



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월09일
(11) 등록번호 10-0845397
(24) 등록일자 2008년07월03일

(51) Int. Cl.

C07D 207/09 (2006.01) C07D 211/34 (2006.01)

A61K 31/397 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7013752

(22) 출원일자 2006년07월07일

심사청구일자 2006년07월07일

번역문제출일자 2006년07월07일

(65) 공개번호 10-2006-0108756

(43) 공개일자 2006년10월18일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/014040

국제출원일자 2004년12월09일

(87) 국제공개번호 WO 2005/056003

국제공개일자 2005년06월23일

(30) 우선권주장

03028211.5 2003년12월09일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

WO 03/000180 A

WO 03/000181 A

전체 청구항 수 : 총 18 항

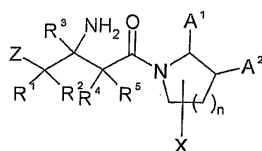
심사관 : 성선영

(54) DPP-IV 저해제

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

Z, R¹ 내지 R⁵, X, n, A¹ 및 A²는 명세서 및 청구의 범위에서 정의된 바와 같다.

상기 화합물은 DPP-IV 저해제로서 유용하다. 또한, 본 발명은 그러한 화합물 제제 및 약제로서 그의 제조에 관한 것이다.

(72) 발명자

퓨러 아킵

독일 데-69259 빌헬름스펠드 엘브루넨베그 5

케레조-갈베즈 실비아

독일 데-42287 부페탈 피셔스트라쎄 29

마타샤 빅터 퀴리오

스페인 이-08198 바르셀로나 라 플로레스타 아브다

버쥬드 몬트세랏 109에이

노르도프 손자

독일 데-69198 슈리에스하임 루베그 4

티에만 메이놀프

독일 데-69121 하이델버그 한스-토마-플라츠 24

힐 올리버

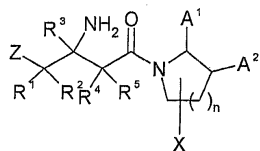
독일 데-69239 넥카스타인아취 가튼스트라쎄 13

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

Z는 하나 이상의 할로겐 또는 CN으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고;

R^1 , R^2 , R^4 및 R^5 는 서로 독립적으로 H이고;

R^3 은 H이고;

X는 H이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

A^1 및 A^2 는 H 또는 $-CH_2-Y-T$ 이되, A^1 및 A^2 중 하나는 $-CH_2-Y-T$ 이고;

Y는 $-O-$ 또는 $-N(R^9)-$ 이고;

R^9 및 T는 서로 독립적으로 T^1-T^2 또는 T^2 이고;

T^1 은 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C(O)-$, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬-, $-C(O)NH-$, $-S(O)_2-$ 및 $-S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 이때 C_{1-6} 알킬 각각은 하나 이상의 F로 치환되거나 치환되지 않고;

T^2 는 H, CF_3 , 페닐, C_{3-7} 사이클로알킬, 피리딘, 피라진 및 옥사다이하졸로 구성된 군에서 선택되고,

이때, 페닐은 하나 이상의 할로겐, CN 또는 R^{12} 로 치환되거나 치환되지 않고,

C_{3-7} 사이클로알킬, 피리딘, 피라진 및 옥사다이하졸은 하나 이상의 CN, R^{13} 또는 T^3 으로 치환되거나 치환되지 않고;

R^9 가 T^1-T^2 이고 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내고 T가 T^1-T^2 이고 $-C_{1-6}$ 알킬을 나타내는 경우, R^9 와 T는 함께 1개의 N을 함유하는 3 내지 7원 환형 기를 형성할 수도 있고;

R^{12} 는 $O-C_{1-6}$ 알킬 또는 $S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬이고;

R^{13} 은 하나 이상의 F로 치환되거나 치환되지 않은 C_{1-6} 알킬이고;

T^3 은 페닐 또는 피리딘이고,

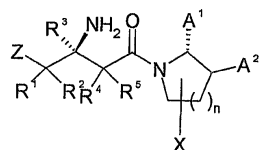
이때, 페닐은 하나 이상의 할로겐 또는 $S(O)_2-C_{1-6}$ 알킬로 치환되거나 치환되지 않는다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 Ia



상기 식에서,

Z, R¹ 내지 R⁵, A¹, A², n 및 X는 제 1 항에서 정의된 바와 같다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

Z가 2개 이하의 Cl, F 또는 CN으로 치환되거나 치환되지 않은 페닐인 화합물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서,

n이 1인 화합물.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

A¹이 R⁶이고, A²가 H인 화합물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1 항에 있어서,

R⁹가 H 또는 CH₃인 화합물.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

T가 T¹-T² 또는 T²이고, 이때 T¹이 -CH₂-, -C(O)-, -C(O)NH-, -S(O)₂- 및 -S(O)₂-CH₂-로 구성된 군에서 선택되는

화합물.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

T가 T¹-T² 또는 T²이고, 이때 T¹이 -C(O)-, -CH₂-, -S(O)₂- 및 -C(O)NH-로 구성된 군에서 선택되는 화합물.

청구항 14

제 1 항에 있어서,

R⁶이 -CH₂-N(R³⁶)-T이고, 이때 R³⁶이 H인 화합물.

청구항 15

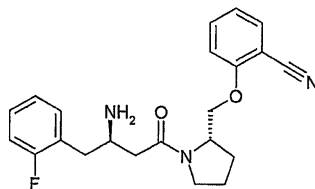
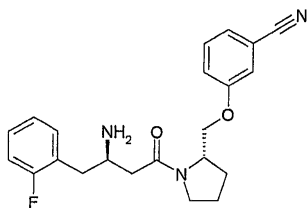
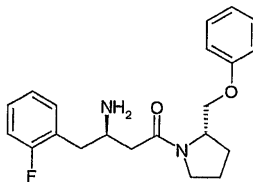
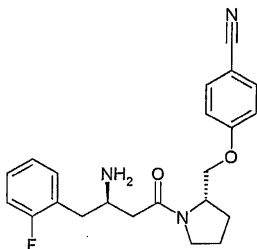
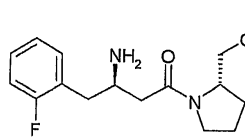
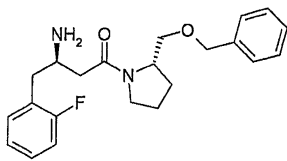
제 1 항에 있어서,

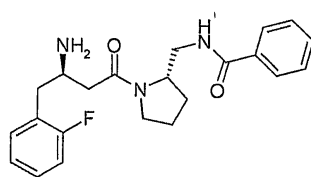
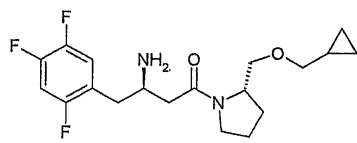
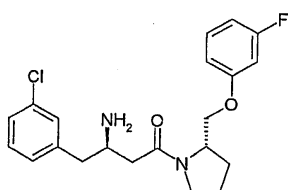
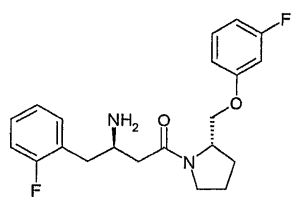
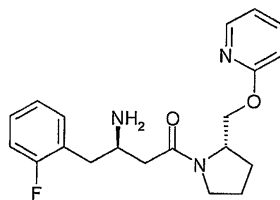
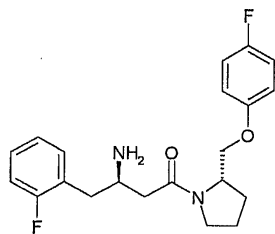
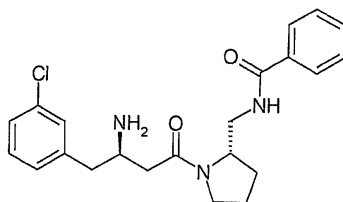
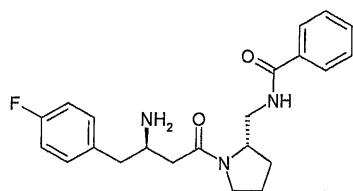
T²가 페닐, 피리딘, 피라진 또는 옥사다리아졸인 화합물.

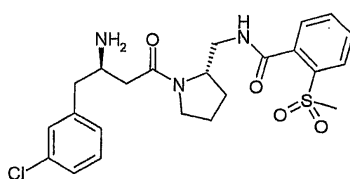
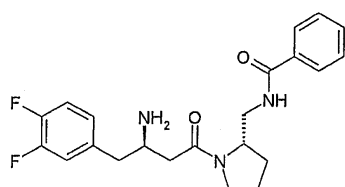
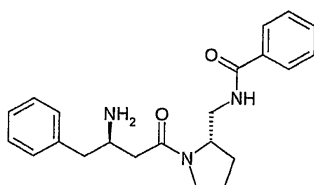
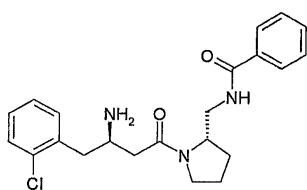
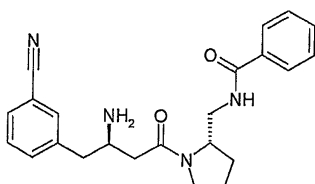
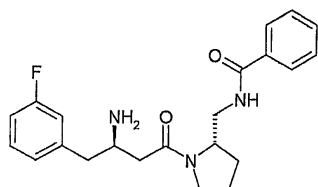
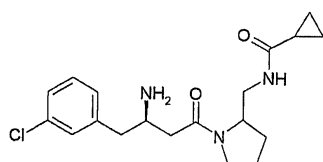
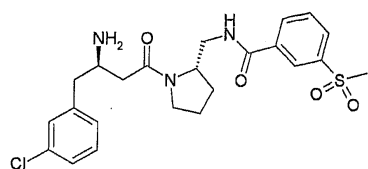
청구항 16

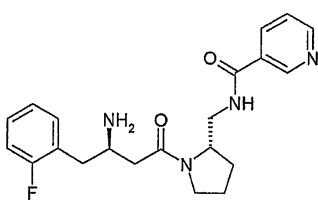
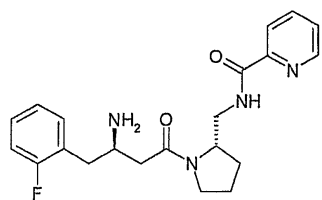
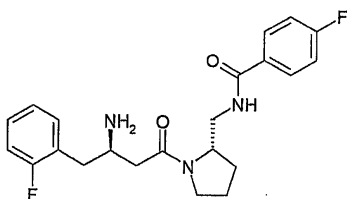
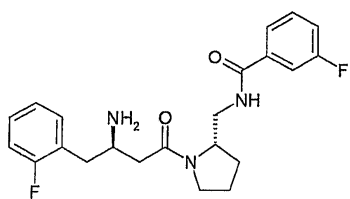
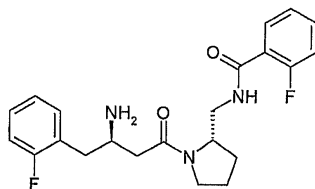
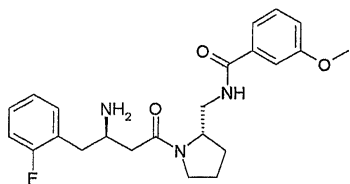
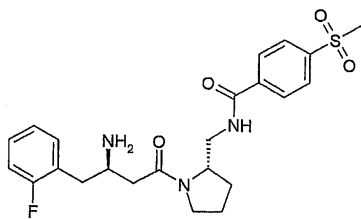
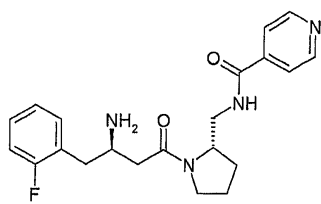
제 1 항에 있어서,

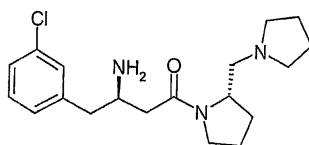
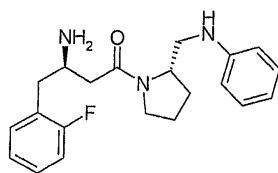
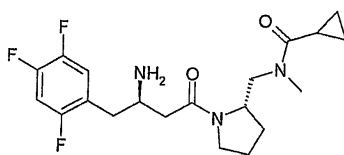
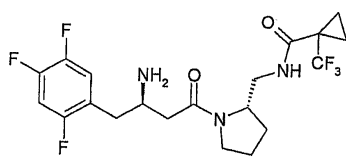
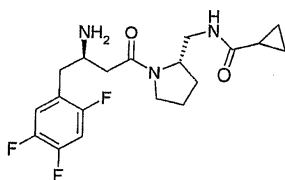
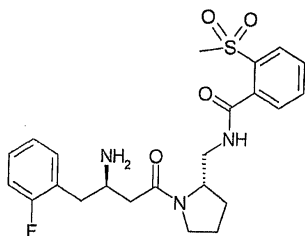
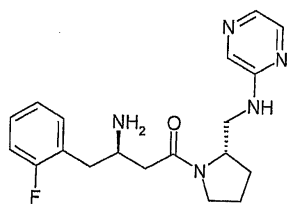
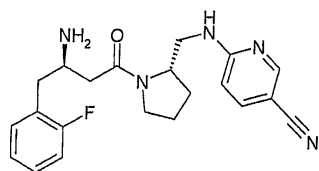
하기로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염:

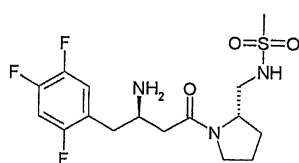
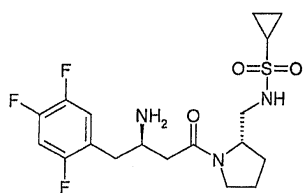
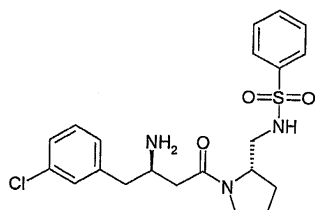
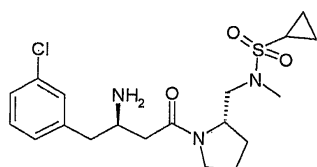
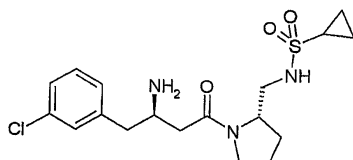
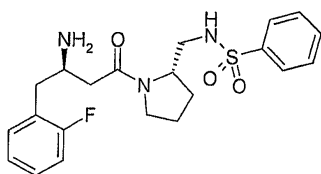
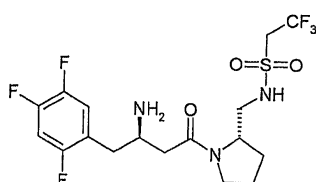
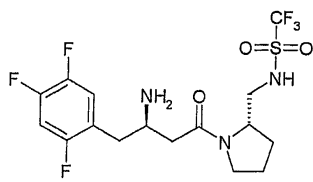


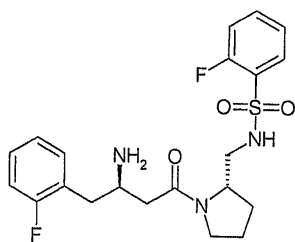
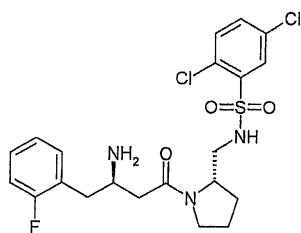
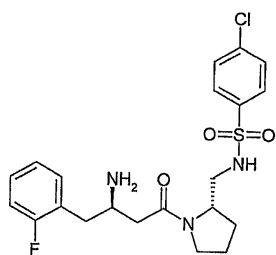
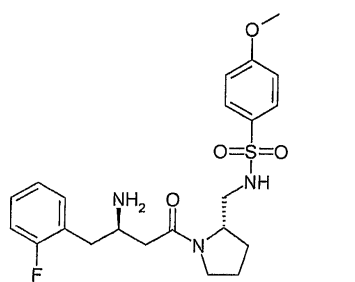
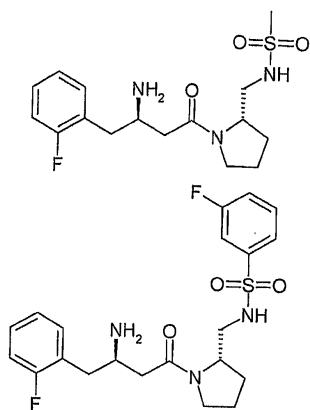
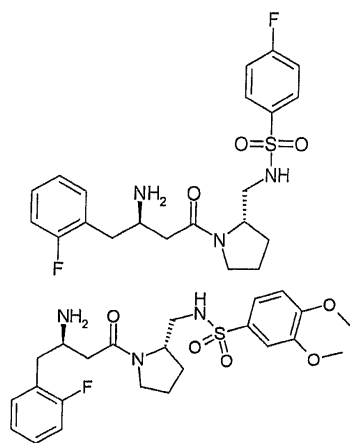


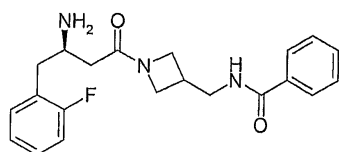
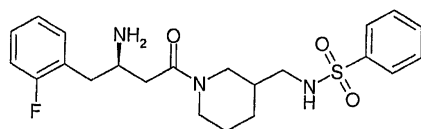
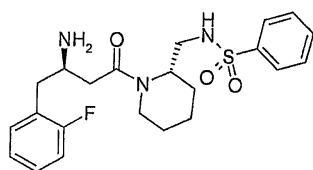
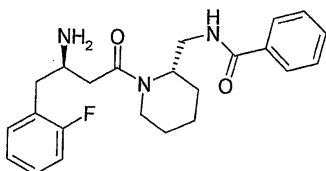
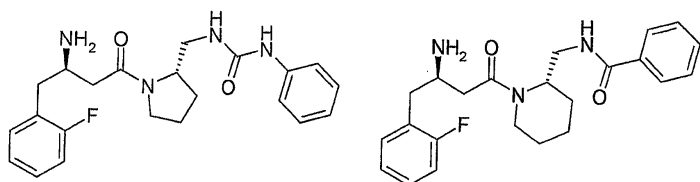
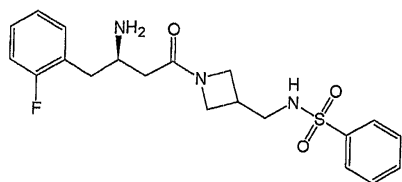


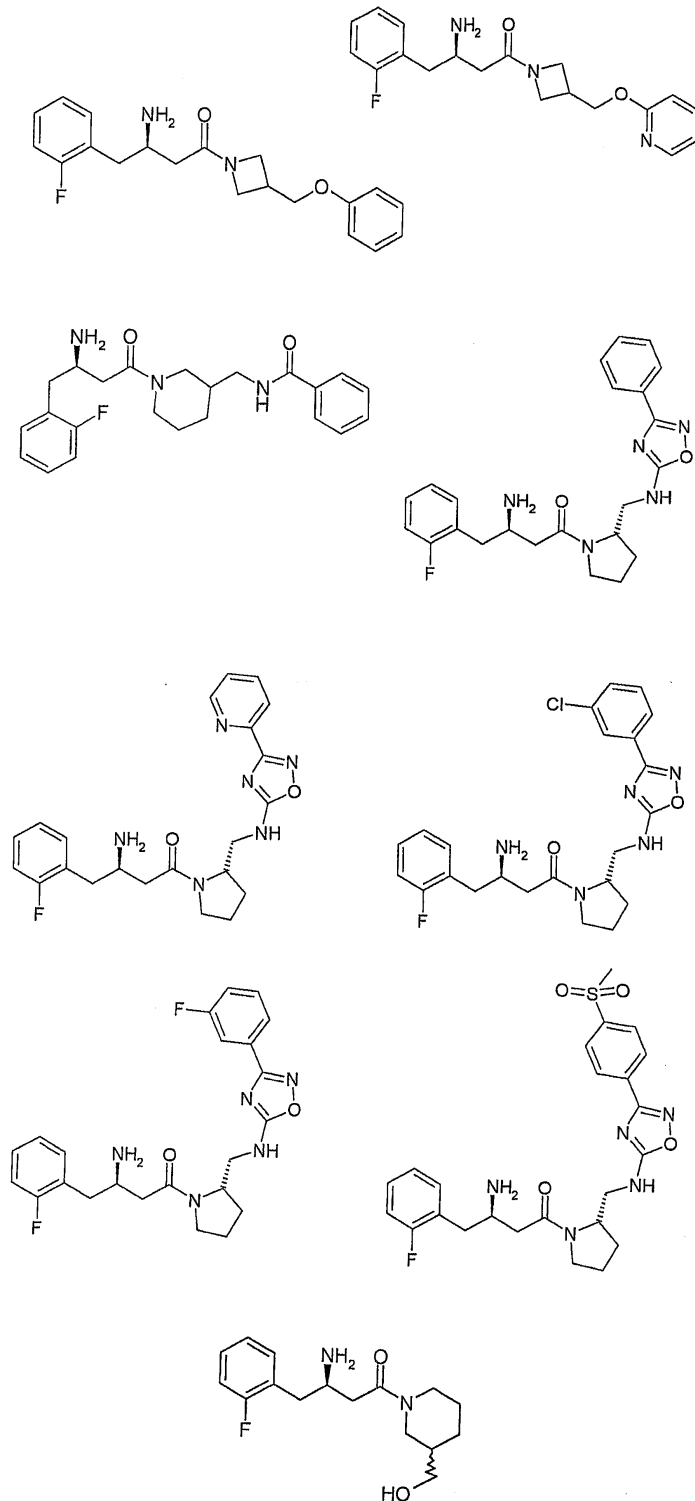












청구항 17

삭제

청구항 18

제 1 항에 따른 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는, 인슐린 비의존형(유형 II) 진성 당뇨병; 고혈당증; 비만; 인슐린 저항성; 지질 장애(lipid disorders); 이상지혈증(dyslipidemia); 고지혈증; 고트라이글리세라이드혈증; 고콜레스테롤혈증; 저 HDL; 고 LDL; 아테롬성 동맥경화증; 성장 호르몬 결핍; 면역 반응 관련 질병; HIV 감염; 호중구 감소증(neutropenia); 신경 장애(neuronal disorders); 불안증; 우울증; 중양 전이; 양성 전립선 비대증; 치은염; 고혈압; 골다공증; 정자 운동성 관련 질

병; 낮은 내당력; 이스트(ist) 후유증; 혈관성 재협착; 과민성 장 증후군; 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질병; 염증성 질환; 췌장염; 복부 비만; 신경변성질환(neurodegenerative disease); 망막증; 신장병증(nephropathy); 신경병증(neuropathy); X 증후군; 난소 하이퍼안드로게니즘(hyperandrogenism)(다낭성 난소 증후군); 유형 n 당뇨; 또는 성장 호르몬 결핍의 치료 또는 예방용 약학 조성물.

청구항 19

제 18 항에 있어서,

제 1 항에 따른 다른 화합물; 다른 DPP-IV 저해제; 인슐린 감작제(sensitizer); PPAR 작용제; 비구아나이드; 단백질 타이로신포스파타제-1B(PTP-1B) 저해제; 인슐린 및 인슐린 모방제(mimetic); 설폰닐우레아 및 다른 인슐린 분비촉진제(secretagogue); α-글루코시다제 저해제; 글루카곤 수용체 길항제; GLP-1, GLP-1 모방제 및 GLP-1 수용체 작용제; GIP, GIP 모방제 및 GIP 수용체 작용제; PACAP, PACAP 모방제 및 PACAP 수용체 3 작용제; 콜레스테롤 강하제; HMG-CoA 환원효소 저해제; 교환수지(sequesterant); 니코티닐 알콜; 니코틴산 또는 그의 염; PPARα 작용제; PPARγ 이종 작용제; 콜레스테롤 흡수 저해제; 아실 CoA:콜레스테롤 아실전이효소 저해제; 항산화제; PPARδ 작용제; 항비만 화합물; 회장 담즙산 수송체 저해제; 및 소염제로 구성된 군에서 선택되는 추가 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 하나 이상을 포함하는 약학 조성물.

청구항 20

제 1 항에 있어서,

약제로서 사용되는 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 21

삭제

청구항 22

제 1 항에 있어서,

DPP-IV 저해제로서 사용되는 화합물.

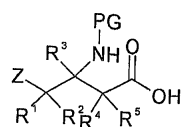
청구항 23

하기 화학식 IVa의 아미노-보호된 베타-아미노산을 하기 화학식 III의 아민과 표준 펩티드 커플링 조건, 시약 및 보호기(PG)를 사용하여 커플링시키는 단계; 및

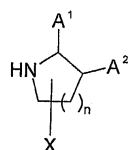
보호기(PG)를 제거하는 단계

를 포함하는, 제 1 항 내지 제 3 항, 제 7 항, 제 8 항 및 제 11 항 내지 제 16 항중 어느 한 항에 따른 화합물의 제조방법:

화학식 IVa



화학식 III



상기 식에서,

PG는 보호기이다.

청구항 24

제 23 항에 있어서,

커플링 시약이 염기의 존재하에서 1-하이드록시벤조트리아아졸(HOBT) 및 염기 (트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민) 또는 0-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HATU)와 조합인 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이어미드 하이드로클로라이드(EDC)이고, 보호기가 9-플루오레닐메톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐인 제조방법.

