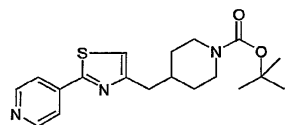
[0472] 실시예 136: 4-(4-피리딘-4-일-티아졸-2-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0473]

[0474] 메탄올(2ml) 중 2-브로모-1-피리딘-4-일-에탄논 하이드로브로마이드(35mg, 124 μmol) 및 4-티오카바모일메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 (제조 18, 34mg, 124 μmol) 용액을 1.5 시간 동안 60°C로 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(60ml)로 희석하고, 포화 수성 NaHCO₃(15ml) 및 염수(15ml)로 세척하고, 다음으로 건조(MgSO₄)하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.95분, m/z (ES⁺) = 376.1[M+H]⁺.

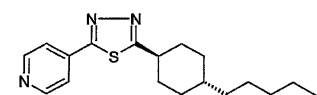
[0475] 실시예 137: 4-(2-피리딘-4-일-티아졸-4-일메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0476]

[0477] 4-(3-브로모-2-옥소프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 실시예 136에 기재된 것과 유사한 방식으로 티오이소니코틴아미드로 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT= 3.39분, m/z (ES⁺) = 360.1 [M+H]⁺.

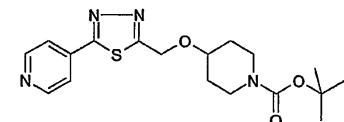
[0478] 실시예 138: 트랜스-4-[5-(4-펜틸-사이클로헥실)-[1,3,4]티아디아졸-2-일] 피리딘



[0479]

[0480] 톨루엔(2ml) 중 4-펜틸-사이클로헥산카복실산 N'-(피리딘-4-카보닐)하이드라지드(제조 19, 50mg, 0.158mmol) 및 라웨슨 시약(127mg, 0.32mmol)의 용액을 18시간 동안 환류 가열하였다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(1H-EtOAc, 4:1 다음으로 EtOAc)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 5.02분 ; m/z (ES⁺) = 316.0 [M+H]⁺.

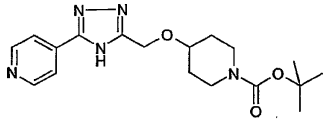
[0481] 실시예 139: 4-(5-피리딘-4-일-[1,3,4]티아디아졸-2-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0482]

[0483] 4-(2-옥소-2-[N'-(피리딘-4-카보닐)하이드라지드]에톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 16)를 실시예 138에 기재된 것과 유사한 방식으로 라웨슨 시약으로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.47분, m/z (ES⁺) = 377.1[M+H]⁺.

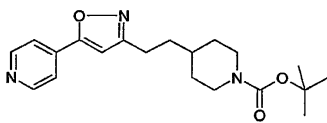
[0484] 실시예 140: 4-(5-피리딘-4-일-4H-[1,2,4]트리아졸-3-일메톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0485]

[0486] 톨루엔 중 4-카복시메톡시피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 1, 255mg, 0.952mmol) 및 트리에틸아민(138 μ l, 0.982mmol) 용액을 0 $^{\circ}$ C로 냉각시키고, 이소부틸클로로포름에이트(127 μ l, 0.982mmol)를 첨가하였다. 실온에서 45분 동안 교반한 후, 4-피리딘카복사이미드산 하이드라지드(100mg, 0.82mmol) 및 3 \AA 분말화된 분자체(0.82g)를 첨가하고, 반응물을 18시간 동안 환류 가열하였다. 냉각 후, 혼합물을 셀라이트로 여과시키고, 여액을 증발시키고, 잔류물을 EtOAc (50ml)에 용해시켰다. 포화 수성 Na₂CO₃(10ml) 및 염수(10ml)로 세척한 후, 용매를 제거하고, 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(EtOAc, 다음으로 EtOAc 중 5% MeOH)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.81분 ; m/z (ES⁺) = 360.1[M+H]⁺.

