



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0036609
(43) 공개일자 2011년04월07일

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/506 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7002904

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월10일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월07일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2009/050825

(87) 국제공개번호 WO 2010/004343

국제공개일자 2010년01월14일

(30) 우선권주장

0812622.9 2008년07월10일 영국(GB)

(뒷면에 계속)

(71) 출원인

프로시디온 리미티드

영국 옥스포드 옥스4 6엘티 워틀링톤 로드 윈드러쉬 코트

(72) 발명자

베르트람 리사 사라

영국 옥스포드 옥스4 6엘티 워틀링톤 로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

파이프 매튜 콜린 토르

영국 옥스포드 옥스4 6엘티 워틀링톤 로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이은선, 최규팔

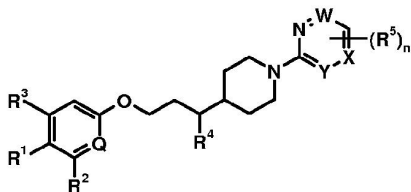
전체 청구항 수 : 총 27 항

(54) 피페리딘 GPCR 작용제

(57) 요약

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 GPR119의 작용제이고, 당뇨병 및 비만의 예방학적 또는 치료학적 치료에 유용하다:

[화학식 I]



(72) 발명자

지바라트남 레바티 페르페투아

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

케일리 존

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

크를레 토마스 마르틴

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

라사미슨 크리스텔 마리

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

샘브룩-스미스 콜린 피터

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

스와인 시몬 앤드류

영국 옥스포드 옥스포드셔 오엑스4 6엘티 위틀링톤
로드 윈드러쉬 코트 프로시디온 리미티드

(30) 우선권주장

0812646.8 2008년07월10일 영국(GB)

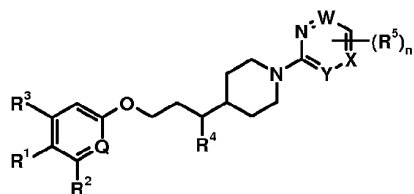
0902391.2 2009년02월13일 영국(GB)

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

Q는 CH 또는 N이고;

W, X 및 Y 중 어느 하나는 N 또는 CH이고, 나머지는 CH(여기서, H는 R⁵가 존재하는 경우, R⁵로 대체될 수 있음)이며;

R¹은 -SO₂Me 또는 -CONHR⁶이고;

R², R³ 및 R⁴는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되며;

n은 0, 1 또는 2이고;

R⁵는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 플루오로, 클로로, C₁₋₃ 플루오로알킬 또는 벤질이며;

R⁶은 수소, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, 3-피페리디닐 또는 4-피페리디닐(여기서, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐 환은 OH, CH₂OH 또는 CH₃으로 임의로 치환될 수 있음), C₁₋₃ 알킬, -N(R⁷)₂ 및/또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C₂₋₄ 알킬, 또는 4 내지 6원 질소-함유 헤테로사이클릭 환으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁷은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Q가 CH인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 3

제1항에 있어서, Q가 N인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, W 및 X가 CH인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 5

제4항에 있어서, W, X 및 Y가 CH인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 -SO₂Me인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, R^1 이 $-\text{CONHR}^6$ 인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, R^2 및 R^3 중 어느 하나 또는 둘다가 메틸인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, n 이 1인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 10

제9항에 있어서, R^5 가 피페리디닐 질소의 결합부위에 대해서 메타 또는 파라에 위치하는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 11

제10항에 있어서, R^5 가 피페리디닐 질소의 결합부위에 대해서 파라에 위치하는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 수소인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R^4 가 메틸인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 14

제13항에 있어서, R^4 가 메틸이고, 형성된 입체중심(stereocenter)이 (R)-배위를 갖는 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R^5 가 C_{1-3} 알킬, 플루오로, 클로로 또는 C_{1-3} 플루오로알킬인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, R^6 이 수소, 또는 $-\text{N}(\text{R}^7)_2$ 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C_{2-3} 알킬인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 17

제16항에 있어서, R^6 이 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-1-메틸에틸, 2,3-디하이드록시프로필 또는 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸인 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 18

실시에 1 내지 162 중 어느 하나에서 정의된 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 약학적으로 허용가능

한 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 GPR119가 관여하는 질환 또는 증상의 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, GPR119가 관여하는 질환 또는 증상의 치료방법.

청구항 21

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 포만감 조절이 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 포만감 조절방법.

청구항 22

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 비만 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 비만 치료방법.

청구항 23

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 당뇨병 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 당뇨병 치료방법.

청구항 24

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 대사 증후군(X 증후군), 내당능 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 수준 또는 고혈압 치료가 필요한 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 대사 증후군(X 증후군), 내당능 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 수준 또는 고혈압 치료방법.

청구항 25

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

청구항 26

제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에서 정의된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방용 약제의 제조에 있어, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도.

청구항 27

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 제20항 내지 제24항 중 어느 한 항에서 정의된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 G-단백질 결합 수용체(G-protein coupled receptor, GPCR) 작용제에 관한 것이다. 특히, 본 발명은, 예컨대 포만감 조절제로서 비만, 대사 증후군 및 당뇨병의 치료에 유용한 GPR119의 작용제에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

비만은 신체 크기에 비해 상대적으로 지방조직량(adipose tissue mass)이 과잉인 것을 특징으로 한다. 임상적으로, 체지방량(body fat mass)은 체질량지수(BMI; 체중(kg)/키(m)²) 또는 허리둘레로 측정된다. 개인은 BMI가 30보다 클 때 비만으로 간주되며, 이는 과체중이라는 의학적 결과로 확립되어 있다. 체중의 증가, 특히 복부의 체지방으로 인한 체중의 증가는 당뇨병, 고혈압, 심장질환, 및 수많은 다른 건강상 합병증, 예컨대 관절염, 뇌졸중, 담낭질환, 근육 및 호흡 장애, 요통 및 심지어는 특정 암의 발병위험 증가와 관련되어 있다는 의학적 견해

가 상당기간 동안 받아들여져 왔다.

- [0003] 비만 치료의 약리학적 접근은 에너지 섭취와 소비 사이의 균형을 변경하여 지방량을 감소시키는데 주로 관련되어 왔다. 다수의 연구에 의해, 지방증(adiposity), 및 에너지 항상성 조절과 관련된 뇌회로 사이의 연결이 명백히 확립되었다. 직/간접적인 증거는 다수의 신경 펩티드 경로(예컨대, 뉴로펩티드 Y 및 멜라노코르틴) 이외에 세로토닌성, 도파민성, 아드레날린성, 콜린성, 내인성 칸나비노이드(endocannabinoid), 오피오이드(opioid) 및 히스타민성 경로가 에너지 섭취 및 소비의 중추 조절과 관련되어 있음을 시사한다. 또한 시상하부 중추는 체중 유지 및 지방증 정도와 관련된 말초호르몬, 예컨대 인슐린, 렙틴 및 지방조직 유래 펩티드를 감지할 수 있다.
- [0004] 인슐린-의존성 I형 당뇨병 및 인슐린-비의존성 II형 당뇨병과 관련된 병태생리학에서 목적으로 하는 약물은 많은 잠재적인 부작용이 있으며, 높은 비율의 환자에 있어 이상지질혈증 및 고혈당증을 적절하게 다루지 못한다. 치료는 종종 환자 개인의 요구에 맞추어 식이요법, 운동, 고혈당제 및 인슐린을 사용하여 수행되고 있지만, 신규한 항당뇨제, 특히 부작용은 더욱 적으면서 우수한 내성을 가질 수 있는 제제가 지속적으로 요구되고 있다.
- [0005] 유사하게, 대사 증후군(X 증후군)은 인간의 관상동맥질환 발병위험을 높이며, 중심부 비만(central obesity)(복부 지방조직의 과잉), 글루코스 불내성, 고트리글리세라이드, 저 HDL 콜레스테롤 및 고혈압을 포함한 위험인자의 클러스터를 특징으로 한다. 심근허혈 및 미소혈관질환은 대사 증후군의 미치료 또는 불충분 제어와 관련하여 확립된 병적상태(morbidity)이다.
- [0006] 신규한 항비만제 및 항당뇨제, 특히 부작용이 거의 없고 내성이 우수한 제제가 지속적으로 요구되고 있다.
- [0007] GPR119(이전에는 GPR116으로 불림)는 인간 및 래트(rat) 수용체를 개시한 제WO 00/50562호에서 SNORF25로서 확인된 GPCR이다. 또한 미국특허 제6,468,756호는 마우스(mouse) 수용체(엑세션 넘버: AAN95194(인간), AAN95195(래트) 및 ANN95196(마우스))를 개시한다.
- [0008] 인간에 있어, GPR119는 췌장, 소장, 결장 및 지방조직에서 발현된다. 인간 GPR119 수용체의 발현 프로파일은 비만 및 당뇨병 치료를 위한 표적으로서 그 잠재적 유용성을 나타낸다.
- [0009] 국제특허출원 제WO 2005/061489호, 제WO 2006/070208호 및 제WO 2006/067532호에는 GPR119 수용체 작용제로서 헤테로사이클릭 유도체가 개시되어 있다. 국제특허출원 제WO 2006/067531호, 제WO 2007/003960호, 제WO 2007/003961호, 제WO 2007/003962호, 제WO 2007/003964호, 제WO 2007/116230호 및 제WO 2007/116229호에는 GPR119 수용체 작용제가 개시되어 있다.

발명의 내용

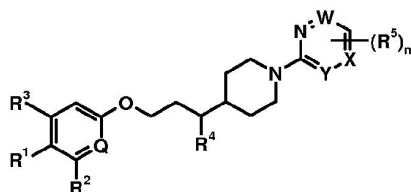
해결하려는 과제

- [0010] 본 발명은 당뇨병의 치료, 및 예컨대 포만감의 말초 조절제로서, 비만 및 대사 증후군의 치료에 유용한 GPR119의 작용제에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

- [0011] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:

- [0012] [화학식 I]

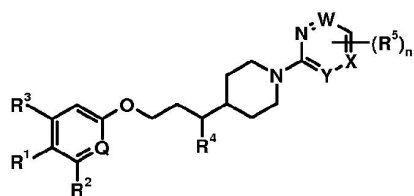


- [0013]

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염에 관한 것이다:

- [0015] [화학식 I]



[0016]

[0017]

[0018]

[0019]

[0020]

[0021]

[0022]

[0023]

[0024]

[0025]

[0026]

[0027]

[0028]

[0029]

[0030]

[0031]

[0032]

[0033]

[0034]

[0035]

[0036]

상기 화학식 I에서,

Q는 CH 또는 N이고;

W, X 및 Y 중 어느 하나는 N 또는 CH이고, 나머지는 CH(여기서, H는 R⁵가 존재하는 경우, R⁵로 대체될 수 있음)이며;

R¹은 -SO₂Me 또는 -CONHR⁶이고;

R², R³ 및 R⁴는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되며;

n은 0, 1 또는 2이고;

R⁵는 독립적으로 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 플루오로, 클로로, C₁₋₃ 플루오로알킬 또는 벤질이며;

R⁶은 수소, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, 3-피페리디닐 또는 4-피페리디닐(여기서, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 피페리디닐 환은 OH, CH₂OH 또는 CH₃으로 임의로 치환될 수 있음), C₁₋₃ 알킬, -N(R⁷)₂ 및/또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C₂₋₄ 알킬, 또는 4 내지 6원 질소-함유 헤테로사이클릭 환으로 치환된 C₁₋₄ 알킬이고;

R⁷은 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

본 발명의 일 구체예에서, Q는 CH이다. 다른 구체예에서, Q는 N이다.

Q는 바람직하게는 CH이다.

본 발명의 일 구체예에서, R¹은 -SO₂Me이다. 다른 구체예에서, R¹은 -CONHR⁶이다.

R¹은 바람직하게는 -CONHR⁶이다.

R² 및 R³ 중 어느 하나 또는 둘다는 바람직하게는 메틸이다. 예를 들어, R²는 메틸이고 R³은 수소이다.

본 발명의 일 구체예에서, R⁴는 수소이고, 다른 구체예에서, R⁴는 메틸이다. R⁴는 바람직하게는 수소이다. R⁴가 메틸일 경우, 형성된 입체중심(stereocenter)은 바람직하게는 (R)-배위를 갖는다.

n은 바람직하게는 1이다.

n이 1일 경우, 바람직하게는 R⁵가 피페리디닐 질소의 결합부위에 대해서 메타 또는 파라에, 더욱 바람직하게는 파라에 위치한다.

R⁵는 바람직하게는 C₁₋₃ 알킬, 플루오로, 클로로 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬, 더욱 바람직하게는 C₂₋₃ 알킬, 클로로 또는 C₁₋₃ 플루오로알킬, 특별히는 클로로, 에틸 또는 이소프로필, 더욱 특별히는 클로로이다.

W 및 X는 바람직하게는 CH, 예를 들어 W, X 및 Y는 CH일 수 있다. Y는 바람직하게는 N이다.

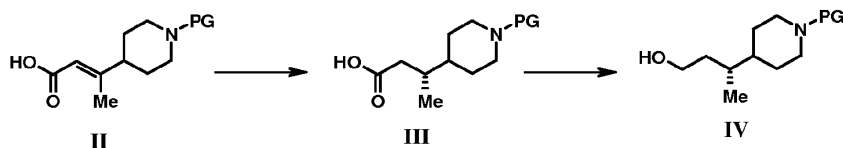
R⁶은 바람직하게는 수소, 또는 -N(R⁷)₂ 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C₂₋₃ 알킬, 예를 들어, 수소 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C₂₋₃ 알킬이다. R⁶은 더욱 바람직하게는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C₂₋₃ 알킬, 예컨대 2-하이드록시에틸, 2-하이드록시-1-메틸에틸, 2,3-디하이드록시프로필

또는 2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸이다.

- [0037] R^6 이 4 내지 6원 질소-함유 헤테로사이클릭 환으로 치환된 C_{2-4} 알킬일 경우, 적절한 4 내지 6원 질소-함유 헤테로사이클릭 환은 피롤리디닐 및 아제티디닐을 포함한다.
- [0038] R^7 은 바람직하게는 수소이다.
- [0039] 일 그룹으로서
- [0040] Q는 N이고;
- [0041] W, X 및 Y 중 어느 하나는 N 또는 CH이고, 나머지는 CH(여기서, H는 R^5 가 존재하는 경우, R^5 로 대체될 수 있음)이며;
- [0042] R^1 은 $-SO_2Me$ 또는 $-CONHR^6$ 이고;
- [0043] R^2 , R^3 및 R^4 는 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되며;
- [0044] n은 0, 1 또는 2이고;
- [0045] R^5 는 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로, 클로로, C_{1-3} 플루오로알킬 또는 벤질이며;
- [0046] R^6 은 수소, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, C_{1-3} 알킬, 또는 아미노 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C_{2-3} 알킬인 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염을 언급할 수 있다.
- [0047] 또 다른 그룹으로서
- [0048] Q는 CH이고;
- [0049] W, X 및 Y 중 어느 하나는 N 또는 CH이고, 나머지는 CH(여기서, H는 R^5 가 존재하는 경우, R^5 로 대체될 수 있음)이며;
- [0050] R^1 은 $-SO_2Me$ 또는 $-CONHR^6$ 이고;
- [0051] R^1 이 $-SO_2Me$ 일 경우, R^2 및 R^3 은 수소이고, R^1 이 $-CONHR^6$ 일 경우, R^2 및 R^3 은 수소 및 메틸로부터 독립적으로 선택되며;
- [0052] R^4 는 수소 또는 메틸이고;
- [0053] n은 0, 1 또는 2이며;
- [0054] R^5 는 독립적으로 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 플루오로, 클로로 또는 C_{1-3} 플루오로알킬이고;
- [0055] R^6 은 수소, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, 4-피페리디닐, C_{1-3} 알킬, 아미노 및/또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C_{2-4} 알킬, 또는 4 내지 5원 질소-함유 헤테로사이클릭 환으로 치환된 C_{2-4} 알킬인 화합물을 언급할 수 있다.
- [0056] 이러한 또 다른 그룹의 화합물에서, 특정 화합물로서 R^6 이 수소, 3-아제티디닐, 3-피롤리디닐, C_{1-3} 알킬, 또는 아미노 또는 1 내지 2개의 하이드록시 그룹으로 치환된 C_{2-3} 알킬인 것을 언급할 수 있다.
- [0057] 각각의 변수에 대한 바람직한 그룹은 일반적으로 각각의 변수에 대해 상기에개별적으로 열거된 것이고, 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I에서 몇몇 또는 각각의 변수가 각각의 변수에 대한 바람직한 그룹, 더욱 바람직한 그룹 또는 특히 열거된 그룹으로부터 선택되는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명은 바람직한 그룹, 더욱 바람직한 그룹 및 특히 열거된 그룹의 모든 조합을 포함함을 의도한다.

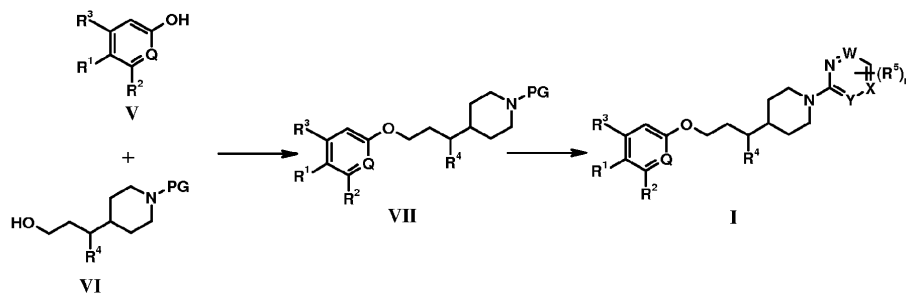
- [0058] 언급할 수 있는 본 발명의 특정 화합물은 실시예에 포함된 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염이다.
- [0059] 다른 언급이 없는 한, 본원에서 "알킬"은 직쇄, 측쇄 또는 그의 조합일 수 있는 탄소쇄를 의미한다. 알킬 그룹의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 2급-부틸 및 3급-부틸을 포함한다.
- [0060] "플루오로알킬"은 하나 이상의 플루오로 원자로 치환된 알킬 그룹, 예를 들어 CHF_2 및 CF_3 을 의미한다.
- [0061] 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있고, 이로 인해 부분입체이성체 및 광학이성체를 형성할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 가능한 부분입체이성체 및 그의 라세미체 혼합물, 그의 실질적으로 순수한 분할된 에난티오머, 모든 가능한 기하이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다. 상기 화학식 I은 특정한 위치에서 명확한 입체화학없이 나타난다. 본 발명은 화학식 I의 모든 입체이성체, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다. 또한, 입체이성체의 혼합물 및 분리된 특정 입체이성체가 포함된다. 이러한 화합물의 제조에 사용되는 합성과정 중, 또는 당업자에게 알려진 라세미화 또는 에피머화(epimerization) 과정의 사용 중, 이러한 과정의 생성물은 입체이성체의 혼합물일 수 있다.
- [0062] 화학식 I의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 그의 염이 용매화물 또는 다형체로 존재하는 경우, 본 발명은 임의의 가능한 용매화물 및 다형체를 포함한다. 용매화물을 형성하는 용매의 유형은 용매가 약리학적으로 허용가능한 한, 특별히 제한되지 않는다. 예를 들어, 물, 에탄올, 프로판올, 아세톤 등을 사용할 수 있다.
- [0063] 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 약학적으로 허용가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 염기로부터 유래한 염은 염기, 예를 들어 칼륨 및 나트륨 염 등으로부터 유래한 것을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 비독성 산으로부터 유래한 염은 무기산 및 유기산, 예를 들어 염산, 메탄설폰산, 황산, p-톨루엔설폰산 등으로부터 유래한 것을 포함한다.
- [0064] 화학식 I의 화합물은 약학적 사용이 의도되기 때문에, 이들은 바람직하게는 실질적으로 순수한 형태, 예를 들어 순도 60% 이상, 더욱 적절하게는 순도 75% 이상, 특별히는 순도 98% 이상으로 제공된다(%는 중량을 기준으로 한 중량%이다).
- [0065] 화학식 I의 화합물은 하기와 같이 제조될 수 있다. 여기서, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , Q, W, X 및 Y는 상기 정의된 바와 같고, PG는 보호 그룹을 나타내며, DG는 치환가능한 그룹, 예컨대 F, Cl, Br, MeSO_2 를 나타내고, Ak는 C_{1-2} 알킬이다.
- [0066] 화학식 I의 화합물(여기서, R^4 는 Me이다)에 대한 유니카이랄 빌딩블록(unichiral building block)은 공지의 화합물로부터 용이하게 제조할 수 있다(반응도 1). 예를 들어, 화학식 II의 에틸에스테르(여기서, PG는 Boc이다)는 이미 보고되어 있다(미국특허 제6,518,423호). 표준 조건하에서 비누화 및 수소화시켜 화학식 III의 라세미체 화합물을 수득할 것이다. 적절한 조건하에서 알켄산(alkenoic acid)(II)의 카이랄 환원, 예컨대 카이랄 촉매의 존재하에서 수소화로 화학식 III의 화합물을 높은 에난티오머적 과량으로 수득한다. 적절한 촉매의 예는 $[\text{Rh}(\text{노르보르나디엔})_2]\text{BF}_4$ 및 (S)-1-[(R)-2-(디-3급-부틸포스포노)페로세닐]-에틸비스(2-메틸페닐)포스핀이다. 다음으로, 화학식 III의 카복실산을 표준 조건하에서 환원시켜, 예를 들어 THF와 같은 적절한 용매 중의 보란을 이용하여 환원시켜 화학식 IV의 화합물을 수득할 수 있다.