청구항 25

제 23 항에 있어서,

9-플루오레닐메톡시카보닐의 경우에는 다이클로로메탄중의 다이에틸아민을 사용하고, t-부톡시카보닐의 경우에는 산성 조건을 사용하여 보호기를 제거하는 제조방법.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

명세서

기술분야

- <1> 본 발명은 특히 인슐린 비의존형 진성 당뇨병(NIDDM)으로 종종 지칭되는 유형 2 진성 당뇨병, 및 이러한 질병과 종종 연계되는 증상, 예컨대 비만 및 지질 장애를 치료하는데 유용한 치료학적 화합물인 다이펩티딜 펩티다제 저해제(그의 약학적으로 허용가능한 염 및 전구약물을 포함함)의 신규한 부류에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 그러한 저해제의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 당뇨병은 다중의 원인성 요인으로부터 유도된 질병 과정을 지칭하고, 경구의 당부하 시험동안 당 투여 후 또는 금식 상태에서 혈장내 당의 증가된 수준 또는 고혈당증을 특징으로 한다. 지속적인 고혈당증 또는 제어되지 않는 고혈당증은 질병률 및 사망률의 증가 및 시기 상조의 질병률 및 사망률과 연계되어 있다. 자주, 비정상적인 당 항상성은 지질, 지단백질 및 아포지단백질 대사 및 다른 대사성 및 혈액 역학 질병과 직접적 및 간접적으로 연계되어 있다. 그러므로, 유형 2 진성 당뇨병 환자는 관상동맥심질환, 뇌졸중, 말초혈관질환, 고혈압, 신장병증, 신경병증 및 망막증을 포함하는 대혈관 합병증 및 소혈관 합병증의 위험을 증가시킨다. 그러므로, 당 항상성, 지질 대사 및 고혈압을 치료학적으로 제어하는 것은 진성 당뇨병의 치료 및 임상 관리에서 매우 중요하다.
- <3> 일반적으로, 당뇨병의 유형에는 2가지가 있다. 인슐린에 의존적인 진성 당뇨병(IDDM)인 유형 1에서, 환자는 당의 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린을 생산하지 않거나 거의 생산하지 않는다. 인슐린에 비의존적인 진성 당뇨병(NIDDM)인 유형 2의 환자는 당뇨병이 아닌 환자에 비해 동일하거나 증가된 혈장 인슐린 수준을 갖는다. 이들 환자는 주요 인슐린-감성 조직, 즉 근육, 간 및 지방 조직에서 당 및 지질 대사를 자극하는 효과를 지닌 인슐린에 대한 저항성을 발전시킨다. 추가로, 증가되는 혈장 인슐린 수준은 표명된 인슐린 저항성을 극복하기에 불충분하다.
- <4> 인슐린 저항성은 우선적으로는 인슐린 수용체의 감소된 수 때문일 뿐만 아니라 아직 이해되지 않은 인슐린 이후 수용체 결합 실패 때문이다. 인슐린 반응성에 대한 이러한 저항성은 근육내에서의 당 흡수, 산화 및 저장에서 불충분한 인슐린 활성을 초래하고, 지방 조직에서의 지질분해, 및 간에서의 당 생산 및 분비에서 부적절한 인슐린 억제를 초래한다.
- <5> 수년간, 실질적으로 변하지 않은 유형 2 당뇨에 대한 이용가능한 치료는 한계가 있는 것으로 인식되어 왔다. 신체 운동 및 식이요법에서 흡수 칼로리의 감소는 당뇨병 증상을 극적으로 개선시키지만, 포화 지방의 많은 양

을 함유하는 음식의 과도한 섭취 소비 및 잘-침호된 좌식 생활 때문에 이러한 치료의 순응도는 조악하였다. 이자의 β -세포를 자극하여 보다 많은 인슐린을 분비하게 하는, 설폰닐우레아(예: 톨부타마이드 및 글리피자이드) 또는 메글리티나이드의 투여에 의한 혈장 인슐린 수준의 증가, 및/또는 설폰닐우레아 또는 메글리티나이드가 효과가 없을 때 인슐린 주사에 의한 혈장 인슐린 수준의 증가는 인슐린-저항성 조직을 자극하기에 충분히 높은 인슐린 농도를 초래할 수 있다. 그러나, 혈장 포도당의 위험스러운 정도의 낮은 수준은 인슐린 또는 인슐린 분비 촉진제(설폰닐우레아 또는 메글리티나이드)의 투여로 인해 기인한 것이고, 심지어 보다 높은 혈장 인슐린 수준 때문에 인슐린 저항성 수준의 증가가 발생할 수 있다. 비구아나이드는 고혈당증의 어느정도의 교정을 초래하는 인슐린 감성을 증가시킨다. 그러나, 2개의 비구아나이드, 펜포민 및 메트포민은 젖산산증 및 구역/설사를 유도할 수 있다. 메트포민은 펜포민보다 부작용이 적고 유형 2 당뇨병의 치료에 자주 처방된다.

<6> 글리타존(즉, 5-벤질싸이아졸리딘-2,4-다이온)은 최근 유형 2 당뇨병의 많은 증상을 개선시키는 잠재적인 화합물의 부류로 기술되고 있다. 이들 약품은 유형 2 당뇨병의 여러 동물 모델에서 근육, 간 및 지방 조직에서 인슐린 감성을 실질적으로 증가시키고, 고혈당증의 발생 없이 증가된 포도당의 혈장 수준을 교정하는 것을 부분적으로 또는 완전하게 초래한다. 현재 시판되고 있는 글리타존은 퍼옥시좀 증식자 활성화된 수용체(PPAR), 제 1의 PPAR-감마 아유형의 작용제이다. 일반적으로, PPAR-감마 작용은 글리타존으로 관찰되는 개선된 인슐린 감성에 반응하는 것으로 여겨진다. 유형 2 당뇨병의 치료에 시험된 신규한 PPAR 작용제는 알파, 감마 또는 델타 아유형, 또는 이들의 조합의 작용제이고, 많은 경우에서 상기 글리타존과 화학적으로 상이하다(즉, 이들은 싸이아졸리딘다이온이 아님). 심각한 부작용(예: 간 독성)은 글리타존, 예컨대 트로글리타존의 몇몇에서 발생하였다.

<7> 상기 질병의 추가의 치료 방법이 아직 조사중에 있다. 최근 도입되었거나 아직 개발중인 신규한 생물학적 접근은 알파-글루코시다제 저해제(예: 아카보스) 및 단백질 타이로신 포스파타제-1B(PTP-1B) 저해제로 치료하는 것을 포함한다.

<8> 또한, 다이펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV) 효소의 저해제인 화합물이 당뇨병, 특히 유형 2 당뇨병의 치료에 유용할 수도 있는 약물로서 조사중에 있다. 예를 들어, 국제 공개 공보 제 WO-A-97/40832 호, 제 WO-A-98/19998 호, 제 WO-A-03/180 호 및 제 WO-A-03-181 호를 참조한다. 유형 2 당뇨병의 치료에서 DPP-IV 저해제의 유용성은, 생체 내에서 DPP-IV가 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 및 위 저해성 펩티드(GIP)를 용이하게 불활성화시킨다는 사실에 기초하고 있다. GLP-1 및 GIP는 인크레틴이고, 음식을 섭취하는 경우 생성된다. 인크레틴은 인슐린의 생산을 촉진한다. DPP-IV의 저해는 인크레틴의 불활성화를 감소시키는 것을 유도하고, 이는 차례로 이자에 의한 인슐린의 생산을 촉진하는데 인크레틴의 효과를 증가시킨다. 그러므로, DPP-IV 저해는 혈청 인슐린의 수준을 증가시킨다. 유리하게는, 인크레틴은 음식을 섭취할 때만 신체에서 생산되므로, DPP-IV 저해는 과도하게 낮은 혈당(저혈당증)을 유도할 수 있는 부적절한 시간(예컨대, 음식을 섭취하지 않는 때)에서의 인슐린 수준의 증가를 야기하지 않는 것으로 예상된다. 그러므로, DPP-IV의 저해는 인슐린 분비촉진제의 사용과 연계된 위험한 부작용인 저혈당증의 위험을 증가시키지 않고 인슐린을 증가시키는 것으로 예상된다.

<9> 또한, DPP-IV 저해제는 본원에서 달리 논의되지 않는 한 다른 치료학적 용도를 가질 수도 있다. DPP-IV 저해제는 최근까지 널리 연구되어 왔고, 특히 당뇨병 이외의 유용성에 대해서도 그러하다. 당뇨병 및 잠재적으로 다른 질병 및 증상의 치료에서 향상된 DPP-IV 저해제가 발견될 수 있도록 신규한 화합물이 요구된다.

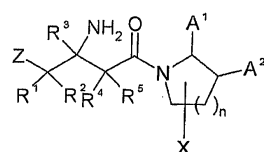
발명의 상세한 설명

<10> 그러므로, 본 발명의 목적은 유형 2 당뇨병 및 다른 DPP-IV 조절되는 질병의 치료에 효과적일 수도 있는 DPP-IV 저해제의 신규한 부류를 제공하는 것이다.

<11> 따라서, 본 발명은 청구의 범위에서 정의된 바와 같은 신규한 화학식 I의 화합물을 제공한다.

<12> 바람직하게는, 본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다:

화학식 I



<13>

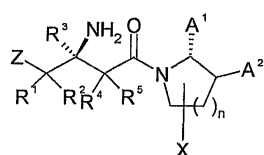
<14> 상기 식에서,

- <15> Z는 페닐, 나프틸, C₃₋₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로바이사이클로 구성된 군에서 선택되고,
- <16> 이때, Z는 독립적으로 할로젠, CN, OH, =O(이때, 고리는 일부 또는 전부 포화됨), C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨), 및 O-C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 선택적으로 치환되고;
- <17> R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로 H, F, OH, C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨), 및 O-C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)로 구성된 군에서 선택되고/되거나;
- <18> R¹ 및 R²는 함께 선택적으로 C₃₋₇ 사이클로알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)을 형성하고/하거나;
- <19> R² 및 R³은 함께 선택적으로 C₃₋₇ 사이클로알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)을 형성하고/하거나;
- <20> R³ 및 R⁴는 함께 선택적으로 C₃₋₇ 사이클로알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)을 형성하고/하거나;
- <21> R⁴ 및 R⁵는 함께 선택적으로 C₃₋₇ 사이클로알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)을 형성하고;
- <22> R³은 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- <23> X는 H, F 및 C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)로 구성된 군에서 선택되고;
- <24> n은 0, 1 또는 2이고;
- <25> A¹ 및 A²는 서로 독립적으로 H, 할로젠, C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨) 및 R⁶으로 구성된 군에서 선택되고, 단 A¹ 및 A²중 하나는 R⁶이고;
- <26> R⁶은 -C(R⁷R⁸)-Y-T이고;
- <27> R⁷ 및 R⁸은 서로 독립적으로 H, F 및 C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)로 구성된 군에서 선택되고/되거나;
- <28> R⁷ 및 R⁸은 함께 C₃₋₇ 사이클로알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)을 형성하고;
- <29> Y는 -O-, -C₁₋₆ 알킬-O-, -N(R⁹)-, -C₁₋₆ 알킬-N(R⁹)-, -S-, -C₁₋₆ 알킬-S-, -S(O)-, -C₁₋₆ 알킬-S(O)-, -S(O)₂- 및 -C₁₋₆ 알킬-S(O)₂-로 구성된 군에서 선택되고, 이때 C₁₋₆ 알킬 각각은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되고;
- <30> R⁹ 및 T는 서로 독립적으로 T¹-T² 또는 T²이고;
- <31> T¹은 -C₁₋₆ 알킬-, -C₁₋₆ 알킬-O-, -C₁₋₆ 알킬-N(R¹⁰)-, -C(O)-, -C(O)-C₁₋₆ 알킬-, -C(O)-C₁₋₆ 알킬-O-, -C(O)-C₁₋₆ 알킬-N(R¹⁰)-, -C(O)O-, -C(O)O-C₁₋₆ 알킬-, -C(O)O-C₁₋₆ 알킬-O-, -C(O)O-C₁₋₆ 알킬-N(R¹⁰)-, -C(O)N(R¹⁰)-, -C(O)N(R¹⁰)-C₁₋₆ 알킬-, -C(O)N(R¹⁰)-C₁₋₆ 알킬-O-, -C(O)N(R¹⁰)-C₁₋₆ 알킬-N(R¹¹)-, -S(O)₂-, -S(O)₂-C₁₋₆ 알킬-, -S(O)₂-C₁₋₆ 알킬-O-, 및 -S(O)₂-C₁₋₆ 알킬-N(R¹⁰)-으로 구성된 군에서 선택되고, 이때 C₁₋₆ 알킬 각각은 하나 이상의 F로 선택적으로 치환되고;
- <32> R¹⁰ 및 R¹¹은 서로 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬(하나 이상의 F로 선택적으로 치환됨)이고;
- <33> T²는 H, CF₃, 페닐, 나프틸, C₃₋₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로바이사이클로 구성된 군에서 선택되고,

- <34> 이때, 페닐 및 나프틸은 서로 독립적으로 할로겐, CN, R^{12} , COOH, OH, C(O)NH₂, S(O)₂NH₂, COOT³, OT³, C(O)NHT³, S(O)₂NHT³ 및 T³으로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고,
- <35> 이때, C₃₋₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로바이사이클은 서로 독립적으로 할로겐, CN, R^{13} , OH, =O(고리는 일부 또는 전부 포화됨), NH₂, COOH, C(O)NH₂, S(O)₂NH₂, COOT³, OT³, C(O)NHT³, S(O)₂NHT³, NHT³ 및 T³으로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;
- <36> R^{12} 는 C₁₋₆ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬, COO-C₁₋₆ 알킬, OC(O)-C₁₋₆ 알킬, C(O)N(R^{15})-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂N(R^{17})-C₁₋₆ 알킬, S(O)-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂-C₁₋₆ 알킬 및 N(R^{18})S(O)₂-C₁₋₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고,
- <37> 이때, C₁₋₆ 알킬 각각은 F, COOR¹⁹, C(O)N($R^{20,21}$), S(O)₂N($R^{22,23}$), OR²⁴, N($R^{25,26}$), T³, O-T³ 및 N(R^{27})-T³으로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;
- <38> R^{13} 은 C₁₋₆ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬, N(R^{14})-C₁₋₆ 알킬, COO-C₁₋₆ 알킬, OC(O)-C₁₋₆ 알킬, C(O)N(R^{15})-C₁₋₆ 알킬, N(R^{16})-C(O)-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂N(R^{17})-C₁₋₆ 알킬, S(O)-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂-C₁₋₆ 알킬 및 -N(R^{18})S(O)₂-C₁₋₆ 알킬로 구성된 군에서 선택되고,
- <39> 이때, C₁₋₆ 알킬 각각은 F, COOR¹⁹, C(O)N($R^{20,21}$), S(O)₂N($R^{22,23}$), OR²⁴, N($R^{25,26}$), T³, O-T³ 및 N(R^{27})-T³으로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고;
- <40> R^{14} , R^{15} , R^{16} , R^{17} , R^{18} , R^{19} , R^{20} , R^{21} , R^{22} , R^{23} , R^{24} , R^{25} , R^{26} 및 R^{27} 은 서로 독립적으로 H 또는 C₁₋₆ 알킬이고;
- <41> T³은 페닐, 나프틸, 헤테로사이클, 헤테로바이사이클 및 C₃₋₇ 사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고,
- <42> 이때, 페닐 및 나프틸은 서로 독립적으로 할로겐, CN, COOH, OH, C(O)NH₂, S(O)₂NH₂, C₁₋₆ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬, COO-C₁₋₆ 알킬, OC(O)-C₁₋₆ 알킬, C(O)N(R^{28})-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂N(R^{29})-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂-C₁₋₆ 알킬 및 N(R^{30})S(O)₂-C₁₋₆ 알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환되고,
- <43> 이때, C₃₋₇ 사이클로알킬, 헤테로사이클 및 헤테로바이사이클은 서로 독립적으로 할로겐, CN, OH, =O(고리는 일부 또는 전부 포화됨), NH₂, COOH, C(O)NH₂, S(O)₂NH₂, C₁₋₆ 알킬, O-C₁₋₆ 알킬, N(R^{31})-C₁₋₆ 알킬, COO-C₁₋₆ 알킬, OC(O)-C₁₋₆ 알킬, C(O)N(R^{32})-C₁₋₆ 알킬, N(R^{33})-C(O)-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂N(R^{34})-C₁₋₆ 알킬, S(O)₂-C₁₋₆ 알킬 및 -N(R^{35})S(O)₂-C₁₋₆ 알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 하나 이상으로 선택적으로 치환된다.
- <44> 본 발명의 의미 내에서, 용어는 하기와 같이 사용된다:
- <45> "알킬"은 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유할 수도 있는 직쇄 또는 분지형 탄소 쇄를 의미한다. 일반적으로, 알킬은 이중 결합 또는 삼중 결합을 함유하지 않는 것이 바람직하다. "C₁₋₆ 알킬"은 탄소원자수 1 내지 6의 알킬 쇄를 의미하고, 예를 들어 메틸, 에틸, -CH=CH₂, -C=CH, n-프로필, 아이소프로필, -CH=CH-CH₃, -CH₂-CH=CH₂, n-부틸, 아이소부틸, -CH=CH-CH₂-CH₃, -CH=CH-CH=CH₂, s-부틸, t-부틸, n-펜탄, n-헥산, 및 아미스트, 예를 들어 -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH(CH₃)₂-가 있다. C₁₋₆ 알킬 탄소의 각 수소는 치환체에 의해 치환될 수도 있다.
- <46> "C₃₋₇ 사이클로알킬"은 탄소원자수 3 내지 7을 갖는 환형 알킬 쇄를 의미하고, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥세닐, 사이클로헵틸이 있다. 사이클로알킬 탄소의 수소 각각은 치환체에 의해 치환될 수도 있다.

- <47> "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다. 일반적으로 바람직한 할로젠은 플루오로 또는 클로로이다.
- <48> "헤테로사이클"은 사이클로펜탄, 사이클로헥산 또는 사이클로헵탄 고리를 의미하고, 이는 최대 수의 이중 결합을 함유할 수도 있고(완전하게 또는 부분적으로 포화되거나 불포화된 방향족 또는 비방향족 고리), 이때 1개 내지 4개의 탄소원자는 황(-S(0)- 및 -S(0)₂-를 포함함), 산소 및 질소(=N(0)-를 포함함)로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자에 의해 치환되고, 이때 상기 고리는 탄소 또는 질소 원자를 통해 분자의 나머지에 연결된다. 헤테로사이클의 예로는 피란, 싸이오펜, 피롤, 피롤린, 이미다졸, 이미다졸린, 피라졸, 피라졸린, 옥사졸, 옥사졸린, 아이속사졸, 아이속사졸린, 싸이아졸, 싸이아졸린, 아이소싸이아졸, 아이소싸이아졸린, 싸이아다리아졸, 싸이아다리아졸린, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로싸이오펜, 피롤리딘, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 옥사졸리딘, 아이속사졸리딘, 싸이아졸리딘, 아이소싸이아졸리딘, 싸이아다리아졸리딘, 설펀란, 피란, 다이하이드로피란, 테트라하이드로피란, 이미다졸리딘, 피리딘, 피리다진, 피라진, 피리미딘, 피페라진, 피페리딘, 모폴린, 테트라졸, 트리아아졸, 트리아아졸리딘, 테트라졸리딘, 아제핀 및 호모피페라진이 있다.
- <49> "헤테로바이사이클"은 페닐 또는 추가의 헤테로사이클과 축합되어 바이사이클릭 고리계를 형성하는 헤테로사이클을 의미한다. 바이사이클릭 고리계를 형성하는 "축합"은 2개의 고리 원자를 공유함으로써 2개의 고리가 서로 부착되어 있는 것을 의미한다. 헤테로바이사이클의 예로는 인돌, 인돌린, 벤조피란, 벤조싸이오펜, 벤족사졸, 벤즈아이속사졸, 벤조싸이아졸, 벤즈아이소싸이아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈이미다졸린, 퀴놀린, 퀴나졸린, 다이하이드로퀴나졸린, 다이하이드로퀴놀린, 아이소퀴놀린, 테트라하이드로아이소퀴놀린, 다이하이드로아이소퀴놀린, 벤즈아제핀, 퓨린 및 프테리딘이 있다.
- <50> 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 입체화학을 하기 화학식 Ia에 나타낸다:

화학식 Ia



- <51>
- <52> 화학식 I 또는 화학식 Ia의 바람직한 화합물에서, 이에 함유된 잔기 하나 이상은 하기 주어진 의미를 갖고, 바람직한 치환체 정의의 모든 조합은 본 발명의 주제이다. 화학식 I 또는 Ia의 모든 바람직한 화합물에 관해서, 본 발명은 또한 모든 호변이성질 형태 및 입체이성질 형태 및 그의 모든 비의 혼합물, 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.
- <53> 본 발명의 바람직한 양태에서, 화학식 I 또는 Ia의 치환체 R¹ 내지 R⁵, Z, X, n, A¹ 및 A²는 서로 독립적으로 하기 의미를 갖는다. 그러므로, 치환체 R¹ 내지 R⁵, Z, X, n, A¹ 및 A²중 하나 이상은 하기 주어진 바람직한 의미 또는 보다 바람직한 의미를 갖는다.
- <54> Z는 바람직하게는 페닐 또는 헤테로사이클이고, Z는 서로 독립적으로 Cl, F, CN, CH₃ 및 OCH₃으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1, 2 또는 3, 보다 바람직하게는 2 또는 3 이하로 선택적으로 치환된다. 하나의 양태에서, Z는 3개 이하의 F로 치환된다.
- <55> 바람직하게는, R¹, R², R⁴ 및 R⁵는 서로 독립적으로 H, F, OH, CH₃ 및 OCH₃으로 구성된 군에서 선택된다.
- <56> R³은 바람직하게는 H이다.
- <57> X는 바람직하게는 H, F 또는 CH₃이다.
- <58> 바람직하게는, n은 1이다. 다른 양태에서, n은 0 또는 2이다.
- <59> 바람직하게는, A¹은 R⁶이고, A²는 H, F 또는 CH₃이다. 이 경우, n은 바람직하게는 1 또는 2이다. 다른 양태에서, 특히 n이 0 또는 2인 경우 A²는 바람직하게는 R⁶이다. 이 경우, A²는 바람직하게는 H, F 또는 CH₃이다.

- <60> R^6 은 바람직하게는 $-CH_2-Y-T$ 이다.
- <61> Y는 바람직하게는, $-O-$, $-N(R^9)-$ 또는 $-S(O)_2-$ 이고, 보다 바람직하게는 $-O-$ 또는 $-N(R^9)-$ 이다.
- <62> 바람직하게는, R^9 는 H, CH_3 , $COOH$, $COOCH_3$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$ 및 $S(O)_2CH_3$, 보다 바람직하게는 H 및 CH_3 로 구성된 군에서 선택되고, 가장 바람직하게는 H이다.
- <63> 바람직하게는, T는 T^1-T^2 또는 T^2 이고, 이때 T^1 은 $-CH_2-$, $-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$, $-C(O)O-$, $-C(O)O-CH_2-$, $-C(O)NH-$, $-C(O)NH-CH_2-$, $-S(O)_2-$ 및 $-S(O)_2-CH_2-$ 로 구성된 군에서 선택된다.
- <64> 보다 바람직한 것은 $-C(O)-$, $-CH_2-$, $-S(O)_2-$ 및 $-C(O)NH-$ 로 구성된 군에서 선택된 T^1 이다.
- <65> 바람직하게는, T는 T^1-T^2 이다. 이 경우에, T^1-T^2 는 바람직하게는 하기 정의된 바와 같은 기이다.
- <66> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 CH_2 -페닐이고, 이때 페닐은 할로젠, CN, $O-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알킬 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군, 바람직하게는 F, Cl, O-Me, Me 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있다.
- <67> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 CH_2-C_{3-7} 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸, 보다 바람직하게는 사이클로프로필이고, 이때 사이클로알킬은 할로젠, CN, OH, NH_2 , $COOH$, $C(O)NH_2$ 및 $S(O)_2NH_2$ 로 구성된 군, 보다 바람직하게는 $COOH$ 및 $C(O)NH_2$ 로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 또는 2개, 바람직하게는 1개로 치환될 수도 있다.
- <68> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 C_{1-4} 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필, 가장 바람직하게는 메틸이다.
- <69> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 $C(O)$ -페닐이고, 이때 페닐은 할로젠, CN, $O-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알킬 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군, 바람직하게는 F, Cl, O-Me, Me 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있다.
- <70> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 $C(O)-C_{3-7}$ 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸, 보다 바람직하게는 사이클로프로필이고, 이때 사이클로알킬은 할로젠, CN, $O-C_{1-4}$ 알킬 및 C_{1-4} 알킬로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있고, 이때 알킬은 1 내지 3개의 F로 추가로 치환될 수도 있고, 보다 바람직하게는 사이클로알킬은 1 내지 3개의 F로 치환된 C_{1-4} 알킬 1개로 치환될 수도 있다.
- <71> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 $C(O)$ -헤테로사이클이고, 이때 헤테로사이클은 CN, $O-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알킬 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있고, 상기 헤테로사이클은 바람직하게는 방향족, 보다 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로 원자, 가장 바람직하게는 N 1 또는 2개를 함유한다.
- <72> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 $S(O)_2$ -페닐이고, 이때 페닐은 할로젠, CN, $O-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알킬 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군, 바람직하게는 F, Cl, O-Me, Me 및 $S(O)_2CH_3$ 으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있다.
- <73> 하나의 양태에서, T^1-T^2 는 바람직하게는 $S(O)_2-C_{3-7}$ 사이클로알킬, 보다 바람직하게는 사이클로프로필 또는 사이클로부틸, 보다 바람직하게는 사이클로프로필이고, 이때 사이클로알킬은 할로젠, CN, $O-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알킬로

구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있고, 이때 알킬은 1 내지 3개의 F로 추가로 치환될 수도 있고, 보다 바람직하게는 사이클로알킬은 1 내지 3개의 F로 치환된 1개의 C₁₋₄ 알킬로 치환될 수도 있다.

<74> 하나의 양태에서, T¹-T²는 바람직하게는 S(O)₂-C₁₋₄ 알킬, 바람직하게는 S(O)₂CH₃이다.

<75> 하나의 양태에서, T¹-T²는 바람직하게는 C(O)-NH-페닐이고, 이때 페닐은 할로젠, CN, O-C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬 및 S(O)₂CH₃으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있다.

<76> T가 T²인 경우, T²는 바람직하게는 하기 정의된 바와 같은 기이다.

<77> 하나의 양태에서, T²는 바람직하게는 H이다.

<78> 하나의 양태에서, T²는 바람직하게는 페닐이고, 이때 페닐은 할로젠, CN, O-C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬 및 S(O)₂CH₃으로 구성된 군, 바람직하게는 F, Cl, O-Me, Me 및 S(O)₂CH₃으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있다.

<79> 하나의 양태에서, T²는 바람직하게는 헤테로사이클이고, 이때 헤테로사이클은 할로젠, CN, 페닐, 헤테로사이클, O-C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬 및 S(O)₂CH₃으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 내지 3, 바람직하게는 1 또는 2개로 치환될 수도 있고, 바람직하게는 상기 헤테로사이클은 방향족이고, 보다 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자, 가장 바람직하게는 N을 1, 2 또는 3개 함유한다. 상기 헤테로사이클이 페닐 또는 헤테로사이클로 치환된 경우, 상기 헤테로사이클은 바람직하게는 방향족이고, 보다 바람직하게는 N 및 O로 구성된 군에서 선택된 헤테로원자, 가장 바람직하게는 N을 1, 2 또는 3개 함유하고, 상기 페닐 또는 헤테로사이클은 F 및 S(O)₂CH₃으로 구성된 군에서 선택된 치환체 1 또는 2개로 추가로 치환될 수도 있다.

<80> 하나의 양태에서, T²는 바람직하게는 CF₃이다.

<81> T²는 바람직하게는 페닐 또는 헤테로사이클이다.