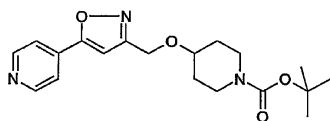
[0487] 실시예 141: 4-[2-(5-피리딘-4-일-이속사졸-3-일)에틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0488]

[0489] HONH₂-HCl(29mg, 418 μ mol) 및 Na₂CO₃(29mg, 277 μ mol)를 EtOH(0.75ml) 및 H₂O(0.45ml) 중 4-(3,5-디옥소-5-피리딘-4-일펜틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 22, 98mg, 271 μ mol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 70 $^{\circ}$ C(수조)로 가열한 다음, 용매를 감압 하 제거하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.57분, m/z (ES⁺) = 358.3 [M+H]⁺.

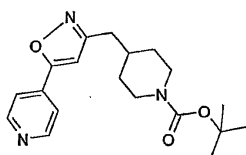
[0490] 실시예 142: 4-(5-피리딘-4-일-이속사졸-3-일메톡시) 피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0491]

[0492] 실시예 141에 기술된 바와 같이, HONH₂와 4-(2,4-디옥소-4-피리딘-4-일부톡시)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 23)를 축합시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.34분 ; m/z (ES⁺) = 360.3[M+H]⁺.

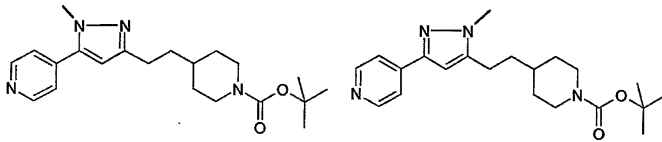
[0493] 실시예 143: 4-(5-피리딘-4-일-이속사졸-3-일메틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0494]

[0495] 실시예 141에 기술된 바와 같이, HONH₂와 4-(2,4-디옥소-4-피리딘-4-일부틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 24)를 축합시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.47분 ; m/z (ES⁺) = 344.3[M+H]⁺.

[0496] 실시예 144 및 145: 4-[2-(1-메틸-5-피리딘-4-일-1H-피라졸-3-일)에틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르 및 4-[2-(2-메틸-5-피리딘-4-일-2H-피라졸-3-일)에틸]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



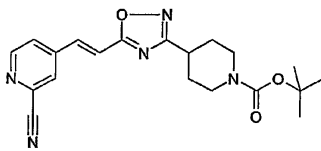
[0497]

[0498]

MeNHNH₂(16mg, 348 μmol)를 EtOH(1ml) 중 4-(3,5-디옥소-5-피리딘-4-일-펜틸)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(제조 22, 96mg, 268 μmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 환류 가열한 다음, 용매를 감압 하 제거하였다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여 실시예 144를 수득하였다: RT = 3.22분 ; m/z (ES⁺) = 371.3 [M+H]⁺; 및 실시예 145: RT = 2.99분 ; m/z (ES⁺) = 371.3 [M+H]⁺.

[0499]

실시예 146: (E)-4-{5-[2-(2-시아노피리딘-4-일)비닐]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0500]

[0501]

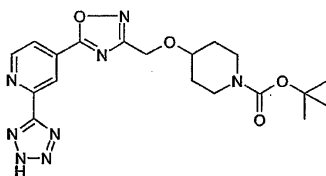
CHCl₃(0.5ml) 중 mCPBA (순도 77% 9.4mg, 42 μmol) 용액을 0°C에서 CHCl₃(1ml) 중 (E)-4-[5-(2-피리딘-4-일비닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 46, 15mg, 42 μmol)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 20°C에서 교반하고, 추가의 mCPBA(순도 77% 2.5mg, 11 μmol)로 처리하였다. 2시간 후, 반응물을 농축시킨 다음, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(EtOAc, 다음으로 THF)로 정제하여, (E)-4-{5-[2-(1-옥시피리딘-4-일)비닐]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르를 수득하였다: m/z (ES⁺) = 373.3 [M+H]⁺.