[0067] [반응도 1]



- [0068]
- [0069] 화학식 I의 화합물은 반응도 2에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 VII의 화합물은 화학식 V의 페놀과 화학식 VI의 알콜을, 예를 들어 미쯔노부(Mitsunobu) 조건하에서 반응시켜 합성할 수 있다. 다음으로, 당업자에게 잘 알려진 조건을 사용하여 보호 그룹을 제거하고, 적합한 6원 헤테로방향족 할라이드와 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다.

[0070] [반응도 2]



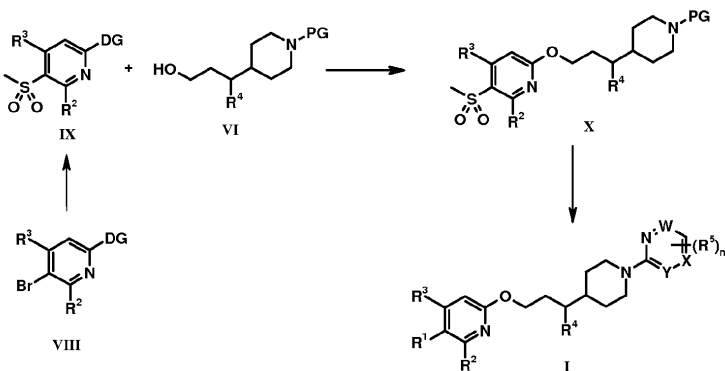
[0071]

[0072] 또한, 화학식 I의 화합물(여기서, Q는 CH이고, R¹은 -SO₂Me이다)은 화학식 VI의 화합물을 미쯔노부 조건하에서 (예를 들어, THF와 같은 적절한 용매를 사용하여, 0℃ 내지 실온에서, 트리페닐포스핀 및 디이소프로필아조디카복실레이트를 가하여) 적합한 4-메탄설포닐페놀과 반응시킨 후, 당업자에게 잘 알려진 조건을 사용하여 보호 그룹을 제거하여 제조할 수 있다. 다음으로, 디메틸설폭사이드 및 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔 중의 적합한 6원 헤테로방향족 할라이드와 100℃에서 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득한다(반응도 2).

[0073] 또한, 화학식 I의 화합물(여기서, Q는 N이고, R¹은 -SO₂Me이다)은 반응도 3에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다.

예를 들어, 화학식 VIII의 화합물(여기서, R²는 메틸이고, R³은 수소이며, DG는 플루오린이다)은 상업적으로 입수가능하다. 톨루엔과 같은 적절한 용매 중의 부틸리튬을 사용하여, 필요시 TMEDA와 같은 킬레이트제의 존재하에, 낮은 온도에서 브롬-금속 교환(bromine-metal exchange)시킨 후, 디메틸디설파이드를 가하여 상응하는 설파이드를 얻을 수 있다. 다음으로, m-CPBA와 같은 표준 산화제를 사용하여 상기 설파이드를 설폰으로 산화시켜 화학식 IX의 화합물을 얻을 수 있다. 다음으로, 표준 조건하에서 화학식 IX의 화합물의 탈리기를 화학식 VI의 화합물의 알콕사이드로 치환시켜 화학식 X의 화합물을 형성한다. 당업자에게 잘 알려진 조건을 사용하여 보호 그룹을 제거한 후, 표준 치환 조건과 같은 적절한 조건하에서, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔의 존재하에 DMSO에서, 적합한 6원 헤테로방향족 할라이드와 반응시켜 상기 화학식 I의 화합물을 수득한다.

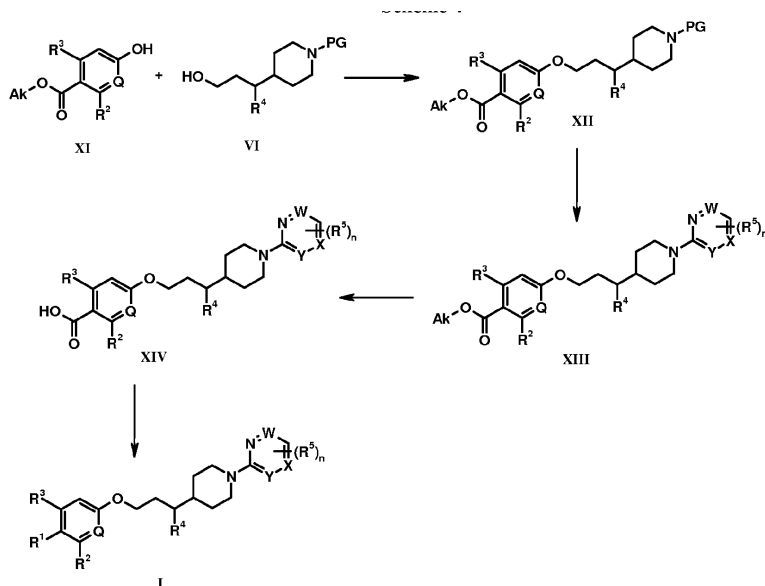
[0074] [반응도 3]



[0075]

[0076] 또한, 화학식 I의 화합물(여기서, R¹은 -CONHR⁶이다)은 반응도 4에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 VI의 화합물을 적절한 조건하에서 화학식 XI의 화합물과 반응시켜 화학식 XII의 화합물을 수득한다. 적절한 조건의 일 예는 THF와 같은 적절한 용매를 사용하여, 0℃ 내지 실온에서 수행한 후, 트리페닐포스핀 및 디이소프로필아조디카복실레이트를 가하는 미쯔노부 조건이다. 당업자에게 잘 알려진 조건을 사용하여 보호 그룹을 제거한 후, 적절한 조건하에서 적합한 6원 헤테로방향족 할라이드와 반응시켜 화학식 XIII의 화합물을 수득한다. 적절한 조건의 일 예는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데크-7-엔의 존재하에 DMSO에서 행하는 표준 치환 조건이다. 표준 가수분해 조건, 예를 들어 MeOH 및 H₂O 중의 LiOH하에서 알킬에스테르(XIII)를 가수분해시켜 카복실산(XIV)을 수득한다. 다음으로, 표준 조건하에서 당업자에게 잘 알려진 방법으로 아마이드 결합을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물(여기서, R¹은 -CONHR⁶이다)을 수득한다.

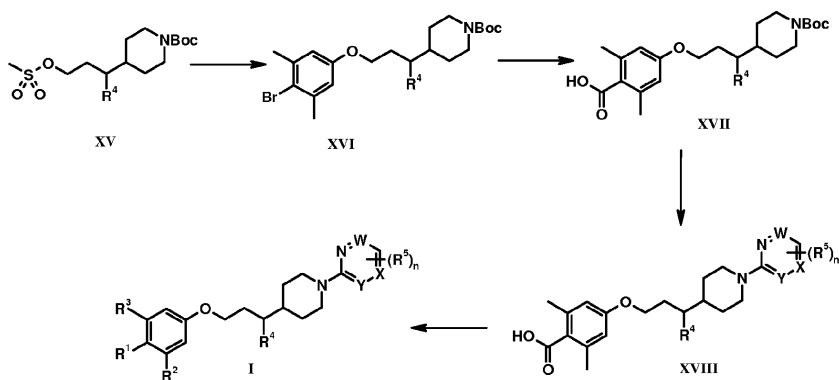
[0077] [반응도 4]



[0078]

[0079] 또한, 화학식 I의 화합물(여기서, Q는 CH이고, R¹은 -CONHR⁶이며, R² 및 R³은 Me이다)은 반응도 5에 도시된 바와 같이 제조할 수 있다. 화학식 XV의 화합물을 85℃에서 K₂CO₃와 설포란 중의 4-브로모-3,5-디메틸페놀과 반응시켜 화학식 XVI의 화합물을 수득한다. 다음으로, THF 중의 n-부틸리튬과 -78℃에서 반응시킨 후, CO₂로 급냉(quenching)시켜 화학식 XIV의 화합물을 수득한다. 화학식 XVII의 화합물을 적절한 조건하에서 적합한 6원 헤테로방향족 할라이드와 반응시켜 화학식 XVIII의 화합물을 수득한다. 적절한 조건의 예는 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]네펡-7-엔의 존재하에 DMSO에서 행하는 표준 치환 조건, 또는 예를 들어 비스(디벤질이텐아세톤)팔라듐, NaOt-Bu 및 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비사이클로[3.3.3]네펡칸을 사용하는 부흐발트(Buchwald) 커플링 조건이다. 다음으로, 표준 조건하에서 당업자에게 잘 알려진 방법으로 아마이드 결합을 형성하여 상기 화학식 I의 화합물(여기서, Q는 CH이고, R¹은 -CONHR⁶이며, R² 및 R³은 Me이다)을 수득한다.

[0080] [반응도 5]



[0081]

[0082] 화학식 I의 화합물은 단독으로 또는 2개 이상, 예를 들어 5 내지 1,000개, 더욱 바람직하게는 10 내지 100개의 화학식 I의 화합물을 포함하는 화합물 라이브러리(compound library)로서 제조될 수 있다. 화합물 라이브러리는 당업자에게 알려진 과정을 사용하여, 조합적인 "분할 및 혼합(split and mix)" 접근법으로 또는 용액 내지 고정상 화학을 사용하는 다중 병렬 합성법으로 제조할 수 있다.

[0083] 화학식 I의 화합물 합성 도중, 중간체 화합물의 불안정한 관능성 그룹, 예컨대 하이드록시, 카복시 및 아미노 그룹을 보호할 수 있다. 보호 그룹은 화학식 I의 화합물 합성의 임의의 단계에서 제거되거나, 화학식 I의 최종 화합물에 존재할 수 있다. 다양한 불안정한 관능성 그룹이 보호될 수 있는 방법에 대한 포괄적인 논의 및 얻어지는 보호된 유도체를 개열하는 방법은, 예를 들어 문헌 [Protective Groups in Organic Chemistry, T.W. Greene and P.G.M. Wuts, (1991) Wiley-Interscience, New York, 2nd edition]에 개시되어 있다.

- [0084] 임의의 신규한 중간체, 예컨대 상기에서 정의된 중간체를 화학식 I의 화합물의 합성에 사용할 수 있고, 따라서 이들도 본 발명의 범위에 포함되며, 예를 들어 화학식 VII, X, XIII, XIV 및 XVIII 중 어느 하나의 화합물, 그의 염, 또는 그의 보호된 유도체이다.
- [0085] 상기 화학식 I의 화합물의 제조방법 또한 본 발명의 또 다른 측면을 구성한다.
- [0086] 상기한 바와 같이, 화학식 I의 화합물은 GPR119 작용제로서, 예컨대 비만 및 당뇨병의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 이러한 용도를 위해, 화학식 I의 화합물은 일반적으로 약학적 조성물의 형태로 투여될 것이다.
- [0087] 또한, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.
- [0088] 또한, 본 발명은 약학적으로 허용가능한 담체와 조합되는 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0089] 바람직하게는, 조성물은 약학적으로 허용가능한 담체 및 비독성의 치료적으로 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다.
- [0090] 또한, 본 발명은 GPR119를 조절함에 의해, 예컨대 포만감을 조절함으로써 비만을 예방 또는 치료하여, 질환을 치료하거나 당뇨병의 치료를 위한 약학적 조성물을 제공하며, 이는 약학적으로 허용가능한 담체 및 비독성의 치료적으로 유효량의 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 포함한다.
- [0091] 약학적 조성물은 임의로 기타의 치료 성분 또는 애쥬번트를 포함할 수 있다. 조성물은 경구, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육 내 및 정맥 내 투여를 포함) 투여에 적절한 조성물을 포함하며, 임의의 주어진 경우에 최선의 경로는 특정 숙주, 활성 성분이 투여되는 증상의 성질 및 중증도에 따라 결정될 것이다. 약학적 조성물은 편리하게 단위 용량 형태로 존재할 수 있으며, 약제학 분야에 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다.
- [0092] 실시상, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 활성 성분으로서 통상적인 약학적 화합 기술에 따라 약학적 담체와 밀접하게 결합된 혼합물로 배합될 수 있다. 담체는 제제의 원하는 투여 형태, 예컨대 경구 또는 비경구(정맥 내 투여를 포함)에 따라 폭넓은 다양한 형태로 사용될 수 있다.
- [0093] 따라서, 약학적 조성물은 경구 투여에 적절한 분리된 단위, 예컨대 각각 활성 성분을 소정량 함유한 캡슐제, 교감제(cachet) 또는 정제로서 제공될 수 있다. 또한 조성물은 분말, 과립, 용액, 수성 액체 중의 현탁액으로서, 비수성 액체로서, 수중유(oil-in-water) 에멀전으로서 또는 유중수(water-in-oil) 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 상기 통상의 투여 형태 이외에, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 또한 조절된 방출 수단 및/또는 전달 장치로 투여될 수 있다. 조성물은 임의의 약제학적 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 하나 이상의 필요 성분을 포함하는 담체와 활성 성분을 배합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분과 액체 담체, 미분된 고체 담체 중 어느 하나 또는 둘다를 균일하고 밀접하게 혼합함으로써 제조된다. 다음으로, 생성물을 원하는 제형 형태로 편리하게 성형할 수 있다.
- [0094] 또한, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 하나 이상의 다른 치료적 활성 화합물과 배합되어 약학적 조성물 내에 포함될 수 있다.
- [0095] 사용되는 약학적 담체는, 예를 들어 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 테라 알바, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩유, 올리브유 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다.
- [0096] 경구 투여 형태를 위한 조성물 제조에 있어, 임의의 편리한 약학적 매질이 이용될 수 있다. 예를 들어, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 향미료, 방부제, 착색제 등이 경구용 액체 제제, 예컨대 현탁액, 엘릭서제 및 용액을 형성하는데 사용될 수 있다. 그리고 담체, 예컨대 전분, 당, 미결정질 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 붕괴제 등이 경구용 고체 제제, 예컨대 분말, 캡슐제 및 정제를 형성하는 데 사용될 수 있다. 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐제가 경구 투여 단위로 바람직하고, 여기에는 고체 약학적 담체가 이용된다. 정제는 임의로 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.
- [0097] 본 발명의 조성물을 함유하는 정제는 임의로 하나 이상의 부가 성분 또는 애쥬번트와 함께 압축 또는 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 압축된 정제는 임의로 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 계면활성제 또는 분산제와 혼합하여 적절한 기계에서 활성 성분을 압축함으로써, 자유-유동 형태, 예컨대 분말 또는 과립으로 제조할 수 있다. 몰딩된 정제는 적절한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤시킨 분말화된 화합물의 혼합물을 몰딩함으로써 제조될 수 있다. 각각의 정제, 교감제 또는 캡슐제는 바람직하게는 활성 성분을 약 0.05mg 내지 약 5g 함유한다.

- [0098] 예를 들어, 인간에게 경구 투여하기 위한 제형은, 전체 조성물의 약 5 내지 약 95%에 이르는 적합하고 편리한 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.
- [0099] 비경구 투여에 적절한 본 발명의 약학적 조성물은 수증 활성 화합물의 용액 또는 현탁액으로 제조될 수 있다. 적절한 계면활성제, 예컨대 하이드록시프로필셀룰로스가 포함될 수 있다. 또한 분산액이 오일 중의 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 그의 혼합물로서 제조될 수 있다. 또한 방부제가 미생물의 유해한 증식을 방지하기 위해 포함될 수 있다.
- [0100] 주입 용도에 적절한 본 발명의 약학적 조성물은 무균 수성 용액 또는 분산액을 포함한다. 또한 조성물은 이러한 무균 주입 용액 또는 분산액의 즉시 사용가능한 제제를 위한 무균 분말 형태일 수 있다. 모든 경우에서, 최종 주입가능 형태는 무균이어야 하고 주입이 용이할 정도로 효과적으로 유동성을 지녀야 한다. 약학적 조성물은 제조 및 저장 조건에서 안정해야 하며, 따라서 바람직하게는 미생물, 예컨대 박테리아 및 진균(곰팡이)의 오염 작용으로부터 보존되어야 한다. 담체는, 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예컨대, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 액체 폴리에틸렌 글리콜), 식물성 오일, 및 그들의 적절한 혼합물을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- [0101] 본 발명의 약학적 조성물은 국소적 용도, 예를 들어 에어로졸, 크림, 연고, 로션, 더스팅 파우더 등에 적절한 형태일 수 있다. 또한, 당해 조성물은 경피 장치에 사용되기에 적절한 형태일 수 있다. 이러한 제형은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 사용하여 통상적인 제조방법을 거쳐 제조될 수 있다. 예를 들어, 크림 또는 연고는 친수성 물질과 물을 약 5 중량% 내지 약 10 중량%의 화합물과 함께 혼합함으로써, 원하는 농도를 가진 크림 또는 연고로 제조할 수 있다.
- [0102] 본 발명의 약학적 조성물은 담체가 고체인, 직장 투여에 적절한 형태일 수 있다. 혼합물은 단위 용량 좌제를 형성하는 것이 바람직하다. 적합한 담체는 당 분야에서 통상적으로 사용되는 코코아 버터 및 기타 물질을 포함한다. 좌제는 먼저 조성물을 연화되거나 용융된 담체(들)와 혼합하고, 몰드에서 칠링(chilling) 및 성형시킴으로써 편리하게 제조될 수 있다.
- [0103] 전술한 담체 성분 이외에, 상기 약학적 제형은 적절하게 하나 이상의 추가적인 담체 성분, 예컨대 희석제, 완충제, 향미료, 결합제, 계면활성제, 증점제, 윤활제, 방부제(항산화제를 포함) 등을 포함할 수 있다. 또한 기타의 애즈버트가 제형을 목적하는 수용체의 혈액과 등장화(isotonic)시키기 위해 포함될 수 있다. 또한 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 함유하는 조성물은 분말 또는 액체 농축물 형태로 제조될 수 있다.
- [0104] 일반적으로, 하루에 체중 kg당 0.01mg 내지 약 150mg, 또는 하루에 환자당 약 0.5mg 내지 약 7g의 투여 수준이 앞서 나타낸 증상의 치료에 유용하다. 예를 들어, 비만은 상기 화합물을 하루에 체중 kg당 약 0.01 내지 50mg, 또는 하루에 환자당 약 0.5mg 내지 약 3.5g을 투여하여 효과적으로 치료될 수 있다.
- [0105] 그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 용량 수준은 연령, 체중, 일반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간, 투여 경로, 배출률, 약물 배합 및 치료하는 특정 질환의 중증도를 포함한 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.
- [0106] 화학식 I의 화합물은 GPR119가 관여하는 질환 또는 증상의 치료에 사용될 수 있다.
- [0107] 따라서, 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, GPR119가 관여하는 질환 또는 증상의 치료방법을 제공한다. GPR119가 관여하는 질환 또는 증상은 비만 및 당뇨병을 포함한다. 본 출원의 맥락에서, 비만 치료는, 예를 들어 식욕 및 체중의 감소, 체중 감소의 유지, 리바운드(rebound) 및 당뇨병(I형 및 II형 당뇨병, 글루코스 내성 장애, 인슐린 저항성 및 당뇨병 합병증, 예컨대 신경병증, 신장병증, 망막병증, 백내장, 심혈관 합병증 및 이상지질증)의 예방을 통해, 비만 및 과도한 음식 섭취와 관련된 기타 식이 장애와 같은 질환 또는 증상, 및 섭취된 지방에 비정상적인 민감성을 가져 기능성 소화불량을 지닌 환자를 치료하는 것을 포함하도록 의도된다. 또한, 본 발명의 화합물은 대사질환, 예컨대 대사 증후군(X 증후군), 내당능 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 수준 및 고혈압의 치료에 사용할 수 있다.
- [0108] 본 발명의 화합물은 베타-세포 보호, 증가된 cAMP 및 인슐린 분비를 제공하고, 또한 위장이 비는 것을 늦출 수 있는, 상기 언급된 장애의 치료를 위한 상이한 메커니즘을 거쳐 작용하는 화합물에 장점을 제공할 수 있다.
- [0109] 또한, 본 발명의 화합물은 낮은 골량(bone mass), 예컨대 골감소증, 골다공증, 류마티즘 관절염, 골 관절염, 치

주질환, 치조 골 손실, 절골술 골 손실, 소아 특발성 골 손실, 파제트병, 전이암에 기인한 골 손실, 골용해성 병변, 척추측만 및 신장 감소를 특징으로 하는 증상의 치료에 사용될 수 있다.