<82> 바람직하게는, R⁶은 -CH₂-N(R³⁶)-T이고, 이때 R³⁶은 H, S(O)₂CH₃ 또는 S(O)₂-C₃₋₇ 사이클로알킬, 가장 바람직하게는 H이다.

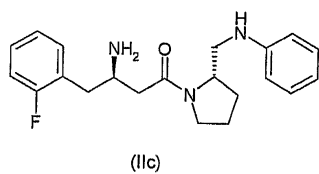
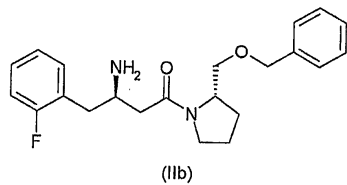
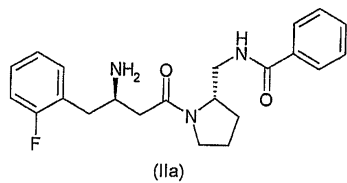
<83> 다른 양태에서, R⁶은 -CH₂-O-T이다.

<84> 상기 경우에, Y는 R⁹ 기를 함유하고, 양태에서 하기가 바람직하다:

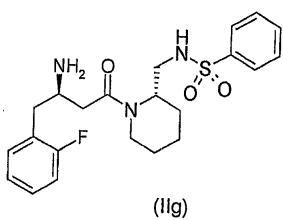
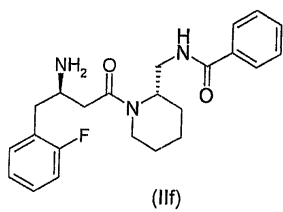
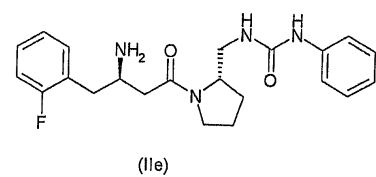
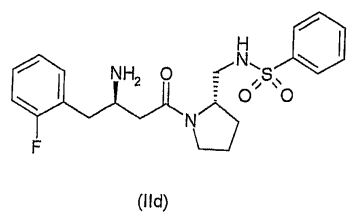
<85> R⁹가 T¹-T²이고 C₁₋₆ 알킬을 나타내고, T가 T¹-T²이고 -C₁₋₆ 알킬인 경우, R⁹ 및 T는 함께 1개의 N을 함유하는 3 내지 7원 환형 기, 바람직하게는 5 또는 6원 환형 기를 형성할 수도 있다.

<86> 상기 언급된 기의 몇몇 또는 모든 것이 바람직하거나 보다 바람직한 의미를 갖는 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 또한 본 발명의 목적이다.

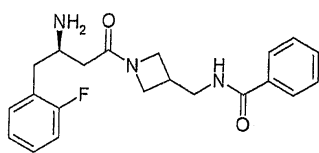
<87> 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태는 하기 화학식 IIa 내지 IIi에 나타낸다:



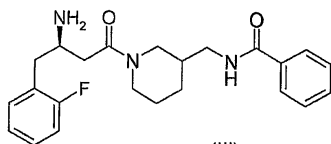
<88>



<89>



(IIh)

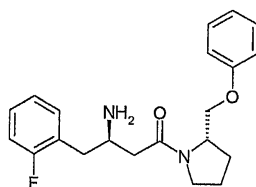
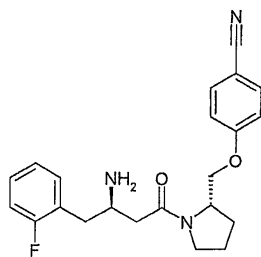
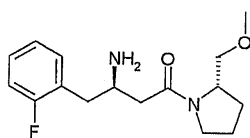
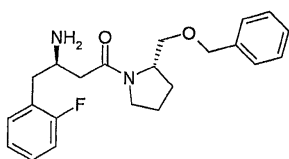


(III)

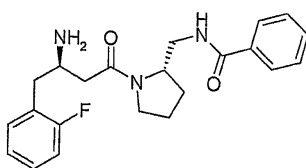
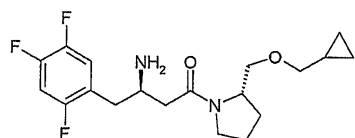
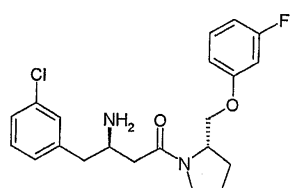
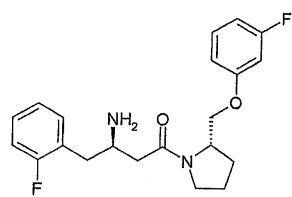
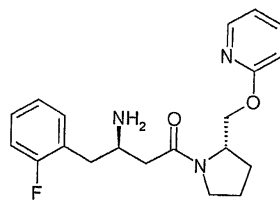
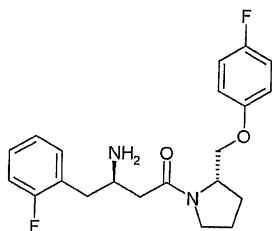
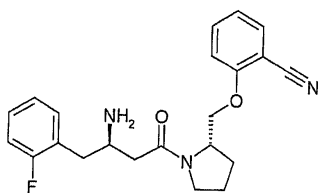
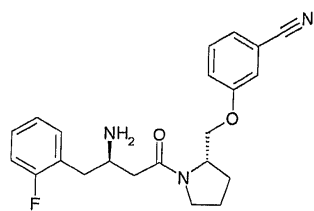
<90>

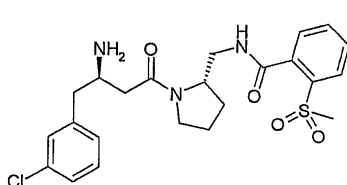
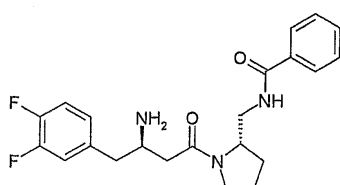
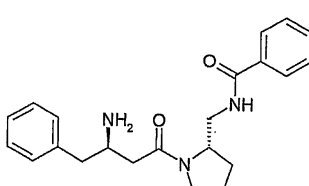
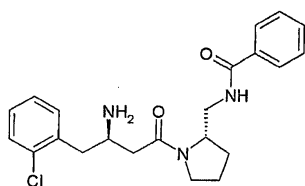
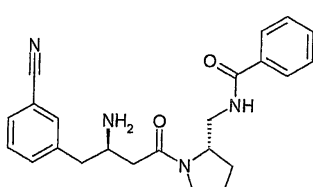
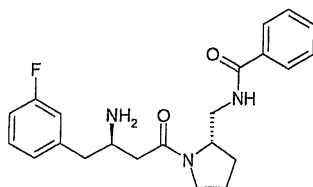
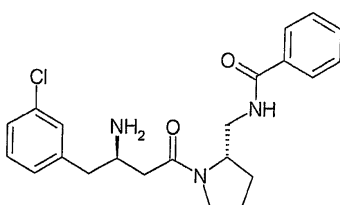
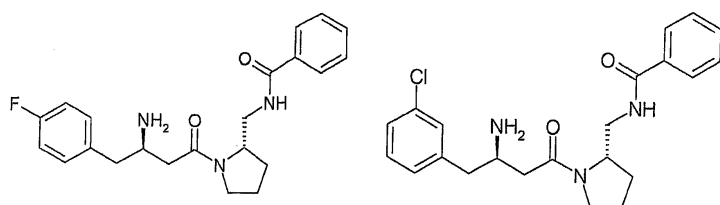
<91>

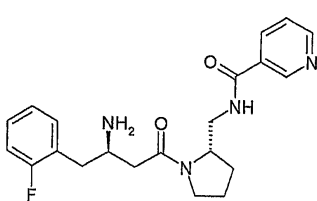
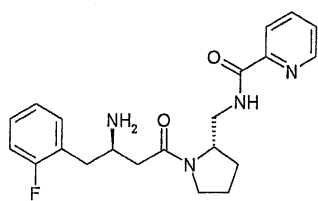
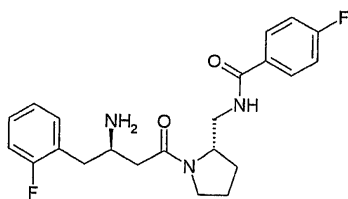
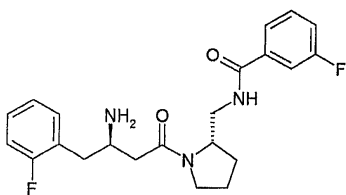
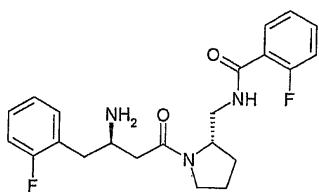
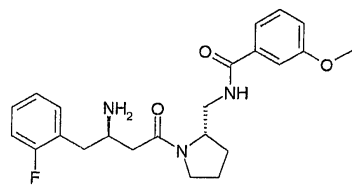
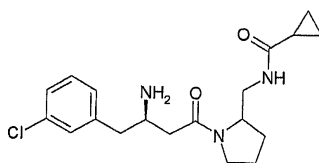
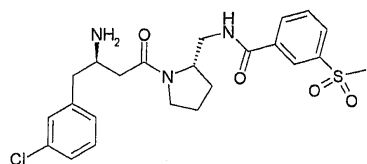
또한, 바람직한 것은 하기 화합물이다:

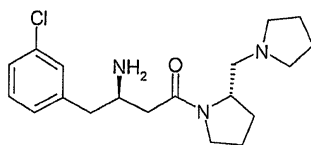
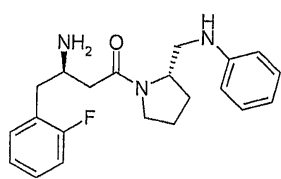
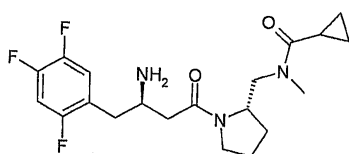
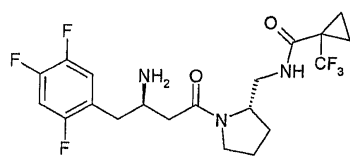
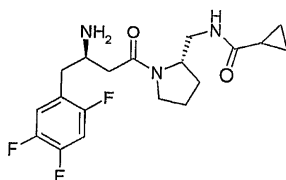
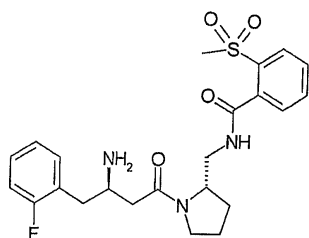
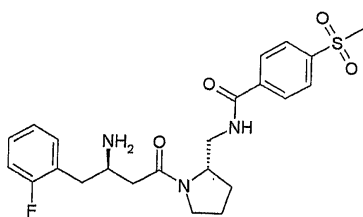
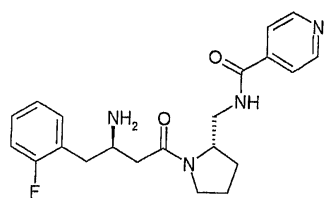


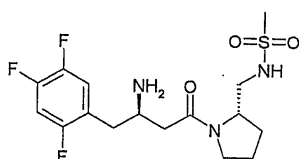
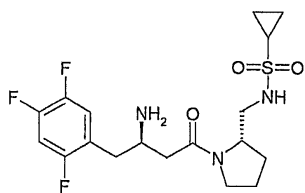
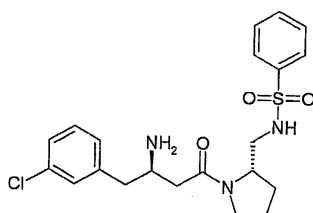
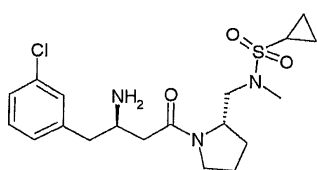
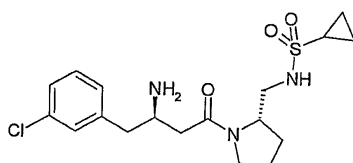
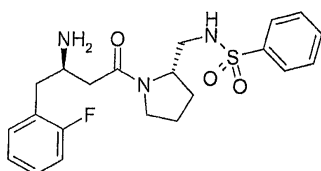
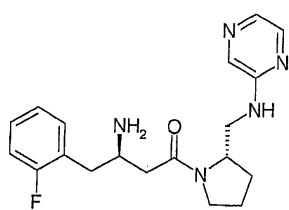
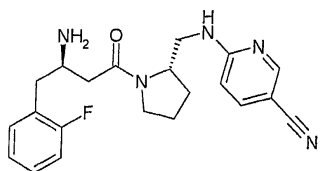
<92>

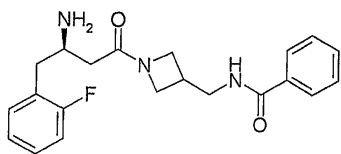
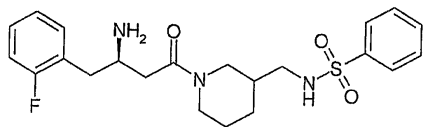
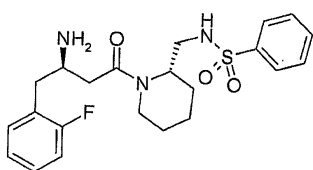
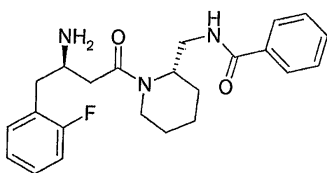
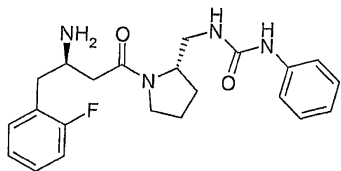
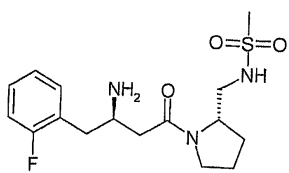
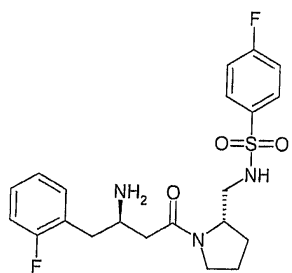


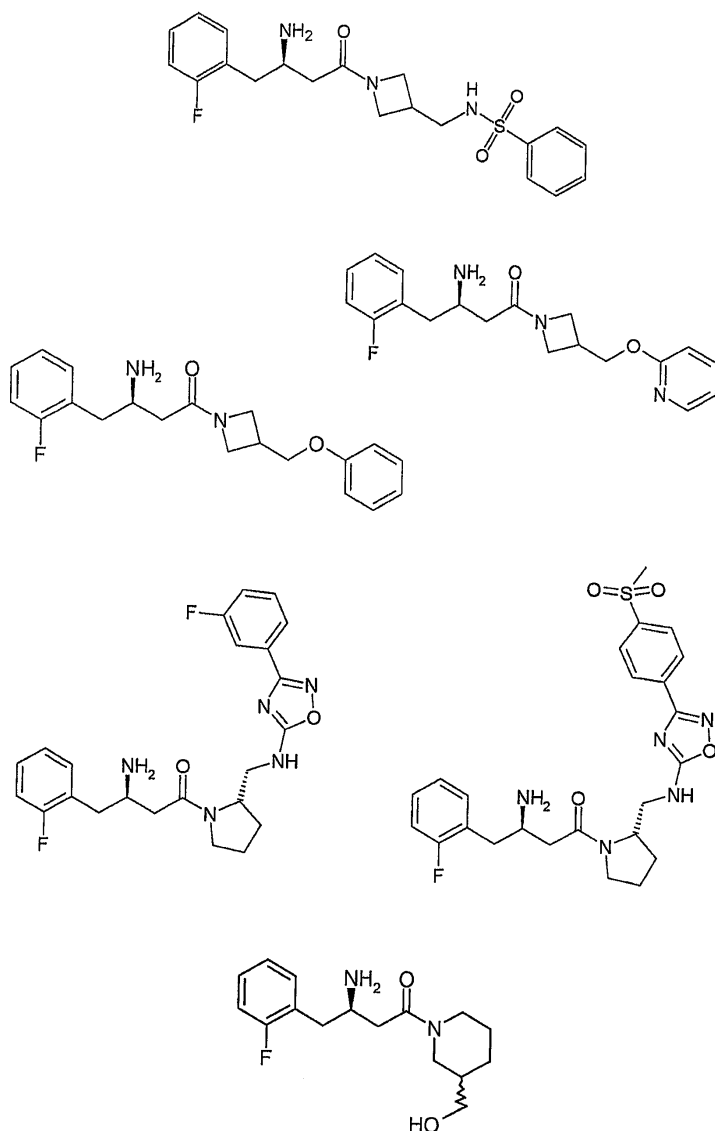










 $\langle 100 \rangle$

$\langle 101 \rangle$

추가로, 본 발명은 상기 기술된 바와 같은 발명의 화합물의 전구약물을 제공한다.

<102>

"전구약물"이란 생물체의 생리학적 상태하에서 효소, 위산과 반응함으로써(예: 효소에 의해 수행되는 산화, 환원 및 가수분해 등) 본 발명에 따른 화합물로 전환되는 유도체를 의미한다. 전구약물의 예인 본 발명의 화합물에서 아미노기는 아실화, 알킬화 또는 포스포릴화되어 예를 들어 에이코사노일아미노, 알라닐아미노, 피발로일옥시메틸아미노를 형성하거나, 이때 하이드록실기는 아실화, 알킬화 또는 포스포릴화되거나 보레이트, 예를 들어 아세틸옥시, 팔미토일옥시, 피발로일옥시, 석시닐옥시, 퓨마릴옥시, 알라닐옥시로 전환되거나, 이때 카복실기는 에스터화되거나 아마이드화된다. 이들 화합물은 잘 공지된 방법에 따라 본 발명의 화합물로부터 제조될 수 있다.

<103>

또한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 대사 산물은 본 발명의 범위 내에 있다.

<104>

화합식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 전구약물의 케토-에놀 호변 이성질화와 같은 호변 이성질화가 발생할 수도 있고, 케토 형태 및 에놀 형태와 같은 개개의 형태가 각각 청구되거나 임의의 비로 함께 청구된다. 거울상 이성질체, 시스/트랜스 이성질체 및 순응자(conformer) 등과 같은 입체 이성질체에도 동일하게 적용된다. 필요에 따라, 이성질체는 당분야에 잘 공지된 방법, 예를 들어 액체 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있다. 예를 들어, 키랄 정지 상을 사용하여 거울상 이성질체에도 동일하게 적용한다. 추가로, 거울상 이성질체는 이들을 부분 입체 이성질체로 전환함으로써 분리할 수도 있고, 즉 거울상 이성질적으로 순수한 보조 화합물과 커플링하고, 생성된 부분 입체 이성질체를 후속적으로 분리하고, 보조 잔기를 분열시킨다. 다르게는, 화합식 I 또는 Ia의 화합물의 임의의 거울상 이성질체는 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용하여 입체 선택적 합성으로부터 수득될 수도 있다.

- <105> 화학식 I 및 Ia의 화합물이 산성 또는 염기성 기 하나 이상을 함유하는 경우, 본 발명은 또한 그의 상응하는 약학적으로 또는 독물학적으로 허용가능한 염, 특히 그의 약학적으로 이용가능한 염을 포함한다. 그러므로, 산성기를 함유하는 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 이들 기상에 존재할 수 있고, 본 발명에 따라 사용될 수 있고, 예를 들어 알칼리 금속 염, 알칼리 토금속 염 또는 암모늄 염으로서 사용될 수 있다. 그러한 염의 보다 상세한 예로는 나트륨 염, 칼륨 염, 칼슘 염, 마그네슘 염, 또는 암모니아 또는 유기 아민, 예컨대 에틸아민, 에탄올아민, 트라이에탄올아민 또는 아미노산과의 염이 있다. 하나 이상의 염기성 기, 즉 양자화될 수 있는 기를 함유하는 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 무기산 또는 유기산과 그의 부가 염 형태로 존재할 수 있고 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 적합한 산의 예로는 염화 수소, 브롬화 수소, 인산, 황산, 질산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 나프탈렌다이설폰산, 옥살산, 아세트산, 타르타르산, 락트산, 살리실산, 벤조산, 포름산, 프로피온산, 피발산, 다이에틸아세트산, 말론산, 석신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 말산, 설프아민산, 페닐프로피온산, 글루콘산, 아스코르브산, 아이소니코틴산, 시트르산, 아디프산, 및 당업자에 공지된 다른 산이 있다. 화학식 I 또는 Ia의 화합물이 분자내에 산성 및 염기성 기를 동시에 함유하는 경우, 본 발명은 또한 언급된 염 형태 외에도, 내부 염 또는 베타인(양성이온)을 포함한다. 화학식 I 또는 Ia에 따른 각 염은 당업자에 공지된 통상적인 방법, 예를 들어 이들을 용매 또는 분산액하에서 유기산 또는 무기산 또는 염기와 접촉시키거나, 다른 염과 음이온 교환 또는 양이온 교환함으로써 수득될 수 있다. 또한, 본 발명은 생리학적 용해성이 낮기 때문에 약제에 직접적으로 사용되기에 적합하지 않지만, 예를 들어 약학적으로 허용가능한 염의 제조 또는 화학 반응을 위한 중간체로서 사용될 수 있는 화학식 I 또는 Ia의 화합물의 모든 염을 포함한다.
- <106> 본 발명은 DPP-IV 저해제로서 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 전구약물을 제공한다. DPP-IV는 생물학적 기능의 넓은 범위 내에서 관련된 세포 표면 단백질이다. 이는 넓은 조직 분포(장, 신장, 간, 이자, 태반, 가슴샘, 비장, 상피세포, 혈관 내피, 림프구 및 미엘로이드 세포, 혈청) 및 별개의 조직 및 세포-유형 발현 수준을 갖는다. DPP-IV는 T 세포 활성 마커 CD26과 동일하고, 이는 생체 외에서 많은 면역 조절, 내분비 및 신경학적 펩티드를 분열시킬 수 있다. 이는 질병 과정의 다양성에서 이러한 펩티다제에 대한 잠재적인 역할을 제안해 왔다.
- <107> DPP-IV 관련 질병은 본원에 참조로 혼입된 국제 공개 번호 제 WO-A-03/181 호의 "용도" 단락에서 보다 상세히 기재되어 있다.
- <108> 따라서, 본 발명은 약제로서 사용되기 위한 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공한다.
- <109> 추가로, 본 발명은 인슐린-비의존형(유형 II) 진성 당뇨병, 고혈당증, 비만, 인슐린 저항성, 지질 장애, 이상지혈증, 고지혈증, 고트라이글리세라이드혈증, 고콜레스테롤혈증, 저 HDL, 고 LDL, 아테롬성 관상동맥증, 성장 호르몬 결핍, 면역 반응 관련된 질병, HIV 감염, 호중성백혈구감소증, 신경병증, 불안증, 우울증, 종양 전이, 양성 전립선 비대증, 치은염, 고혈압, 골다공증, 정자 운동성에 관련된 질병, 낮은 내당력, 이스트(ist) 후유증, 혈관성 재협착, 과민성 장 증후군, 크론병 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장 질병, 염증성 질환, 췌장염, 복부 비만, 신경변성질환, 망막증, 신장병증, 신경병증, X 증후군, 난소 하이퍼안드로게니즘(hyperandrogenism)(다낭성 난소 증후군), 유형 n 당뇨, 또는 성장 호르몬 결핍의 치료 또는 예방용 약제를 제조하기 위한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물 또는 그의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염의 용도를 제공한다. 바람직한 것은 인슐린 비의존형(유형 II) 진성 당뇨병 및 비만이다.
- <110> 본 발명은 활성 성분으로서 화학식 I 또는 Ia의 화합물, 또는 그의 전구약물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 그의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- <111> "약학 조성물"이란 활성 성분 하나 이상 및 담체를 구성하는 비활성 성분 하나 이상, 및 상기 임의의 성분 둘 이상의 조합, 복합체형성 또는 응집체로부터, 또는 상기 성분 하나 이상의 해리로부터, 또는 상기 성분 하나 이상의 반응 또는 상호작용의 다른 유형으로부터 직접적 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 의미한다. 따라서, 본 발명의 약학 조성물은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용가능한 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다.
- <112> 본 발명의 약학 조성물은 화학식 I 또는 Ia의 추가의 화합물 하나 이상과 같은 활성 성분으로서 다른 화합물 하나 이상, 또는 전구약물 또는 다른 DPP-IV 저해제를 추가로 포함할 수도 있다. 다른 활성 성분은 본원에 참조로 혼입된 국제 공개 공보 제 WO-A-03/181 호의 "조합 치료" 단락에 개시되어 있다. 따라서, 다른 활성 성분은 인슐린 감작제, PPAR 작용제, 비구아나이드, 단백질 타이로신포스파타제-1B(PTP-1B) 저해제, 인슐린 및 인슐린 모방제, 설폰우레아 및 다른 인슐린 분비촉진제, α-글루코시다제 저해제, 글루카곤 수용체 길항제, GLP-1, GLP-

1 모방제, 및 GLP-1 수용체 작용제, GIP, GIP 모방제, 및 GIP 수용체 작용제, PACAP, PACAP 모방제, 및 PACAP 수용체 3 작용제, 콜레스테롤 강하제, HMG-CoA 환원효소 저해제, 교환수지(sequenstrant), 니코티닐 알콜, 니코틴산 또는 그의 염, PPAR α 작용제, PPAR α 이중 작용제, 콜레스테롤 흡수의 저해제, 아실 CoA:콜레스테롤 아실 전이효소 저해제, 항산화제, PPAR α 작용제, 항비만 화합물, 회장 담즙산 운송체 저해제, 또는 소염제 또는 이들 활성 화합물의 약학적으로 허용가능한 염일 수도 있다.