[0502]

당해 N-옥사이드(13mg, 35 μmol)를 TMS-CN (14 μl, 130 μmol), NEt₃(10 μl, 70 μmol), CH₂Cl₂(250 μl) 및 Me₂NCOCI(3 μl)로 처리하였다. 18시간 후, 용매를 증발시키고, 컬럼 크로마토그래피(IH-EtOAc, 1:1)로 잔류물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.99분 ; m/z (ES⁺) = 382.3 [M+H]⁺.

[0503]

실시예 147: 4-{5-[2-(2H-테트라졸-5-일)피리딘-4-일]-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시}-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르



[0504]

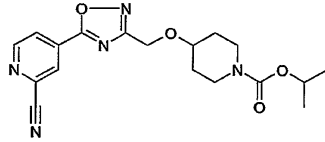
[0505]

90°C로 가열된 DMF(3ml) 중 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸 에스테르(실시예 42, 52mg, 0.14mmol)의 교반 용액에 DMF(2ml) 중 현탁액으로서 나트륨 아지드(9mg, 0.15mmol)를 첨가하였다. 3시간 후, 나트륨 아지드(18mg, 0.29mmol)를 일 부분 첨가하고, 반응 혼합물을 추가 16시간 동안 90°C에서 교반하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 모든 용매를 진공 내 제거하였다. 잔류물을 EtOAc에 현탁시킨 다음, 신터(sinter)를 통해 여과하면서, EtOAc로 세척하였다. 고체를 AcOH (5 적)를 포함하는 EtOAc(20ml) 및 물(10ml) 사이에 분배시켰다. 층을 분리한 다음, 수층을 EtOAc(3x20ml)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수(20ml)로 세척하고, 건조(MgSO₄), 여과한 후, 진공 내 농축하여, 더 이상의 정제가 필요없는 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.44분 ; m/z (ES⁺) = 429.1[M+H]⁺.

[0506]

실시예 148: 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 이소프로필 에

스테르



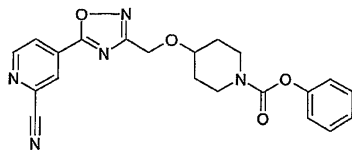
[0507]

[0508]

DCM(10ml) 중 4-[3-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴(제조 25, 300mg, 1.1mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(0.3ml, 2.1mmol)을 첨가하였다. 생성된 용액을 DCM(30ml) 중 이소프로필클로로포름에이트(PhMe 중 1M 용액 2.1ml, 2.1mmol)의 교반 용액으로 옮기고, 실온에서 계속해서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(30ml)로 희석한 다음, 물(50ml), 포화 수성의 탄산나트륨(50ml) 및 염수(50ml)로 차례로 세척하였다. 유기물을 건조(MgSO₄)한 다음, 실리카겔에 흡착시켰다. 크로마토그래피(EtOAc-IH, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.44분, m/z (ES⁺) = 372.04 [M+H]⁺.

[0509]

실시예 149: 4-[5-(2-시아노피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일메톡시]피페리딘-1-카복실산 페닐 에스테르



[0510]

[0511]

DCM(30ml) 중 4-[3-(피페리딘-4-일옥시메틸)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]피리딘-2-카보니트릴(제조 25, 700mg, 2.5mmol)의 교반 용액에 트리에틸아민(0.7ml, 4.9mmol)을 첨가하였다. 생성 용액을 DCM(30ml) 중 페닐클로로포름에이트(0.62ml, 4.9mmol)의 교반 용액으로 이동시키고, 계속해서 실온에서 30분 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc(250ml)로 희석한 다음, 물(100ml), 포화 수성의 탄산나트륨(100ml) 및 염수(100ml)로 차례로 세척하였다. 유기물을 건조(MgSO₄)한 후, 실리카겔에 흡착시켰다. 크로마토그래피(EtOAc-IH, 1:1 내지 3:2)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.63분, m/z (ES⁺) = 406.01 [M+H]⁺.