- [0110] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 포만감 조절방법을 제공한다.
- [0111] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 치료가 필요한 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 비만 치료방법을 제공한다.
- [0112] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 치료가 필요한 환자에 투여하는 단계를 포함하는, I형 및 II형 당뇨병, 특히 II형 당뇨병을 포함하는 당뇨병 치료방법을 제공한다.
- [0113] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 치료가 필요한 환자에 투여하는 단계를 포함하는, 대사 증후군(X 증후군), 내당능 장애, 고지혈증, 고중성지방혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL 수준 및 고혈압 치료방법을 제공한다.
- [0114] 또한, 본 발명은 상기 정의된 증상의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염을 제공한다.
- [0115] 또한, 본 발명은 상기 정의된 증상의 치료용 약제의 제조에 있어, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.
- [0116] 본 발명의 방법에서, 용어 "치료"는 치료학적 및 예방학적 치료를 모두 포함하는 의미이다.
- [0117] 화학식 I의 화합물은 공지의 GPR119 작용제와 비교하여 유리한 특성, 예를 들어 개선된 효능, 반감기(half-life), 용해도, 대사 프로파일(metabolic profile), 항비만 효과, 또는 화합물을 약제로서 사용하는데 유리한 기타 특성을 나타낼 수 있다.
- [0118] 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염은 단독으로 또는 하나 이상의 기타 치료적 활성 화합물과 배합되어 투여될 수 있다. 기타 치료적 활성 화합물은 화학식 I의 화합물과 동일한 질환 또는 증상의 치료를 위한 것이거나 상이한 질환 또는 증상의 치료를 위한 것일 수 있다. 치료적 활성 화합물은 동시에, 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다.
- [0119] 화학식 I의 화합물은 비만 및/또는 당뇨병 치료용의 기타 활성 화합물, 예를 들어 인슐린 및 인슐린 유사체, 위 리파제 억제제, 췌장 리파제 억제제, 설폰닐 우레아 및 유사체, 비구아니드, $\alpha 2$ 작용제, 글리타존, PPAR- γ 작용제, 혼합된 PPAR- α/γ 작용제, RXR 작용제, 지방산 산화 억제제, α -글루코시다제 억제제, 디펩티딜 펩티다제 IV 억제제, GLP-1 작용제, 예컨대 GLP-1 유사체 및 모방체(mimetics), β -작용제, 포스포디에스테라제 억제제, 지질 저하제, 글리코젠 포스포릴라제 억제제, 항비만제, 예컨대 췌장 리파제 억제제, MCH-1 길항제 및 CB-1 길항제(또는 역작용제), 아밀린 길항제, 리폭시게나제 억제제, 소모스타틴 유사체, 글루코키나제 활성화제, 글루카곤 길항제, 인슐린 신호 작용제, PTP1B 억제제, 당신생 억제제, 항지방분해제(antilipolytic agent), GSK 억제제, 갈라닌 수용체 작용제, 식욕 억제제, CCK 수용체 작용제, 랩틴, 세로토닌성/도파민성 항비만 약물, 재흡수 억제제, 예컨대 시부트라민, CRF 길항제, CRF 결합 단백질, 티로미메틱(thyromimetic) 화합물, 알도즈 환원효소 억제제, 당질코르티코이드 수용체 길항제, NHE-1 억제제 또는 소비톨 탈수소효소 억제제와 함께 투여될 수 있다.
- [0120] 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염과 하나 이상의 기타 항비만제의 투여를 포함하는 병용요법은 본 발명의 또 다른 측면을 구성한다.
- [0121] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 유효량을 또 다른 항비만제와 함께 이를 필요로 하는 포유동물에 투여하는 것을 포함하는, 포유동물, 예컨대 인간의 비만 치료방법을 제공한다.
- [0122] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염과 또 다른 항비만제의 비만 치료에 대한 용도를 제공한다.
- [0123] 또한, 본 발명은 비만 치료를 위한 또 다른 항비만제와 병용하여 사용하기 위한 약제의 제조에 있어, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 용도를 제공한다.
- [0124] 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 기타 항비만제(들)는 공동 투여(co-administration)되거나 순차적으로 또는 개별적으로 투여될 수 있다.

- [0125] 공동 투여는 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염과 기타 항비만제(들) 모두를 포함하는 제형을 투여하거나, 각 약제의 상이한 제형을 동시에 또는 개별적으로 투여하는 것을 포함한다. 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 기타 항비만제(들)의 약리학적 프로파일이 허용하는 경우, 두 제제의 공동 투여가 바람직하다.
- [0126] 또한, 본 발명은 비만 치료용 약제의 제조에 있어, 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 또 다른 항비만제의 용도를 제공한다.
- [0127] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물, 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염, 또 다른 항비만제, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또한, 본 발명은 전술한 방법에 있어, 이러한 조성물의 용도를 포함한다.
- [0128] GPR119 작용제는 특히 중추적으로 작용하는 항비만제와 병용하여 사용된다.
- [0129] 본 발명의 이러한 측면에 따른 병용 요법에 사용되는 기타 항비만제는 바람직하게는 CB-1 조절제, 예컨대 CB-1 길항제 또는 역작용제이다. CB-1 조절제의 예는 SR141716(리모나반트) 및 SLV-319((4S)-(-)-3-(4-클로로페닐)-N-메틸-N-[(4-클로로페닐)설폰일]-4-페닐-4,5-디하이드로-1H-피라졸-1-카복사미드)와 유럽특허 제576357호, 유럽특허 제656354호, 국제공개공보 제WO 03/018060호, 국제공개공보 제WO 03/020217호, 국제공개공보 제WO 03/020314호, 국제공개공보 제WO 03/026647호, 국제공개공보 제WO 03/026648호, 국제공개공보 제WO 03/027076호, 국제공개공보 제WO 03/040105호, 국제공개공보 제WO 03/051850호, 국제공개공보 제WO 03/051851호, 국제공개공보 제WO 03/053431호, 국제공개공보 제WO 03/063781호, 국제공개공보 제WO 03/075660호, 국제공개공보 제WO 03/077847호, 국제공개공보 제WO 03/078413호, 국제공개공보 제WO 03/082190호, 국제공개공보 제WO 03/082191호, 국제공개공보 제WO 03/082833호, 국제공개공보 제WO 03/084930호, 국제공개공보 제WO 03/084943호, 국제공개공보 제WO 03/086288호, 국제공개공보 제WO 03/087037호, 국제공개공보 제WO 03/088968호, 국제공개공보 제WO 04/012671호, 국제공개공보 제WO 04/013120호, 국제공개공보 제WO 04/026301호, 국제공개공보 제WO 04/029204호, 국제공개공보 제WO 04/034968호, 국제공개공보 제WO 04/035566호, 국제공개공보 제WO 04/037823호, 국제공개공보 제WO 04/052864호, 국제공개공보 제WO 04/058145호, 국제공개공보 제WO 04/058255호, 국제공개공보 제WO 04/060870호, 국제공개공보 제WO 04/060888호, 국제공개공보 제WO 04/069837호, 국제공개공보 제WO 04/072076호, 국제공개공보 제WO 04/072077호, 국제공개공보 제WO 04/078261호 및 국제공개공보 제WO 04/108728호, 및 이들에 기재된 참조문헌에 개시된 화합물을 포함한다.
- [0130] GPR119가 관여하는 것으로 제안된 기타 질환 또는 증상으로는 국제공개공보 제WO 00/50562호 및 미국특허 제6,468,756호에 기재된 것, 예를 들어 심혈관 장애, 고혈압, 호흡기 장애, 임신성 이상, 위장관 장애, 면역 장애, 근골격계 장애, 우울, 공포, 불안, 감정 장애 및 알츠하이머질환을 포함한다.
- [0131] 각각의 개별적인 간행물이 전부 기재되어 본원에서 참조로서 통합되는 것으로서 특정하게 개별적으로 지시되는 것처럼, 본 명세서에서 인용된 (비제한적으로 특허 및 특허출원을 포함하는) 모든 간행물은 본원에서 참조로서 통합된다.
- [0132] 이제, 예시의 목적으로 본 발명을 하기 실시예를 참조하여 설명할 것이나, 본 발명의 범위가 이에 제한 해석되는 것은 아니다.
- [0133] **실시예**
- [0134] 재료 및 방법: 달리 기재되지 않는 한, 칼럼 크로마토그래피는 SiO₂(40 내지 63 메쉬) 상에서 수행하였다. LCMS 데이터는 다음과 같이 얻었다: **방법 A:** 220nm에서 UV 검출되는, 6분 동안 0.1% HCO₂H를 함유하는 H₂O-CH₃CN 용액으로 용리되는 아틀란티스(Atlantis) 3μ C₁₈ 칼럼(3.0 x 20.0mm, 유속 = 0.85mL/분). 구배 정보: 0.0 내지 0.3분 100% H₂O; 0.3 내지 4.25분: 10% H₂O-90% CH₃CN으로 경사; 4.25 내지 4.4분: 100% CH₃CN으로 경사; 4.4 내지 4.9분: 100% CH₃CN에서 유지; 4.9 내지 6.0분: 100% H₂O로 전환. 질량 스펙트럼을 전기분무 이온화 소스를 사용하여 포지티브(ES⁺) 또는 네가티브(ES⁻) 이온 방식으로 얻었음. **방법 B:** 215 및 254nm에서 UV 검출되는, 12분 동안 0.1% v/v 암모니아를 함유하는 H₂O-MeCN 구배로 용리되는 워터스 엑스테라(Waters Xterra) MS C18, 5μm(4.6 x 50mm, 유속 = 1.5mL/분). 구배 정보: 0.0 내지 8.0분: 95% H₂O-5% MeCN에서 5% H₂O-95% MeCN으로 경사; 8.0 내지 9.9분: 5% H₂O-95% MeCN에서 유지; 9.9 내지 10.0분: 95% H₂O-5% MeCN으로 전환; 10.0 내지 12.0분:

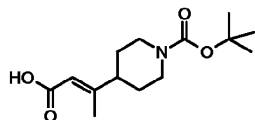
95% H₂O-5% MeCN에서 유지. 질량 스펙트럼을 전기분무 이온화 소스를 사용하여 포지티브(ES⁺) 또는 네가티브(ES⁻) 이온 방식으로 얻었음.

[0135] 약칭 및 두문자어: Ac: 아세틸; t-Bu: 3급-부틸; Boc: 3급-부틸옥시카보닐; DBU: 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]헵트-7-엔; DCM: 디클로로메탄; DEAD: 디에틸아조디카복실레이트; DIAD: 디이소프로필아조디카복실레이트; DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민; DMF: 디메틸포름아미드; DMSO: 디메틸설폭사이드; EDCI: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 하이드로클로라이드; Et: 에틸; HATU: 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트; HOAt: 1-하이드록시-7-아자벤조트리아졸; HOBt: 1-하이드록시벤조트리아졸; HPLC: 고성능 액체 크로마토그래피; h: 시간; IH: 이소헥산; iPr: 이소프로필; Me: 메틸; min:분; MP: 매크로포러스 폴리스티렌; PE-AX 칼럼: 실리카 기초 4급 아민 칼럼; Ph: 페닐; RP-HPLC: 역상 고성능 액체 크로마토그래피; RT: 체류 시간; SCX 칼럼: 강 양이온 교환 칼럼 (실리카 결합 p-톨루엔설폰산(tosic acid) 칼럼); THF: 테트라하이드로퓨란.

[0136] 하기 화합물의 합성은 다른 문헌에도 설명되어 있다: 3급-부틸 4-((E)-2-에톡시카보닐-1-메틸비닐)피페리딘-1-카복실레이트[미국특허 제6,518,423호]; 3급-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카복실레이트[Tetrahedron, 1999, 55, 11619-11639]; 2-클로로-5-이소프로필피리미딘[국제특허출원 제WO 03/074495호]; (+)-(4S,1'R)-2,2-디메틸-4-(1'-아미노에틸)-1,3-디옥솔란[Liebigs Ann./Recueil, 1997, 1089-1100]; 5-에틸-2-플루오로피리딘[제US 2005/277681호]; 4-(3-메탄설포닐옥시프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르[국제공개공보 제WO 98/07703호]; 6-하이드록시-2,4-디메틸니코틴산 에틸에스테르[Tetrahedron, 1970, 26, 4641-4648]; 6-하이드록시-2-디메틸니코틴산 에틸에스테르[Tetrahedron, 1974, 30, 623-32]; 3-피페리딘-4-일-프로판-1-올[Tetrahedron, 1999, 55, 11619-11639]. 다른 모든 화합물은 상업적으로 입수할 수 있었다.

[0137] 제조실시예

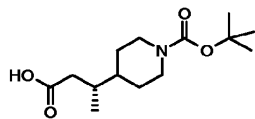
[0138] 제조 1: 3급-부틸 4-((E)-2-카복시-1-메틸비닐)피페리딘-1-카복실레이트



[0139]

[0140] MeOH (90mL) 및 H₂O (25mL) 중의 3급-부틸 4-((E)-2-에톡시카보닐-1-메틸비닐)피페리딘-1-카복실레이트 (18.7g, 62.9mmol) 용액을 2M NaOH (94.5mL, 189mmol)로 처리하였다. 반응물을 16시간 동안 교반하고, MeOH를 감압하에서 제거한 후, 잔류물을 EtOAc 및 H₂O 사이에 분할하였다. 수성 층을 분리하고, 12M HCl로 pH 2까지 산성화시킨 후, EtOAc (2x)로 추출하였다. 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시킨 후, 잔류물을 EtOAc-IH로부터 재결정화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁻) = 268.3 [M-H]⁻ (방법 A).

[0141] 제조 2: 3급-부틸 4-((R)-2-카복시-1-메틸에틸)피페리딘-1-카복실레이트

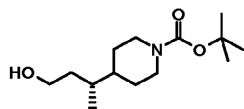


[0142]

[0143] 3급-부틸 4-((E)-2-카복시-1-메틸비닐)피페리딘-1-카복실레이트(제조 1, 130g, 0.483mol)를 Ar 분위기하에서 수소화 플라스크 내에 놓은 후, 탈기된 MeOH (400mL)를 가하였다. [Rh(노르보르나디엔)₂]BF₄ (1.80g, 4.81mmol) 및 (S)-1-[(R)-2-(디-3급-부틸포스포노)페로세닐]에틸비스(2-메틸페닐)포스핀 (2.90g, 5.08mmol)을 Ar 하에서 별개의 슈렌크(Schlenk) 플라스크 내에 놓은 후, 탈기된 MeOH (200mL)로 처리하였다. 이러한 촉매 혼합물을 15분 동안 주위온도에서 교반한 후, 캐놀라를 통해 수소화 플라스크에 옮겼다. 슈렌크 플라스크를 추가의 탈기된 MeOH (100mL)로 행구었다. 이러한 세정물을 수소화 플라스크로 옮긴 후, 추가의 탈기된 MeOH (300mL)를 가하였다. 수소화 플라스크를 밀봉하고, Ar을 H₂로 교체하고, 압력을 1.05bar로 설정하였다. 반응 혼합물을 35℃로 가열하고, 교반/흔들기(stirring/shaking)를 시작하였다. 48시간 후, 반응을 중지시키고, 반응 혼합물의 대표적인 샘플을 HPLC 및 ¹H NMR로 분석하였다. 전환율은 100%이고, 크루드 (R)-산의 에난티오머적 순도는 98.2%이며, 이는 하기 HPLC 방법으로 확인하였다: 칼럼: 카이랄팩(CHIRALPAK) AD-H(이전에 CF₃CO₂H-함유 용매와 사용되었음)

4.6 x 250mm; 용매: C₆H₁₄-iPrOH(97:3 등용매); 온도: 20℃; 유속: 1 mL/분; UV-검출(210, 230nm); 샘플: 1mL MeOH와 용해된 100 μL 반응 용액. 체류 시간: (S)-산: 19.3분, (R)-산: 20.6분, 출발 엔산: 22.1분. 분리 절차: MeOH를 증발시킨 후, 크루드 수산화 생성물을 t-BuOMe에 용해시키고, 수성 NaOH로 추출하였다. 수성 상을 1M HCl 및 EtOAc의 혼합물에 가하였다. 수성 상을 EtOAc로 추가로 추출한 후, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 표제 화합물을 여과하고 용매를 완전히 제거하여 분리해냈다.

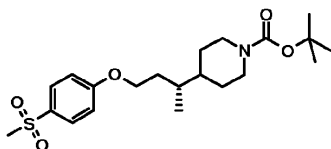
[0144] 제조 3: 3급-부틸 4-((R)-3-하이드록시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실레이트



[0145]

[0146] BH₃ · THF (1M, 15.7mL, 15.7mmol)를 5분 동안 무수 THF 중의 3급-부틸 4-((R)-2-카복시-1-메틸에틸)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 2, 1.70g, 6.3mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 적가하였다. 1시간 후, 반응물을 Et₂O로 처리한 후, 2M HCl로 처리하였다. 유기 층을 염수로 세정한 후, 건조시켰다(Na₂SO₄). 여과하고, 용매를 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피(EtOAc-CH₂Cl₂, 1:3)하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.17분; m/z(ES⁺) = 258.1 [M+H]⁺ (방법 A).

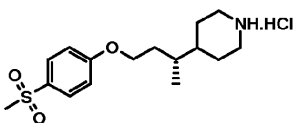
[0147] 제조 4: 4-[(R)-3-(4-메탄설포닐페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0148]

[0149] DEAD (10.8mL, 68.4mmol)를 무수 THF (300mL) 중의 3급-부틸 4-((R)-3-하이드록시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 3, 8.00g, 31.1mmol), 4-메탄설포닐페놀 (5.63g, 32.7mmol) 및 PPh₃ (10.60g, 40.4mmol)의 교반된 용액에 0℃에서 가하였다. 주위온도에서 0.5시간 동안 교반한 후, 진공 내에서 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시켜 용액을 수득하고, 용액을 2M NaOH (2x) 및 염수로 세정하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 1H-Et₂O로 분쇄하였다. 생성된 고체를 여과하고, Et₂O로 세정하였다. 합한 세정물과 여과물을 감압하에서 농축시킨 후, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-1H, 3:7)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.09분; m/z (ES⁺) = 412.00 [M+H]⁺ (방법 A).

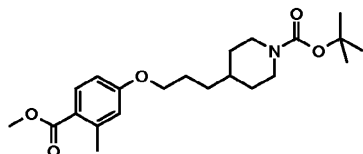
[0150] 제조 5: 4-[(R)-3-(4-메탄설포닐페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘 하이드로클로라이드



[0151]

[0152] 디옥산 (150mL) 중의 4-[(R)-3-(4-메탄설포닐페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 4, 15.50g, 37.7mmol) 및 4M HCl의 혼합물을 50mL) 주위온도에서 1시간 동안 교반하였다. 진공 내에서 용매를 제거하고, 톨루엔 (2x)으로 공비혼합(azeotroping)하여, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.19분, m/z (ES⁺) = 311.93 [M+H]⁺ (방법 A).

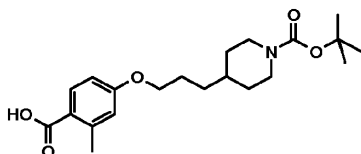
[0153] 제조 6: 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0154]

[0155] DEAD (8.00mL, 40.9mmol)를 무수 THF (60mL) 중의 4-하이드록시-2-메틸-벤조산메틸에스테르 (6.00g, 37.4mmol), 3급-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (8.25g, 34.0mmol) 및 PPh₃ (10.71g, 40.9mmol)의 교반된 용액에 주위온도에서 가하였다. 7.5시간 동안 교반한 후, 진공 내에서 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 2M NaOH (2x) 및 염수로 세정하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에서 농축시키고, 잔류물을 1H-Et₂O로 분쇄하였다. 생성된 고체를 여과하고, Et₂O로 세정하였다. 합한 세정물과 여과물을 감압하에서 농축시킨 후, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.48분; m/z (ES⁺) = 392.3 [M+H]⁺ (방법 A).

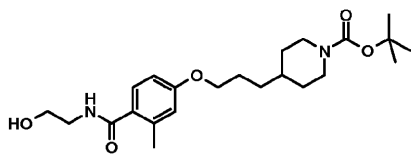
[0156] 제조 7: 4-[3-(4-카복시-3-메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0157]

[0158] MeOH (200mL) 중의 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 6, 6.00g, 15.3mmol) 및 H₂O (20mL)의 용액에 LiOH · H₂O (6.43g, 153.3mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하였다. MeOH를 감압하에서 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O (200mL)에 용해시키고, EtOAc로 세정하고, 2M HCl로 pH 4까지 산성화시킨 후, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.06분; m/z (ES⁺) = 378.22 [M+H]⁺ (방법 A).

[0159] 제조 8: 4-{3-[4-(2-하이드록시에틸카바모일)-3-메틸페녹시]프로필}피페리딘-1-카복실산 에스테르

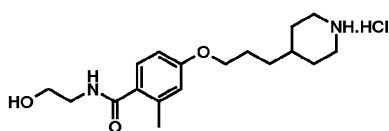


[0160]

[0161] HOBt · H₂O (77.0mg, 660 μmol)를 THF (10mL) 중의 4-[3-(4-카복시-3-메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 7, 200mg, 530 μmol) 및 EDCI (126mg, 660 μmol)의 교반된 용액에 가하였다.

[0162] 1시간 후, 2-아미노에탄올 (64 μL, 1.06mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 주위온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM으로 희석시키고, 1M NaOH로 세정하고, 소수성 프리트(frit)을 통해 건조시키고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 4:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.54분; m/z (ES⁺) = 421.14 [M+H]⁺ (방법 A).

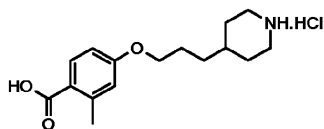
[0163] 제조 9: N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤즈아미드 하이드로클로라이드



[0164]

[0165] 제조 5에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-{3-[4-(2-하이드록시에틸카바모일)-3-메틸페녹시]프로필}피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 8, 710mg, 1.69mmol)로부터 본 화합물을 제조하였다: RT = 2.02분; m/z (ES⁺) : 321.10 [M+H]⁺ (방법 A).