- <113> 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 무기 염기 또는 산 및 유기 염기 또는 산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 비독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 지칭한다.
- <114> 조성물은 경구, 직장, 국소, 비경구(피하, 근내 및 정맥내), 안구(눈), 폐(비강 또는 구강 흡입), 또는 비강 투여에 적합한 조성물을 포함하나, 상기 임의의 경우중 가장 적합한 경로는 활성 성분의 본질, 및 치료될 증상의 본질 및 심각성에 의존적이다. 이들은 약학 분야에서 잘 공지된 임의의 방법에 의해 제조되고 단위 투여량 형태로 존재하는 것이 편리할 수도 있다.
- <115> 실제 용도에서, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 통상적인 약학 혼성 기술에 따라 약학 담체와의 친숙한 혼합물중의 활성 성분으로서 결합될 수 있다. 담체는 투여, 예를 들어 경구 또는 비경구(정맥내 포함) 투여를 위한 목적 제제의 형태에 따라 다양한 형태를 취할 수도 있다. 구강 투여량 형태의 조성물의 제조에서, 임의의 통상적인 약학 매질이 사용될 수도 있고, 현탁액, 엘릭시르 및 용액과 같은 경구 액체 제제의 경우에는 예를 들어 물, 글라이콜, 오일, 알콜, 향미제, 보존제, 착색제가 사용될 수도 있고; 액체 제제보다 바람직한 경구 고체 제제인 분말, 경질 및 연질 캡슐 및 정제의 경우에는 담체, 예컨대 전분, 설탕, 미세결정형 셀룰로스, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등이 사용될 수도 있다.
- <116> 투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 가장 유리한 경구 투여량 단위 형태로 대표되고, 이 경우 고체 약학 담체가 반드시 사용되어야 한다. 필요에 따라, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술에 의해 코팅될 수도 있다. 그러한 조성물 및 제제는 활성 화합물 0.1% 이상을 함유해야 한다. 이들 조성물의 활성 화합물의 %는 물론 다양할 수 있고, 단위체 중량의 약 2% 내지 약 60%가 편리할 수도 있다. 그러한 치료학적으로 유용한 조성물중의 활성 화합물의 양은 유효 투여량이 수득되도록 하는 양이다. 또한, 활성 화합물은 예를 들어 액체 방울 또는 분무와 같이 비강을 통해 투여될 수 있다.
- <117> 또한, 정제, 알약 및 캡슐 등은 결합제, 예컨대 검 트라가칸스, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 부형제, 예컨대 다이칼슘 포스페이트; 봉해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 알진산; 윤활제, 예컨대 스테아르산 마그네슘; 및 감미료, 예컨대 수크로스, 락토스 또는 사카린을 함유할 수도 있다. 투여량 단위 형태가 캡슐인 경우, 이는 상기 유형 외에도, 액체 담체, 예컨대 지방 오일을 함유할 수도 있다.
- <118> 다양한 다른 물질은 코팅으로서 존재할 수도 있거나 투여량 단위의 물리적 형태를 변형시킬 수도 있다. 예를 들어, 정제는 셀락, 설탕 또는 둘 다로 코팅될 수도 있다. 시럽 또는 엘릭시르는 활성 성분 외에도, 감미제로서 수크로스, 보존제로서 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 향미, 예컨대 체리향 또는 오렌지향을 함유할 수도 있다.
- <119> 또한, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 비경구로 투여될 수도 있다. 이들 활성 화합물의 용액 또는 현탁액은 계면 활성제, 예컨대 하이드록시-프로필셀룰로스와 적합하게 혼합된 물중에서 제조될 수 있다. 또한, 분산액은 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글라이콜 및 오일중에서 그의 혼합물로 제조될 수 있다. 저장 및 사용의 보통 조건하에서, 이들 제제는 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.
- <120> 주사용으로 적합한 약학 형태는 무균 수용액 또는 분산액, 및 무균 주사용액 또는 분산액의 즉석 제조용 무균 분말을 포함한다. 모든 경우에서, 상기 형태는 무균이어야 하고 주사가 용이한 정도로 플루이드이어야 한다. 이는 제조 및 저장의 조건하에서 안정해야만 하고 박테리아 및 진균류와 같은 미생물의 오염 작용에 대항하여 보존되어야만 한다. 담체는 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예: 글리세롤, 프로필렌 글라이콜 및 액체 폴리에틸렌 글라이콜), 적합한 그의 혼합물 및 식물유를 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다.
- <121> 투여의 적합한 경로는 포유동물, 특히 인간에게 본 발명의 화합물의 유효량을 제공하기 위해 사용될 수도 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 국소, 비경구, 눈, 폐 및 비강 등이 사용될 수도 있다. 투여량 형태로는 정제, 구내정, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 크림, 연고 및 에어로졸 등이 포함된다. 바람직하게는, 화학식 I 또는 Ia의 화합물은 경구 투여된다.
- <122> 사용된 활성 성분의 유효 투여량은 사용될 특정 화합물, 투여 방식, 치료될 증상 및 치료될 증상의 심각성에 따

라 다양할 수도 있다. 그러한 투여량은 당업자에 의해 용이하게 확인될 수도 있다.

<123>

진성 당뇨병 및/또는 고혈당증 또는 고트라이글리세라이드혈증 또는 화학식 I의 화합물이 지시하는 다른 질병의 치료 또는 예방의 경우, 본 발명의 화합물이 약 0.1mg 내지 약 100mg/동물 체중 kg으로, 바람직하게는 단일 1일 투여량으로 주어지거나 1일에 2 내지 6회로 나누어 투여하거나, 지속적인 방출 형태로 투여하는 것은 일반적으로 만족스러운 결과를 수득한다. 가장 큰 포유동물에서, 총 1일 투여량은 약 1.0 mg 내지 약 1000mg, 바람직하게는 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 70 kg의 성인의 경우, 총 1일 투여량은 일반적으로 약 7 mg 내지 약 350 mg이다. 이 투여량 투여계획은 최적의 치료 반응을 제공하기 위해 조정될 수도 있다.

<124>

본 발명의 화학식 I의 화합물은 베타 아미노산 중간체, 예컨대 화학식 IV의 화합물 및 치환된 아민 중간체, 예컨대 화학식 III의 화합물로부터 표준 펩티드 커플링 조건을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 중간체의 제조는 하기 반응식에 기술되어 있다.

<125>

본원에서 나타나는 몇몇 약어는 하기와 같다:

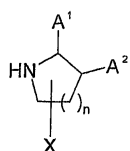
약어	
bs	넓은 단일선
bm	넓은 다중선
Boc(또는 BOC)	t-부톡시카보닐
CDI	N,N-카보닐다이이미다졸
DCE	1,2-다이클로로에탄
DCM	다이클로로메탄
DIEA	다이아이소프로필에틸아민
DMF	N,N-다이메틸포름아마이드
EDC	1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드
Et ₃ N	트라이에틸아민
Fmoc	9-플루오레닐메톡시카보닐
HATU	O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트
HCl	염화 수소
HOBt	1-하이드록시벤조트리아졸
HPLC	고압 액체 크로마토그래피
M.P.	용융점
NMR	핵자기 공명
PG	보호기
rt	보유 시간
^t BuOH	t-부탄올
TFA	트라이플루오로아세트산
TLC	박층 크로마토그래피

<126>

<127>

이용가능한 출발 물질은 하기 화학식 III의 아민일 수도 있다:

화학식 III



<128>

<129>

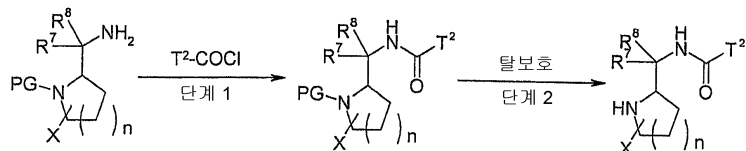
이들은 상업적인 공급처, 예컨대 아크로스(Acros), 아스타테크(Astatech), 어레이(Array), 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich), 플루카(Fluka) 및 에이비시알(ABCR)로부터 구입할 수도 있고, 또는 당업자에 의해 합성될 수도 있다. 아미노 기 및 카복실, 설폰 또는 아이소시아네이트 기능을 함유하는 화합물 사이에 통상적인 반응은 적합한 작용화된 출발 물질로 그들의 합성을 위해 사용될 수도 있다. 또한, 적합한 이탈기(예: 할로게나이드, 메실레이트, 토실레이트) 및 친핵체(예: 아민)를 함유하는 화합물 사이에서의 친핵성 치환 반응이 사용될

수도 있다. 다양한 작용기(에컨대, 에스터, 알콜, 아마이드, 니트릴, 아자이드)의 전환은 몇몇 중간체 또는 최종 화합물의 합성을 가능하게 한다.

<130>

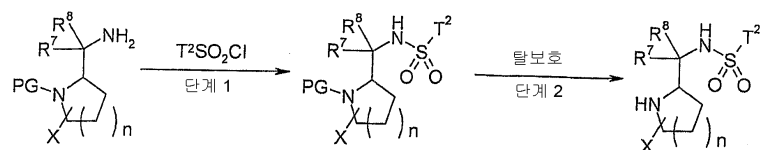
하기 반응식 A 내지 G는 몇몇 화합물의 합성을 위한 일반적 과정을 개요하고 있다. 반응식에서 달리 지시되지 않는 한, 변수는 하기 기술된 바와 같은 동일한 의미를 갖는다:

반응식 A



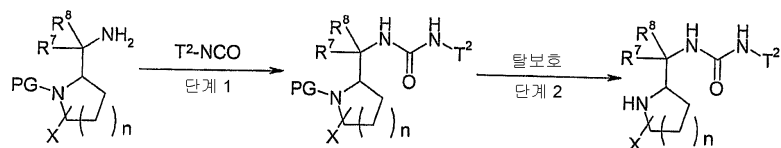
<131>

반응식 B



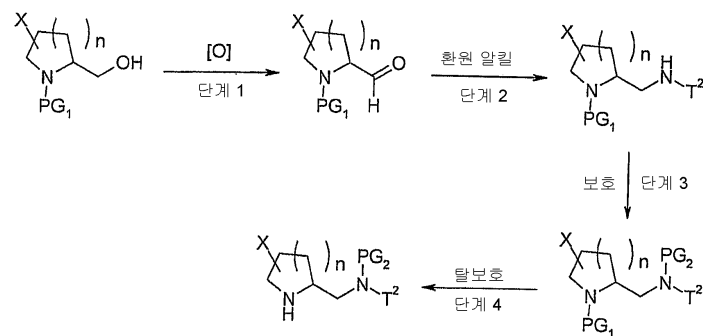
<132>

반응식 C



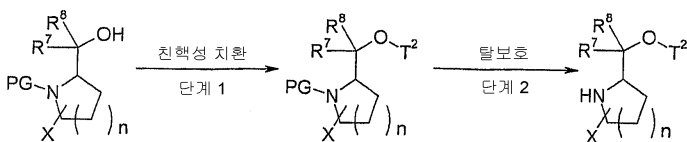
<133>

반응식 D



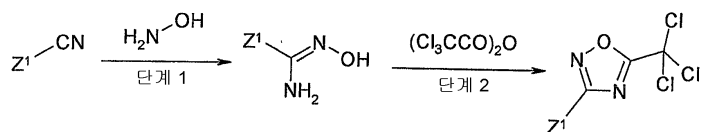
<134>

반응식 E



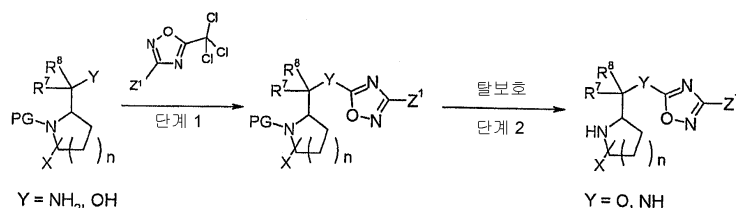
<135>

반응식 F



<136>

반응식 G

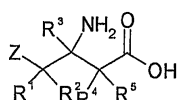


<137>

<138>

하기 화학식 IV의 거울상 이성질적으로 순수한 베타 아미노산은 문헌에 공지된 바와 같이 시판될 수도 있고 문헌[Cole, Tetrahedron, 32, 9517(1994), Juaristi et al., Aldrichimica Acta, 27, 3, 1994 또는 Juaristi, Enantioselective Synthesis of β -Amino Acids, Ed. Wiley-VCH, New York, 1997]에 공보되고 리뷰된 방법중 하나를 사용하여 편리하게 합성될 수도 있다. 특히, 3-아미노-4-(2,4,5-트라이플루오로-페닐)부티르산은 국제 공개 공보 제 WO 2004069162 호, 제 WO 2004064778 호, 제 WO 2004037169 호, 제 WO 2004032836 호, 및 문헌[JACS, 126, 3048(2004)] 및 문헌[JACS, 126, 9918(2004)]에 보고된 바와 같은 다양한 방법으로 합성될 수도 있다.

화학식 IV



<139>

<140>

달리 지시되지 않는 한, 모든 비수성 반응을 시판되는 건조 용매로 아르곤 대기 하에서 수행하였다. 메르크(Merck) 실리카 겔 60(230 내지 400메쉬)을 사용하는 플래시 컬럼 크로마토그래피, 또는 시마즈(Shimadzu) LC8A-펌프(Pump) 및 SPD-10Avp 자외선/가시광선 다이오드 배열 검출기를 장착한 리프로실-퍼(Reprosil-Pur) ODS3, 5 μ m, 20 $\times$ 125mm 컬럼을 사용하는 역상 제조 HPLC를 사용하여 화합물을 정제하였다. ¹H-NMR 스펙트럼을 용매로서 d₆-다이메틸설폭사이드를 사용하여 바리안(Varian) VXR-S(¹H-NMR에 대해 300 MHz) 상에서 기록하고, 화학적 이동을 테트라메틸실란에 비교하여 ppm 단위로 기록하였다. 분석 LC/MS를 물(0.1% TFA)중에 아세트ونی트릴 5% 내지 95%의 선형의 구배를 갖는 리프로실-퍼 ODS3, 5 μ m, 1 $\times$ 60mm 컬럼을 사용하여 수행하고, 보유 시간은 분으로 주어졌다. 방법은 하기와 같다:

<141>

(I) 214, 254 및 275 nm에서 자외선이 검출되는 ESI+ 방식에서 자외선/가시광선 다이오드 배열 검출기 및 QP2010 MS-검출기를 장착한 LC10Advp-펌프(시마즈) 상에서 작동시킴; 10분; 선형 구배; (II) 동일하게 5분 작동시킴; 선형 구배; (III) 214 및 254 nm에서 자외선이 검출되는 ESI+ 방식에서 SPD-10Avp 이중 파장 자외선-검출기 및 QP2010 MS-검출기를 장착한 LC10Advp-펌프(시마즈) 상에서 작동시킴; 10분; 선형 구배; (IV) 동일하게 5분 작동시킴; 선형 구배; (V) 214, 254 및 275 nm에서 자외선이 검출되는 ESI+ 방식에서 SPD-M10Avp 자외선/가시광선 다이오드 배열 검출기 및 QP2010 MS-검출기를 장착한 LC10Advp-펌프 상에서 작동시키고, 물(0.1% TFA 또는 포름산)중의 아세트ونی트릴이 5% 내지 95%인 상이한 선형 구배를 갖는다. 이 경우, 자료를 하기와 같이 기록한다:

<142>

LC/MS(V)(5 내지 90%, 5분): rt 1.60, m/z 171(M+H)⁺; (VI) 214 및 254 nm에서 자외선이 검출되는 ESI+ 방식에서 SPD-10Avp 이중 파장 자외선 검출기 및 QP2010 MS-검출기를 장착한 LC10Advp-펌프(시마즈) 상에서 작동시킴; 물(0.1% TFA 또는 포름산)중에 아세트ونی트릴 5% 내지 95%로 상이한 선형 구배. 이 경우 자료는 하기와 같이 기록된다:

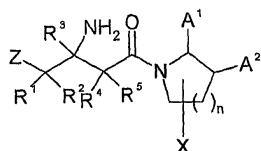
<143>

LC/MS(VI)(5% 내지 90%, 5분): rt 1.60, m/z 171(M+H)⁺; 방법 (VII)은 리크로카트(LiChroCART) 30-4 푸로스퍼(Purospher) STAR RP-18의 말단캡된 3 μ m(메르크) 컬럼상에서 행한다. 용리액 (A)를 사용하는 구배 용리, 용리액 (A): pH 7.4에서 20mM의 HCO₂NH₄/NH₄OH 완충제를 갖는 아세트ونی트릴/물(5:95). 용리액 (B): pH 7.4에서 20mM의 HCO₂NH₄/NH₄OH 완충제를 갖는 아세트ونی트릴/물(80:20). 구배: 0분 70:30(%A:%B); 2.5분 5:95(%A:%B); 4.3분 5:95(%A:%B); 4.4분 70:30(%A:%B); 5분 70:30(%A:%B). 유량 속도 1.5mL/분; 자외선-검출 220nm.

<144> 본 발명의 화합물의 일반적인 제조과정

<145> 일반적으로, 하기 화학식 I의 화합물은 표준 펩티드 커플링 조건, 시약 및 보호기를 사용하여 제조될 수도 있다. 예를 들어, 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드 하이드로클로라이드(EDC)와 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt)의 조합 및 염기 (트라이에틸아민 또는 다이아이소프로필에틸아민) 또는 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)를 염기의 존재하에 용매, 예컨대 염화 메틸렌 또는 N,N-다이메틸포름아마이드중에서 사용하는 것이 가능할 수도 있다:

<146> 화학식 I



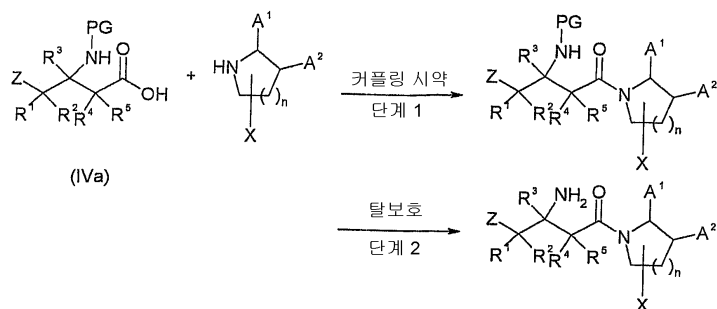
<147>

<148> 상기 식에서,

<149> 다양한 치환체는 상기 정의된 바와 같다.

<150> 반응식 H는 본 발명의 양태인 화합물을 합성하기 위해 반응식 A 내지 G를 따라 형성된 아민을 사용하는 과정을 개요하고 있다.

반응식 H



<151>

<152> 보호기는, 문헌[Protective Groups in Organic Synthesis 3rd ed., Ed. Wiley-VCH, New York, 1999]에서 기재된 바와 같이, 9-플루오레닐메톡시카보닐의 경우에는 다이클로로메탄중에서 예를 들어 다이에틸아민으로 제거될 수도 있거나, t-부톡시카보닐의 경우에는 산성 조건(예컨대, 다이클로로메탄중의 트라이플루오로아세트산 또는 다이옥산중의 염산)을 사용하여 제거될 수도 있다.

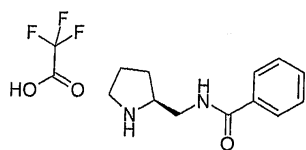
<153> 중간체 또는 최종 생성물의 정제를 위해, 실리카 겔상에서의 플래시 크로마토그래피는 유리 아민에 적합할 수도 있는 반면, 제조 HPLC의 사용은 상응하는 트라이플루오로아세트산 또는 포르메이트 염의 단리를 초래한다.

실시예

<154> 하기 실시예는 본 발명이 보다 완전하게 이해되기 위해 제공된 것이다. 하기 실시예는 단지 예로서 든 것이고, 어떤 방식으로든 본 발명을 제한하는 것으로 파악되서는 안된다.

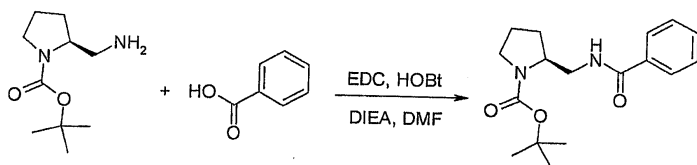
<155> 제조

<156> 실시예 1



<157>

단계 1



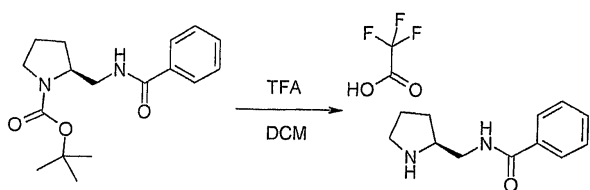
(2S)-2-(벤조일아미노-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 2ml중의 (2S)-2-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 용액 250 mg(1.24 mmol)을 첨가하고 밤새 계속해서 교반하기 전에, N,N-다이메틸포름아마이드 2ml중의 벤조산 127 mg(1.04 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이이미드 하이드로클로라이드(EDC) 219 mg(1.14 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBT) 154 mg(1.14 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민(DIEA) 271 μ l(1.56 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분동안 교반하였다. 용액을 에틸 아세테이트 50ml로 희석하고, 연속적으로 5% 시트르산 수용액, 포화된 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 사이클로헥산중의 에틸 아세테이트 0% 내지 10%)에 의해 조절의 생성물을 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.40(s, 9H), 1.75 내지 1.88(m, 4H), 3.39 내지 3.50(m, 1H), 3.90 내지 3.98(m, 1H), 7.41 내지 7.47(m, 4H), 7.78 내지 7.81(m, 1H), 8.34 내지 8.39(m, 1H).

LC/MS(IV) rt 2.79, m/z 368(M+Na+CH₃CN)⁺.

단계 2



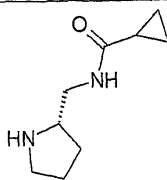
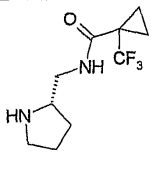
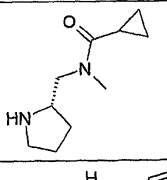
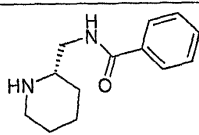
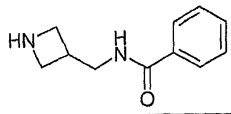
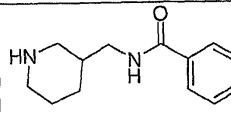
N-피롤리딘-(2S)-임메틸-벤즈아마이드(TFA 염)

다이클로로메탄 1.0ml 및 트라이플루오로아세트산 0.5ml중의 (2S)-2-(벤조일아미노-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 1) 20.0 mg(0.07 mmol)의 용액을 실온에서 30분동안 교반한 후, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

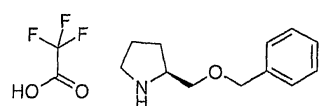
하기 표 1의 중간체를 실시예 1의 과정에 따라 합성하였다:

표 1

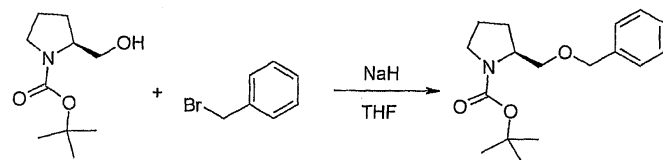
실시예	구조	LC-MS	NMR
2		LC/MS (V) (5-90%, 5 min): rt 2.53, m/z 405 (M+H+Na+AcCN) ⁺ .	
3		LC/MS (V) (5-90%, 5 min): rt 2.57, m/z 405 (M+H+Na) ⁺ .	

4		LC/MS (II) rt 0.90 및 1.20, m/z 169 (M+H) ⁺ .	Boc- 보호된 화합물 (Step 1): ¹ H-NMR δ (ppm) = 0.61-0.65 (m, 4H), 1.40 (s, 9H), 1.49- 1.61 (m, 1H), 1.63-1.85 (m, 4H), 2.85-3.10 (m, 1H), 3.15- 3.30 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.68-3.78 (m, 1H), 8.08 (bs, 1H).
5		LC/MS (II) rt 1.80 m/z 237 (M+H) ⁺ .	Boc- 보호된 화합물 (Step 1): 1.19 (m, 2H), 1.21 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.60-1.85 (m, 4H), 2.99-3.22 (m, 3H), 3.38- 3.52 (m, 1H), 3.73-3.90 (m, 1H), 7.91 (bs, 1H).
6		LC/MS (II) rt 1.30 m/z 183 (M+H) ⁺ .	
7		LC/MS (IV) rt 1.75 m/z 2.19 (M+H) ⁺ .	
8		LC/MS (II) rt 1.58 m/z 191 (M+H) ⁺ .	
9			

실시예 10



단계 1



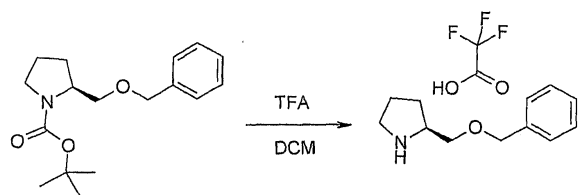
(2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(합성은 문헌[J. Med. Chem., 42, 4, 1999, 677-690]을 참조한다)

테트라하이드로퓨란 2mL중의 (2S)-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 500 mg(2.48 mmol)의 용액을 0℃에서 테트라하이드로퓨란 2mL중의 나트륨 하이드라이드 119.2 mg(오일중의 60% 분산액, 2.98 mmol)의 슬러리에 적가하고, 혼합물을 5분동안 교반하였다. 벤질브로마이드 325μL(119 mg, 2.73 mmol)를 첨가하고, 반응물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 물 및 1N 염산 용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수집된 유기 상을 연속적으로 포화된 중탄산 나트륨 수용액, 염수 및 물로 세척한 후, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 사이클

로핵산중의 에틸 아세테이트 0% 내지 10%)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<177> LC/MS(IV) rt 3.41, m/z 233(M+H-Boc+AcCN)⁺.

<178> 단계 2



<179>

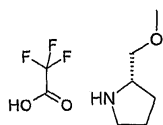
<180> (2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘(TFA 염)

<181> 다이클로로메탄 1.5ml 및 트라이플루오로아세트산 1.5ml중의 (2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 1) 300 mg의 용액을 실온에서 1시간동안 교반한 후, 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 다이클로로메탄 5ml중에서 희석하고, (폴리스티릴메틸)트라이메틸암모늄 바이카보네이트 1.43 g(4.12 mmol)로 1시간동안 교반한 후, 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<182> ¹H-NMR δ(ppm)= 1.34 내지 1.42(m, 1H), 1.59 내지 1.81(m, 3H), 2.76 내지 2.86(m, 2H), 3.27 내지 3.33(m, 4H), 4.47(s, 2H), 7.29 내지 7.24(m, 5H).

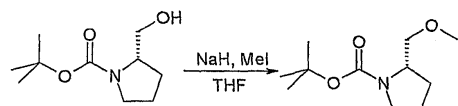
<183> LC/MS(III) rt 2.62, m/z 192(M+H)⁺.

<184> 실시예 11



<185>

<186> 단계 1



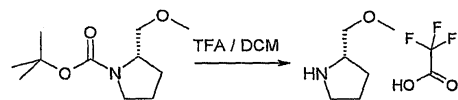
<187>

<188> 2-메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<189> 테트라하이드로퓨란 1ml중의 N-Boc-프롤린을 150 mg(0.75 mmol) 및 나트륨 하이드라이드 33 mg(0.82 mmol)의 용액을 실온에서 10분동안 교반하였다. THF 0.5ml중의 메틸요오다이드 128 mg(0.90 mmol)을 첨가하고, 반응물을 1시간 교반하였다. 메탄올을 첨가하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 물질에 1N 염산 용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수집된 유기 상을 염수 및 물로 세척한 후, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<190> LC/MS(II) rt 4.46, m/z 201(M+H-CH₃)⁺.