[0512]

본 발명의 화합물의 생물학적 활성을 다음 검정 시스템으로 시험할 수 있다:

[0513]

효모 레포터 검정

[0514]

효모 세포계 레포터 검정이 문헌[참조: Miret J. J. et al, 2002, J. Biol. Chem., 277:6881-6887; Campbell R. M. et al, 1999, Bioorg. Med. Chem. Lett., 9:2413-2418; King K. et al, 1990, Science, 250: 121-123]; WO99/14344; WO 00/12704; 및 US 6,100,042]에 이미 기술되어 있다. 간략히, 효모 세포를 내인성 효모 G-알파(GPA1)를 제거시키고, 다중 기술을 사용하여 구성된 G-단백질 키메라로 대체되도록 설계하였다. 부가적으로, 내인성 효모 알파-세포 GPCR, Ste3을 제거하여 선택된 포유류의 GPCR이 균질하게 발현되게 하였다. 효모에서, 형질 도입 경로를 신호화하는 페로몬 성분은 진핵 세포(예를 들어 미토겐-활성화된 단백질 키나제 경로)에서 보존되며, Fus1 발현을 유도한다. Fus1 프로모터(Fus1p)의 조절하에 β-갈락토시다제(LacZ)로 대체함으로써, 시스템은 수용체 활성이 효소적 관독에 이르도록 발전해 왔다.

[0515]

효모 세포는 문헌[참조: Agatep, R. et al, 1998, transformation of Saccharomyces cerevisiae by the lithium acetate/single-stranded carrier DNA/polyethylene glycol(LiAc/ss-DNA/PEG) protocol. Technical Tips Online, Trends Journals, Elsevier]에 기술된 리튬 아세테이트법을 변형시켜 형질 변환된다. 간략히, 효모 세포를 효모 트립톤 플레이트(YT)에서 밤새 성장시켰다. 담체 단일가닥 DNA(10μg), 2개의 Fus1p-LacZ 레포터 플라스미드(하나는 URA 선택 마커이고 하나는 TRP) 각 2μg, 효모 발현 벡터(복제 기원 2μg)에서의 2μg GPR116(사람 또는 마우스 수용체) 및 리튬 아세테이트/폴리에틸렌 글리콜/TE 완충액을 에펜도르프 튜브 내 피펫팅하였다. 수용체/수용체 비함유 대조군을 함유하는 효모 발현 플라스미드는 LEU 마커를 가진다. 효모 세포를 당해 혼합물에 접종시키고, 반응을 60분 동안 30°C에서 진행시켰다. 다음으로, 효모 세포를 15분 동안 42°C에서 열 충격을 가하였다. 이어서, 세포를 세척하고, 선택 플레이트 상에 도포하였다. 선택 플레이트는

합성 정의된 효모 매질 마이너스 LEU, URA 및 TRP(SD-LUT)이다. 다음으로, 2-3일 동안 30°C에서 배양시킨 후, 선택 플레이트에서 성장시킨 콜로니를 LacZ 검사로 테스트하였다.