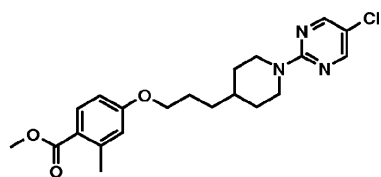
[0166] 제조 10: 2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일-프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드



[0167]

[0168] 제조 5에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-[3-(4-카복시-3-메틸페녹시)프로필]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 7, 126mg, 340 μ mol)로부터 본 화합물을 제조하였다: RT = 2.37분; m/z (ES^+): 278.17 [M+H]⁺ (방법 A).

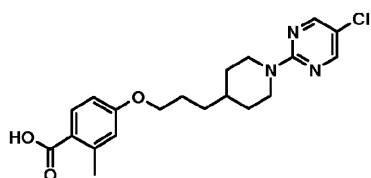
[0169] 제조 11: 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 메틸에스테르



[0170]

[0171] 디옥산 (7.7mL) 중의 4M HCl을 디옥산 (10mL) 중의 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 6, 4.00g, 10.2mmol)의 교반된 용액에 주입온도에서 가하였다. 3시간 후, 혼합물을 Et₂O로 희석시키고, 여과하여 형성된 고체 생성물을 수집하고, Et₂O로 세정하여 2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)-벤조산 메틸에스테르의 하이드로클로라이드 염을 수득하였다: RT = 2.65분; m/z (ES^+) = 292.4 [M+H]⁺ (방법 A). DMSO (12mL) 중의 이 화합물 (1.27g, 3.89mmol)의 교반된 용액에 2,5-디클로로-피리미딘 (580mg, 3.89mmol) 및 DBU (1.25mL, 8.54mmol)를 가하고, 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석시키고, EtOAc (2x)로 추출한 후, 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:19)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.80분; m/z (ES^+) = 404.15 [M+H]⁺ (방법 A).

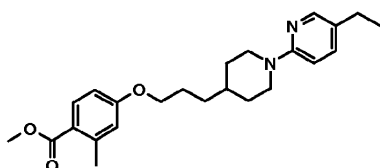
[0172] 제조 12: 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산



[0173]

[0174] THF (48mL) 중의 LiOH·H₂O (308mg, 7.33mmol), 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 메틸에스테르 (제조 11, 1.41g, 3.49mmol) 및 H₂O (4.8mL)의 혼합물을 65℃에서 96시간 동안 가열하였다. THF를 감압하에서 제거한 후, 잔류물을 2M NaOH 및 EtOAc 사이에 분할하였다. 수성 상을 12M HCl로 pH 1까지 산성화시킨 후, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.27분; m/z (ES^+) = 390.15 [M+H]⁺ (방법 A).

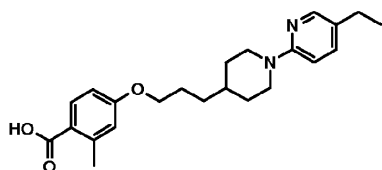
[0175] 제조 13: 4-[3-(5'-에틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸-벤조산 메틸에스테르



[0176]

[0177] 제조 11에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 6) 및 5-에틸-2-플루오로피리딘으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.18분; m/z (ES⁺) : 397.20 [M+H]⁺ (방법 A).

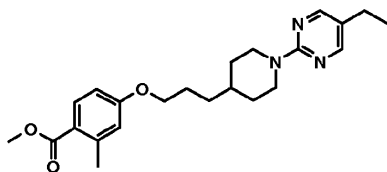
[0178] 제조 14: 4-[3-(5'-에틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2-메틸벤조산



[0179]

[0180] 2M NaOH (18.9mL, 37.9mmol)를 MeOH (30mL) 중의 4-[3-(5'-에틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2-메틸벤조산 메틸에스테르 (제조 13, 1.50g, 3.79mmol)의 용액에 가하고, 얻어진 용액을 주위 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2M HCl로 pH 6까지 산성화시키고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.90분; m/z (ES⁺) = 383.18 [M+H]⁺ (방법 A).

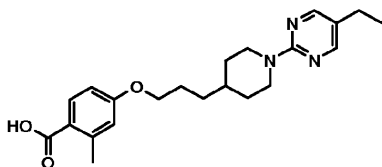
[0181] 제조 15: 4-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 메틸에스테르



[0182]

[0183] 제조 11에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 6) 및 5-에틸-2-클로로피리미딘으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.51분; m/z (ES⁺) = 398.83 [M+H]⁺ (방법 A).

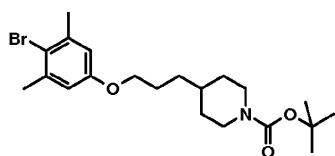
[0184] 제조 16: 4-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산



[0185]

[0186] MeOH (2mL) 중의 LiOH · H₂O (63.3mg, 1.51mmol), 4-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 메틸에스테르 (제조 15, 60.0mg, 1.51mmol) 및 H₂O (200 μL)의 혼합물을 50℃에서 5시간 동안 가 열하였다. MeOH를 감압하에서 제거한 후, 잔류물을 H₂O 및 EtOAc 사이에 분할하였다. 수성 상을 2M HCl로 pH 4 까지 산성화시킨 후, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여 과하고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.80분; m/z (ES⁺) = 384.34 [M+H]⁺ (방법 A).

[0187] 제조 17: 4-[3-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르

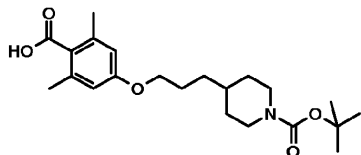


[0188]

[0189] 4-브로모-3,5-디메틸페놀 (13.75g, 68.4mmol) 및 K₂CO₃ (18.90g, 136.8mmol)을 설포란 (260mL) 중의 4-(3-메탄 설포닐옥시프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (21.98g, 68.4mmol)의 용액에 가하고, 얻어진 용액을

85℃에서 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 Et₂O (500mL) 및 H₂O (500mL)로 희석시키고, 유기 층을 H₂O (4x), 2M NaOH (2x) 및 염수로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (DCM)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.94분; m/z (ES⁺) = 426.20 [M+H]⁺ (방법 A).

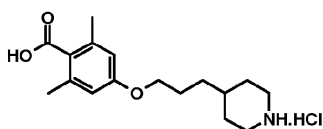
[0190] 제조 18: 4-[3-(4-카복시-3,5-디메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0191]

[0192] 무수 THF (23mL) 중의 헥산 (20.64mL, 51.6mmol)에 녹인 1.6M n-부틸리튬의 용액에 -78℃ Ar하에서 무수 THF (34mL) 중의 4-[3-(4-브로모-3,5-디메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 17, 11.00g, 25.8mmol)의 용액을 가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 50분 동안 교반한 후, 주위온도가 될 때까지 (~0.5시간) 반응 혼합물을 통해 CO₂ 기체를 버블링시켰다. 반응 혼합물을 H₂O로 급냉(quenching)시키고, EtOAc로 희석시켰다. 유기 층을 2M NaOH (2x)로 추출하고, 합한 기층 추출물을 수성 층과 합하였다. 수성물을 2M HCl로 pH 1까지 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출한 후, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 3:7)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.93분; m/z (ES⁺) = 392.23 [M+H]⁺ (방법 A).

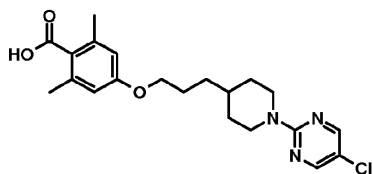
[0193] 제조 19: 2,6-디메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드



[0194]

[0195] 디옥산 (21.95mL) 중의 4M HCl을 디옥산 (20mL) 중의 4-[3-(4-카복시-3,5-디메틸페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 18, 4.91g, 12.5mmol)의 교반된 용액에 주위온도에서 가하였다. 2.5시간 후, 여과하여 형성된 고체 생성물을 수집하고, Et₂O로 세정하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.50분; m/z (ES⁺) = 291.40 [M+H]⁺ (방법 A).

[0196] 제조 20: 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸-벤조산

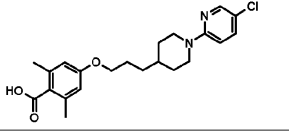
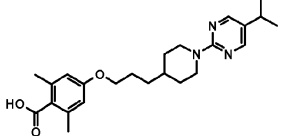
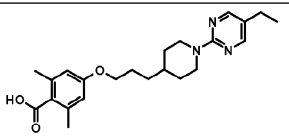
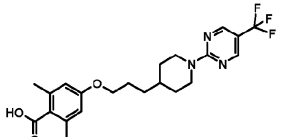


[0197]

[0198] DMSO (850 μL) 중의 2,6-디메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드 (제조 19, 600mg, 1.83mmol)에 2,5-디클로로피리미딘 (327mg, 2.20mmol), DBU (960 μL, 6.41mmol) 및 H₂O (6 방울)를 가하였다. 얻어진 현탁액을 마이크로웨이브의 밀봉된 튜브에서, 130℃에서 3시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 H₂O로 희석시키고, 2M HCl로 pH 5까지 산성화시키고, EtOAc (3x)로 추출한 후, 합한 유기 추출물을 염수로 세정한 다음, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 2:3 내지 3:2)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.20분; m/z (ES⁺) = 404.16 [M+H]⁺ (방법 A).

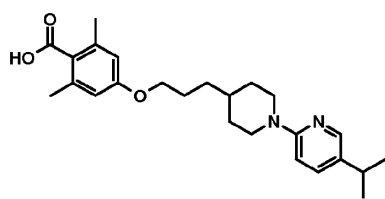
[0199] 제조 20에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2,6-디메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드 (제조 19) 및 5-클로로-2-플루오로피리딘 또는 적합한 2-클로로피리미딘으로부터 표 1에 열거된 벤조산을 합성하였다.

[0200] [표 1]

제조	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
21		4-[3-(5-chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridin-4-yl)-propoxy]-2,6-dimethylbenzoic acid	RT = 3.87 min; m/z (ES^+) = 403.11 [$M + H$] ⁺
22		4-[3-[1-(5-Isopropylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]-propoxy]-2,6-dimethylbenzoic acid	RT = 3.79 min; m/z (ES^+) = 412.14 [$M + H$] ⁺
23		4-[3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]-propoxy]-2,6-dimethylbenzoic acid	RT = 3.95 min; m/z (ES^+) = 398.22 [$M + H$] ⁺
24		2,6-Dimethyl-4-[3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]-propoxy]benzoic acid	RT = 4.53 min; m/z (ES^+) = 438.15 [$M + H$] ⁺

[0201]

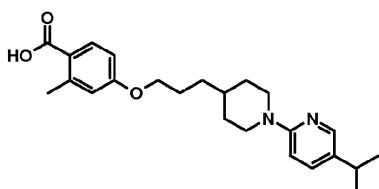
[0202] 제조 25: 4-[3-(5'-이소프로필-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2,6-디메틸벤조산



[0203]

[0204] 디옥산 (4mL) 중의 2,6-디메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드 (제조 19, 280mg, 853 μ mol)의 용액에 2-클로로-5-이소프로필-피리딘 (1.59g, 1.02mmol), 비스(디벤질에텐아세톤)팔라듐 (78.1mg, 85.0 μ mol), NaOt-Bu (287mg, 2.99mmol) 및 2,8,9-트리이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비사이클로[3.3.3]운데칸 (29.2mg, 85.0 μ mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 통해 0.5시간 동안 Ar을 버블링시킨 후, 반응 혼합물을 마이크로웨이브의 밀봉된 튜브에서, 115℃에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응물을 메탄올로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 잔류물을 H₂O로 희석시키고, 2M HCl로 pH 5까지 산성화시키고, EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 진공 내에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 3:2)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.98분; m/z (ES^+) = 411.21 [$M+H$]⁺ (방법 A).

[0205] 제조 26: 4-[3-(5'-이소프로필-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2-메틸벤조산



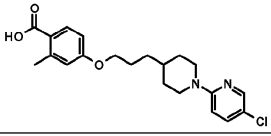
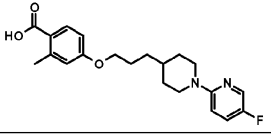
[0206]

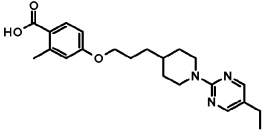
[0207] 제조 25에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)-벤조산 하이드로클로라이드 (제조 10, 100mg, 320 μ mol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.05분; m/z (ES^+) = 397.22 [$M+H$]⁺ (방법 A).

[0208] 제조 20에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤조산 하이드로클로라이드 (제조 10), 및 적합한 5-플루오로피리딘, 5-클로로피리딘 또는 5-에틸피리미딘으로부터 표 2에 열거된 벤조

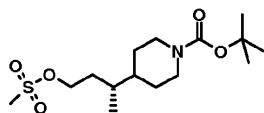
산을 합성하였다.

[표 2]

제조	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
27		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzoic acid	RT = 3.90 min; m/z (ES^+) = 389.10 [$M + H$] ⁺
28		4-[3-(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzoic acid	RT = 3.55 min; m/z (ES^+) = 373.15 [$M + H$] ⁺

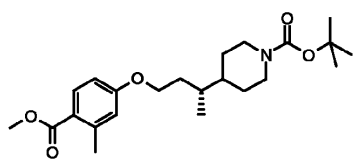
29		4-{3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]-propoxy}-2-methylbenzoic acid	RT = 3.78 min; m/z (ES^+) = 384.20 [$M + H$] ⁺
----	---	---	---

제조 30: 4-((R)-3-메탄설포닐옥시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



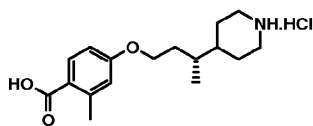
NEt₃ (13.0mL, 93.4mmol)을 DCM (200mL) 중의 3급-부틸 4-((R)-3-하이드록시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 3, 20.0g, 77.9mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드 (9.80g, 85.6mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 주위온도까지 데우고, 3시간 동안 교반하였다. 추가의 메탄설포닐 클로라이드 (5.00g, 43.7mmol) 및 NEt₃ (6.90mL, 49.5mmol)을 가하고, 주위온도에서 10시간 동안 계속 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM 및 H₂O 사이에 분할한 후, 유기 상을 1M HCl, 1M NaOH 및 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-DCM, 1:19)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.65분; m/z (ES^+) = 336.19 [$M+H$]⁺ (방법 A).

제조 31: 4-[(R)-3-(4-메톡시카보닐-3-메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



제조 17에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-하이드록시-2-메틸벤조산 메틸에스테르 (8.10g, 48.7mmol) 및 4-((R)-3-메탄설포닐옥시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 30, 16.3g, 48.7mmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.55분; m/z (ES^+) = 406.30 [$M+H$]⁺ (방법 A).

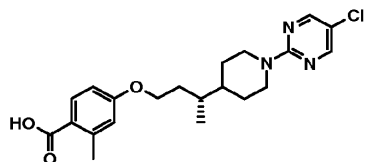
제조 32: 2-메틸-4-((R)-3-피페리딘-4-일-부톡시)벤조산 하이드로클로라이드



MeOH (100mL) 중의 4-[(R)-3-(4-메톡시카보닐-3-메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 31, 10.0g, 24.7mmol) 및 H₂O (10mL)의 용액에 LiOH · H₂O (10.4g, 246.9mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 50℃에서 16시간 동안 교반하였다. MeOH를 감압하에서 증발시킨 후, 잔류물을 H₂O에 용해시키고, 1M

HCl로 pH 1까지 산성화시킨 후, DCM (2x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 내에서 농축시켜 4-[(R)-3-(4-카복시-3-메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르를 수득하였다: RT = 4.10분; m/z (ES^+) = 392.30 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A). 이 화합물을 4M HCl로 디옥산에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.43분; m/z (ES^+) = 292.18 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A).

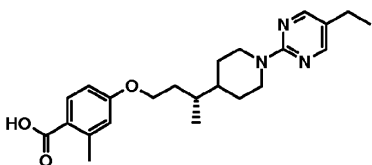
[0221] 제조 33: 4-[(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시]-2-메틸벤조산



[0222]

[0223] 제조 20에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-메틸-4-[(R)-3-피페리딘-4-일부톡시]-벤조산 하이드로클로라이드 (제조 32, 500mg, 1.53mmol) 및 2,5-디클로로피리미딘 (270mg, 1.84mmol)으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.39분; m/z (ES^+) = 404.14 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A).

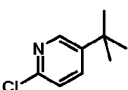
[0224] 제조 34: 4-[(R)-3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시]-2-메틸벤조산



[0225]

[0226] 제조 20에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-메틸-4-[(R)-3-피페리딘-4-일부톡시]-벤조산 하이드로클로라이드 (제조 32, 500mg, 1.53mmol) 및 2-클로로-5-에틸-피리미딘 (260mg, 1.84mmol)으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.92분; m/z (ES^+) = 398.21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A).

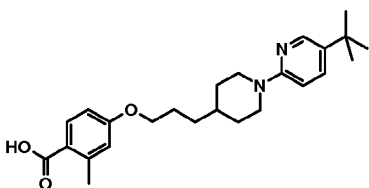
[0227] 제조 35: 5-3급-부틸-2-클로로피리딘



[0228]

[0229] 3,3-디메틸부틸알데히드 (6.30mL, 50.0mmol)를 무수 사이클로헥산 (40mL) 중의 모르폴린 (4.00mL, 46.0mmol)의 교반되는 용액에 Ar하에서 20분 동안 적가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 16시간 동안 가열한 후, 주위온도까지 냉각시키고, EtOAc (40mL), 하이드로퀴논 (20.0mg) 및 아세트산 (0.3mL)을 가하였다. 반응 혼합물을 78℃까지 가열하고, 2-클로로아크릴로니트릴 (5.54mL, 69.0mmol)을 20분 동안 적가하였다. 78℃에서 1시간 동안 계속 가열한 후, 반응 혼합물을 통해 HCl 기체를 15분 동안 버블링시킨 후, 주위온도까지 냉각시켰다. 포화된 수성 NaHCO_3 를 가하여 반응 혼합물을 pH 8로 조절한 후, 유기 상을 분리하고, 수성 EtOAc (2x)로 추출하였다. 합한 유기물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.42분; m/z (ES^+) = 170.06 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A).

[0230] 제조 36: 4-[3-(5'-3급-부틸-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2-메틸벤조산

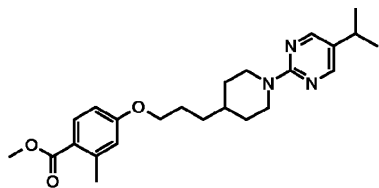


[0231]

[0232] 제조 25에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)-벤조산 하이드로클로라이드

트 (제조 10, 400mg, 1.28mmol) 및 5-3급-부틸-2-클로로-피리딘 (제조 35, 302mg, 1.79mmol)으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.07분; m/z (ES^+) = 411.16 $[M+H]^+$ (방법 A).

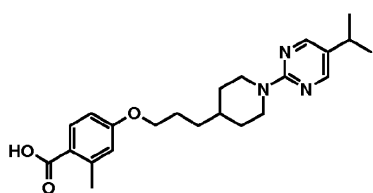
[0233] 제조 37: 4-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 메틸에스테르



[0234]

[0235] 제조 11에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-[3-(4-메톡시카보닐-3-메틸-페녹시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 6) 및 2-클로로-5-이소프로필피리미딘으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.44분; m/z (ES^+) = 412.22 $[M+H]^+$ (방법 A).

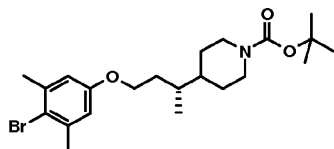
[0236] 제조 38: 4-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산



[0237]

[0238] MeOH (17mL) 중의 4-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸-벤조산 메틸에스테르 (제조 37, 726mg, 1.76mmol) 및 H₂O (3mL)의 용액에 NaOH (704mg, 17.6mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 50°C에서 16시간 동안 교반하였다. THF (5mL)를 반응 혼합물에 가하고, 72시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 주위온도까지 냉각시키고, 2M HCl로 pH 1까지 산성화시키고, DCM 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.90분; m/z (ES^+) = 398.19 $[M+H]^+$ (방법 A).

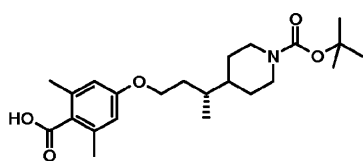
[0239] 제조 39: 4-[(R)-3-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0240]

[0241] 제조 17에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-브로모-3,5-디메틸페놀을 4-((R)-3-메탄설포닐옥시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 30)와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 5.40분; m/z (ES^+) = 440.18 $[M+H]^+$ (방법 A).

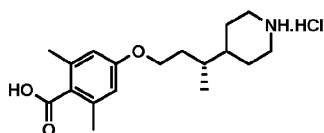
[0242] 제조 40: 4-[(R)-3-(4-카복시-3,5-디메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르



[0243]

[0244] 제조 18에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 4-[(R)-3-(4-브로모-3,5-디메틸페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 39)를 상응하는 아틸리튬으로 전환시킨 후, 이를 CO₂와 반응시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.28분; m/z (ES^-) = 404.45 $[M-H]^-$ (방법 A).