<191> 단계 2



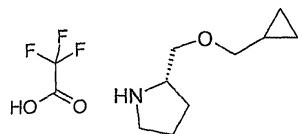
<192>

<193> 2-메톡시메틸-피롤리딘(TFA 염)

<194> 트라이플루오로아세트산 1ml 및 다이클로로메탄 2ml중의 단계 1의 생성물 51 mg(0.24 mmol)의 용액을 실온에서 1시간동안 교반한 후, 감압하에 증발시켰다. 생성물을 TFA-염의 형태로 단리하였다.

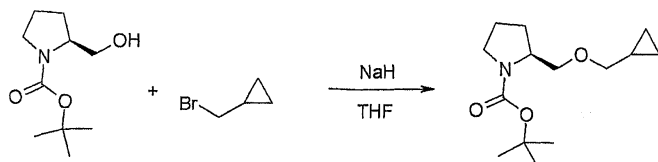
<195> $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.50 내지 1.65(m, 1H), 1.80 내지 2.10(m, 3H), 3.05 내지 3.25(m, 2H), 3.30(s, 3H), 3.40 내지 3.46(m, 1H), 3.51 내지 3.56(m, 1H), 3.60 내지 3.75(m, 1H), 8.55(s, 3H), 9.18(s, 3H).

<196> 실시예 12



<197>

<198> 단계 1



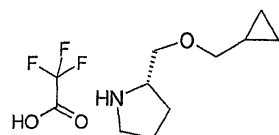
<199>

<200> 2-사이클로프로필메톡시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<201> 테트라하이드로퓨란 500 μl 중의 (2S)-하이드록시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 100 mg(0.50 mmol)의 용액에 나트륨 하이드라이드(40 mg, 오일중의 60% 분산액, 0.99 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 10분동안 교반하였다. (브로모메틸)사이클로프로판(202 mg, 1.49 mmol)을 첨가하고 반응물을 100 $^{\circ}\text{C}$ 에서 10분동안 전자렌지중에서 가열시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 혼합물을 염수(3회)로 세척한 후, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 사이클로헥산중의 10% 에틸 아세테이트)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<202> LC/MS(II) rt 4.55, m/z 256(M+H-CH₃)⁺.

<203> 단계 2

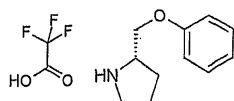


<204>

<205> 2-사이클로프로필메톡시메틸-피롤리딘(TFA 염)

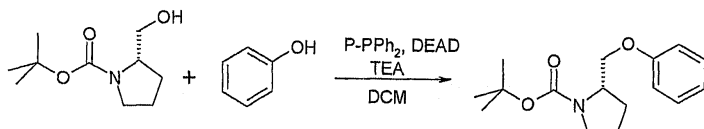
<206> 실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

<207> 실시예 13



<208>

<209> 단계 1



<210>

<211> 2-페녹시메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<212> 다이클로로메탄 5mL중에서 중합체 결합된 트라이페닐포스핀 1.02 g(1.12 mmol)에, 다이에틸아조다이카복실레이트(DEAD) 156 mg(0.89 mmol)을 0 $^{\circ}\text{C}$ 에서 첨가하고 혼합물을 5분동안 교반하였다. 혼합물에 Boc-L-프롤린을 150 mg(0.75 mmol), 페놀 70 mg(0.75 mmol) 및 다이클로로메탄 2mL중의 트라이에틸아민 116 μl (1.13 mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 실온으로 가온하고 60시간에 걸쳐 교반하였다. 중합체를 여과 제거하고 용액을 감압하에 증

발시켰다. 조질의 혼합물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 사이클로헥산중의 에틸 아세테이트 0% 내지 20%)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<213> LC/MS(III) rt 5.68, m/z 263(M+H-CH₃)⁺.

<214> 단계 2



<215>

<216> 2-페녹시메틸-피롤리딘(TFA 염)

<217> 실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

<218> ¹H-NMR δ (ppm)= 1.65 내지 1.80(m, 1H), 1.86 내지 2.03(m, 2H), 2.07 내지 2.18(m, 1H), 3.05 내지 3.15(m, 2H), 3.90(bs, 1H), 4.07(dd, 1H), 4.23(dd, 1H), 6.93 내지 6.97(m, 3H), 7.26 내지 7.32(m, 2H), 8.72(bs, 1NH), 9.27(bs, 1NH).

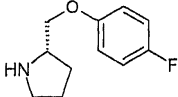
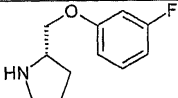
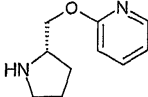
<219> LC/MS(III) rt 2.77, m/z 178(M+H)⁺.

<220> 하기 표 2의 화합물을 실시예 13의 과정에 따라 합성하였다:

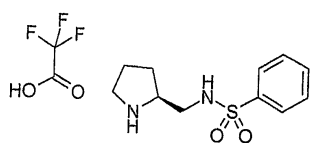
표 2

실시예	구조	LC-MS	NMR
14		LC/MS (II) rt 1.88, 질량이 측정되지 않음	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.68-1.82 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 2H), 2.08-2.21 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.87-4.01 (m, 2H), 4.17 (dd, 1H), 4.34 (dd, 1H), 7.11 (d, 2H), 7.76 (d, 2H), 8.70-8.89 (br s, 1NH), 9.23-9.43 (br s, 1NH).
15		LC/MS (II) rt 1.75, m/z 203 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.66-1.81 (m, 1H), 1.82-2.04 (m, 2H), 2.06-2.21 (m, 1H), 3.16-3.30 (m, 2H), 3.85-4.02 (m, 2H), 4.14 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 7.05-7.56 (m, 4H), 8.71-8.87 (br s, 1NH), 9.20-9.39 (br s, 1NH).
16		LC/MS (II) rt 1.70, m/z 203 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.77-1.97 (m, 2H), 1.99-2.23 (m, 2H), 3.19-3.32 (m, 2H), 3.94-4.09 (m, 2H), 4.29 (dd, 1H), 4.38 (dd, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.60-7.77 (m, 2H), 8.75-8.95 (br s, 1NH).

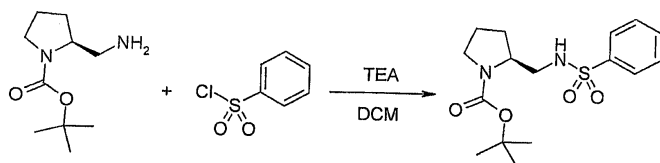
<221>

			9.17-9.33 (br s, 1NH).
17		LC/MS (II) rt 1.85, m/z 196 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.66-1.81 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 1H), 3.22-3.28 (m, 2H), 3.77-3.97 (m, 2H), 4.05 (dd, 1H), 4.20 (dd, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.07-7.16 (m, 2H), 8.64-8.80 (br s, 1NH), 9.17-9.32 (br s, 1NH).
18		LC/MS (II) rt 1.79, m/z 196 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.63-1.81 (m, 1H), 1.84-2.03 (m, 2H), 2.06-2.18 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 2H), 3.74-3.98 (m, 2H), 4.08 (dd, 1H), 4.25 (dd, 1H), 6.74-6.87 (m, 3H), 7.32 (q, 1H), 8.70-8.82 (br s, 1NH), 9.16-9.35 (br s, 1NH).
19		LC/MS (II) rt 1.45, 질량이 측정되지 않음	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.68-1.80 (m, 1H), 1.86-2.03 (m, 2H), 2.06-2.20 (m, 1H), 3.15-3.26 (m, 2H), 3.84-3.99 (m, 2H), 4.33 (dd, 1H), 4.50 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 7.00 (dd, 1H), 7.70-7.77 (m, 1H), 8.14 (dd, 1H), 8.60-8.77 (br s, 1NH), 9.07-9.27 (br s, 1NH).

실시예 20



단계 1

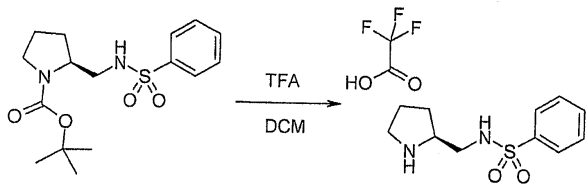


(2S)-(벤젠설포닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

다이클로로메탄 3mℓ중의 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 150 mg(0.75 mmol) 및 트라이에틸아민 117μℓ(90.0 mg, 0.90 mmol)의 용액에 벤젠설포닐클로라이드 62μℓ(85.7 mg, 0.80 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간동안 교반한 후, 감압하여 증발시켜 다음 단계에 직접적으로 취해지는 표제 화합물 약 70%를 함유하는 조질의 혼합물을 수득하였다.

LC/MS(I) rt 4.34, m/z 241(M+H-Boc)⁺.

단계 2



N-피롤리딘-(2S)-일메틸-벤젠설포나마이드(TFA 염)

다이클로로메탄 1.5ml 및 트라이플루오로아세트산 0.5ml 중의 (2S)-(벤젠설포닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 1) 약 231 mg(약 70% 순도, 0.47 mmol)의 용액을 실온에서 2시간동안 교반한 후, 감압하에 증발시켰다. 오일성 생성물을 다이클로로메탄 5ml 중에 희석하고, 산화 알루미늄(용리액: 다이클로로메탄 중의 0% 내지 10% 메탄올)을 통해 여과시켰다. 수집된 분획을 농축하여 표제 화합물을 수득하였다.

¹H-NMR δ (ppm)=1.53 내지 1.65(m, 1H), 1.81 내지 2.05(m, 3H), 2.91 내지 3.16(m, 5H), 3.50 내지 3.55(m, 1H), 7.27 내지 7.29(m, 1H), 7.58 내지 7.60(m, 2H), 7.78 내지 7.80(m, 2H), 7.99(t, J=7.6 Hz, 1H), 9.15(bs, 1H).

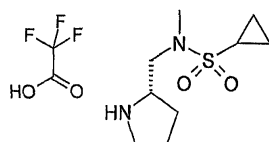
LC/MS(I) rt 2.11, m/z 241(M+H)⁺.

하기 표 3의 화합물을 실시예 20의 과정에 따라 합성하였다:

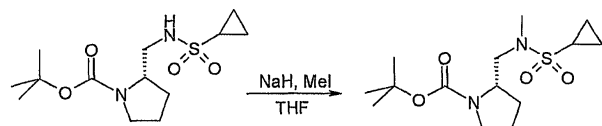
표 3

실시예	구조	LC-MS	NMR
21		LC/MS (II) rt 1.60, m/z 206 (M+H) ⁺ .	
22		LC/MS (II) rt 0.40, m/z 196 (M+H) ⁺ .	
23		Boc- 보호된 화합물(단계 1) : LC/MS (II) rt 4.30, m/z 318 (M+H-CH ₃) ⁺ .	Boc- 보호된 화합물 (단계 1) : ¹ H-NMR δ (ppm) = 1.39 (s, 9H), 1.73-1.92 (m, 4H), 3.02-3.18 (m, 1H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.39-3.50 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 1H), 9.50 (bs, 1H).
24		Boc- 보호된 화합물(단계 1) : LC/MS (II) rt 3.90, m/z 332 (M+H-CH ₃) ⁺ .	Boc- 보호된 화합물: ¹ H-NMR δ(ppm)= 1.40 (s, 9H), 1.73-1.86 (m, 4H), 2.83-2.96 (m, 1H), 3.18-3.21 (m, 3H), 3.67-3.78 (m, 1H), 4.32-4.38 (m, 2H), 7.88 (bs, 1H).
25		LC/MS (II) rt 1.70, m/z 255 (M+H) ⁺ .	

<239> 실시예 26



<241> 단계 1

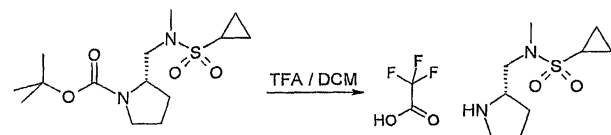


<243> 2-[(사이클로프로판설폰닐-메틸)-아미노]-메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<244> 테트라하이드로퓨란 1ml중의 2-(사이클로프로판설폰닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 45 mg(0.15 mmol)용액에, THF 0.5ml중의 나트륨 하이드라이드 7.1 mg(0.30 mmol)을 첨가하고 반응물을 5분간 교반 하였다. 메틸요오다이드 14 μ l(0.22 mmol)을 천천히 첨가하고 반응물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 조질의 물질을 에틸 아세테이트중에서 용해시키고 연속적으로 5% 시트르산 수용액 및 포화된 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거하였다. 조질의 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용한다.

<245> LC/MS(V)(5-90%, 5분): rt 2.85, m/z 382(M+H+Na+AcCN)⁺.

<246> 단계 2

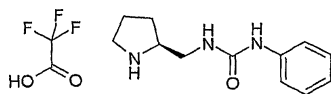


<248> 사이클로프로판설폰산 메틸-피롤리딘-2-일메틸-아마이드(TFA 염)

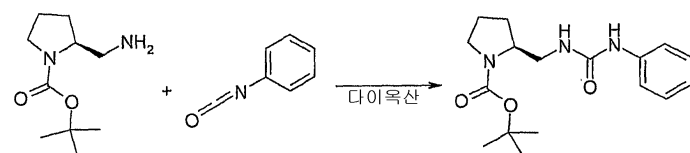
<249> 실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

<250> LC/MS(V)(5-90%, 5분): rt 0.22, m/z 241(M+H+Na)⁺.

<251> 실시예 27



<253> 단계 1

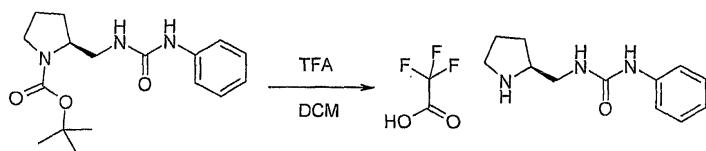


<255> (2S)-[(3-페닐-우레이도)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<256> 다이옥산 3ml중의 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 150 mg(0.75 mmol) 및 페닐 아이소시아네이트 86 μ l(93.7 mg, 0.79 mmol)의 용액을 90℃에서 5시간동안 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시킨 후, 조질의 혼합물(표제 생성물의 약 50% 함량)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

<257> LC/MS(III) rt 4.18, m/z 320(M+H)⁺.

단계 2



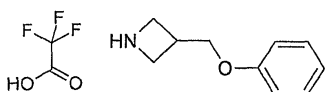
1-페닐-3-피롤리딘-(2S)-일메틸-우레아(TFA 염)

트라이플루오로아세트산 0.5ml 및 다이클로로메탄 1.0ml중의 (2S)-[(3-페닐-우레이도)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 1)의 253 mg(약 0.37 mmol)의 용액을 실온에서 2시간동안 교반한 후, 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 메탄올중에서 1M 암모니아 용액중에 용해시키고, 감압하에 증발시킨 후, 플래시 크로마토그래피(산화 알루미늄, 용리액: 암모니아 0.1%를 함유하는 다이클로로메탄중의 0% 내지 10% 메탄올)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

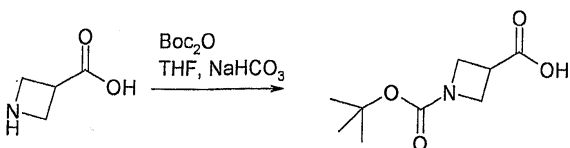
$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.35 내지 1.40(m, 1H), 1.78 내지 1.81(m, 5H), 2.85 내지 2.84(m, 2H), 3.02 내지 3.22(2H), 4.35(bs, 2H), 6.38(bs, 1H), 6.83(t, J=10.0 Hz, 1H), 7.16(t, J=10.0 Hz, 2H), 7.35(d, J=10.0 Hz, 2H), 8.65(bs, 0.1H), 8.77(bs, 0.9H).

LC/MS(I) rt 1.88, m/z 220(M+H) $^+$.

실시예 28



단계 1

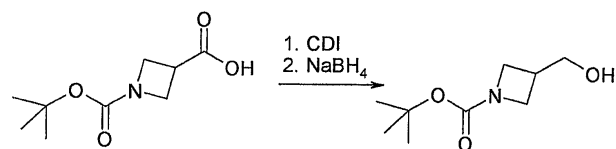


Boc-아제티딘-3-카복실산

THF 15ml중에서 3-아제티딘 카복실산 100 mg(0.99 mmol)의 용액에 포화된 중탄산 나트륨 5ml 및 다이-t-부틸 이카보네이트 238 mg(1.09 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 5% 수성 염산으로 산성화하고, 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 진공하에 용매를 제거하여 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하는 생성물을 수득하였다.

LC/MS(II) rt 2.08, m/z 187(M+H-CH $_3$) $^+$.

단계 2



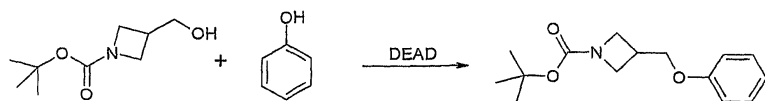
3-하이드록시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

건조 테트라하이드로퓨란 15ml중에서 단계 1로부터의 조질의 물질 212 mg(0.99 mmol) 및 CDI 241 mg(1.49 mmol)의 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반한 후, 0℃로 냉각하고 물중의 나트륨 보로하이드라이드 56 mg(1.49 mmol)의 현탁액을 신속하게 첨가하였다. 1시간 후 0℃에서 아세톤을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고 용매를 제거하였다. 잔류 물질을 에틸 아세테이트 및 물중에서 용해시키고, 층을 분리하고 유기 층을 5% 시트르산, 포화된 중탄산 나트륨 용액 및 염수로 세척하였다. 황산 나트륨 상에서 건조시키고 용매를 제거하여 알콜

을 수득하였다.

<275> LC/MS(II) rt 1.81, m/z 173(M+H-CH₃)⁺.

<276> 단계 3



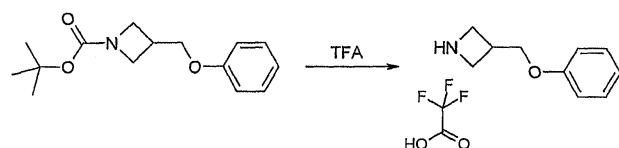
<277>

<278> 3-페녹시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<279> THF 5mℓ중의 Boc 보호된 하이드록시메틸 아제티딘(단계 2) 94 mg(0.5 mmol)의 용액에 플루오로스 트라이페닐 소프린 354 mg(0.5 mmol) 및 페놀 47 mg(0.5 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고 플루오로스 다이에틸 아조다йка복실레이트(DEAD) 405 mg(0.5 mmol)을 첨가하고 실온으로 가온하였다. 반응물을 3일동안 교반하고, 알루미늄 1 g상에서 건조 증발시켰다. 반응 생성물을 함유하는 알루미늄을 플루오로스 실리카 카트리지에 두고 메탄올:물의 4:1 용리액(4×1mℓ)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시키고 제조 TLC(실리카, 헥산:에틸 아세테이트 1:1)로 처리하여 표제 화합물을 수득하였다.

<280> LC/MS(II) rt 1.89, m/z 164(M+H-Boc)⁺.

<281> 단계 4

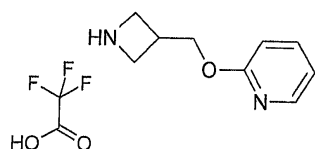


<282>

<283> 3-페녹시메틸-아제티딘(TFA 염)

<284> 트라이플루오로아세트산 300μℓ 및 다이클로로메탄 300μℓ중의 3-페녹시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 3)의 34.0 mg(0.13 mmol)의 용액을 실온에서 30분동안 교반한 후, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<285> 실시예 29



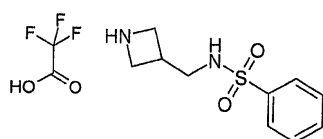
<286>

<287> 2-(아제티딘-3-일메톡시)-피리딘(TFA 염)

<288> 실시예 28의 단계 3 및 4에 기술된 과정에 따라 3-하이드록시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 및 피리딘-2-올로부터 수득하였다.

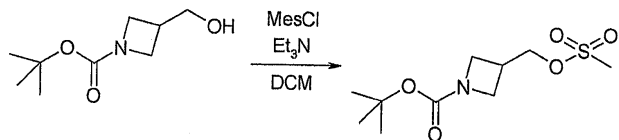
<289> LC/MS(II) rt 0.25, m/z 165(M+H)⁺.

<290> 실시예 30



<291>

단계 1

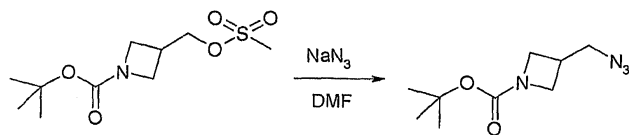


3-메탄설포닐옥시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

건조 다이클로로메탄 10ml 중의 3-하이드록시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 170 mg(0.90 mmol)에 트라이에틸아민 155 μ l(1.08 mmol) 및 메탄설포닉산 클로라이드 75 μ l(0.99 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 4시간 후 다이클로로메탄(50ml)을 첨가하고 유기 층을 염수로 2회 세척하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 용매를 제거하고, 다음 단계에서 직접적으로 취해지는 조질의 물질을 수득하였다.

LC/MS(II) rt 2.35, m/z 251(M+H-CH₃)⁺.

단계 2

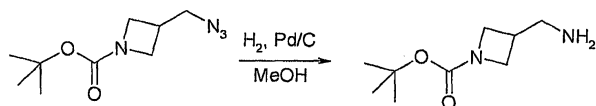


3-아지도메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

건조 N,N-다이메틸포름아마이드 10ml 중의 3-메탄설포닐옥시메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(266 mg, 0.90 mmol, 단계 1) 및 나트륨 아자이드 176 mg(2.70 mmol)의 혼합물을 90℃로 1시간동안 가열하였다. 후처리를 위해 에틸 아세테이트 60ml을 첨가하고 유기 층을 염수(3회)로 철저히 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 농축하였다. 실리카 겔(사이클로헥산 내지 사이클로헥산중의 20% 에틸아세테이트)상의 플래시 크로마토그래피로 정제하여 아자이드를 수득하였다.

LC/MS(II) rt 2.57, m/z 198(M+H-CH₃)⁺.

단계 3

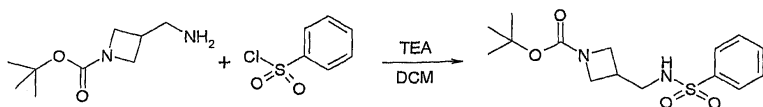


3-아미노메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

3-아지도메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 2)의 73 mg(0.35 mmol)을 메탄올 20ml 중에서도 용해시키고, 암모니아 1ml(MeOH중에서 2M) 및 Pd/C(50% 물을 갖는 5%)를 첨가하고 혼합물을 H₂ 1 atm에서 1시간 동안 교반하였다. 셀라이트 상에서 여과하고 용매를 증발시켜 다음 단계에서 바로 취해지는 조질의 아민을 수득하였다.

LC/MS(IV) rt 1.75, m/z 172(M+H-CH₃)⁺.

단계 4



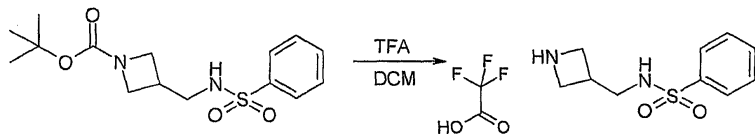
3-(벤젠설포닐아민-메틸)-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

3-아미노메틸-아제티딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(단계 3) 39 mg(0.21 mmol) 및 트라이에틸아민 32 μ l(0.25 mmol)을 다이클로로메탄중에 용해시키고, 벤젠설포닐클로라이드 17 μ l(0.23 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 연속

적으로, 반응 혼합물을 1시간동안 교반하고 다이클로로메탄으로 희석하였다. 유기 층을 5% 시트르산, 포화된 중탄산 나트륨 용액 및 염수로 세척하고 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 조질의 생성물을 실리카 겔(사이클로헥산 내지 사이클로헥산중의 20% 에틸 아세테이트)상에서의 플래시 크로마토그래피로 정제하였다.

LC/MS(IV) rt 2.64, m/z 312(M+H-CH₃)⁺.

단계 5

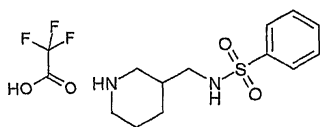


N-아제티딘-3-일메틸-벤젠설포아마이드(TFA 염)

실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 4의 생성물로부터 수득하였다.

LC/MS(IV) rt 1.73, m/z 227(M+H)⁺.

실시예 31

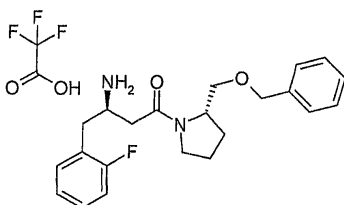


N-피페리딘-3-일메틸-벤젠설포아마이드(TFA 염)

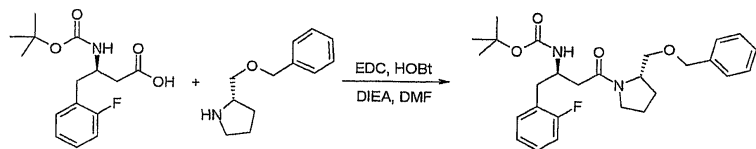
실시예 30에 기술된 과정에 따라 1-Boc-피페리딘-3-카복실산으로부터 수득하였다.

LC/MS(IV) rt 1.87, m/z 255(M+H)⁺.

실시예 32



단계 1

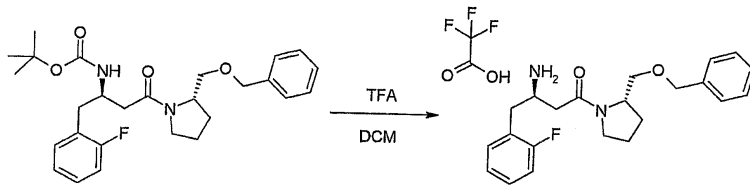


{(3R)-[(2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필}-카복산 t-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 2.5ml중의 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-[2-플루오로-페닐]-부티르산 44.8 mg(0.15 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸(HOBt) 28.3 mg(0.21 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드 하이드로클로라이드(EDC) 39.9 mg(0.21 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 100μl(98.2 mg, 0.76 mmol)의 혼합물을 5분동안 교반하였다. N,N-다이메틸포름아마이드 0.5ml중의 (2S)-벤질옥시메틸피롤리딘(실시예 10) 50.0 mg(0.17 mmol)의 첨가 후, 혼합물을 추가의 16시간동안 교반하였다. 용액을 1N 염산 용액 5ml로 희석하고 다이클로로메탄 10ml로 2회 추출하였다. 수집된 유기 상을 염수 및 물로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 다이클로로메탄중의 0% 내지 10%)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<328> LC/MS(I) rt 5.68, m/z 471(M+H)⁺.