- [0516] β -갈락토시다제에 대한 형광분석 효소 검정을 실시하기 위해, 사람 또는 마우스 GPR116 수용체를 함유한 효모 세포를 불포화 농도로 밤새 액상 SD-LUT 매질에서 성장시켰다(즉, 세포는 여전히 분할하고 있으며, 아직 정지 단계에 이르지 못함). 이를 신선한 매질로 희석시켜 최적의 검정 농도를 획득하고, 90 μ l의 효모 세포를 96-웰 블랙 폴리스티렌 플레이트(코스타(Costar))에 첨가하였다. 당해 화합물을 DMSO에 용해시키고, 10% DMSO 용액으로 희석하여 $\times 10$ 농도를 획득하였다. 이를 플레이트에 첨가하고, 플레이트를 4시간 동안 30°C에 위치시켰다. 4시간 후, β -갈락토시다제의 기질을 각 웰에 첨가하였다. 당해 시험에서, 플루오레세인을 방출하여 형광분석 판독을 가능하게 하는 효소용 기질인 플루오레세인 디(β -D-갈락토포라노시드)를 사용하였다(FDG). 웰 당 20 μ l의 500 μ M FDG/2.5% 트리톤 X100을 첨가하였다(상기 세정제는 세포가 투과성이 되게 하는데 필요하다). 상기 기질을 사용하여 60분 동안 세포를 배양시킨 후, 웰 당 1M 탄산나트륨 20 μ l를, 반응을 종결시키고 형광 신호를 향상시키기 위해 첨가하였다. 이어서, 플레이트를 485/535nm에서 형광분석기로 판독하였다.
- [0517] 본 발명의 화합물은 배경 신호(즉, 화합물 비함유의 1% DMSO 존재하에서 획득된 신호)보다 약 1.5 배 이상으로 형광 물질 신호가 증가하였다.
- [0518] cAMP 검정
- [0519] 제조합 사람 GPR116을 발현하는 안정한 세포주를 확립하고, 당해 세포주를 사이클릭 AMP(cAMP)의 세포 내 수치에 대한 본 발명의 화합물의 영향을 조사하기 위해 사용하였다. 세포 단일층을 인산염 완충된 염수로 세척하고, 30분 동안 자극 완충 플러스 1% DMSO 중 다양한 농도의 화합물로 37°C에서 자극시켰다. 이어서, 세포를 용출시키고, cAMP 함량을 퍼킨 엘머 알파스크린(Perkin Elmer AlphaScreen™)(증폭화된 발광 근접 동질 검정(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay)) cAMP 키트를 사용하여 측정하였다. 완충 및 검정 조건은 제조사의 프로토콜에 기술된 바와 같다. 본 발명의 화합물은 세포 내 cAMP 수치의 농도 의존적 증가를 나타내었고, 일반적으로 EC₅₀은 10 μ M 미만이었다.
- [0520] 생체 내 섭취 연구
- [0521] 체중 및 음식과 수분 섭취에 대한 본 발명의 화합물의 작용을 역상 조명을 유지하면서 자유롭게 섭취 가능한 수컷 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 랫트로 조사하였다. 시험 화합물 및 참조 화합물을 적합한 투여 경로(예를 들어 복강 내 또는 경구)로 투여하고, 다음 24시간 동안 관찰하였다. 랫트를 각각 21 \pm 4°C 및 55 \pm 20% 습도의 금속 격자 마루의 폴리프로필렌 우리 내 위치시켰다. 우리 패드를 가진 폴리프로필렌 접시를 음식 유출을 확인하기 위해 각각의 우리 아래 위치시켰다. 동물을 역상 명암 주기(9시 30분에서 17시 30분으로 8시간 동안 소등)로 유지하고, 당해 기간 동안 실내를 적색광으로 조명하였다. 동물은 2주의 순응 기간 동안 표준 분말 랫트 사료 및 수도물에 자유롭게 접근이 가능하였다. 사료는 알루미늄 뚜껑을 가진 유리로 된 공급용 그릇에 포함되었다. 각 뚜껑은 사료에 접근이 가능하도록 3-4cm의 구멍을 가지고 있다. 동물, 공급 그릇 및 물병의 중량을 암기의 개시에 측정하였다(약 0.1g까지). 공급 그릇 및 물병의 중량은 동물에게 본 발명의 화합물을 투여한 후 1, 2, 4, 6 및 24시간 후 차례로 측정하고, 기준선에서의 치료 그룹 간의 임의 유의적 차이를 비이클 처리된 대조군과 비교하였다.
- [0522] 본 발명의 선택 화합물로 100mg/kg 미만의 용량에서 하나 이상의 시점에서 통계적으로 유의한 이상 식욕 항진 작용을 나타내었다.