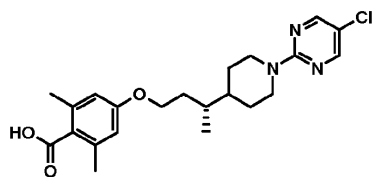
[0245] 제조 41: 2,6-디메틸-4-((R)-3-피페리딘-4-일부톡시)벤조산 하이드로클로라이드



[0246]

[0247] CH_2Cl_2 (3mL) 중의 4-[(R)-3-(4-카복시-3,5-디메틸페녹시)-1-메틸프로필]-피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르 (제조 40, 200mg, 0.49mmol)의 교반된 용액을 0℃에서 CH_2Cl_2 (3mL) 중의 TFA (2mL)의 용액으로 처리하였다. 2시간 후, 반응 혼합물을 감압하에서 농축시킨 다음, CH_2Cl_2 (3mL) 및 1M HCl (2mL)과 교반하였다. 1시간 후, 혼합물을 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.13분; m/z (ES^+) = 306.15 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (방법 A).

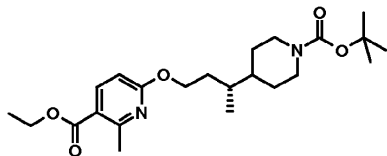
[0248] 제조 42: 4-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-2,6-디메틸-벤조산



[0249]

[0250] 제조 11에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 2,6-디메틸-4-((R)-3-피페리딘-4-일부톡시)벤조산 하이드로클로라이드 (제조 41)와 2,5-디클로로피리미딘을 반응시켜, 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.24분; m/z (ES^+) = 418.22 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (방법 A).

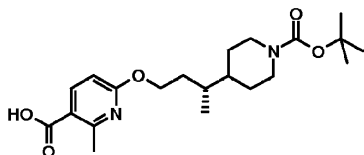
[0251] 제조 43: 6-[(R)-3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)부톡시]-2-메틸니코틴산 에틸에스테르



[0252]

[0253] 무수 THF (50mL) 중의 3급-부틸 4-((R)-3-하이드록시-1-메틸프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (제조 3, 4.56g, 17.7mmol), 6-하이드록시-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (4.44g, 26.6mmol) 및 PPh_3 (6.97g, 26.6mmol)의 교반된 용액에 DIAD (5.20mL, 20.6mmol)를 주위온도에서 가하였다. 30분 동안 교반한 후, 용매를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, 2M NaOH (2x) 및 염수로 세정하였다. 유기 층을 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에서 원래 부피의 약 5분의 1로 농축시키고, IH를 가하였다. 여과하여 생성된 고체를 제거하고, 여과물을 감압하에서 농축시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 3:17)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.75분; m/z (ES^+) = 421.28 $[\text{M}+\text{H}]^+$ (방법 A).

[0254] 제조 44: 6-[(R)-3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)부톡시]-2-메틸니코틴산

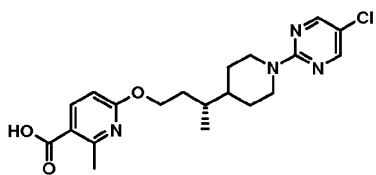


[0255]

[0256] $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (3.00g, 71.4mmol)를 MeOH (40mL) 중의 6-[(R)-3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)부톡시]-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 43, 3.00g, 7.14mmol) 및 H_2O (4mL)의 교반된 용액에 가하고, 얻어진 현탁액을 60℃에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거한 후, 잔류물을 H_2O 에 용해시키고, 2M HCl로 pH 1까지 산성화시키고, DCM (3x)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 여과하고, 진공 내에서

농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.02분; m/z (ES^+) = 393.28 $[M+H]^+$ (방법 A).

[0257] 제조 45: 6-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-2-메틸니코틴산

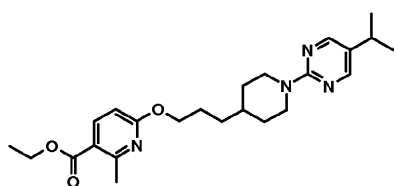


[0258]

[0259] 디옥산 (100mL) 중의 4M HCl을 6-[(R)-3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)부톡시]-2-메틸니코틴산 (제조 44, 2.70g, 6.89mmol)에 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 2시간 동안 교반하였다. 여과하여 얻어진 고체를 수집하고, Et₂O로 세정하여 2-메틸-6-((R)-3-피페리딘-4-일부톡시)니코틴산의 하이드로클로라이드 염을 수득하였다:

RT = 2.43분; m/z (ES^+) = 292.18 $[M+H]^+$. DMSO (1mL) 중의 이 화합물 (500mg, 1.37mmol)의 교반된 용액에 2,5-디클로로피리미딘 (410mg, 2.74mmol) 및 DBU (814 μ L, 5.48mmol)를 가하고, 얻어진 용액을 100°C에서 마이크로웨이브의 밀봉된 튜브에서 1.5시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 10% 수성 시트르산 및 EtOAc로 희석시킨 후, 유기 상을 분리하고, H₂O (3x) 및 염수 (3x)로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 감압하에서 용매를 제거하고, 재결정화 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.63분; m/z (ES^+) = 405.12 $[M+H]^+$ (방법 A).

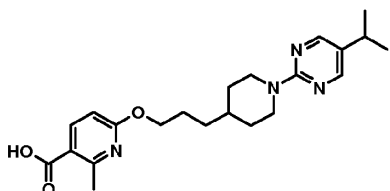
[0260] 제조 46: 6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 에틸에스테르



[0261]

[0262] 디옥산 (10mL) 중의 4M HCl를 6-[(R)-3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)부톡시]-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 43, 2.00g, 4.80mmol)에 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 4시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하여 2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)니코틴산 에틸에스테르의 하이드로클로라이드 염을 수득하였다. DMSO (20mL) 중의 이 화합물의 교반된 용액에 2-클로로-5-이소프로필-피리미딘 (357mg, 2.29mmol) 및 DBU (1.52g, 11.0mmol)를 가하고, 얻어진 용액을 100°C에서 16시간 동안 가열하였다. 용매를 진공 내 80°C에서 제거하고, 잔류물을 DCM에 용해시키고, 포화된 NaHCO₃ 용액 및 염수로 세정한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:4)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 4.64분; m/z (ES^+) = 427.23 $[M+H]^+$ (방법 A).

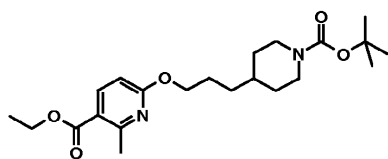
[0263] 제조 47: 6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산



[0264]

[0265] MeOH (4.2mL) 중의 6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 46, 137mg, 322 μ mol) 및 H₂O (0.8mL)의 용액에 NaOH (133mg, 3.22mmol)를 가하고, 얻어진 혼합물을 50°C에서 18시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주위온도까지 냉각하고, 2M HCl로 pH 1까지 산성화시키고, DCM 및 EtOAc로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.54분; m/z (ES^+) = 399.21 $[M+H]^+$ (방법 A).

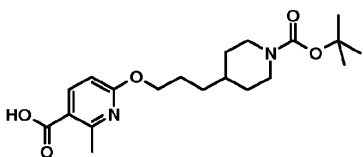
[0266] 제조 48: 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸니코틴산 에틸에스테르



[0267]

[0268] 제조 43에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3급-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (5.00g, 2.05mmol) 및 6-하이드록시-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (4.47g, 2.47mmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.60분; m/z (ES⁺) = 407.24 [M+H]⁺ (방법 A).

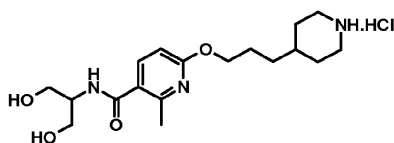
[0269] 제조 49: 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸니코틴산



[0270]

[0271] 제조 44에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)-프로폭시]-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 48, 7.07g, 1.74mmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.96분; m/z (ES⁺) = 379.16 [M+H]⁺ (방법 A).

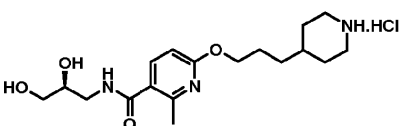
[0272] 제조 50: N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)-니코틴아미드 하이드로클로라이드



[0273]

[0274] HOBt · H₂O (771mg, 5.71mmol)를 THF (50mL) 중의 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸니코틴산 (제조 49, 1.80g, 4.76mmol), EDCI (1.10g, 5.71mmol) 및 DIPEA (2.50mL, 14.3mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 15분 후, 2-아미노프로판-1,3-디올 (650mg, 7.13mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 주위온도에서 16시간 동안 교반하였다. THF를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 DCM (200mL)에 용해시키고, 1M NaOH, H₂O 및 염수로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-MeOH, 25:1)로 정제하여 4-{3-[5-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸카바모일)-6-메틸피리딘-2-일옥시]프로필}피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르를 수득하였다: RT = 3.28분; m/z (ES⁺) = 452.29 [M+H]⁺. 이 화합물에 디옥산 (2.8mL) 중의 4M HCl을 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 1.88분; m/z (ES⁺) = 352.15 [M+H]⁺ (방법 A).

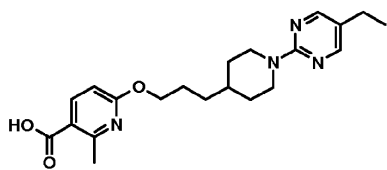
[0275] 제조 51: N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)-니코틴아미드



[0276]

[0277] 제조 50에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)-프로폭시]-2-메틸니코틴산 (제조 49, 290mg, 766 μmol) 및 (S)-3-아미노-프로판-1,2-디올 (104.7mg, 1.15mmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 1.89분; m/z (ES⁻) = 350.34 [M-H]⁻ (방법 A).

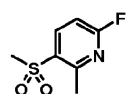
[0278] 제조 52: 6-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산



[0279]

[0280] 디옥산 중의 4M HCl을 6-[3-(1-3급-부톡시카보닐피페리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸니코틴산 (제조 49, 250mg, 6.61mmol)에 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하여 2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)니코틴산 하이드로클로라이드를 수득하였다. DMSO (5mL) 중의 이 화합물의 용액에 2-클로로-5-에틸피리미딘 (222mg, 1.56mmol) 및 DBU (750 μ L, 4.67mmol)를 가하고, 얻어진 용액을 70℃에서 72 시간 동안 및 100℃에서 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 MeOH (10mL)로 희석시키고, PE-AX 칼럼 (MeOH-DCM, 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.66분; m/z (ES⁺) = 385.28 [M+H]⁺ (방법 A).

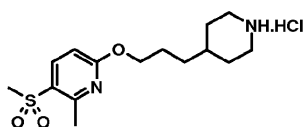
[0281] 제조 53: 6-플루오로-3-메탄설포닐-2-메틸피리딘



[0282]

[0283] 톨루엔 (200mL) 중의 3-브로모-6-플루오로-2-메틸피리딘 (3.25g, 17.1mmol) 및 TMEDA (3.35mL, 22.2mmol)의 용액에 헥산 (12.8mL, 20.5mmol) 중의 1.6M n-부틸리튬을 -75℃ Ar하에서 10분 동안 가하고, 혼합물을 50분 동안 교반한 후, 디메틸디설파이드 (1.84mL, 20.5mmol)를 가하였다. 반응물을 1시간 동안 -75℃에서 교반한 후, 2℃까지 데우고, 포화된 NH₄Cl 용액 (40mL)으로 급냉시켰다. 유기 상을 수집하고, 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 용매를 진공하에서 제거하고, 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (IH-EtOAc, 39:1)로 정제하여 6-플루오로-2-메틸-3-메탄설포닐피리딘을 수득하였다. DCM (7mL) 중의 이 화합물 (330mg, 2.10mmol)의 용액에 0℃에서 77% 3-클로로퍼벤조산 (970mg, 4.30mmol)을 15분 동안 가하였다. 추가의 DCM (5mL) 분취량(aliquot)을 가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (25mL)로 희석시키고, Na₂CO₃ (15mL)로 세정하고, 유기 상을 소수성 프리트를 통해 수집하였다. 용매를 진공하에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.13분; m/z (ES⁺) = 189.89 [M+H]⁺ (방법 A).

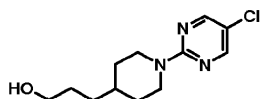
[0284] 제조 54: 3-메탄설포닐-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)피리딘 하이드로클로라이드



[0285]

[0286] NaH (197mg, 4.93mmol)를 THF (10mL) 중의 3급-부틸 4-(3-하이드록시프로필)피페리딘-1-카복실레이트 (1.00g, 4.11mmol)의 용액에 분배하여(portionwise) 가하고, 얻어진 반응 혼합물을 주위온도에서 1시간 동안 교반하였다. 6-플루오로-3-메탄설포닐-2-메틸피리딘 (제조 53, 778mg, 4.11mmol)를 반응 혼합물에 가하고, 얻어진 용액을 70℃에서 2.5시간 동안 교반한 후, H₂O로 급냉시켰다. 반응 혼합물을 EtOAc (3 x 100mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (IH-EtOAc, 3:7)로 정제하여 4-[3-(5-메탄설포닐-6-메틸피리딘-2-일옥시)프로필]피페리딘-1-카복실산 3급-부틸에스테르를 수득하였다: RT = 4.17분; m/z (ES⁺) = 413.18 [M+H]⁺. 이 화합물에 (740mg, 1.79mmol) 디옥산 (10mL) 중의 4M HCl을 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.21분; m/z (ES⁺) = 313.23 [M+H]⁺ (방법 A).

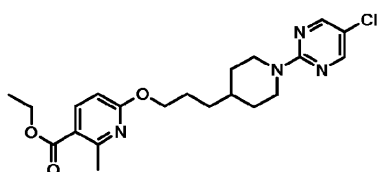
[0287] 제조 55: 3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로판-1-올



[0288]

[0289] DMSO (120mL) 중의 3-피페리딘-4-일프로판-1-올 하이드로클로라이드 (15.0g, 84mmol)의 교반된 용액을 0℃까지 냉각시킨 후, DBU (30.0mL, 201mmol)로 한 방울씩 5분 동안 처리하였다. 2,5-디클로로피리미딘 (17.4g, 117mmol)을 분배하여 가한 후, 반응물을 110℃까지 4시간 동안 가열하였다. 20℃까지 냉각시킨 후, 반응물을 H₂O (200mL)에 붓고, EtOAc (3 x 500mL)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 1M HCl (2 x 200mL)로 세정한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 농축시켰다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 4:6)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: ¹H NMR (CDCl₃) δ 1.10-1.23 (m, 2H), 1.30-1.38 (m, 2H), 1.48-1.57 (m, 1H), 1.58-1.66 (m, 2H), 1.78 (d, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.66 (t, 2H), 4.67 (d, 2H), 8.20 (s, 2H).

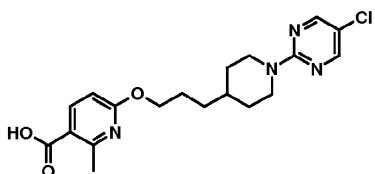
[0290] 제조 56: 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 에틸에스테르



[0291]

[0292] DIAD (2.88mL, 14.7mmol)를 무수 THF (40mL) 중의 3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로판-1-올 (제조 55, 2.50g, 9.8mmol), 6-하이드록시-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (1.95g, 10.8mmol), 및 PPh₃ (3.85g, 14.7mmol)의 교반된 용액에 10분 동안 적가하였다. 16시간 후, THF를 감압하에서 제거한 다음, 잔류물을 EtOAc (200mL) 및 1M NaOH (100mL) 사이에 분할하였다. 유기 층을 염수로 세정한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시켰다. 잔류물을 EtOAc-IH로 분쇄한 후, 여과물을 수집하고, 플래쉬 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:9)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 419.16 [M+H]⁺ (방법 A).

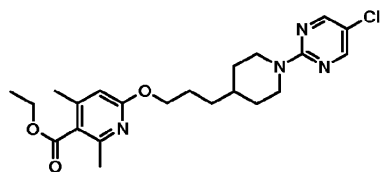
[0293] 제조 57: 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산



[0294]

[0295] 제조 44에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 56, 2.65g, 6.33mmol)를 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 391.13 [M+H]⁺ (방법 A).

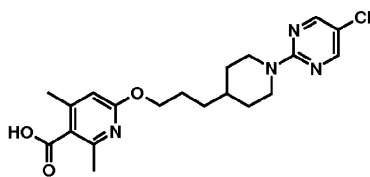
[0296] 제조 58: 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,4-디메틸니코틴산 에틸에스테르



[0297]

[0298] 제조 56에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로판-1-올 (제조 55, 1.55g, 6.05mmol)을 6-하이드록시-2,4-디메틸니코틴산 에틸에스테르 (1.30g, 6.66mmol)와 축합시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES⁺) = 433.17 [M+H]⁺ (방법 A).

[0299] 제조 59: 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,4-디메틸니코틴산



[0300]

[0301] 제조 44에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,4-디메틸니코틴산 에틸에스테르 (제조 58, 0.50g, 1.15mmol)를 비누화시켜 표제 화합물을 수득하였다: m/z (ES^+) = 405.15 $[M+H]^+$ (방법 A).

[0302] 실시예

[0303] 하기의 일반적인 방법으로 표 3의 실시예를 합성하였다: DMSO (1mL) 중의 4-[(R)-3-(4-메탄설포닐페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘 하이드로클로라이드 (제조 5, 50.0mg, 160 μ mol)의 용액에 DBU (36.0 μ L, 240 μ mol) 및 적절한 아릴 할라이드 (240 μ mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 밤새 100°C에서 가열한 후, SCX 카트리지 (2g)상으로 옮겼다. SCX 카트리지를 MeOH로 세정한 후, 생성물을 MeOH 중의 1% NH_3 로 용리하였다. 용매를 증발시켜 크루드 생성물을 수득하고, 이를 하기 정제방법 중 하나 이상을 사용하여 정제하였다:

[0304] 방법 1: 생성물을 Et_2O 로 분쇄한 후 여과하였다.

[0305] 방법 2: 생성물을 칼럼 크로마토그래피 (DCM-MeOH, 98:2)로 정제하였다.

[0306] 방법 3: 생성물을 MeOH에 용해시키고, MP-이소시아네이트와 함께 주위온도에서 1시간 동안 흔들었다. 여과하고, 용매를 증발시켜 정제된 생성물을 수득하였다.

[0307] [표 3]

실시예	구조	명칭	스펙트럼
1		5-Fluoro-2-{4-[(R)-3-(4-methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}pyrimidine	$RT = 4.23$ min; m/z (ES^+) = 408.16 $[M+H]^+$ (방법 B)
2		4-[(R)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2]bipyridinyl	$RT = 1.91$ min; m/z (ES^+) = 389.17 $[M+H]^+$ (방법 B)

[0308]

3		2-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-pyrazine	RT = 3.38 min; m/z (ES^+) = 390.15 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
4		3-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-6-methylpyridazine	RT = 1.91 min; m/z (ES^+) = 404.15 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
5		5-Ethyl-2-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-pyrimidine	RT = 3.90 min; m/z (ES^+) = 418.14 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
6		2-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-5-propylpyrimidine	RT = 4.25 min; m/z (ES^+) = 432.18 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
7		4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-5'-trifluoromethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 4.49 min; m/z (ES^+) = 457.12 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
8		4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-4'-methoxy-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 2.05 min; m/z (ES^+) = 419.13 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
9		2-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-5-methoxypyrimidine	RT = 3.80 min; m/z (ES^+) = 420.13 [$M + H$] ⁺ (방법 B)
10		2-{4-[(<i>R</i>)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-4-methoxypyrimidine	RT = 2.31 min; m/z (ES^+) = 420.03 [$M + H$] ⁺ (방법 B)

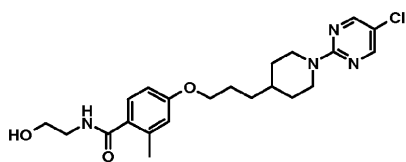
[0309]

11		4-[(R)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-5'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 2.01 min; m/z (ES^+) = 403.05 [$M + H$] $^+$ (방법 B)
12		4-[(R)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-4'-methyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 1.99 min; m/z (ES^+) = 403.05 [$M + H$] $^+$ (방법 B)
13		2-{4-[(R)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}-4,6-dimethylpyrimidine	RT = 2.88 min; m/z (ES^+) = 418.01 [$M + H$] $^+$ (방법 B)
14		2-{4-[(R)-3-(4-Methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}pyrimidine	RT = 3.44 min; m/z (ES^+) = 389.94 [$M + H$] $^+$ (방법 B)
15		5-Butyl-2-{4-[(R)-3-(4-methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]piperidin-1-yl}pyrimidine	RT = 4.67 min; m/z (ES^+) = 446.13 [$M + H$] $^+$ (방법 B)
16		5'-Fluoro-4-[(R)-3-(4-methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 3.77 min; m/z (ES^+) = 407.09 [$M + H$] $^+$ (방법 A)
17		5'-Chloro-4-[(R)-3-(4-methanesulfonylphenoxy)-1-methylpropyl]-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl	RT = 4.12 min; m/z (ES^+) = 423.05 [$M + H$] $^+$ (방법 A)

[0310]

[0311]

실시예 18: 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸벤즈아미드



[0312]

[0313]

HOBT · H₂O (50.0mg, 370 μ mol)를 THF (7mL) 중의 4-{3-[1-(5-클로로-피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 (제조 12, 110mg, 283 μ mol) 및 EDCI (70.5mg, 370 μ mol)의 교반된 용액에 가하였다. 20분 후, 2-아미노에탄올 (68 μ L, 1.13mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 가열하였다. THF를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 2M NaOH 사이에 분할하였다. 유기 상을 분리하고, 2M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세정한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.79분; m/z (ES^+) = 433.24 [$M+H$] $^+$ (방법 A).