<329> 단계 2



<330>

<331> (3R)-아미노-1-[(2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-일]-4-(2-플루오로-페닐)-부탄-1-온(TFA 염)

<332> 트라이플루오로아세트산 0.5ml 및 다이클로로메탄 1ml 중의 {(3R)-[(2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필}-카복산 t-부틸 에스테르(단계 1) 8.00 mg(0.017 mmol)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 HPLC(용리액: 트라이플루오로아세트산 0.1%를 갖는 물중의 아세토니트릴 5% 내지 95%)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<333> ¹H-NMR δ(ppm)= 1.79 내지 1.87(m, 3H), 2.85 내지 2.92(m, 1H), 2.98 내지 3.05(m, 1H), 3.21 내지 3.32(m, 5H), 3.43 내지 3.47(m, 1H), 3.69(bs), 3.93 내지 3.95(m, 0.3H), 4.05 내지 4.10(m, 0.7H), 4.41 내지 4.45(m, 3H), 7.11 내지 7.18(m, 2H), 7.21 내지 7.32(m, 7H), 7.94(bs, 2H).

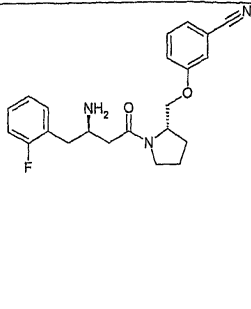
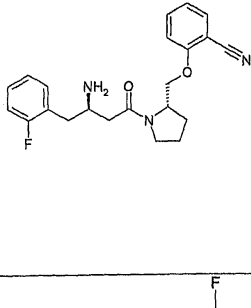
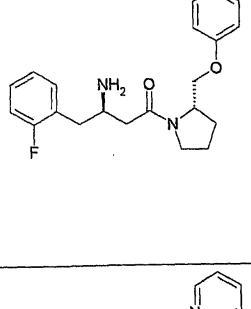
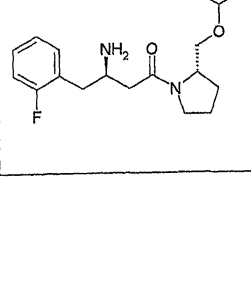
<334> LC/MS(I) rt 3.60, m/z 371(M+H)⁺.

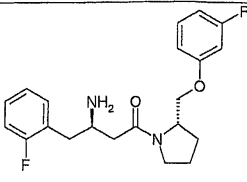
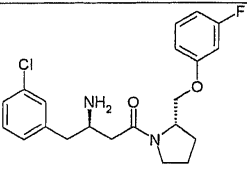
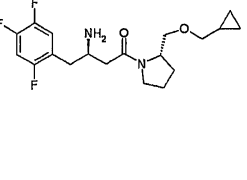
<335> 하기 표 4의 화합물을 실시예 32의 과정에 따라 합성하였다:

표 4

실시예	구조	LC-MS	NMR
33		LC/MS (I) rt 2.78, m/z 295 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ(ppm) = 1.68-1.94 (m, 4H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.62-3.06 (m, 3H), 3.13-3.45 (m, 7H), 3.65-3.79 (m, 1H), 3.93-4.08 (m, 1H), 7.10-7.19 (m, 2H), 7.26-7.36 (m, 2H), 7.90-8.02 (br s, 3H).
34		LC/MS (II) rt 2.20, m/z 382 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ(ppm) = 1.81-2.06 (m, 4H), 2.52-2.66 (m, 1H), 2.71-3.09 (m, 3H), 3.30-3.43 (m, 2H), 3.67-3.83 (m, 1H), 3.85-4.10 (m, 2H), 4.13-4.27 (m, 1H), 7.02-7.12 (m, 4H), 7.23-7.33 (m, 2H), 7.67-7.78 (m, 2H), 7.90-8.06 (br s, 3H).
35		LC/MS (III) rt 3.74, m/z 357 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ(ppm) = 1.76-2.06 (m, 4H), 2.50-2.61 (m, 1H), 2.69-3.07 (m, 3H), 3.20-3.40 (m, 2H), 3.65-4.11 (m, 3H), 4.15-4.27 (m, 1H), 6.85-6.98 (m, 3H), 7.10-7.42 (m, 6H), 7.98 (br s, 3H).

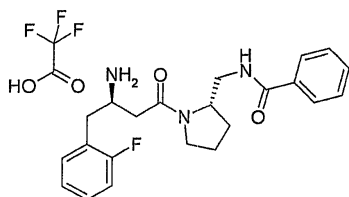
<336>

36		LC/MS (IV) rt 2.38, m/z 382 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.83-2.07 (m, 4H), 2.48-2.58 (m, 1H), 2.70-3.08 (m, 3H), 3.24-3.45 (m, 2H), 3.70-3.80 (m, 1H), 3.85-4.08 (m, 2H), 4.15-4.29 (m, 1H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.22-7.50 (m, 6H), 7.89-8.05 (br s, 3H).
37		LC/MS (IV) rt 2.31, m/z 382 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.88-2.07 (m, 4H), 2.48-2.59 (m, 1H), 2.68-3.08 (m, 3H), 3.28-3.48 (m, 2H), 3.67-3.79 (m, 1H), 3.98-4.30 (m, 3H), 6.99-7.38 (m, 6H), 7.53-7.72 (m, 2H), 7.87-8.00 (br s, 3H).
38		LC/MS (IV) rt 2.45, m/z 375 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.76-2.06 (m, 4H), 2.49-2.57 (m, 1H), 2.68-3.08 (m, 3H), 3.22-3.42 (m, 2H), 3.70-4.00 (m, 3H), 4.11-4.27 (m, 1H), 6.85-6.94 (m, 2H), 6.99-7.20 (m, 4H), 7.24-7.33 (m, 2H), 7.92-8.04 (br s, 3H).
39		LC/MS (IV) rt 1.98, m/z 358 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.85-1.97 (m, 4H), 2.74-2.99 (m, 4H), 3.25-3.40 (m, 2H), 3.66-3.81 (m, 1H), 4.11-4.34 (m, 3H), 6.72-6.82 (dd, 1H), 6.88-7.00 (m, 1H), 7.08-7.19 (m,

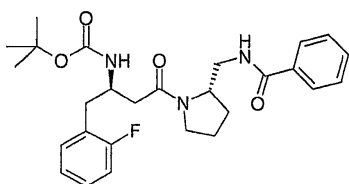
			2H), 7.24-7.36 (m, 2H), 7.60-7.72 (m, 1H), 7.89-8.01 (br s, 3H), 8.04-8.13 (m, 1H).
40		LC/MS (IV) rt 2.49, m/z 375 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.78-2.07 (m, 4H), 2.49-2.58 (m, 1H), 2.69-3.08 (m, 3H), 3.21-3.43 (m, 2H), 3.69-4.05 (m, 3H), 4.12-4.27 (m, 1H), 6.64-6.80 (m, 3H), 7.08-7.36 (m, 5H), 7.92-8.04 (br s, 3H).
41		LC/MS (II) rt 2.67, m/z 391 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.79-2.09 (m, 4H), 2.51-2.54 (m, 1H), 2.60-3.01 (m, 3H), 3.21-3.47 (m, 2H), 3.69-3.91 (m, 2H), 4.00-4.05 (m, 1 H), 4.17-4.28 (m, 1 H), 6.64-6.84 (m, 3H), 7.13-7.41 (m, 5H), 7.90 (bs, 3H).
42		LC/MS (VI) (10-60%, 10 min): rt 4.51, m/z 393 (M+H+Na) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 0.12-0.16 (m, 2H), 0.41-0.47 (m, 2H); 0.95 (m, 1H), 1.81 (m, 4H), 2.33 (m, 2H), 2.72 (m, 2H), 3.17-3.43 (m, 7H), 4.01 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 8.20 (s, 1H).

실시예 32에 개요된 과정과 유사하게, 하기 화합물을 제조하였다.

실시예 43



단계 1

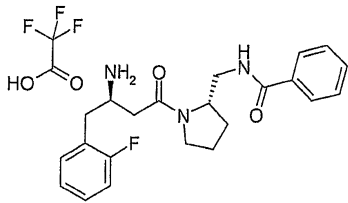


{(3R)-[(2S)-(벤조일아미노-메틸)-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필}-카복산 t-부틸 에스터

실시예 32의 단계 1에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피롤리딘-(2S)-일메틸-벤즈아마이드(실시예 1)로부터 수득하였다.

LC/MS(II) rt 2.99, m/z 506(M+Na)⁺.

단계 2



{(3R)-[(2S)-(벤조일아미노-메틸)-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필}-카복산 t-부틸 에스터 (TFA 염)

실시에 32의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

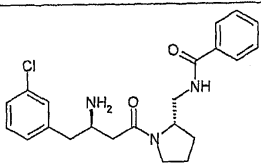
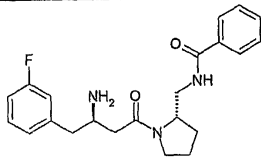
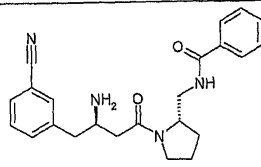
¹H-NMR δ (ppm)= 1.75 내지 1.95(m, 5H), 2.78 내지 3.20(m, 3H), 3.32 내지 3.37(m, 2H), 3.69 내지 3.80(m, 0.5H), 3.90 내지 3.97(m, 0.2H), 4.18 내지 4.20(m, 0.4H), 7.12 내지 7.19(m, 2H), 7.28 내지 7.33(m, 5H), 7.37 내지 7.52(m, 2H), 7.73 내지 7.76(m, 3H), 7.92(bs, 2H), 8.38 내지 8.66(m, 0.7H), 8.62 내지 8.66(m, 0.3H).

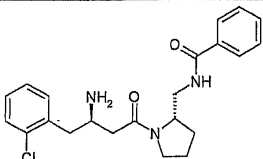
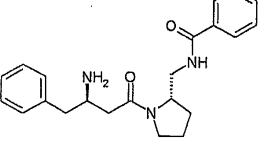
LC/MS(II) rt 2.02, m/z 384(M+H)⁺.

하기 표 5의 화합물을 실시에 43에 나타난 과정에 따라 합성하였다:

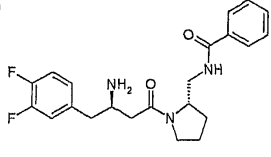
표 5

실시에	구조	LC-MS	NMR
44		LC/MS (IV) rt 2.17, m/z 384 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.74-2.01 (m, 4H), 1H (DMSO 신호와 중첩) 2.73-3.19 (m, 3H), (m, 3H), 3.21-3.43 (m, 4H), 3.61-3.77 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 0.3 H), 4.17-4.27 (m, 0.5 H), 7.06-7.16 (m, 2H), 7.21-7.31 (m, 2H),

			7.35-7.55 (m, 2H), 7.71-7.95 (m, 4H), 8.37-8.47 (m, 0.5H), 8.62-8.72 (m, 0.3H).
45		LC/MS (IV) rt 2.26, m/z 400 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.76-2.01 (m, 4H), 1H (DMSO 신호와 중첩) 2.77-3.18 (m, 3H), 3.24-3.44 (m, 4H), 3.66-3.82 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 0.4 H), 4.13-4.27 (m, 0.6 H), 7.15-7.54 (m, 5H), 7.71-7.96 (m, 6H), 8.38-8.46 (m, 0.5H), 8.62-8.70 (m, 0.3H).
46		LC/MS (IV) rt 2.21, m/z 384 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.68-2.00 (m, 4H), 1H (DMSO 신호와 중첩) 2.73-3.09 (m, 3H), 3.22-3.45 (m, 5H), 3.94-4.02 (m, 0.4 H), 4.18-4.27 (m, 0.6 H), 7.08-7.20 (m, 2H), 7.23-7.43 (m, 2H), 7.51-7.64 (m, 1H), 7.85-8.05 (m, 5H), 8.54-8.65 (m, 1 H), 8.74-8.85 (m, 0.5 H), 8.95-9.05 (m, 0.3 H).
47		LC/MS (II) rt 1.96, m/z 391 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.72-1.98 (m, 4H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.78-3.15 (m, 3H), 3.22-3.44 (m, 4H), 3.69-3.84 (m, 1H), 3.89-4.02 (m, 0.4 H), 4.14-4.25

			(m, 0.6 H), 7.34-7.64 (m, 6H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.81-8.01 (m, 3H), 8.38-8.46 (m, 0.6 H), 8.62-8.72 (m, 0.3 H).
48		LC/MS (II) rt 2.06, m/z 400 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.72-1.97 (m, 4H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.70-2.91 (m, 1H), 2.97-3.19 (m, 3H), 3.23-3.41 (m, 3H), 3.74-3.88 (m, 1H), 3.88-3.95 (m, 0.4 H), 4.15-4.22 (m, 0.6 H), 7.25-7.31 (m, 2H), 7.34-7.54 (m, 5H), 8.01 (bs, 3H), 8.38-8.44 (m, 0.5H), 8.63-8.71 (m, 0.3H).
49		LC/MS (IV) rt 2.10, m/z 366 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.74-1.98 (m, 4H), 1H(DMSO 신호와 중첩) 2.76-2.88 (m, 2H), 2.93-3.18 (m, 1H), 3.21-3.42 (m, 4H), 3.67-3.76 (m, 1H), 3.85-3.95 (m, 0.4 H), 4.14-4.26 (m, 0.6 H), 7.17-7.36 (m, 5H), 7.37-7.53 (m, 3H), 7.73-7.93 (m, 5H), 8.37-8.43 (m, 0.7 H), 8.60-8.68 (m, 0.3 H).

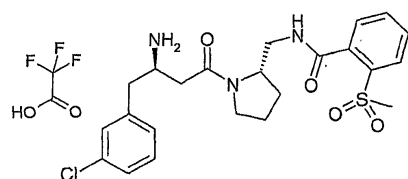
<356>

50		LC/MS (IV) rt 2.19, m/z 402 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.75-2.01 (m, 4H), 1H(DMSO 신호와 중첩) 2.72-3.16 (m, 3H), 3.26-3.44 (m, 4H), 3.66-3.80 (m, 1H), 3.92-3.99 (m, 0.4 H), 4.16-4.22 (m, 0.6 H), 7.03-7.13 (m, 1H), 7.28-7.54 (m, 5H), 7.71-7.93 (m, 5H), 8.37-8.47 (m, 0.7 H), 8.62-8.70 (m, 0.3 H).
----	---	--	---

<357>

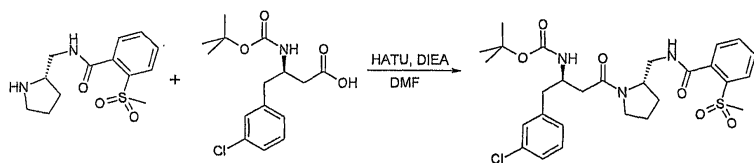
<358>

실시예 51



<359>

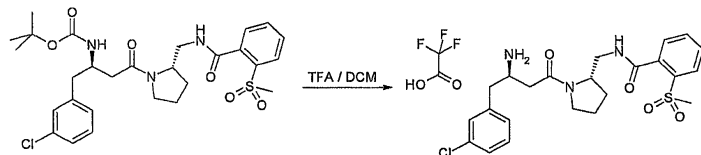
단계 1



(1-(3-클로로-벤질)-3-{2-[(2-메탄설포닐-벤조일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일}-3-옥소-프로필)-카바산 t-부틸 에스터

N,N-다이메틸포름아마이드 2.5ml 중의 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-[3-클로로-페닐]-부티르산 23 mg(0.08 mmol), 0-(7-아자벤조트라이아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU) 34.2 mg(0.09 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 39.3 μ l(0.22 mmol)의 혼합물을 실온에서 10분동안 교반하였다. N,N-다이메틸포름아마이드 1ml 중의 2-메탄설포닐-N-피롤리딘-2-일메틸-벤즈아마이드(실시예 2) 25.4 mg(0.09 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 19.6 μ l(0.11 mmol)을 용액에 첨가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 물질을 에틸 아세테이트중에서 용해시키고 연속적으로 5% 시트르산 수용액 및 포화된 중탄산 나트륨 수용액으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

단계 2



N-{1-[3-아미노-4-(3-클로로-페닐)-부틸]-피롤리딘-2-일메틸}-2-메탄설포닐-벤즈아마이드

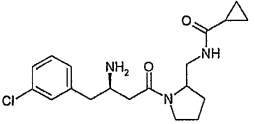
실시예 32의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

LC/MS(8분, 10-70%) rt 3.13, m/z 478(M+H)⁺.

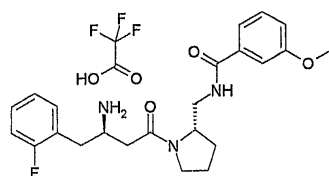
하기 표 6의 화합물을 실시예 51의 과정에 따라 합성하였다:

표 6

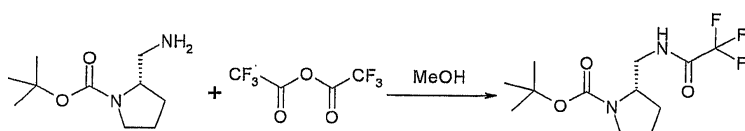
실시예	구조	LC-MS	NMR
52		LC/MS (VI) (10-70%, 8 min): rt 3.22, m/z 478 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.77-1.97 (m, 4H), 2.51-2.57 (m, 1H), 2.79-3.04 (m, 2H), 3.22 (s, 3H), 3.28-

			3.43 (m, 3H), 3.68-3.82 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 0.3 H), 4.19-4.26 (m, 0.7 H), 7.16-7.38 (m, 4H), 7.67-7.78 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 8.01-8.20 (m, 2H), 8.29 (m, 0.7H), 8.35 (m, 0.3H), 8.69-8.75 (m, 0.7H), 8.93-9.01 (m, 0.3H).
53		LC/MS (V) (15-50%, 10 min): rt 3.01, m/z 364 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 0.57-0.76 (m, 4H), 1.45-1.58 (m, 1H), 1.73-1.92 (m, 4H), 2.70-2.72 (m, 1H), 2.79-2.99 (m, 3H), 3.11-3.39 (m, 4H), 3.66-3.83 (m, 1H), 3.94-4.20 (m, 1H), 7.16-7.21 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 3H), 7.79-7.90 (bs, 3H), 7.95-8.00 (m, 0.7H), 8.19-8.28 (m, 0.3H).

실시예 54



단계 1



2-[(2,2,2-트라이플루오로-아세틸아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

2-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(200 mg, 1.00 mmol)를 메탄올 1ml중에서 용해시켰다. 트라이에틸아민(113μl, 1.10 mmol) 및 트라이플루오로아세트산 무수물(210 mg, 0.99 mmol)을 연속적으로 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고 조질의 물질을 플래시 크로마토그래피(실리카겔, 용리액: 사이클로헥산중의 에틸 아세테이트 0% 내지 30%)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

LC/MS(IV) rt 2.81, m/z 282(M+H-CH₃)⁺.

단계 2



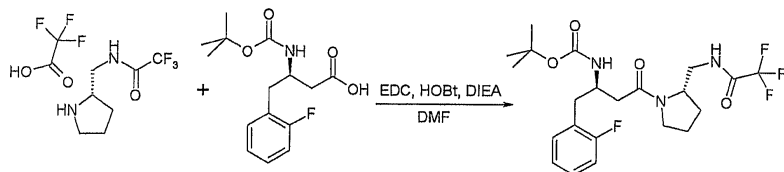
2,2,2-트라이플루오로-N-피롤리딘-2-일메틸-아세트아마이드(TFA 염)

실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

<383> $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.62 내지 1.68(m, 1H), 1.82 내지 2.10(m, 3H), 3.13 내지 3.35(m, 2H), 3.43 내지 3.65(m, 3H), 8.50(bs, 1NH), 9.11(bs, 1NH), 9.60(bs, 1H).

<384> LC/MS(IV) rt 1.15, m/z 197(M+H) $^+$.

<385> 단계 3



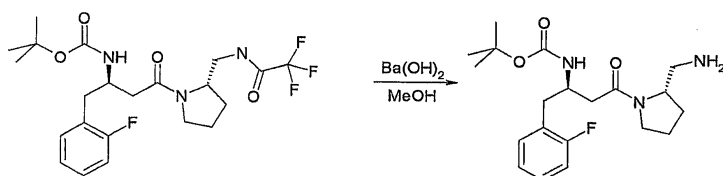
<386>

<387> (1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-3-(2-[(2,2,2-트라이플루오로-아세틸아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-프로필)-카바미산 t-부틸 에스터

<388> 실시예 32의 단계 1에 기술된 과정에 따라 단계 3의 생성물 및 3-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산으로부터 수득하였다.

<389> LC/MS(IV) rt 3.05, m/z 498(M+Na) $^+$.

<390> 단계 4



<391>

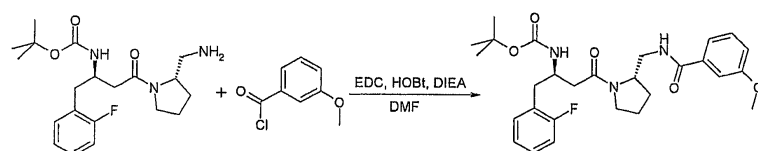
<392> [(3-(2-아미노메틸)-피롤리딘-1-일)-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필]-카바미산 t-부틸 에스터

<393> (1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-3-(2-[(2,2,2-트라이플루오로-아세틸아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-프로필)-카바미산 t-부틸 에스터(단계 3, 155 mg, 0.33 mmol)을 메탄올 1ml중에 용해시키고 0.4 N 수산화 바륨 용액 2ml를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용매를 감압하에 증발시키고, 물을 첨가하고 조질의 물질을 다이클로로메탄으로 추출하였다. 용매를 증발시키고 조질의 물질을 메탄올/다이클로로메탄 혼합물중에 재용해시키고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 용매를 감압하여 증발시켰다. 조질의 물질을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

<394> $^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.28(m, 9H), 1.70 내지 1.95(m, 4H), 2.32 내지 2.50(m, 2H), 2.60 내지 2.90(m, 3H), 3.10 내지 3.50(m, 4H), 4.00 내지 4.15(m, 1H), 6.63(bs, 1H), 7.03 내지 7.08(m, 2H), 7.18 내지 7.22(m, 2H).

<395> LC/MS(IV) rt 2.27, m/z 380(M+H) $^+$.

<396> 단계 5



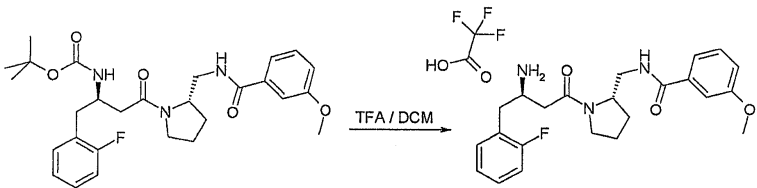
<397>

<398> (1-(2-플루오로-벤질)-3-(3-[(3-메톡시-벤조일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필)-카바미산 t-부틸 에스터

<399> 실시예 32의 단계 1에 기술된 과정에 따라 단계 4의 생성물 및 3-메톡시-벤조일 클로라이드로부터 수득하였다.

<400> LC/MS(II) rt 2.97, m/z 536(M+H+Na) $^+$.

단계 6



N-{1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-피롤리딘-2-일메틸}-3-메톡시-벤즈아마이드(TFA 염)

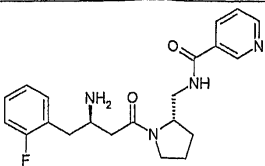
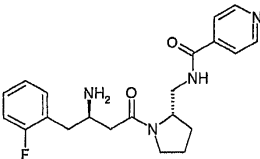
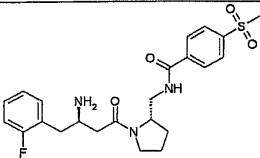
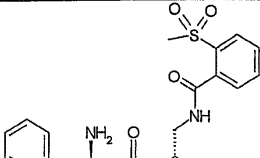
실시예 1의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 5의 생성물로부터 수득하였다.

LC/MS(II) rt 2.09, m/z 414(M+H)⁺.

하기 표 7의 화합물을 실시예 54의 과정에 따라 합성하였다:

표 7

실시예	구조	LC-MS	NMR
55		LC/MS (II) rt 2.07, m/z 402 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.75-1.90 (m, 4H), 2.76-3.41 (m, 8H), 2H(물 신호와 중첩) 7.11-7.32 (m, 6H), 7.43-7.60 (m, 2H), 7.95 (bs, 3H), 8.24 (bs, 0.7 H), 8.47 (bs, 0.3H).
56		LC/MS (II) rt 2.12, m/z 402 (M+H) ⁺ .	
57		Boc- 보호된 화합물(단계 5): LC/MS (IV) rt 3.05, m/z 524 (M+H+Na) ⁺ .	
58		Boc- 보호된 화합물(단계 5): LC/MS (IV) rt 2.82, m/z 485(M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.68-2.03 (m, 4H), 2.69-3.16 (m, 4H), 3.24-3.41 (m, 4H), 3.65-3.84 (m, 1H), 3.87-3.99 (m, 0.3 H), 4.11-4.28 (m, 0.7 H), 7.08-7.21 (m, 2H), 7.25-7.52 (m, 3H), 7.69-7.80 (m, 2H), 7.84-8.03 (m, 3H), 8.65-8.80 (m, 2.5 H),

			8.95-9.00 (m, 0.3H).
59		LC/MS (IV) rt 1.62, m/z 385(M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.71-2.03 (m, 4H), 1H(DMSO 신호와 중첩) 2.67-3.08 (m, 3H), 3.20-3.40 (m, 4H), 2H(을 신호와 중첩) 7.09-7.21 (m, 2H), 7.26-7.39 (m, 2H), 7.41-7.54 (m, 1H), 7.86-8.02 (m, 3H), 8.06-8.20 (m, 1H), 8.56-8.64 (m, 0.5H), 8.64-8.72 (m, 1H), 8.80-8.87 (m, 0.3H), 8.89-9.01 (m, 1H).
60		LC/MS (IV) rt 1.79, m/z 385 (M+H) ⁺ .	
61		LC/MS (IV) rt 2.03, m/z 462 (M+H) ⁺ .	
62		LC/MS (IV) rt 2.05, m/z 462 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.72-2.02 (m, 4H), 1H(DMSO 신호와 중첩) 2.68-3.12 (m, 3H), 3.22-3.45 (m, 7H), 3.65-4.26 (m, 2H), 7.09-7.21 (m, 2H), 7.23-7.34 (m, 2H).