[0314]

실시예 18에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 적합한 산을 적합한 아민과 축합시켜 표 4에 열거된 아미드를 합성하였다.

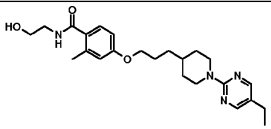
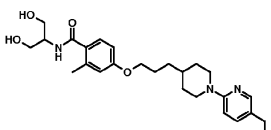
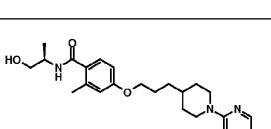
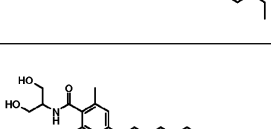
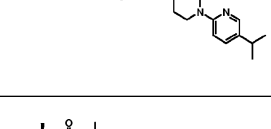
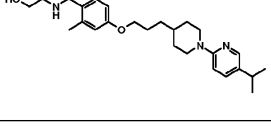
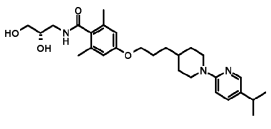
[0315] [표 4]

실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
19		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.66 min; m/z (ES^+) = 463.22 [$M + H$] ⁺
20		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.66 min; m/z (ES^+) = 463.31 [$M + H$] ⁺
21		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.92 min; m/z (ES^+) = 389.19 [$M + H$] ⁺
22		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.60 min; m/z (ES^+) = 477.16 [$M + H$] ⁺

[0316]

23		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2-methylbenzamide	δ_H ($CDCl_3$) 1.21–1.36 (m, 2H), 1.41–1.51 (m, 2H), 1.52–1.65 (m, 1H), 1.78–1.92 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.79–2.90 (m, 2H), 2.90–3.03 (m, 2H), 3.59–3.73 (m, 4H), 3.85–3.94 (m, 1H), 4.01 (t, 2H), 4.22–4.31 (m, 2H), 6.15–6.24 (m, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.71–6.80 (m, 2H), 7.36–7.45 (m, 2H), 8.11–8.15 (m, 1H); RT = 3.17 min; m/z (ES^+) = 462.17 [$M + H$] ⁺
24		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.42 min; m/z (ES^+) = 446.20 [$M + H$] ⁺
25		N-((R)-2-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 2.75 min; m/z (ES^+) = 454.27 [$M + H$] ⁺
26		4-[3-(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 372.18 [$M + H$] ⁺
27		4-[3-(5'-Isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 2.72 min; m/z (ES^+) = 396.20 [$M + H$] ⁺
28		4-[3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.07 min; m/z (ES^+) = 457.24 [$M + H$] ⁺

[0317]

29		4-[3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy]-N-(2-hydroxyethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.20 min; m/z (ES^+) = 427.36 $[M + H]^+$
30		4-[3-(5'-Ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.57 min; m/z (ES^+) = 456.25 $[M + H]^+$
31		4-[3-(5'-Ethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.67 min; m/z (ES^+) = 440.23 $[M + H]^+$
32		N-(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.65 min; m/z (ES^+) = 484.26 $[M + H]^+$
33		N-((R)-2-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.77 min; m/z (ES^+) = 468.26 $[M + H]^+$
34		N-((S)-2,3-Dihydroxypropyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.72 min; m/z (ES^+) = 484.26 $[M + H]^+$
35		N-(2-Hydroxyethyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.78 min; m/z (ES^+) = 454.24 $[M + H]^+$

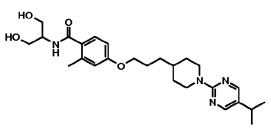
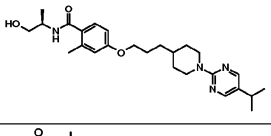
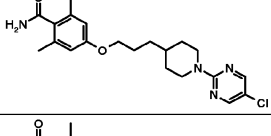
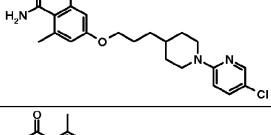
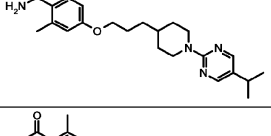
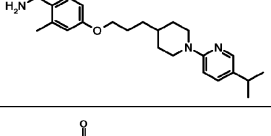
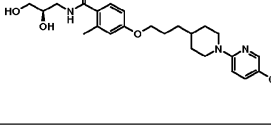
[0318]

36		4-[3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-(2-hydroxyethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.75 min; m/z (ES ⁺) = 447.19 [M + H] ⁺
37		4-[3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.80 min; m/z (ES ⁺) = 461.18 [M + H] ⁺
38		4-[3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.25 min; m/z (ES ⁺) = 441.22 [M + H] ⁺
39		4-[3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.30 min; m/z (ES ⁺) = 383.17 [M + H] ⁺
40		4-[3-(5'-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.84 min; m/z (ES ⁺) = 468.27 [M + H] ⁺
41		4-[3-(5'-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.73 min; m/z (ES ⁺) = 484.26 [M + H] ⁺
42		4-[3-(5'-tert-Butyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.82 min; m/z (ES ⁺) = 484.29 [M + H] ⁺
43		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.25 min; m/z (ES ⁺) = 476.17 [M + H] ⁺

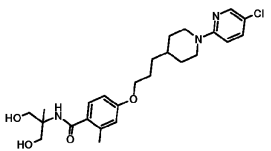
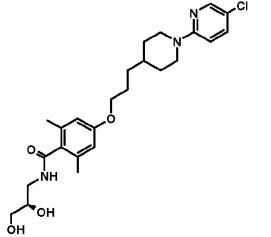
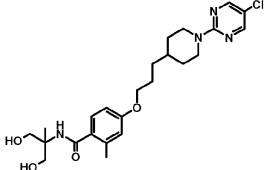
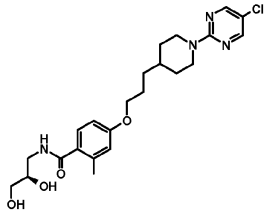
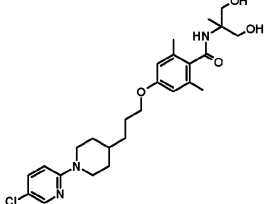
[0319]

		dimethylbenzamide	
44		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-(2-hydroxyethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.40 min; m/z (ES^+) = 446.15 $[M + H]^+$
45		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.52 min; m/z (ES^+) = 460.17 $[M + H]^+$
46		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	δ_H ($CDCl_3$) 1.12–1.26 (m, 2H), 1.38–1.48 (m, 2H), 1.53–1.64 (m, 1H), 1.76–1.87 (m, 4H), 2.31 (s, 6H), 2.70–2.77 (m, 2H), 2.82–2.93 (m, 2H), 2.94–2.99 (m, 1H), 3.51–3.76 (m, 4H), 3.86–3.98 (m, 3H), 4.64–4.73 (m, 2H), 6.56 (s, 2H), 8.21 (s, 2H); RT = 3.60 min; m/z (ES^+) = 477.18 $[M + H]^+$
47		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	δ_H ($CDCl_3$) 1.18–1.32 (m, 2H), 1.37–1.47 (m, 2H), 1.48–1.61 (m, 1H), 1.76–1.88 (m, 4H), 2.32 (s, 6H), 2.71–2.77 (m, 1H), 2.77–2.88 (m, 2H), 2.95–3.00 (m, 1H), 3.51–3.76 (m, 4H), 3.84–3.98 (m, 3H), 4.19–4.29 (m, 2H), 6.00–6.10 (m, 1H), 6.56 (s, 2H), 6.60 (d, 1H), 7.36–7.43 (m, 1H), 8.08–8.12 (m, 1H); RT = 3.18 min; m/z (ES^+) = 476.15 $[M + H]^+$
48		4-[3-[1-(5-Isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.55 min; m/z (ES^+) = 397.26 $[M + H]^+$

[0320]

49		N-(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-4-[3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2-methylbenzamide	δ_H (CDCl ₃) 1.14–1.29 (m, 8H), 1.39–1.49 (m, 2H), 1.51–1.63 (m, 1H), 1.75–1.90 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.52–2.59 (m, 2H), 2.77 (sep, 1H), 2.81–2.91 (m, 2H), 3.86–4.02 (m, 6H), 4.10–4.19 (m, 1H), 4.66–4.76 (m, 2H), 6.46–6.55 (m, 1H), 6.68–6.78 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 8.20 (s, 2H); RT = 3.17 min; m/z (ES ⁺) = 471.18 [M + H] ⁺
50		N-((R)-2-Hydroxy-1-methylethyl)-4-[3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.43 min; m/z (ES ⁺) = 455.18 [M + H] ⁺
51		4-[3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.90 min; m/z (ES ⁺) = 403.17 [M + H] ⁺
52		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.59 min; m/z (ES ⁺) = 402.11 [M + H] ⁺
53		4-[3-[1-(5-Isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.78 min; m/z (ES ⁺) = 411.20 [M + H] ⁺
54		4-[3-(5'-Isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.42 min; m/z (ES ⁺) = 410.20 [M + H] ⁺
55		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)propoxy]-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.29 min; m/z (ES ⁺) = 462.17 [M + H] ⁺

[0321]

56		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.50 min; m/z (ES ⁺) = 476.20 [M + H] ⁺
57		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.18 min; m/z (ES ⁺) = 476.21 [M + H] ⁺
58		4-[3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.95 min; m/z (ES ⁺) = 477.20 [M + H] ⁺
59		4-[3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.63 min; m/z (ES ⁺) = 463.19 [M + H] ⁺
60		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.55 min; m/z (ES ⁺) = 490.22 [M + H] ⁺

[0322]

61		4-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.98 min; m/z (ES^+) = 491.21 $[M + H]^+$
62		4-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.68 min; m/z (ES^+) = 477.20 $[M + H]^+$
63		4-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2-methyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-benzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 486.24 $[M + H]^+$
64		4-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-benzamide	RT = 3.04 min; m/z (ES^+) = 500.25 $[M + H]^+$
65		4-{(R)-3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]butoxy}-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.85 min; m/z (ES^+) = 491.21 $[M + H]^+$

[0323]

66		4-({(R)-3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]butoxy}-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.84 min; m/z (ES^+) = 491.21 $[M + H]^+$
67		4-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-(2-dimethylamino-1-methyl-ethyl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 488.23 $[M + H]^+$
68		4-{3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(2-pyrrolidin-1-ylethyl)-benzamide	RT = 2.70 min; m/z (ES^+) = 494.35 $[M + H]^+$
69		4-{3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.38 min; m/z (ES^+) = 397.24 $[M + H]^+$

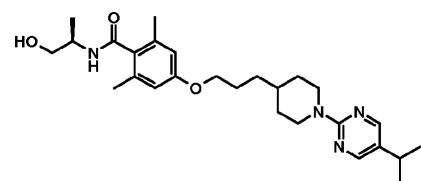
[0324]

70		2,6-Dimethyl-4-{3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-benzamide	RT = 4.15 min; m/z (ES^+) = 437.21 $[M + H]^+$
----	--	---	--

[0325]

[0326]

실시예 71: N-((R)-2-하이드록시-1-메틸에틸)-4-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸벤즈아미드



[0327]

[0328]

HOAt (70.0mg, 504 μ mol)를 THF (5mL) 중의 4-{3-[1-(5-이소프로필-피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸벤조산 (제조 22, 150mg, 360 μ mol), EDCI (70.5mg, 370 μ mol) 및 NEt_3 (150 μ L, 1.08mmol)의 교반된 용액에 가하였다. 20분 후, (R)-2-아미노프로판-1-올 (85.0 μ L, 1.08mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 55 $^{\circ}C$ 에서 19시간 동안 가열하였다. THF를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 2M NaOH 사이에 분할하였다. 유기 상을 분리하고, 2M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세정한 후, 건조시켰다 ($MgSO_4$). 여과하고, 용매를 증발시키고, EtOAc로 분쇄하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.48분; m/z (ES^+) = 469.22 $[M+H]^+$ (방법 A).

[0329]

실시예 71에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 적합한 산을 적합한 아민과 축합시켜 표 5에 열거된 아미드를 합성하였다.

[0330] [표 5]

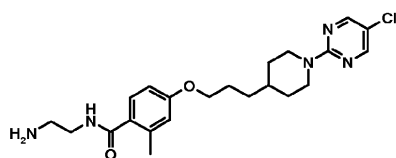
실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
72		N-(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-4-{3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.23 min; m/z (ES^+) = 485.21 [$M + H$] ⁺
73		N-((S)-2,3-Dihydroxypropyl)-4-{3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.27 min; m/z (ES^+) = 485.21 [$M + H$] ⁺

[0331]

74		N-(2-Hydroxyethyl)-4-{3-[1-(5-isopropylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.40 min; m/z (ES^+) = 455.24 [$M + H$] ⁺
----	--	---	---

[0332]

[0333] 실시예 75: N-(2-아미노에틸)-4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤즈아미드



[0334]

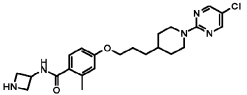
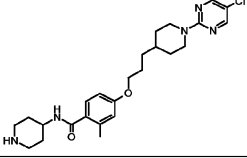
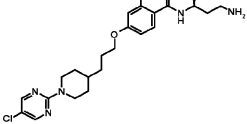
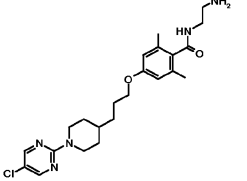
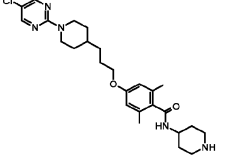
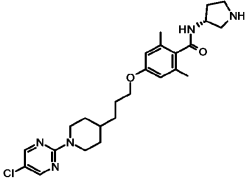
[0335] HOBT · H₂O (100mg, 735 μmol)를 THF (12mL) 중의 4-{3-[1-(5-클로로-피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조산 (제조 12, 220mg, 565 μmol) 및 EDCI (141mg, 735 μmol), 및 DMF (600 μL)의 교반된 용액에 가하였다. 15분 후, (2-아미노에틸)카바산 3급-부틸에스테르 (268 μL, 1.694mmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 주위 온도에서 96시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 2M NaOH 사이에 분할하였다. 유기 상을 분리하고, 2M NaOH, 2M HCl 및 염수로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 증발시키고, 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc-IH, 1:1 내지 1:0)로 정제하여 [2-(4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸벤조일아미노)에틸]카바산 3급-부틸에스테르를 수득하였다: RT = 4.26분; m/z (ES^+) = 532.32 [$M+H$]⁺. 디옥산 (7mL) 중의 이 화합물의 교반된 현탁액에 디옥산 (1.75mL, 7.0mmol) 중의 4M HCl을 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 2M HCl에 용해시켰다. 산성 층을 2M NaOH로 pH 10까지 염기성화시키고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.13분; m/z (ES^+) = 432.21 [$M+H$]⁺ (방법 A).

[0336] 실시예 75에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 적합한 산과 적합한 Boc-아미노-함유 아민을 축합시킨 후 Boc를 탈보호(deprotection)시켜 표 6에 열거된 아미노-함유 아미드를 합성하였다.

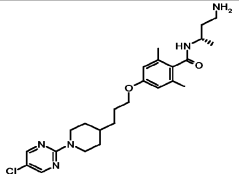
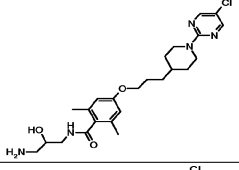
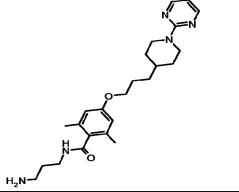
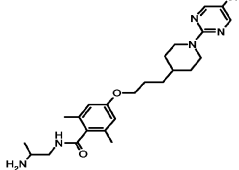
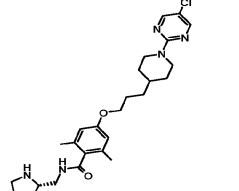
[0337] [표 6]

실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
76		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2-methyl-N-(R)-pyrrolidin-3-ylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 458.14 [$M + H$] ⁺

[0338]

77		N-Azetidin-3-yl-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2-methylbenzamide	RT = 3.22 min; m/z (ES^+) = 444.18 $[M + H]^+$
78		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2-methyl-N-piperidin-4-ylbenzamide	RT = 2.95 min; m/z (ES^+) = 472.25 $[M + H]^+$
79		N-((S)-3-Amino-1-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2-methylbenzamide	RT = 3.02 min; m/z (ES^+) = 460.25 $[M + H]^+$
80		N-(2-Aminoethyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.98 min; m/z (ES^+) = 446.23 $[M + H]^+$
81		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-piperidin-4-ylbenzamide	RT = 3.20 min; m/z (ES^+) = 486.27 $[M + H]^+$
82		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(R)-pyrrolidin-3-ylbenzamide	RT = 2.98 min; m/z (ES^+) = 472.24 $[M + H]^+$

[0339]

83		N-((S)-3-Amino-1-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.15 min; m/z (ES^+) = 474.26 $[M + H]^+$
84		N-(3-Amino-2-hydroxypropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.05 min; m/z (ES^+) = 476.25 $[M + H]^+$
85		N-(3-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.17 min; m/z (ES^+) = 460.25 $[M + H]^+$
86		N-(2-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.18 min; m/z (ES^+) = 460.25 $[M + H]^+$
87		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(S)-1-pyrrolidin-2-ylmethylbenzamide	RT = 3.27 min; m/z (ES^+) = 486.26 $[M + H]^+$

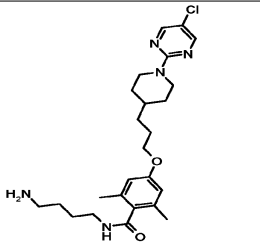
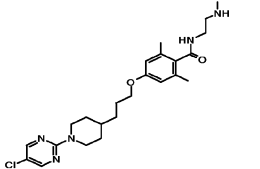
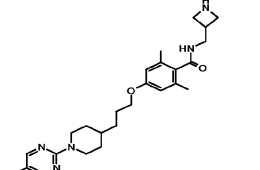
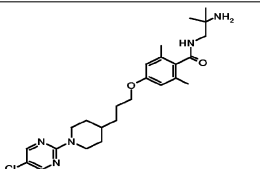
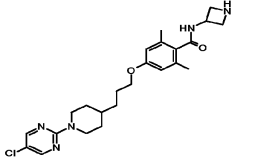
[0340]

88		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(<i>R</i>)-1-pyrrolidin-3-ylmethylbenzamide	RT = 2.97 min; m/z (ES^+) = 486.27 [$M + H$] ⁺
89		N-(2-Azetidin-3-ylethyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.00 min; m/z (ES^+) = 486.27 [$M + H$] ⁺
90		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(<i>S</i>)-1-pyrrolidin-3-ylmethylbenzamide	RT = 3.02 min; m/z (ES^+) = 486.27 [$M + H$] ⁺
91		N-(3-Amino-2-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.25 min; m/z (ES^+) = 454.26 [$M + H$] ⁺
92		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(<i>R</i>)-piperidin-3-ylbenzamide	RT = 3.04 min; m/z (ES^+) = 486.21 [$M + H$] ⁺

[0341]

93		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(R)-1-pyrrolidin-2-ylmethylbenzamide	RT = 3.07 min; m/z (ES^+) = 486.22 $[M + H]^+$
94		N-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.04 min; m/z (ES^+) = 474.22 $[M + H]^+$
95		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((3R,4R)-4-hydroxypyrrolidin-3-yl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.97 min; m/z (ES^+) = 488.21 $[M + H]^+$
96		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((3R,5S)-5-hydroxymethylpyrrolidin-3-yl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.95 min; m/z (ES^+) = 502.22 $[M + H]^+$

[0342]

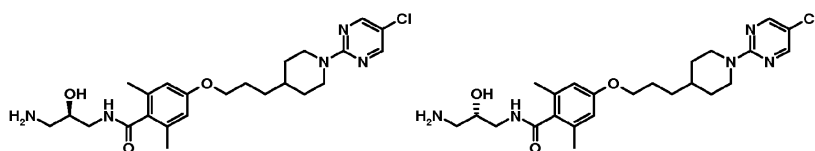
97		N-(4-Aminobutyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.92 min; m/z (ES ⁺) = 474.23 [M + H] ⁺
98		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(2-methylaminoethyl)benzamide	RT = 2.98 min; m/z (ES ⁺) = 460.23 [M + H] ⁺
99		N-Azetidin-3-ylmethyl-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.97 min; m/z (ES ⁺) = 472.22 [M + H] ⁺
100		N-(2-Amino-2-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES ⁺) = 474.24 [M + H] ⁺
101		N-Azetidin-3-yl-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.88 min; m/z (ES ⁺) = 458.20 [M + H] ⁺

[0343]

102		4-{3-[1-(5-Chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethyl-N-(4-methylpiperidin-4-yl)benzamide	RT = 3.04 min; m/z (ES^+) = 500.25 [$M + H$] ⁺
103		N-(2-Aminoethyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.59 min; m/z (ES^+) = 440.29 [$M + H$] ⁺
104		N-(3-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.59 min; m/z (ES^+) = 454.30 [$M + H$] ⁺
105		N-(2-Aminoethyl)-2,6-dimethyl-4-{3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}benzamide	RT = 3.02 min; m/z (ES^+) = 480.23 [$M + H$] ⁺
106		N-(3-Aminopropyl)-2,6-dimethyl-4-{3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}benzamide	RT = 3.02 min; m/z (ES^+) = 494.24 [$M + H$] ⁺

107		4-{3-[1-(5-Ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((3R,5S)-5-hydroxymethylpyrrolidin-3-yl)-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.65 min; m/z (ES^+) = 496.33 [$M + H$] ⁺
108		N-((S)-3-Amino-1-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.62 min; m/z (ES^+) = 468.28 [$M + H$] ⁺
109		N-(2-Amino-1,1-dimethylethyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.77 min; m/z (ES^+) = 468.32 [$M + H$] ⁺

실시예 110 및 111: N-((R)-3-아미노-2-하이드록시프로필)-4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸벤즈아미드 및 N-((S)-3-아미노-2-하이드록시프로필)-4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸벤즈아미드



[0347]

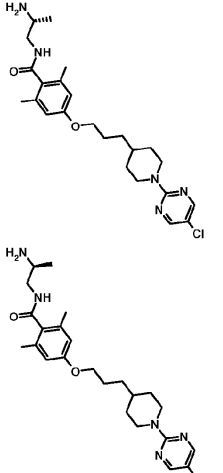
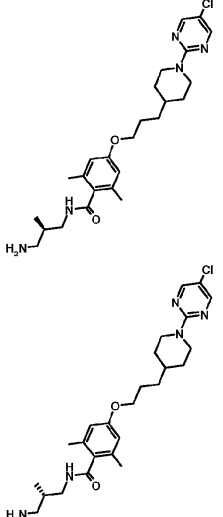
[0348]

DMF (15mL) 중의 4-(3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시)-2,6-디메틸벤조산 (제조 20, 602mg, 1.49mmol) 및 (3-아미노-2-하이드록시프로필)카바산 3급-부틸에스테르 (425mg, 2.23mmol)의 용액에 HOBt (245mg, 1.60mmol), DIPEA (0.57mL, 3.27mmol) 및 EDCI (350mg, 1.83mmol)를 가하였다. 50℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50mL) 및 물/염수 (150mL, 1:1) 사이에 분할하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50mL)로 추출한 후, 합한 유기물을 1M HCl (50mL), 1M NaOH (50mL) 및 염수 (50mL)로 세정하였다. 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시킨 잔류물을 칼럼 크로마토그래피 (IH-EtOAc, 1:4)로 정제하여 라세미체 혼합물로서 [3-(4-(3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시)-2,6-디메틸벤조일아미노)-2-하이드록시-프로필] 카바산 3급-부틸에스테르를 수득하였다: RT = 4.40분; m/z (ES⁺) = 576.31 [M+H]⁺ (방법 A). 이 화합물의 개별적인 에난티오머를 다이셀 카이랄팩 IA 칼럼(DaiceI Chiralpak IA column) (250 x 20mm, 5μm)을 사용하여, MeCN/iPrOH (9:1) 용리액으로, 13mL/분의 유속에서, 250nm에서 UV 검출하여, 예비 카이랄 HPLC(preparative chiral HPLC)로 분리하였다. CH₂Cl₂ (8mL) 중의 에난티오머 1 (RT = 16.17분, 다이셀 카이랄팩 IA, 308mg, 0.535mmol)의 용액에 TFA (2mL)를 가하고, 용액을 주위온도에서 3시간 동안 교반하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 EtOAc (200mL) 및 1M NaOH (100mL) 사이에 분할하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (2 x 50mL)로 추출한 후, 합한 유기물을 염수 (100mL)로 세정하고, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 진공 내에서 제거하여 유리(free) 아민을 수득하고, 이를 MeOH (100mL) 및 1M HCl (5mL)에 재용해시켰다. 농축시키고, MeOH로 몇 번 동시증발(co-evaporation)시켜 표제 화합물들 중 하나를 그의 하이드로클로라이드 염으로서 수득하였다: RT = 2.92분; m/z (ES⁺) = 476.21 [M+H]⁺ (방법 A). 유사한 조건하에서, 또 다른 에난티오머적 Boc-보호된 중간체를 탈보호시켜, 상기와 동일한 스펙트럼분석 데이터를 나타내는 에난티오머적 표제 화합물을 수득하였다.

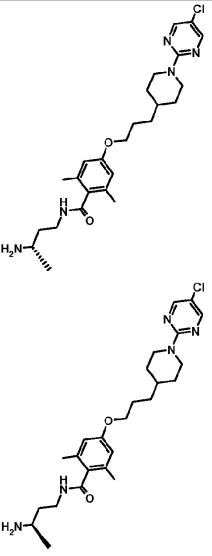
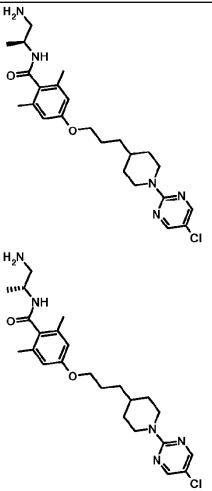
[0349]

실시에 110 및 111에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 표 7에 열거된 아미드를 에난티오머적으로 순수한 형태로 수득하였다. 다만, Boc-보호된 중간체의 개별적인 에난티오머는 다이셀 카이랄팩 IA 칼럼 (250 x 20mm, 5μm)을 사용하여, IH/iPrOH (7:3) 용리액으로, 15mL/분의 유속에서, 250nm에서 UV 검출하여, 예비 카이랄 HPLC로 분리하였다.

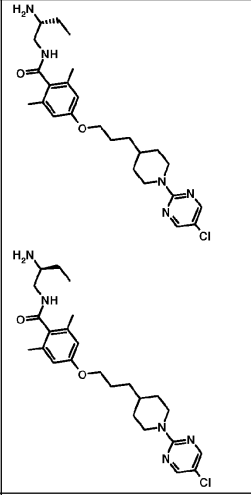
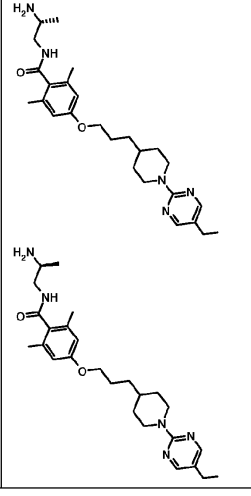
[0350] [표 7]

실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
112 및 113		N-((<i>R</i>)-2-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-2-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 460.17 [$M + H$]⁺
114 및 115		N-((<i>R</i>)-3-Amino-2-methyl-propyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-3-Amino-2-methyl-propyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.05 min; m/z (ES^+) = 474.24 [$M + H$]⁺

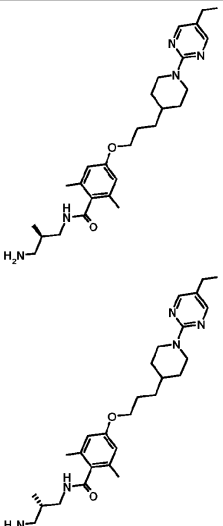
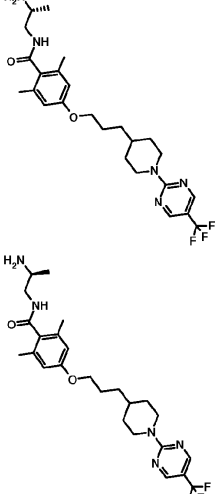
[0351]

116 및 117		N-((<i>R</i>)-3-Aminobutyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-3-Aminobutyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.02 min; m/z (ES⁺) = 474.23 [$M + H$]⁺
118 및 119		N-((<i>S</i>)-2-Amino-1-methyl-ethyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>R</i>)-2-Amino-1-methyl-ethyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.95 min; m/z (ES⁺) = 460.23 [$M + H$]⁺

[0352]

120 및 121		N-((<i>R</i>)-2-Aminobutyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-2-Aminobutyl)-4-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 3.13 min; m/z (ES^+) = 474.25 [$M + H$]⁺
122 및 123		N-((<i>R</i>)-2-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-2-Aminopropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)-piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.59 min; m/z (ES^+) = 454.30 [$M + H$]⁺

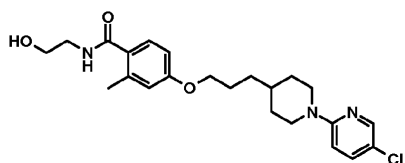
[0353]

124 및 125		N-((<i>R</i>)-3-Amino-2-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide 및 N-((<i>S</i>)-3-Amino-2-methylpropyl)-4-{3-[1-(5-ethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,6-dimethylbenzamide	RT = 2.70 min; m/z (ES^+) = 468.33 [$M + H$]⁺
126 및 127		N-((<i>R</i>)-2-Aminopropyl)-2,6-dimethyl-4-{3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}benzamide 및 N-((<i>S</i>)-2-Aminopropyl)-2,6-dimethyl-4-{3-[1-(5-trifluoromethylpyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}benzamide	RT = 3.15 min; m/z (ES^+) = 494.24 [$M + H$]⁺

[0354]

[0355]

실시예 128: 4-[3-(5'-클로로-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)프로폭시]-N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸벤즈아미드



[0356]

[0357]

HATU (82.0 mg, 220 μ mol)를 THF (7mL) 중의 4-[3-(5'-클로로-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)프로폭시]-2-메틸벤조산 (제조 27, 118mg, 180 μ mol), 에탄올아민 (22.0 μ L, 360 μ mol) 및 DIPEA (63.0 μ L, 360 μ L)의 교반된 용액에 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 DCM (150mL)로 희석시키고, H₂O, 포화된 수성 NaHCO₃ 용액으로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.40분; m/z (ES^+) = 432.25 [$M+H$]⁺ (방법 A).

[0358]

실시예 128에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 적합한 산을 적합한 아민과 축합시켜 표 8에 열거된 아미드를 합성하였다.

[0359] [표 8]

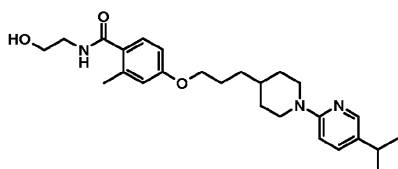
실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
129		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 3.47 min; m/z (ES^+) = 388.18 $[M + H]^+$
130		4-[3-(5'-Chloro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.18 min; m/z (ES^+) = 462.22 $[M + H]^+$
131		4-[3-(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.81 min; m/z (ES^+) = 446.23 $[M + H]^+$
132		4-[3-(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.03 min; m/z (ES^+) = 430.28 $[M + H]^+$

[0360]

133		N-(2-Hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-4-[3-(5'-isopropyl-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-2-methylbenzamide	RT = 2.70 min; m/z (ES^+) = 470.27 $[M + H]^+$
134		4-((R)-3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-butoxy)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.78 min; m/z (ES^+) = 477.20 $[M + H]^+$
135		4-((R)-3-[1-(5-Ethyl-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]-butoxy)-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.09 min; m/z (ES^+) = 471.24 $[M + H]^+$
136		4-((R)-3-[1-(5-Ethyl-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]butoxy)-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.39 min; m/z (ES^+) = 455.25 $[M + H]^+$

[0361]

[0362] 실시예 137: N-(2-하이드록시에틸)-4-[3-(5'-이소프로필-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐-4-일)프로폭시]-2-메틸벤즈아미드



[0363]

[0364] 2-클로로-5-이소프로필피리딘 (65.0mg, 420 μ mol)를 DMSO (0.5mL) 중의 N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤즈아미드 하이드로클로라이드 (제조 9, 100mg, 280 μ mol) 및 DBU (63.0 μ L, 420 μ mol)의 교반된 용액에 가하였다. 반응 혼합물을 125°C에서 60시간 동안 가열한 후, H₂O (50mL)에 붓고, EtOAc (3x)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.73분; m/z (ES^+) = 440.28 $[M+H]^+$ (방법 A).

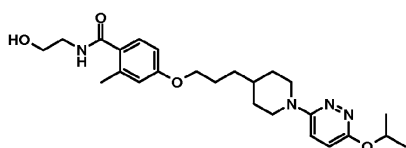
[0365] 실시예 137에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭

시)벤즈아미드 하이드로클로라이드 (제조 9) 및 2,5-디플루오로피리딘 또는 3,6-디클로로피리다진으로부터 표 9에 열거된 화합물을 합성하였다.

[표 9]

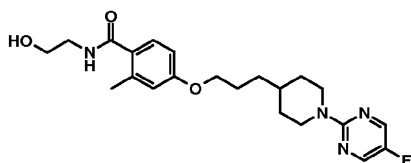
실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS 방법 A
138		4-[3-(5'-Fluoro-3,4,5,6-tetrahydro-2H-[1,2']bipyridinyl-4-yl)-propoxy]-N-(2-hydroxyethyl)-2-methylbenzamide	RT = 2.98 min; m/z (ES^+) = 416.21 [$M + H$] ⁺
139		4-[3-[1-(6-Chloropyridazin-3-yl)piperidin-4-yl]propoxy]-N-(2-hydroxyethyl)-2-methylbenzamide	RT = 3.10 min; m/z (ES^+) = 433.18 [$M + H$] ⁺

실시예 140: N-(2-하이드록시에틸)-4-{3-[1-(6-이소프로폭시피리다진-3-일)피페리딘-4-일]-프로폭시}-2-메틸벤즈아미드



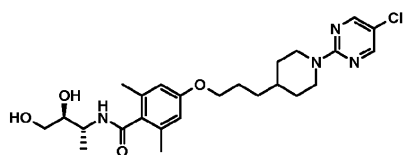
디옥산 (1.5mL) 중의 N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤즈아미드 하이드로클로라이드 (제조 9, 50.0mg, 140 μ mol)의 용액에 3-클로로-6-이소프로폭시피리다진 (36.0mg, 210 μ mol), NaOt-Bu (27.0mg, 280 μ mol) 및 2,8,9-트라이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비사이클로[3.3.3]운데칸 (5.0mg, 14.0 μ mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 통해 Ar을 20분 동안 버블링시킨 후, 팔라듐 아세테이트 (11.0mg, 49.0 μ mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 통해 Ar을 10분 동안 버블링시킨 후, 반응 혼합물을 마이크로웨이브의 밀봉된 튜브에서 120℃로 2시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.67분; m/z (ES^+) = 457.28 [$M+H$]⁺ (방법 A).

실시예 141: 4-{3-[1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸벤즈아미드



톨루엔 (1.5mL) 중의 N-(2-하이드록시에틸)-2-메틸-4-(3-피페리딘-4-일프로폭시)벤즈아미드 하이드로클로라이드 (제조 9, 68.0mg, 191 μ mol)의 용액에 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (27.8mg, 210 μ mol), NaOt-Bu (45.9mg, 478 μ mol) 및 2,8,9-트라이소부틸-2,5,8,9-테트라아자-1-포스파비사이클로[3.3.3]운데칸 (7.0mg, 19.1 μ mol)을 가하였다. 반응 혼합물을 통해 Ar을 15분 동안 버블링시킨 후, 비스(디벤질이텐아세톤)팔라듐 (17.5mg, 19.1 μ mol)를 가하였다. 반응 혼합물을 통해 Ar을 15분 동안 버블링시킨 후, 반응 혼합물을 마이크로웨이브의 밀봉된 튜브에서 100℃로 1시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 메탄올로 희석시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 진공 내에서 농축 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, H₂O로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.53분; m/z (ES^+) = 417.20 [$M+H$]⁺ (방법 A).

실시예 142: 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-N-((1R,2S)-2,3-디하이드록시-1-메틸프로필)-2,6-디메틸벤즈아미드



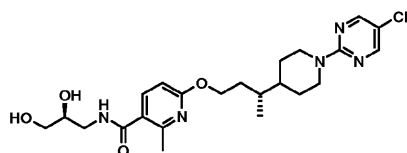
[0375]

[0376]

DMF (10mL) 중의 4-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,6-디메틸벤조산 (제조 20, 168mg, 0.416mmol) 및 (+)-(4S,1'R)-2,2-디메틸-4-(1'-아미노에틸)-1,3-디옥솔란 (70mg, 0.484mmol)의 용액에 HOBt (65mg, 0.424mmol), DIPEA (0.16mL, 0.92mmol) 및 EDCI (98mg, 0.511mmol)를 가하였다. 50℃에서 18시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 EtOAc (50mL) 및 물/염수 (150mL, 1:1) 사이에 분할하였다. 층들을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (3 x 50mL)로 추출한 후, 합한 유기물을 1M NaOH 용액 (50mL) 및 염수 (50mL)로 세정하였다. 유기 상을 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 농축시킨 잔류물을 MeOH 중의 1M HCl 용액 (50mL)에 재용해시켰다. 용매를 진공 내에서 제거한 후, 크루드 물질을 칼럼 크로마토그래피 (DCM-MeOH, 10:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.82분; m/z (ES⁺) = 491.18 [M+H]⁺ (방법 A).

[0377]

실시예 143: 6-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-2-메틸니코틴아미드



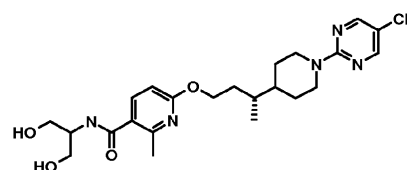
[0378]

[0379]

HATU (113mg, 298 μmol)를 THF (7mL) 중의 6-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-2-메틸니코틴산 (제조 45, 100mg, 248 μmol), (S)-3-아미노프로판-1,2-디올 (34.0mg, 372 μmol) 및 DIPEA (65.0 μL, 372 μmol)의 교반된 용액에 가하고, 얻어진 용액을 주위온도에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 10% 수성 시트르산, H₂O (3x) 및 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축하였다. 재결정화 (EtOAc)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: δ_H (CDCl₃) 0.94 (d, 3H), 1.20-1.40 (m, 2H), 1.48-1.67 (m, 3H), 1.68-1.78 (m, 2H), 1.85-1.98 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 2.75-2.98 (m, 4H), 3.52-3.72 (m, 4H), 3.84-3.94 (m, 1H), 4.30-4.45 (m, 2H), 4.70-4.80 (m, 2H), 6.17-6.28 (m, 1H), 6.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 8.21 (s, 2H); RT = 3.61분; m/z (ES⁺) = 478.15 [M+H]⁺ (방법 A).

[0380]

실시예 144: 6-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸니코틴아미드



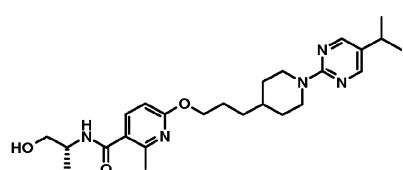
[0381]

[0382]

실시예 143에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-{(R)-3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]부톡시}-2-메틸니코틴산 (제조 45, 100mg, 248 μmol) 및 2-아미노프로판-1,3-디올 (34mg, 372 μmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.51분; m/z (ES⁺) = 478.14 [M+H]⁺ (방법 A).

[0383]

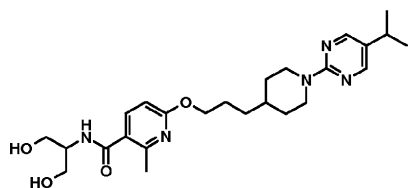
실시예 145: N-((R)-2-하이드록시-1-메틸에틸)-6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴아미드



[0384]

[0385] HOBt · H₂O (36.0mg, 270 μmol)를 THF (7mL) 중의 6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 (제조 47, 100mg, 250 μmol) 및 EDCI (51.5mg, 270 μmol)의 교반된 용액에 가하였다. 20분 후, (R)-2-아미노프로판-1-올 (20.0mg, 270 μmol)을 가하고, 얻어진 혼합물을 주위온도에서 16시간 동안 교반하였다. THF를 진공 내에서 제거하고, 잔류물을 EtOAc 및 2M NaOH 사이에 분할하였다. 유기 상을 분리하고, 2M NaOH, 1M HCl 및 염수로 세정한 후, 건조시켰다 (MgSO₄). 여과하고, 용매를 증발시키고, 재결정화로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.79분; m/z (ES⁺) = 433.24 [M+H]⁺ (방법 A).

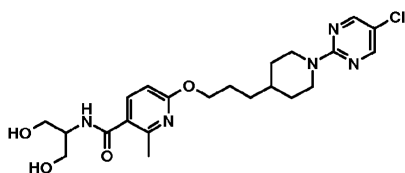
[0386] 실시예 146: N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴아미드



[0387]

[0388] 실시예 145에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-{3-[1-(5-이소프로필피리미딘-2-일)-피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 (제조 47, 100mg, 250 μmol) 및 2-아미노프로판-1,3-디올 (25.0mg, 270 μmol)로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 2.98분; m/z (ES⁺) = 472.22 [M+H]⁺ (방법 A).

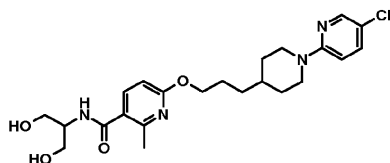
[0389] 실시예 147: 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸니코틴아미드



[0390]

[0391] DMSO (5mL) 중의 N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일-프로폭시)니코틴아미드 하이드로클로라이드 (제조 50, 125mg, 320 μmol)의 용액에 2,5-디클로로피리미딘 (72.0mg, 490 μmol) 및 DBU (119 μL, 800 μmol)를 가하고, 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 EtOAc (100mL)로 희석시킨 후, H₂O 및 염수로 세정한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 재결정화 (EtOAc) 및 RP-HPLC로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.48분, m/z (ES⁺) = 464.16 [M+H]⁺ (방법 A).