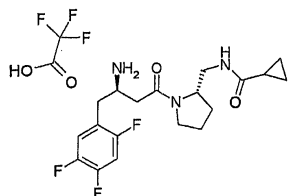
<408>

			7.44-7.58 (m, 1H), 7.61-7.77 (m, 2H), 7.89-8.01 (m, 3H), 8.46-8.53 (m, 0.5H), 8.71-8.80 (m, 0.2H).
--	--	--	--

<409>

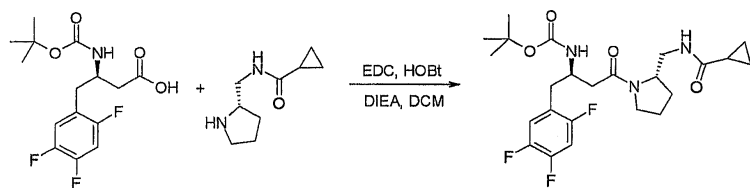
 $\langle 410 \rangle$

실시예 63



<411>

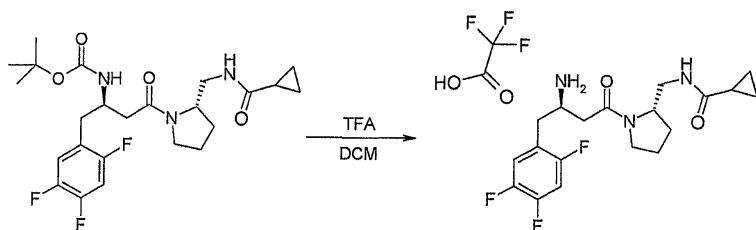
단계 1



[3-{2-[(사이클로프로판카보닐-아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일}-3-옥소-1-(2,4,5-트라이플루오로벤질)-프로필]-카바산 t-부틸 에스터

다이클로로메탄 1ml 중의 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-[2-플루오로-페닐]-부티르산 70.0 mg(0.21 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸 31.3 mg(0.23 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이어미드 하이드로클로라이드 45.0 mg(0.23 mmol) 및 다이아이스프로필에틸아민 56 μ l(0.31 mmol)의 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반하였다. 다이클로로메탄 1ml 및 또 다른 다이아이스프로필에틸아민 56 μ l(0.31 mmol)중에서 사이클로프로판카복실산(피롤리딘-2-일메틸)-아마이드(실시예 4) 87.0 mg(0.26 mmol)의 첨가 후, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 5% 시트르산 수용액, 포화된 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 조질의 생성물을 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 사이클로헥산중의 에틸 아세테이트 5% 내지 10%)로 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

단계 2



(3R)-아미노-1-[(2S)-벤질옥시메틸-피롤리딘-1-일]-4-(2-플루오로-페닐)-부탄-1-온(TFA 염)

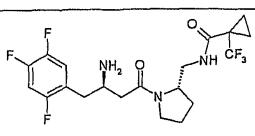
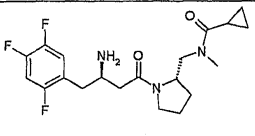
다이클로로메탄중의 30% 트라이플루오로아세트산중의 단계 1의 생성물의 용액을 1시간동안 0℃에서 교반한 후, 1ml 메탄올을 첨가하였다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 혼합물을 다이클로로메탄중에 용해시키고 용매를 감압하에 제거하였다. 이 과정을 3 내지 4회 반복하였다. 조질의 물질을 HPLC(용리액: 0.1% 트라이플루오로아세트산을 갖는 물중의 아세토니트릴 5% 내지 95%)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 0.60 내지 0.66(m, 4H), 1.45 내지 1.54(m, 1H), 1.70 내지 1.90(m, 4H), 2.75(m, 1H), 2.81 내지 3.00(m, 2H), 3.12 내지 3.21(m, 2H), 3.45 내지 3.49(m, 3H), 3.68 내지 3.81(m 1.5H), 3.98(m, 0.7H), 7.43 내지 7.62(m, 2H), 8.10(bs, 0.6H), 8.14(s, 0.7H), 8.22(s, 0.2H), 8.38(bs, 0.4H)

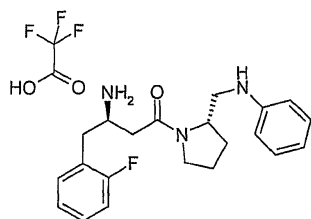
LC/MS(10분, 1-30%) rt 6.81, m/z 384(M+H) $^+$.

하기 표 8의 화합물을 실시예 63에 나타난 과정에 따라 합성하였다:

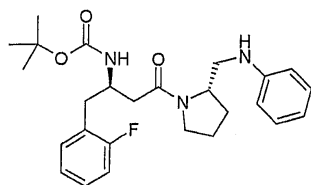
표 8

실시예	구조	LC-MS	NMR
64		LC/MS(VI) (10-60%, 10 min): rt 4.32, m/z 452 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm)= 1.15-1.30 (m, 4H), 1.64-1.88 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.61-2.68 (m, 1H), 2.82 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.12-3.38 (m, 3H), 3.52-3.58 (m, 1.3H), 3.86 (m 0.5H), 4.10 (m, 0.8H), 7.43-7.55 (m, 2H), 7.95 (bs, 0.6H), 8.10 (bs, 0.4H), 8.22 (s, 1H).
65		LC/MS(VI) (10-60%, 10 min): rt 4.32, m/z 452 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 0.61-0.76 (m, 4H), 1.66-2.10 (m, 5H), 2.54 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 4H), 3.13 (m, 3H), 3.52 (m, 3H), 4.20 (m, 1H), 7.44-7.55 (m, 2H), 8.17 (s, 0.7H).

실시예 66



단계 1

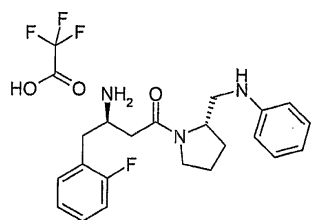


{(3R)-[(2S)-(벤조일아미노-메틸)-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필}-카복산 t-부틸 에스터

실시예 32의 단계 1에의 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 페닐-피롤리딘-(2S)-일메틸-아민으로부터 수득하였다.

LC/MS(III) rt 4.16, m/z 455(M+H)⁺.

단계 2



<433> (3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-1-[(2S)-페닐아미노메틸-피롤리딘-1-일]-부탄-1-온(TFA 염)

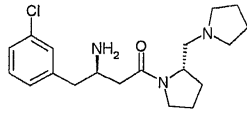
<434> 실시예 32의 단계 2의 과정에 따라 단계 1의 생성물을 수득하였다.

<435> $^1\text{H-NMR}$ 5(ppm)= 1.76 내지 1.90(m, 6H), 2.77 내지 3.35(m, 10H), 3.70 내지 3.79 및 4.10 내지 4.15(2m, 1H), 4.90(bs), 6.42 내지 6.47(2m, 1H), 6.54 내지 6.61(m, 2H), 6.95 내지 7.03(m, 1H), 7.13-7.20(m, 2H), 7.30 내지 7.35(m, 2H), 7.96(bs, 2H).

<436> LC/MS(III) rt 2.84, m/z 354(M+H)⁺.

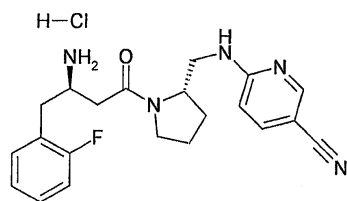
<437> 하기 표 9의 화합물을 실시예 66의 과정에 따라 합성하였다:

표 9

실시예	구조	LC-MS	NMR
67		LC/MS(VI) (5-90%, 5 min): rt 1.73, m/z 350 (M+H) ⁺ .	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) = 1.75-2.09 (m, 8H), 2.52-2.67 (m, 2H), 2.62-3.16 (m, 6H), 3.29-3.43 (m, 2H), 2.52-3.83 (m, 3H), 4.17-4.30 (m, 1H), 7.17-7.22 (m, 1H), 7.27-7.41 (m, 3H), 7.95 (bs, 3H), 8.30 (bs, 1H).

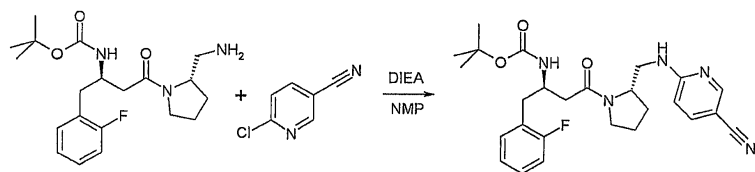
<438>

<439> 실시예 68



<440>

<441> 단계 1



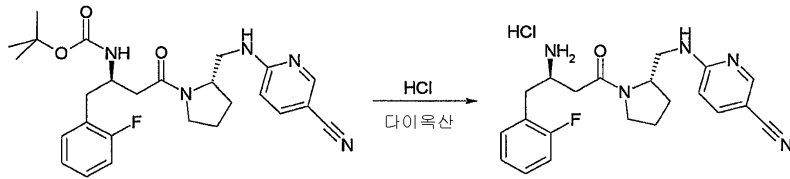
<442>

<443> 3-{2-[(5-시아노-피리딘-2-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일}-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필-카복산 t-부틸 에스터

<444> [3-(2-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필]-카복산 t-부틸 에스터(실시예 50의 단계 4) 20 mg(0.05 mmol) 및 다이아이소프로필아민 25 μ l(0.16 mmol)을 NMP 1ml중에 용해시켰다. 6-클로로니코티노니트릴 21 mg(0.16 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 교반하고 80℃에서 3시간동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 용매를 감압하에 증발시키고, 조질의 생성물을 실리카 겔(다이클로로메탄 중의 2% 메탄올)상에서 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

<445> LC/MS(II) rt 2.85, m/z 482(M+H)⁺.

단계 2



6-({1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-피롤리딘-2-일메틸}-아미노)-니코티노니트릴(HCl 염)

단계 1의 생성물을 다이옥산중의 4N 염산중에 용해시켰다. 용액을 실온에서 1시간동안 교반하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 조질의 물질을 메탄올중에 재용해시키고 용매를 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

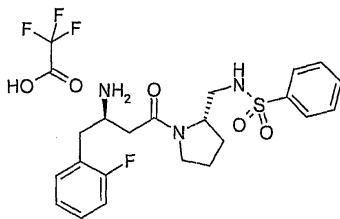
LC/MS(II) rt 2.09, m/z 382(M+H)⁺.

하기 표 10의 화합물을 실시예 68의 과정에 따라 합성하였다:

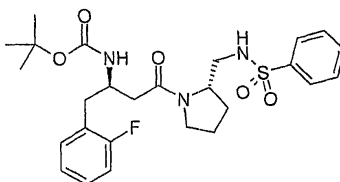
표 10

실시예	구조	LC-MS	NMR
69		LC/MS (II) rt 1.87, m/z 358 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.79-2.01 (m, 4H), 2.34-2.43 (m, 2H), 2.80-2.88 (m, 1H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.20-3.38 (m, 2H), 3.46-3.53 (m, 1 H), 3.63-3.76 (m, 1H), 3.95-4.05 (m, 1H), 7.12-7.18 (m, 2H), 7.25-7.34 (m, 2H), 7.68-7.75 (m, 1H), 7.95-8.02 (m, 4H), 8.06-8.10 (m, 1H), 8.20-8.32 (bs, 2H).

실시예 70



단계 1

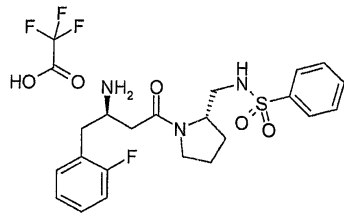


[(3R)-[(2S)- (벤젠설포닐아미노-메틸)-피롤리딘-1-일]-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필]-카복산 t-부틸 에스터

실시예 32의 단계 1에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피롤리딘-(2S)-일메틸-벤젠설포나마이드(실시예 20)로부터 수득하였다.

LC/MS(III) rt 4.98, m/z 542(M+Na)⁺.

단계 2



N-{1-[(3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-피롤리딘-(2S)-일메틸}-벤젠설포나마이드(TFA 염)

실시에 32의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 1.75 내지 1.85(m, 4H), 2.48 내지 2.49(m, 1H), 2.62 내지 2.72(m, 1H), 2.72 내지 3.04(m, 3H), 3.22 내지 3.28(m, 2H), 3.64 내지 3.75(m, 1H), 3.90 내지 3.94(m, 0.7H), 4.70(bs), 7.09 내지 7.15(m, 2H), 7.21 내지 7.31(m, 2H), 7.50 내지 7.66(m, 4H), 7.70 내지 7.77(m, 2H), 7.89(bs, 1H).

LC/MS(III) rt 3.16, m/z 442(M+Na) $^+$.

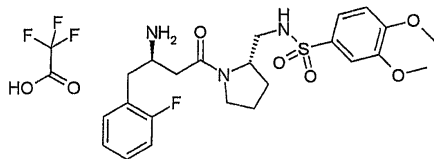
하기 표 11의 화합물을 실시에 70의 과정에 따라 합성하였다:

표 11

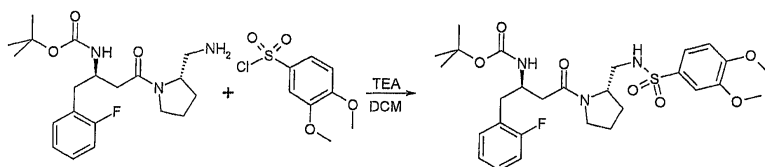
실시에	구조	LC-MS	NMR
71		LC/MS (VI) (10-60%, 8 min): rt 3.10, m/z 414 (M+H) $^+$.	
72		LC/MS (VI) (10-60%, 8 min): rt 3.82, m/z 400 (M+H) $^+$.	
73		LC/MS (II) rt 2.29, m/z 436 (M+H) $^+$.	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm) = 1.70-1.91 (m, 4H), 2.64-3.05 (m, 3H), 3.42-3.55 (m, 2H), 3.63-3.71 (m, 3H), 3.86-4.11 (m, 1.5 H), 4.50-4.61 (m, 1H), 7.12-7.36 (m, 4H), 7.47-7.62 (m, 3H), 7.64-7.79 (m, 2H), 7.91-8.30 (bs, 2H).
74		LC/MS (VI) (1-30%, 10 min): rt 5.27, m/z 420 (M+H) $^+$.	$^1\text{H-NMR}$ δ (ppm)= 0.90-0.96 (m, 4H), 1.76-1.94 (m, 5H), 2.40 (m, 1H), 2.74-2.80 (m, 2H), 2.82-2.98 (m, 1H), 3.17-3.36 (m, 5H), 3.87-4.00 (m, 1H), 7.08 (bs, 0.7H), 7.39-7.84 (m, 2H), 8.22 (bs, 1H).

75		LC/MS (VI) (1-30%, 10 min): rt 5.77, m/z 394 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm)= 1.76- 1.92 (m, 4H), 2.38 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.91 (m, 3H), 3.10-3.50 (m, 4H), 3.87-3.97 (m, 3H), 7.05 (bs, 0.6H), 7.38-7.47 (m, 2H), 8.24 (bs, 0.7H).
76		LC/MS (VI) (1-30%, 10 min): rt 8.10, m/z 489 (M+H+AcCN) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm)= 1.82- 1.87 (m, 4H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.82-3.10 (m, 3H), 3.22-3.50 (m, 4H), 3.64-3.74 (m, 1H), 3.88- 3.99 (m, 1H), 7.49-7.59 (m, 2H), 8.16 (s, 0.4H).
77		LC/MS (VI) (1-30%, 10 min): rt 7.03, m/z 484 (M+Na) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm)= 1.82- 1.88 (m, 4H), 2.42 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.12-3.58 (m, 6H), 3.86-3.99 (m, 1H), 4.32-4.45 (m, 2H), 7.42- 7.59 (m, 2H), 8.18 (s, 0.4H).

실시예 78



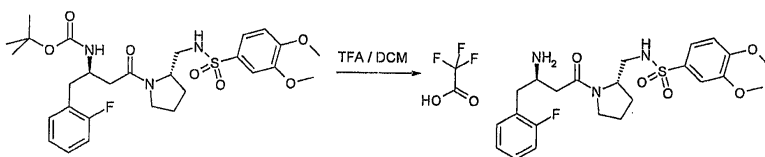
단계 1



[3-(2-[(3,4-다이메톡시-벤젠설포닐아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-1-(2-플루오로벤질)-3-옥소-프로필]-카바산
t-부틸 에스터

[3-(2-아미노메틸-피롤리딘-1-일)-1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-프로필]-카바산 t-부틸 에스터(단계 4, 실시예 51) 15ml(0.04 mmol) 및 트라이에틸아민 8 μ l(0.06 mmol)을 다이클로로메탄 1 μ l중에 용해시켰다. 3,4-다이에톡시벤젠설포닐 클로라이드 11 mg(0.05 mmol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 용매를 감압하에 증발시키고 조질의 생성물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용하였다.

단계 2



N-{1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-피롤리딘-2-일메틸}-3,4-다이메톡시-벤젠설폰아마이드(TFA 염)

<478> 실시예 32의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

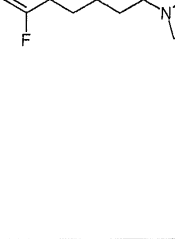
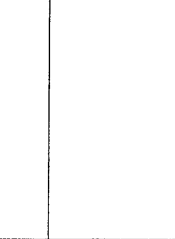
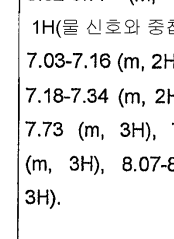
<479> LC/MS(IV) rt 2.21, m/z 480(M+H)⁺.

<480> 하기 표 12의 화합물을 실시예 78의 과정에 따라 합성하였다:

12

실시예	구조	LC-MS	NMR
79		LC/MS (IV) rt 2.31, m/z 438 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 1.66-1.90 (m, 4H), 2.58-3.15 (m, 5H), 3.15-3.35 (m, 2H), 3.62-3.76 (m, 2H), 1H(물 신호와 중첩) 7.03-7.13 (m, 2H), 7.17-7.35 (m, 2H), 7.42-7.65 (m, 4H), 7.82-7.89 (m, 0.7H), 8.05-8.22 (bs, 3H).
80		LC/MS (IV) rt 2.28, m/z 450 (M+H) ⁺ .	
81		LC/MS (IV) rt 2.35, m/z 454 (M+H) ⁺ .	

<481>

82		LC/MS (IV) rt 2.37, m/z 488 (M+H)⁺.	¹H-NMR δ (ppm) = 1.73-1.90 (m, 4H), 2.72-2.91 (m, 3H), 2.95-3.13 (m, 3H), 3.14-3.31 (m, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 1H(물 신호와 중첩) 7.03-7.16 (m, 2H), 7.18-7.34 (m, 2H), 7.50-7.73 (m, 3H), 7.80-7.97 (m, 3H), 8.07-8.12 (bs, 3H).
83		LC/MS (IV) rt 2.28, m/z 438 (M+H)⁺.	¹H-NMR δ (ppm) = 1.68-1.90 (m, 4H), 1H(물 신호와 중첩) 2.59-2.76 (m, 1H), 2.82-3.09 (m, 3H), 3.16-3.40 (m, 2H), 3.61-3.80 (m, 2H), 3.86-3.95 (m, 1H), 7.09-7.18 (m, 2H), 7.21-7.52 (m, 5H), 7.66-8.01 (m, 5H).
84		LC/MS (IV) rt 2.23, m/z 438 (M+H)⁺.	¹H-NMR δ (ppm) = 1.68-1.90 (m, 4H), 1H(물 신호와 중첩) 2.72-2.89 (m, 2H), 2.92-3.09 (m, 2H), 3.16-3.33 (m, 2H), 3.65-3.82 (m, 2H), 3.85-3.97 (m, 1H), 7.03-7.17 (m, 2H), 7.20-7.47 (m, 5H), 7.58-8.02 (m, 5H).

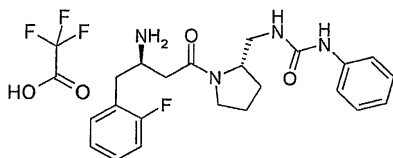
<482>

85	<chem>N[C@@H](Cc1ccc(F)cc1)[C@H](NC(=O)N2CCCC2)C(=O)N3CCCC3</chem>	LC/MS (IV) rt 1.95, m/z 3.58 ($M+H$) ⁺ .
----	--	--

<483>

<484>

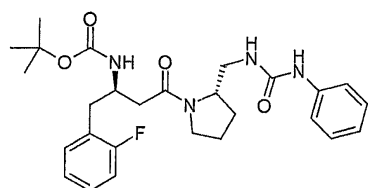
실시예 86



<485>

<486>

단계 1



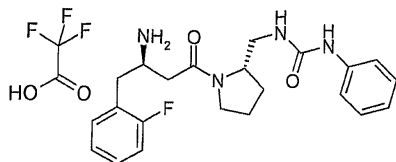
<487>

<488> (1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-(3R)-{(2S)-[(3-페닐-우레이도)-메틸]-피롤리딘-1-일}-프로필)-카바산 t-부틸 에스터

<489> 실시예 32에 단계 1에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 1-페닐-3-피롤리딘-(2S)-일메틸 우레아(실시예 27)로부터 수득하였다.

<490> LC/MS(III) rt 4.79, m/z 521(M+Na)⁺.

<491> 단계 2



<492>

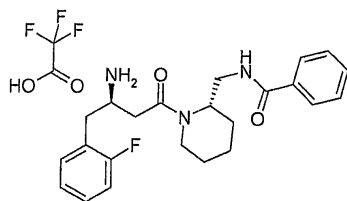
<493> 1-{1-[(3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸릴]-피롤리딘-(2S)-일메틸}-3-페닐-우레아

<494> 실시예 32의 단계 2에 기술된 과정에 따라 단계 1의 생성물로부터 수득하였다.

<495> ¹H-NMR δ(ppm)= 1.79 내지 1.83(m, 4H), 2.27 내지 2.31(m, 1H), 2.67 내지 2.69(m, 2H), 3.29 내지 3.37(m, 5H), 3.87 및 3.97(2m, 1H), 6.20(m, 0.6H), 6.40(m, 0.2H), 6.81 내지 6.86(m, 1H), 7.06 내지 7.39(m, 8H), 8.41(bs, 0.5H), 8.52(bs, 0.2H).

<496> LC/MS(III) rt 3.12, m/z 421(M+Na)⁺.

<497> 실시예 87



<498>

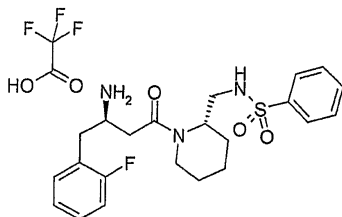
<499> N-{1-[(3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸릴]-피페리딘-(2S)-일메틸}-벤즈아마이드(TFA 염)

<500> 실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피페리딘-(2S)-일메틸-벤즈아마이드(실시예 7)로부터 수득하였다.

<501> ¹H-NMR δ(ppm)= 1.25 내지 1.75(m, 6H), 2.60 내지 3.05(m, 4H), 3.25 내지 3.55(m, 4H) 물 신호에 의해 부분적으로 감춰짐), 3.65 내지 3.75(m, 0.5H), 3.95 내지 4.05(m, 0.5H), 4.28 내지 4.37(m, 0.3H), 4.76 내지 4.84(m, 0.7H), 7.09 내지 7.52(m, 7H), 7.64(m, 1H), 7.76 내지 7.94(m, 4H), 8.25 내지 8.35(m, 0.7H), 8.55 내지 8.62(m, 0.3H).

<502> LC/MS(IV) rt 2.16, m/z 398(M+H)⁺.

<503> 실시예 88



<504>

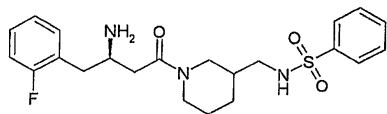
<505> N-{1-[(3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸릴]-피페리딘-(2S)-일메틸}-벤젠설포아마이드(TFA 염)

<506> 실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피페리딘-

(2S)-일메틸-벤젠설포아마이드(실시예 25)로부터 수득하였다.

<507> LC/MS(II) rt 2.26, m/z 434(M+H)⁺.

<508> 실시예 89



<509>

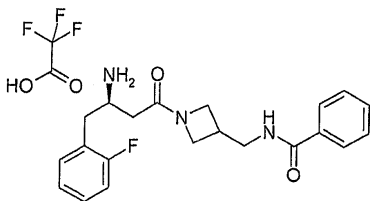
<510> N-{1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-피페리딘-3-일메틸}-벤젠설포아마이드

<511> 실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피페리딘-3-일메틸-벤젠설포아마이드(실시예 31)로부터 수득하였다.

<512> ¹H-NMR δ (ppm)= 1.05 내지 1.35(m, 2H), 1.40 내지 1.75(m, 3H), 2.24 내지 2.05(m, 1H), 2.52 내지 2.75(m, 4H), 2.80 내지 3.20(m, 3H), 3.50 내지 3.75(m, 2H), 4.00 내지 4.12(m, 0.6H), 4.22 내지 4.35(m, 0.4H), 7.10 내지 7.20(m, 2H), 7.26 내지 7.35(m, 2H), 7.50 내지 7.70(m, 3H), 7.72 내지 7.74(m, 2H), 7.85(bs, 3H).

<513> LC/MS(II) rt 2.13, m/z 434(M+H)⁺.

<514> 실시예 90



<515>

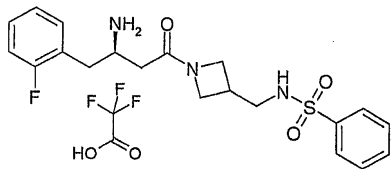
<516> N-{1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-아제티딘-3-일메틸}-벤젠아마이드(TFA 염)

<517> 실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-아제티딘-3-일메틸-벤젠아마이드(실시예 8)로부터 수득하였다.

<518> ¹H-NMR δ (ppm)= 1.28(m, 2H), 2.61 내지 2.92(m, 2H), 2.95 내지 3.02(m, 1H), 3.43 내지 3.49(m, 2H), 3.57 내지 3.70(m, 2H), 3.74 내지 3.91(m, 2H), 4.01 내지 4.09(m, 1H), 7.13 내지 7.19(m, 2H), 7.29-7.32(m, 2H), 7.38 내지 7.49(m, 3H), 7.76 내지 7.80(m, 2H), 7.92(bs, 3H), 8.51(m, 1H).

<519> LC/MS(II) rt 1.92, m/z 370(M+H)⁺.

<520> 실시예 91



<521>

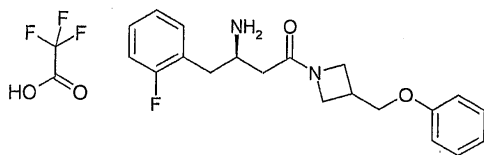
<522> N-{1-[3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부틸]-아제티딘-3-일메틸}-벤젠설포아마이드(TFA 염)

<523> 실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-아제티딘-3-일메틸-벤젠설포아마이드(실시예 30)로부터 수득하였다.