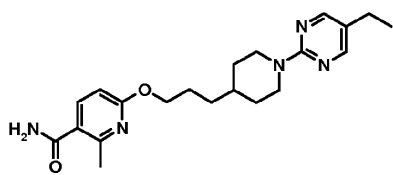
[0392] 실시예 148: 6-[3-(5'-클로로-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리딘-4-일)프로폭시]-N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸니코틴아미드



[0393]

[0394] DMSO (5mL) 중의 N-(2-하이드록시-1-하이드록시메틸에틸)-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일-프로폭시)니코틴아미드 하이드로클로라이드 (제조 50, 125mg, 320 μmol)의 용액에 5-클로로-2-플루오로피리딘 (70.2mg, 533 μmol) 및 DBU (133 μL, 889 μmol)를 가하고, 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 추가의 5-클로로-2-플루오로피리딘 (93.7mg, 712 μmol)를 반응 혼합물에 가하고, 70℃에서 72시간 동안 계속 가열하였다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석시킨 후, H₂O 및 염수로 세정한 다음, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켜 표제 화합물을 수득하였다: RT = 2.90분; m/z (ES⁺) = 463.22 [M+H]⁺ (방법 A).

[0395] 실시예 149: 6-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴아미드



[0396]

[0397] 실시예 145에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 디옥산 (6.24mL, 3.12mmol) 중의 6-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2-메틸니코틴산 (제조 52, 240mg, 624 μ mol) 및 0.5M NH_3 으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.11분; m/z (ES^+) = 384.21 [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ (방법 A).

[0398] 실시예 145 및 149에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 적합한 산을 적합한 아민과 축합시켜 표 10에 열거된 아미드를 합성하였다.

[0399] [표 10]

실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS
150		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2-methyl-nicotinamide	RT = 3.88 min; m/z (ES^+) = 390.12 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (방법 A)
151		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((S)-2,3-dihydroxypropyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.32 min; m/z (ES^+) = 478.21 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (방법 A)
152		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,4-dimethyl-nicotinamide	RT = 3.72 min; m/z (ES^+) = 404.17 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (방법 A)
153		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((R)-2-hydroxy-1-methylethyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.63 min; m/z (ES^+) = 462.19 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ (방법 A)

[0400]

154		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-((R)-2,3-dihydroxypropyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.35 min; m/z (ES^+) = 478.21 [$M + H$] ⁺ (방법 A)
155		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethylethyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.30 min; m/z (ES^+) = 478.19 [$M + H$] ⁺ (방법 A)
156		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-(2-hydroxyethyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.52 min; m/z (ES^+) = 448.19 [$M + H$] ⁺ (방법 A)
157		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-N-(2-hydroxy-1-hydroxymethyl-1-methylethyl)-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 3.65 min; m/z (ES^+) = 492.22 [$M + H$] ⁺ (방법 A)

[0401]

[0402]

(i) 실시예 145에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 6-{3-[1-(5-클로로피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]프로폭시}-2,4-디메틸니코틴산 (제조 59)을 적합한 Boc-아미노-함유 아민과 축합시키고 (ii) 제조 50에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 디옥산 중의 4M HCl로 Boc 그룹을 제거하는, 2단계 공정으로 표 11에 열거된 아미노-함유 아미드를 합성하였다.

[0403]

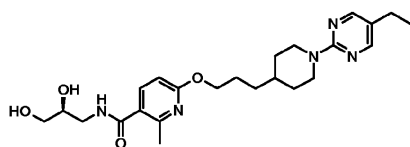
[표 11]

실시예	구조	명칭	스펙트럼: LCMS
158		N-(2-Aminoethyl)-6-{3-[1-(5-chloropyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,4-dimethylnicotinamide	RT = 2.77 min; m/z (ES^+) = 447.21 [$M + H$] ⁺ (방법 A)
159		6-{3-[1-(5-Chloro-pyrimidin-2-yl)piperidin-4-yl]propoxy}-2,4-dimethyl-N-(R)-1-pyrrolidin-3-ylmethylnicotinamide	RT = 2.77 min; m/z (ES^+) = 487.23 [$M + H$] ⁺ (방법 A)

[0404]

[0405]

실시예 160: N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-6-{3-[1-(5-에틸피리미딘-2-일)피페리딘-4-일]-프로폭시}-2-메틸니코틴아미드



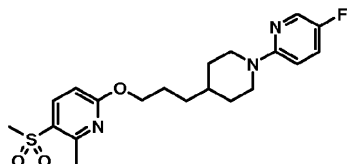
[0406]

[0407]

실시예 147에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, N-((S)-2,3-디하이드록시프로필)-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)니코틴아미드 (제조 51, 341mg, 881 μ mol) 및 2-클로로-5-에틸피리미딘 (189mg, 1.32mmol)으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 3.08분; m/z (ES^+) = 458.38 [M+H]⁺ (방법 A).

[0408]

실시예 161: 5'-플루오로-4-[3-(5-메탄설포닐-6-메틸피리딘-2-일옥시)프로필]-3,4,5,6-테트라하이드로-2H-[1,2']비피리디닐



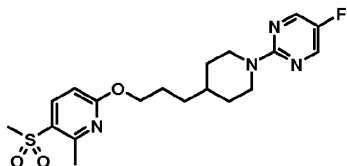
[0409]

[0410]

2,5-디플루오로피리딘 (65.0mg, 490 μ mol) 및 DBU (72.0 μ L, 490 μ mol)를 DMSO (500 μ L) 중의 3-메탄설포닐-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일-프로폭시)피리딘 하이드로클로라이드 (제조 54, 125mg, 330 μ mol)의 용액에 가하고, 얻어진 용액을 50°C에서 72시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 H₂O (50mL)에 붓고, EtOAc (2 x 75mL)로 추출하고, 합한 유기 추출물을 염수로 세정하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 진공 내에서 농축시켰다. 칼럼 크로마토그래피 (IH-EtOAc; 1:1)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다: RT = 3.67분; m/z (ES^+) = 408.11[M+H]⁺ (방법 A).

[0411]

실시예 162: 5-플루오로-2-{4-[3-(5-메탄설포닐-6-메틸피리딘-2-일옥시)프로필]피페리딘-1-일}피리미딘



[0412]

[0413]

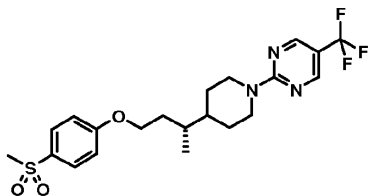
실시예 161에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여, 3-메탄설포닐-2-메틸-6-(3-피페리딘-4-일프로폭시)피리딘 하이드로클로라이드 (제조 54, 125mg, 330 μ mol) 및 2-클로로-5-플루오로피리미딘 (65.0mg, 490mmol)으로부터 표제 화합물을 합성하였다: RT = 4.24분; m/z (ES^+) = 409.12 [M+H]⁺ (방법 A).

[0414]

전술한 것과 유사한 방법으로 하기 화합물을 제조할 수 있다:

[0415]

2-{4-[(R)-3-(4-메탄설포닐페녹시)-1-메틸프로필]피페리딘-1-일}-5-트리플루오로메틸피리미딘



[0416]

[0417]

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

[0418]

효모 리포터 분석

[0419]

효모 세포-기초 리포터 분석은 문헌 [참조 예시: 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; 제WO 99/14344호; 제WO 00/12704호 및 제US 6,100,042호]에 이미 설명되어 있다. 간략히, 효모 세포는 내인성 효모 G-알파(GPA1)를 제거하고, 다중 기술을 사용하여 작제된 G-단백질 키메라(chimera)로 대체

되도록 설계되었다. 또한, 내인성 효모 GPCR, Ste3을 제거하여 선택된 포유동물의 GPCR이 이형 발현되도록 하였다. 효모에서, 진핵 세포에서 보존되는, 페로몬 신호전달 경로의 요소(예를 들어, 미토겐-활성화된 단백질 키나제 경로)는 Fus1의 발현을 유도한다. β -갈락토시다제(LacZ)를 Fus1 프로모터(Fus1p) 조절하에 놓음으로써, 시스템은 수용체 활성이 효소적 판독에 이르도록 발전해 왔다.

[0420] 효모 세포는 문헌 [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 설명된 리튬 아세테이트법을 적용하여 형질전환시켰다. 간략히, 효모 세포를 효모 트립톤 플레이트(YT)에서 밤새 증식시켰다. 캐리어 외가닥(single-stranded) DNA(10 μ g), 2개의 Fus1p-LacZ 리포터 플라스미드(하나는 URA 선택 마커, 하나는 TRP를 가짐) 각 2 μ g, 효모 발현 벡터(복제 기원 2 μ g)에서 2 μ g의 GPR119(인간 또는 마우스 수용체) 및 리튬 아세테이트/폴리에틸렌 글리콜/TE 완충액을 에펜도르프 튜브에 피펫팅하였다. 수용체/수용체 비함유 대조군을 함유하는 효모 발현 플라스미드는 LEU 마커를 가진다. 효모 세포를 이 혼합물에 접종시키고, 반응을 30℃에서 60분 동안 진행시켰다. 다음으로, 효모 세포에 42℃에서 15분 동안 열 충격을 가하였다. 다음으로, 세포를 세정하고, 선택 플레이트 상에 스프레딩하였다. 선택 플레이트는 합성 한계 효모 배지 마이너스 LEU, URA 및 TRP(SD-LUT)이다. 30℃에서 2 내지 3일 동안 배양시킨 후, 선택 플레이트에서 증식시킨 콜로니를 LacZ 검사로 테스트하였다.

[0421] β -갈락토시다제에 대한 형광강도(fluorimetric) 효소 검정을 수행하기 위해, 인간 또는 마우스 GPR119 수용체를 운반하는 효모 세포를 불포화 농도로 밤새 액상 SD-LUT 배지에서 증식시켰다(즉, 세포는 여전히 분할하고 있었으며, 아직 고정상에 이르지 못했다). 이를 신선한 배지에서 희석시켜 최적의 검정 농도를 수득하고, 90 μ L의 효모 세포를 96-웰 블랙 폴리스티렌 플레이트(코스타)에 가하였다. 이 화합물을 DMSO에 용해시키고, 10% DMSO 용액에서 희석시켜 $\times 10$ 농도로 만들고, 플레이트에 가하고, 플레이트를 30℃에 4시간 동안 위치시켰다. 4시간 후, β -갈락토시다제의 기질을 각 웰에 가하였다. 이러한 시험에서, 플루오레세인 디(β -D-갈락토피라노시드)를 사용하였고(FDG), 효소의 기질이 플루오레세인을 방출하여, 형광강도 판독이 가능하였다. 웰 당 20 μ L의 500 μ M FDG/2.5% 트리톤 x100을 가하였다(세척제는 세포를 투과성으로 만들기 위해 필요하다). 60분 동안 기질로 세포를 배양시킨 후, 반응을 종결시키기 위해 웰 당 1M 탄산나트륨 20 μ L를 가하고, 형광 신호를 증강시켰다. 다음으로, 플레이트를 485/535nm에서 형광측정기로 판독하였다.

[0422] 본 발명의 화합물은 배경 신호(즉, 화합물 없이 1% DMSO 존재하에서 수득된 신호)보다 1.5 배 이상 형광 신호가 증가하였다. 5배 이상 증가된 본 발명의 화합물이 바람직할 수 있다.

[0423] cAMP 분석

[0424] 제조합 인간 GPR119를 발현하는 안정한 세포주를 확립하고, 이 세포주를 사이클릭 AMP(cAMP)의 세포 내 수치에 대한 본 발명의 화합물의 영향을 조사하기 위해 사용할 수 있다. 세포 단일 층을 포스페이트 완충된 염수로 세정하고, 자극 완충액 플러스 1% DMSO 중 다양한 농도의 화합물로 37℃에서 30분 동안 자극시켰다. 다음으로, 세포를 용해시키고, cAMP 함량을 퍼킨 엘머 알파스크린(Perkin Elmer AlphaScreen™)(Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay) cAMP 키트를 사용하여 측정하였다. 완충 및 검사 조건은 제조자의 프로토콜에 설명된 바와 같다.

[0425] 생체 내 섭취 연구

[0426] 체중, 음식 및 수분 섭취에 대한 본 발명의 화합물의 효과는 역상 조명을 유지하면서 자유롭게 섭취하는 수컷 스프라그-다울리(Sprague-Dawley) 래트(rat)로 조사할 수 있다. 시험 화합물 및 참조 화합물을 적합한 투여 경로(예컨대, 복강 내 또는 경구)로 투여하고, 다음 24시간 동안 측정하였다. 래트를 각각 온도 $21 \pm 4^\circ\text{C}$ 및 습도 $55 \pm 20\%$ 의 금속 격자 마루의 폴리프로필렌 우리에 위치시켰다. 음식 유출을 확인하기 위해 우리 패드를 가진 폴리프로필렌 트레이를 각각의 우리 아래 위치시켰다. 동물을 역상 명암 주기(9시 30분부터 17시 30분까지 8시간 동안 암 주기)로 유지하고, 이 기간 동안 실내를 적색광으로 조명하였다. 동물은 2주의 순응 기간 동안 표준 분말 래트 사료 및 수도물에 자유롭게 접근이 가능하였다. 사료는 알루미늄 뚜껑을 가진 유리로 된 공급 그릇에 함유되었다. 각 뚜껑에는 사료에의 접근이 가능하도록 3 내지 4cm의 구멍이 있었다. 동물, 공급 그릇 및 물병의 중량을 암 주기의 개시에 측정하였다(0.1g에 가까움). 공급 그릇 및 물병의 중량을 동물에 본 발명의 화합물을 투여한 후 1, 2, 4, 6 및 24시간 후 순차적으로 측정하고, 치료 그룹들 사이에 어떠한 의미있는 차이가 있는지 기준선에서 비히를 처리된 대조군과 비교하였다.

[0427] 시험관 내 체장 베타 세포(HIT-T15) 모델에서 본 발명의 화합물의 항당뇨 효과

- [0428] 세포 배양
- [0429] HIT-T15 세포(계대(passage) 60)를 ATCC로부터 입수하고, 10% 소태아혈청 및 30nM 쇼툼 셀레나이트로 보충된 RPMI1640 배지에서 배양하였다. 모든 실험은 계대 수가 81을 초과하는 이 세포주의 변경된 성질을 설명하고 있는 문헌에 따라 계대 70 미만의 세포로 수행하였다[Zhang HJ, Walseth TF, Robertson RP. Insulin secretion and cAMP metabolism in HIT cells. Reciprocal and serial passage-dependent relationships. Diabetes. 1989 Jan; 38(1):44-8].
- [0430] cAMP 측정
- [0431] HIT-T15 세포를 100,000세포/0.1mL/웰의 96-웰 플레이트에서 표준 배양 배지에 넣고, 24시간 동안 배양한 후, 배지를 제거하였다. 세포를 15분 동안 실온에서 자극 버퍼(헝크스(Hanks) 완충염 용액, 5mM HEPES, 0.5mM IBMX, 0.1% BSA, pH 7.4) 100 μ L로 배양하였다. 이를 제거하고, 0.5% DMSO가 존재하는 자극 버퍼에서 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 μ M의 범위에 걸쳐 화합물 희석액으로 교체하였다. 세포를 실온에서 30분 동안 배양하였다. 다음으로, 75 μ L 용해 버퍼(5mM HEPES, 0.3% 트윈-20, 0.1% BSA, pH 7.4)를 웰마다 가하고, 플레이트를 900rpm에서 20분 동안 흔들었다. 미립자 물질을 3000rpm에서 5분 동안 원심분리시켜 제거한 후, 샘플을 384-웰 플레이트로 2회 옮기고, 퍼킨 엘머 알파스크린 cAMP 분석 키트(Perkin Elmer AlphaScreen cAMP assay kit) 지침에 따라 진행시켰다. 간략히, 반응물 25 μ L는 샘플 8 μ L, 어셉터 비드 혼합물 5 μ L 및 검출 혼합물 12 μ L를 함유하도록 세팅하였고, 이는 최종 반응 성분의 농도가 키트 지침에서 언급된 것과 동일하도록 한 것이다. 반응물을 실온에서 150분 동안 배양하고, 플레이트를 팩커드 퓨전(Packard Fusion) 장치를 사용하여 판독했다. cAMP의 측정은 공지의 cAMP 양(0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000nM)의 표준 곡선과 비교하여 판독치(reading)를 절대적인 cAMP 양으로 전환하였다. 데이터를 XLfit 3 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.
- [0432] 본 발명의 대표적인 화합물은 10 μ M 미만의 EC_{50} 에서 cAMP를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. cAMP 분석에서 1 μ M 미만의 EC_{50} 을 나타내는 화합물이 바람직할 것이다.
- [0433] 인슐린 분비 분석
- [0434] HIT-T15 세포를 106개의 세포/1mL/웰에서 12-웰 플레이트의 표준 배양 배지에 넣고, 3일 동안 배양한 후, 배지를 제거하였다. 세포를 pH 7.4에서 119mM NaCl, 4.74mM KCl, 2.54mM CaCl₂, 1.19mM MgSO₄, 1.19mM KH₂PO₄, 25mM NaHCO₃, 10mM HEPES 및 0.1% 소태아혈청 알부민을 함유하는 보충된 크랩스-링거 버퍼(Krebs-Ringer buffer, KRB)로 2회 세정하였다. 세포를 37°C에서 30분 동안 1mL KRB와 배양한 후, 제거하였다. 다음으로, 이를 KRB로 30분 동안 제2 배양하고, 수집하고, 각 웰에서 기초 인슐린 분비 수치를 측정하는데 사용하였다. 다음으로, 화합물 희석액(0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 μ M)을 1mL KRB 중에서 웰에 2회 가하고, 5.6mM 글루코스로 보충하였다. 37°C에서 30분 동안 배양한 후, 인슐린 수치 측정을 위해 샘플을 제거하였다. 인슐린 측정은 머코디아 래트(Mercodia Rat) 인슐린 ELISA 키트를 제조사 지침에 따라, 공지의 인슐린 농도의 표준 곡선을 사용하여 측정하였다. 각 웰에서, 인슐린 수치는 글루코스의 부재하에서 예비 배양으로부터 기초 분비 수치를 삭감하여 교정하였다. 데이터를 XLfit 3 소프트웨어를 사용하여 분석하였다.
- [0435] 본 발명의 대표적인 화합물은 10 μ M 미만의 EC_{50} 에서 인슐린 분비를 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 인슐린 분비 분석에서 1 μ M 미만의 EC_{50} 을 나타내는 화합물이 바람직할 것이다.
- [0436] 경구 글루코스 내성 시험
- [0437] 경구 글루코스(Glc) 내성에 대한 본 발명의 화합물의 효과를 수컷 스프라그-다울리 래트에서 평가하였다. Glc 투여 16시간 전에 음식물을 치우고, 연구 기간 내내 치운 상태로 두었다. 래트는 연구 기간 동안 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 동물의 꼬리를 자른 후, Glc 부하량의 투여 60분 전에 기초 Glc 수치를 측정하기 위해 혈액(1 방울)을 제거하였다. 다음으로, 래트의 체중을 측정하고, 경구적으로 시험 화합물 또는 비히클(20% 수성 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린)을 추가의 혈액 샘플 제거 및 Glc 부하량으로의 치료(2g kg⁻¹ p.o.) 전 45분에 투여하였다. 다음으로, 혈액 샘플을 Glc 투여 후 5, 15, 30, 60, 120 및 180분에 꼬리의 잘린 끝으로부터 취하였다. 수집 직후, 시중에서 상업적으로 입수가 가능한 혈당 측정기(Lifescan사의 OneTouch® Ultra™)를 사용하여 혈당 수치를 측정하였다. 본 발명의 대표적인 화합물은 통계적으로 10mg kg⁻¹ 이하의 용량에서 Glc 변동

(excursion)을 감소시켰다.

[0438]

본 발명의 화합물의 경구 글루코스(Glc) 내성에 대한 효과는 수컷 C57Bl/6 또는 수컷 ob/ob 마우스에서 평가할 수 있다. Glc 투여 5시간 전에 음식물을 치우고, 연구 기간 내내 치운 상태로 두었다. 마우스는 연구 기간 동안 물에 자유롭게 접근할 수 있었다. 동물의 꼬리를 자른 후, Glc 부하량의 투여 45분 전에 기초 Glc 수치를 측정하기 위해 혈액(20 μ L)을 제거하였다. 다음으로, 마우스의 체중을 측정하고, 경구적으로 시험 화합물 또는 비히클(20% 수성 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린 또는 25% 수성 겔루시레(Gelucire) 44/14)을 추가 혈액 샘플(20 μ L)의 제거 및 Glc 부하량(2 내지 5g kg⁻¹ p.o.)으로의 치료 전 30분에 투여하였다. 다음으로, 혈액 샘플(20 μ L)을 Glc 투여 후 25, 50, 80, 120 및 180분에 취하였다. Glc 수치의 측정을 위해 일회용 마이크로피펫(Dade Diagnostics Inc., Puerto Rico)으로 꼬리의 잘린 끝으로부터 혈액 샘플 20 μ L를 취하고, 샘플에 용혈제 480 μ L를 가하였다. 다음으로, 희석된 용혈 혈액의 2회 20 μ L 분취량을 96-웰 분석 플레이트 중의 트린더스(Trinders) 글루코스 시약(Sigma enzymatic (Trinder) colorimetric method) 180 μ L에 가하였다. 혼합 후, Glc 표준(시그마글루코스/우레아 질소 결합된 표준 세트)에 대해 판독하기 전에 샘플을 실온에서 30분 동안 두었다.