<524> ¹H-NMR δ (ppm)= 1.20 내지 2.29(m, 2H), 2.52 내지 2.64(m, 1H), 2.82 내지 3.03(m, 4H), 3.39 내지 3.49(m, 1H), 3.56 내지 3.80(m, 3H), 3.91 내지 4.00(m, 1H), 7.08 내지 7.18(m, 2H), 7.26 내지 7.33(m, 2H), 7.52 내지 7.64(m, 3H), 7.74 내지 7.77(m, 3H), 8.04(bs, 3H).

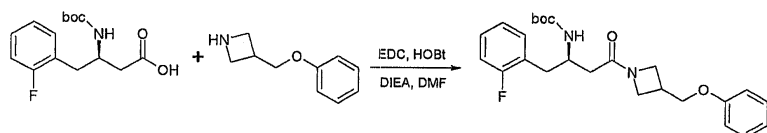
<525> LC/MS(II) rt 1.99, m/z 406(M+H)⁺.

<526> 실시예 92



<527>

<528> 단계 1



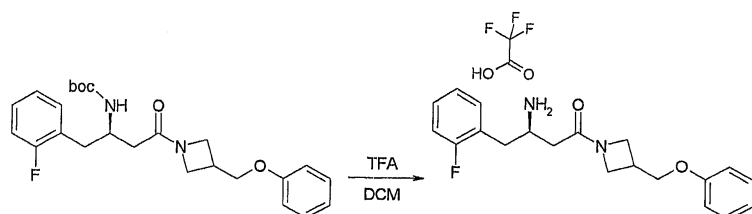
<529>

<530> 1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-3-(3-(4-페녹시메틸-아제티딘-1-일)-프로필)-카복산 t-부틸 에스터

<531> DCM 2.5ml 중의 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-[2-플루오로-페닐]-부티르산 33.0 mg(0.11 mmol), 1-하이드록시벤조트라이아졸 16.0 mg(0.21 mmol), 1-에틸-3-(3-다이메틸아미노프로필)카보다이미드 하이드로클로라이드 23.0 mg(0.12 mmol) 및 다이아이소프로필에틸아민 114μl(0.65 mmol)의 혼합물을 5분동안 교반하였다. 3-페녹시메틸-아제티딘(실시예 28) 48.0 mg(0.11 mmol)의 첨가 후, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용액을 다이클로로메탄으로 희석하고, 포화된 중탄산 수용액 및 염수로 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시키고 감압하에 증발시켰다. 잔사를 플래시 크로마토그래피(실리카 겔, 용리액: 에틸 아세테이트:헥산의 25% 사이클로헥산)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<532> LC/MS(II5) rt 3.21, m/z 443(M+H)⁺.

<533> 단계 2



<534>

<535> 3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-1-(3-(4-페녹시메틸-아제티딘-1-일)-부탄-1-온(TFA 염))

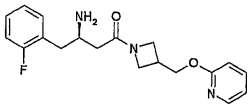
<536> 트라이플루오로아세트산 300μl 및 다이클로로메탄 700μl 중의 1-(2-플루오로-벤질)-3-옥소-3-(3-(4-페녹시메틸-아제티딘-1-일)-프로필)-카복산 t-부틸 에스터 20.0 mg(0.045 mmol)의 용액을 실온에서 1시간동안 교반한 후, 감압하에 증발시켜 표제 화합물을 수득하였다.

<537> ¹H-NMR δ(ppm)= 2.32(d, 2H), 2.86 내지 3.06(m, 3H), 3.60 내지 3.70(m, 3H), 3.80 내지 4.00(m, 2H), 4.01 내지 4.17(m, 2H), 6.91(t, 3H), 7.15(t, 2H), 7.23 내지 7.34(m, 4H), 8.01(bs, 3H).

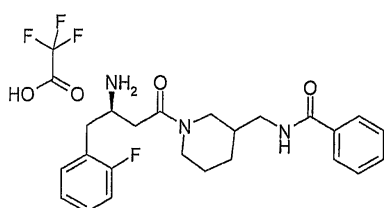
<538> LC/MS(II) rt 2.35, m/z 343(M+H)⁺.

<539> 하기 표 13의 화합물을 실시예 92에 나타낸 과정에 따라 합성하였다:

표 13

실시예	구조	LC-MS	NMR
93		LC/MS (II) rt 2.02, m/z 344 (M+H) ⁺ .	¹ H-NMR δ (ppm) = 2.31 (d, 2H), 2.85-3.04 (m, 3H), 3.50-4.05 (m, 4H), 4.12 (q, 1H), 4.37-4.39 (m, 2H), 6.77 (t, 3H), 6.94-6.98 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 2H), 7.31-7.34 (m, 2H), 7.64-7.71 (m, 1H), 7.96 (bs, 3H), 8.09-8.11 (m, 1H).

실시예 94



N-{1-[(3R)-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티릴]-피페리딘-3-일메틸}-벤즈아마이드(TFA 염)

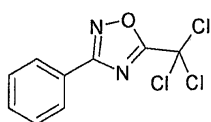
실시예 32에 기술된 과정에 따라 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산 및 N-피페리딘-3-일메틸-벤질아마이드(실시예 9)로부터 수득하였다.

부분 입체 이성질체의 혼합물로서 제조하였다.

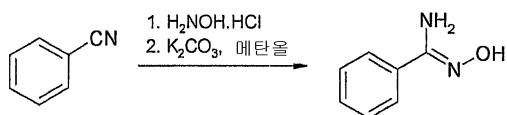
LC/MS(II) rt 2.14, m/z 398(M+H)⁺.

실시예 95

반응식 F에 따른 중간체의 제조방법



단계 1

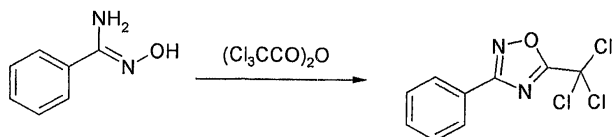


N-하이드록시벤즈아미딘

메탄올 40ml중에 용해되어 있는 벤조니트릴 10.31 g(0.10 mol)에 미분된 탄산 칼륨 20.73 g(0.15 mol)을 첨가하였다. 여기에, 메탄올 120ml중에 용해되어 있는 하이드록실아민 하이드로클로라이드 13.89 g(0.20 mol)을 교반하에 소량 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 5시간동안 환류하고, 실온으로 냉각 후, 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 물 50ml 및 다이클로로포름 200ml중에 취하였다. 유기 층을 분리하고, 물 30ml로 2회 세척하고, 황산 나트륨 상에서 건조시켰다. 그 후, 혼합물을 여과하고 감압하에 증발시켰다. 잔사를 다이에틸 에테르로 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

M.P.: 77 내지 79℃

<555> 단계 2



<556>

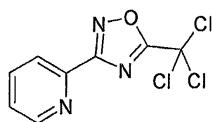
<557> 3-페닐-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸

<558> 염화 칼슘 건조 튜브를 장착한 250ml들이 둥근 바닥 플라스크중의 트라이클로로아세트 무수물 40.05 g(129.7 mmol, 23.7ml)에, 단계 1의 생성물 8.82 g(64.80 mmol)을 실온에서 20분에 걸쳐 교반하에 나누어 첨가하였다. 첨가를 완료했을 때, 혼합물을 90 내지 120℃로 75분동안 가열한 후, 뜨거운 혼합물을 교반된 얼음-물 용액에 부었다. 생성된 고체를 헥산 또는 디에틸에테르로 결정화하여 표제 화합물을 수득하였다.

<559> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.60 내지 7.45(m, 3H), 8.15(m, 2H).

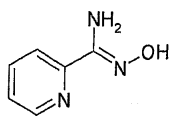
<560> 실시예 96

<561> 반응식 F에 따른 실시예 95에 개요된 과정에 따라 제조하였다:



<562>

<563> 단계 1



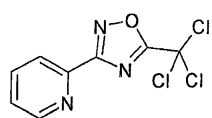
<564>

<565> N-하이드록시피리딘-2-카복스아마이드

<566> 실시예 95의 단계 1에 따라 피리딘-2-카보닐트릴 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드로부터 수득하였다.

<567> M.P.: 115 내지 117℃

<568> 단계2



<569>

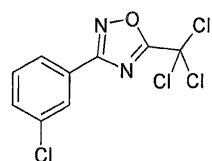
<570> 2-(5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일)-피리딘

<571> 실시예 95의 단계 2에 따라 N-하이드록시-피리딘-2-카복스아마이드(실시예 96, 단계 1)로부터 수득하였다.

<572> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ = 7.68(2xdd, 1H), 8.07(ddd, 1H), 8.14(dd, 1H), 8.81(m, 1H).

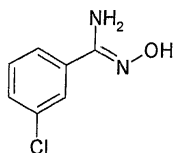
<573> 실시예 97

<574> 반응식 F에 따른 실시예 95에 개요된 과정에 따라 제조하였다:



<575>

<576> 단계 1



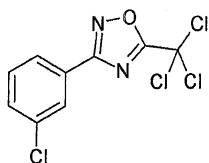
<577>

<578> 3-클로로-N-하이드록시-벤즈아미딘

<579> 실시예 95의 단계 1에 따라 3-클로로벤조니트릴 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드로부터 수득하였다.

<580> M.P.: 115 내지 118℃

<581> 단계 2



<582>

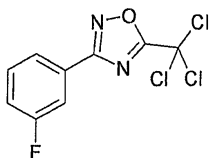
<583> 3-(3-클로로페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸

<584> 실시예 95의 단계 2에 따라 3-클로로-N-하이드록시-벤즈아미딘(실시예 97, 단계 1)로부터 수득하였다.

<585> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.44(dd, 1H), 7.55(ddd, 1H), 8.04(ddd, 1H), 8.12(dd, 1H).

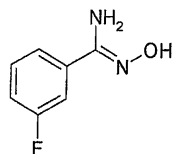
<586> 실시예 98

<587> 반응식 F에 따른 실시예 95에 개요된 과정에 따라 제조하였다.



<588>

<589> 단계 1



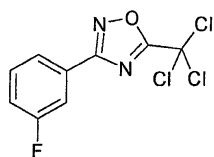
<590>

<591> 3-플루오로-N-하이드록시-벤즈아미딘

<592> 실시예 95의 단계 1에 따라 3-플루오로벤조니트릴 및 하이드록실아민으로부터 수득하였다.

<593> M.P.: 74 내지 76℃

<594> 단계 2



<595>

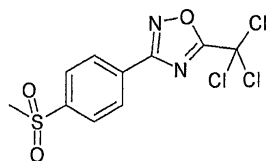
<596> 3-(3-플루오로페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸

<597> 실시예 95의 단계 2에 따라 3-플루오로-N-하이드록시-벤즈아미딘(실시예 98, 단계 1)으로부터 수득하였다.

<598> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 7.26(m, 1H), 7.51(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.93(m, 1H).

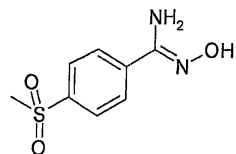
<599> **실시예 99**

<600> 반응식 F에 따른 실시예 95에 개요된 과정에 따라 제조하였다.



<601>

<602> 단계 1



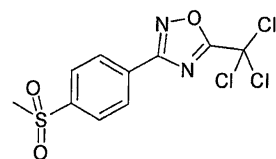
<603>

<604> N-하이드록시-4-메탄설폰닐-벤즈아미딘

<605> 실시예 95의 단계 1에 따라 4-메탄설폰닐-벤조니트릴 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드로부터 수득하였다.

<606> M.P.: 115 내지 118℃

<607> 단계 2



<608>

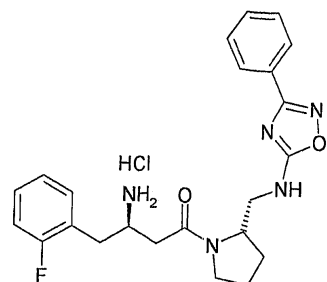
<609> 3-(4-메탄설폰닐-페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸

<610> 실시예 95의 단계 2에 따라 N-하이드록시-4-메탄설폰닐-벤즈아미딘(실시예 99, 단계 1)으로부터 수득하였다.

<611> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 3.13(s, 3H), 8.12 및 8.38(m, 4H).

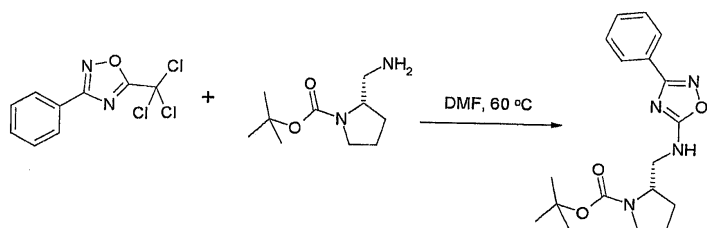
<612> **실시예 100**

<613> 하기 실시예를 반응식 G 및 H에 따라 제조하였다.



<614>

<615> 단계 1



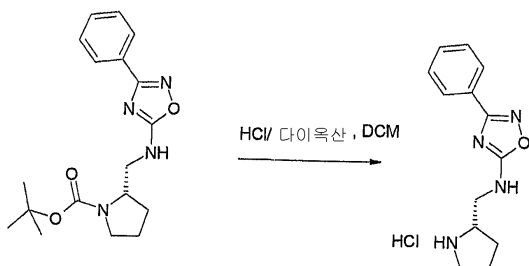
<616>

<617> (2S)-[3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<618> 3-페닐-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸(실시예 95) 164.40 mg(0.62 mmol) 및 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터 150.0 mg(0.75 mmol)을 건조 N,N-다이메틸포름아마이드 5mℓ중에서 60℃에서 12시간동안 교반하였다. 반응의 진행을 TLC(키에셀겔 메르크 5554 시트, 용리액: 헥산-에틸아세테이트 2:1)로 감독하였다. 혼합물을 감압하에 건조 증발시키고 잔사를 동일한 용매 시스템을 사용하는 분취용 박층-크로마토그래피에 의해 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<619> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.45(s, 9H), 1.62 내지 2.16(m, 4H), 3.28 내지 3.70(m, 4H), 4.17(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.41(m, 3H), 7.90(m, 2H).

<620> 단계 2

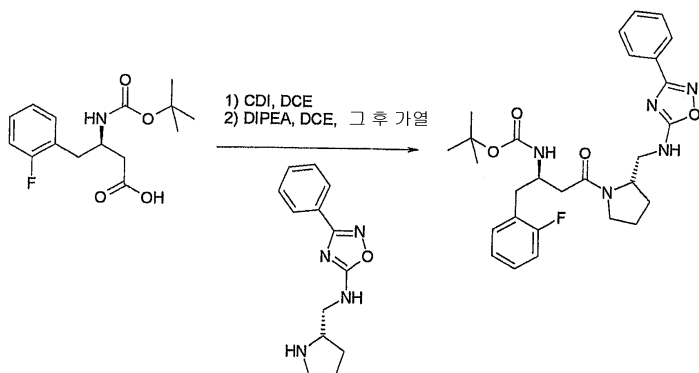


<621>

<622> (3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드

<623> 단계 1로부터의 생성물 (2S)-[3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터를 다이클로로메탄 4mℓ중에 용해시킨 후, 포화된 HCl/다이옥산 용액 8mℓ를 첨가하였다. 혼합물을 2시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에 증발시켜, 다음 단계에 추가의 정제 및 특성화 없이 직접적으로 사용하는 표제 화합물을 수득하였다.

<624> 단계 3



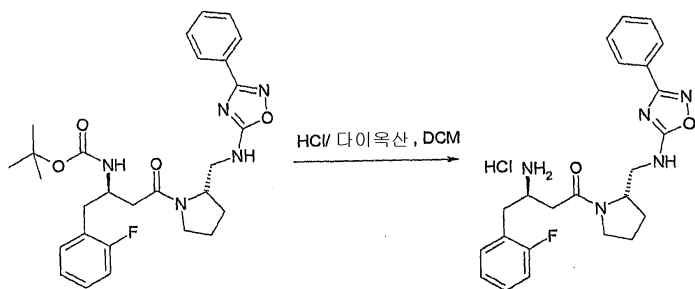
<625>

<626> (1R)-2-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3-((2S)-[3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸피롤리딘-1-일)-프로필)카복산 t-부틸 에스터

<627> 25mℓ들이 둥근 바닥 플라스크에서 건조 1,2-다이클로로에탄 5mℓ중의 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티릭 74.90 mg(0.38 mmol) 및 1,1'-카보닐다이이미다졸 64.76 mg(0.40 mmol, 1.05 당량)의 혼합물을

질소하에 2시간동안 교반하였다. 개별적으로, 3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드(실시예 100, 단계 2) 106.70 mg, (0.38 mmol) 및 N,N-다이아이소프로필에틸아민 107.90 mg(0.83 mmol, 145.0 μ l, 2.2당량)을 1,2-다이클로로에탄 4ml중에서 15분동안 교반하고 이 용액을 부티르산 및 상기 제조된 1,1'-카보닐다이이미다졸 반응 혼합물에 부었다. 교반을 실온에서 밤새 계속한 후, 혼합물을 5시간동안 비등하였다. 용액을 실온으로 냉각하고 5% 시트르산 용액, 포화된 탄산 수소 나트륨 용액, 물 및 염수로 연속적으로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 감압하에 제거하였다. 잔사를 실리카 겔(용리액: 5:1의 다이클로로에탄/에탄올) 상에서 분취용 박층 크로마토그래피로 처리하여 추가의 특성화 없이 다음 단계로 직접적으로 취하는 표제 화합물을 수득하였다.

단계 4



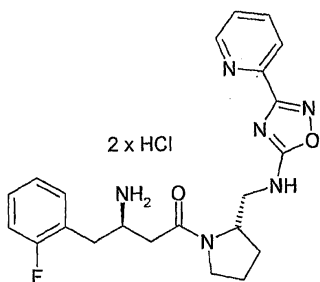
(3R)-아미노-4-(2-플루오로페닐)-1-((2S)-[3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-부탄-1-올 하이드로클로라이드

단계 3의 생성물인 (1R)-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3-((2S)-[3-페닐-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-프로필)카바산 t-부틸 에스터를 다이클로로메탄 4ml중에 용해시킨 후, 포화된 HCl/다이옥산 용액 10ml를 첨가하였다. 혼합물을 2시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 수득하였다. 잔사가 고체인 경우, 다이에틸 에테르 및 헥산중에 취하고 여과하였다. 또한, 잔사가 오일인 경우에는, 다이옥산 10ml중에 취하고 용매를 건조 증발시켰다. 이 과정을 2회 반복하여 표제 화합물을 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.82 내지 2.00(m, 4H), 2.66 내지 2.70(m, 1H), 2.84(bs, 1H), 3.21(bs, 1H), 3.33 내지 3.53(m, 5H), 4.01(bs, 1H), 4.39(bs, 1H), 6.92 내지 7.03(m, 2H), 7.13 내지 7.21(m, 1H), 7.32 내지 7.47(m, 3H), 7.58(bs, 1H), 7.88 내지 7.90(m, 2H), 7.94 내지 8.06(m, 1H), 8.66(m, 3H).

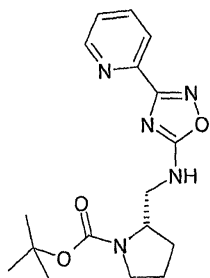
LC/MS(방법 VII) m/z 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

실시예 101



반응식 G 및 H에 따른 실시예 100의 단계 1 내지 4에 개요된 과정에 따라 제조하였다.

<637> 단계 1



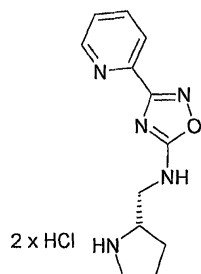
<638>

<639> (2S)-[(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<640> 2-(5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸-3-일)-피리딘(실시예 96) 및 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터로부터 수득하여, 실시예 100의 단계 1의 과정에 따라 합성하였다.

<641> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.45(s, 9H), 1.60 내지 2.20(m, 4H), 3.20 내지 3.45(m, 4H), 4.15(m, 1H), 7.38(m, 1H), 7.50(m, 1H), 7.79(dd, 1H), 8.08(dd, 1H), 8.78(dd, 1H).

<642> 단계 2

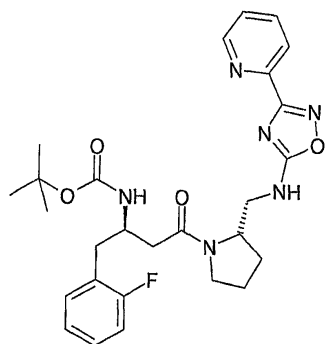


<643>

<644> (3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 다이하이드로클로라이드

<645> (2S)-[(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 101, 단계 1)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 2의 과정에 따라 합성하였다.

<646> 단계 3

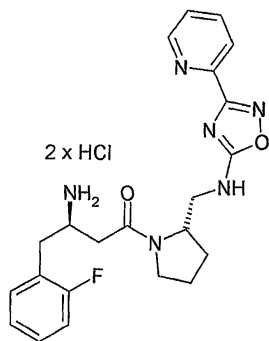


<647>

<648> (1R)-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3-[(2S)-[(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일]-프로필)-카바산 t-부틸 에스터

<649> (3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일)-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 다이하이드로클로라이드(실시예 101, 단계 2) 및 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로페닐)-부티르산으로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 3에 따라 합성하였다.

<650> 단계 4



<651>

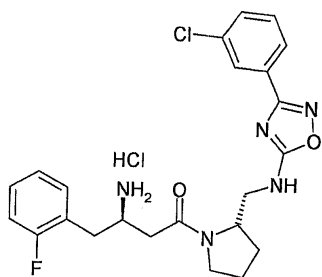
<652> (3R)-아미노-4-(2-플루오로페닐)-1-((2S)-[(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-부탄-1-온. 다이하이드로클로라이드

<653> (1R)-(2-플루오로벤질)-3-옥소-3-((2S)-[(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노)-메틸]-피롤리딘-1-일)-프로필)-카복산 t-부틸 에스터(실시예 101, 단계 3)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 4에 따라 합성하였다.

<654> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$) δ = 1.88 내지 1.99(m, 4H), 2.50 내지 2.58(m, 1H), 2.62 내지 2.68(m, 1H), 2.97 내지 3.03(m, 1H), 3.12 내지 3.17(m, 1H), 3.33 내지 3.40(m, 3H), 3.50 내지 3.54(m, 1H), 3.70 내지 3.74(m, 1H), 4.25 내지 4.27(m, 1H), 7.04 내지 7.16(m, 2H), 7.24 내지 7.35(m, 2H), 7.53 내지 7.58(m, 1H), 7.95 내지 8.06(m, 2H), 8.19 내지 8.24(bs, 3H), 8.43 내지 8.46(m, 1H), 8.70 내지 8.76(m, 1H).

<655> LC/MS(방법 VII) m/z 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

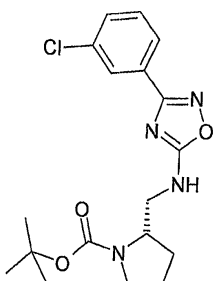
<656> 실시예 102



<657>

<658> 반응식 G 및 H에 따른 실시예 100의 단계 1 내지 4에 개요된 과정에 따라 제조하였다.

<659> 단계 1

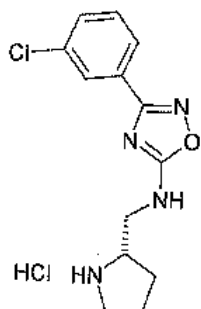


<660>

<661> (2S)-[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<662> 3-(3-클로로페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸(실시예 97) 및 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 1의 과정에 따라 합성하였다.

<663> 단계 2



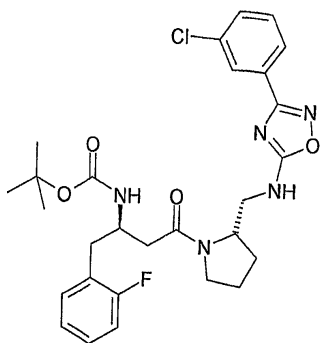
<664>

<665> [3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드

<666> (2S)-{[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 102, 단계 1)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 2의 과정에 따라 합성하였다.

<667> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + d_6\text{-DMSO}$) δ = 1.75 내지 2.20(m, 4H), 3.20 내지 3.30(m, 2H), 3.71(m, 2H), 3.81(m, 1H), 7.40 내지 7.50(m, 2H), 7.85(ddd, 1H), 7.88(dd, 1H), 8.57(m, 1H), 9.00 및 9.42(bm, 2H).

<668> 단계 3



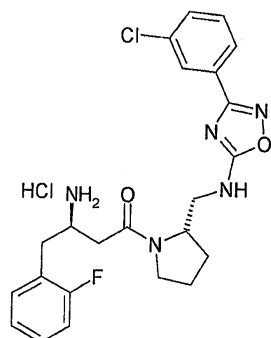
<669>

<670> [3-(2S)-{[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일]-(1R)-(2-플루오로벤질)-3-옥소-프로필]-카복산 t-부틸 에스터

<671> [3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드(실시예 102, 단계 2) 및 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산으로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 3에 따라 합성하였다.

<672> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.38(s, 9H), 1.80 내지 2.10(m, 4H), 2.50 및 2.90(m, 2 x 2H), 3.20 내지 3.70(m, 4H), 4.23(m, 1H), 4.38(m, 1H), 5.38(m, 1H), 7.00 내지 7.25(m, 4H), 7.32(bm,), 7.35(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.87(ddd, 1H), 7.97(dd, 1H).

<673> 단계 4



<674>

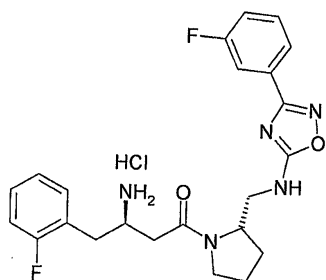
<675> (3R)-아미노-1-(2S)-{[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]메틸}-피롤리딘-1-일)-4-(2-플루오로페닐)-부탄-1-온 하이드로클로라이드

<676> [3-(2S)-{[3-(3-클로로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-(1R)-(2-플루오로벤질)-3-옥소-프로필]-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 102, 단계 3)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 4에 따라 합성하였다.

<677> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.82 내지 1.99(m, 4H), 2.67 내지 2.73(m, 1H), 2.83 내지 2.89(m, 1H), 3.21 내지 3.25(m, 1H), 3.39 내지 3.53(m, 5H), 3.99 내지 4.03(m, 1H), 4.40 내지 4.42(m, 1H), 6.93 내지 6.97(m, 1H), 7.00 내지 7.04(m, 1H), 7.14 내지 7.19(m, 1H), 7.21 내지 7.40(m, 3H), 7.59(bs, 1H), 7.76 내지 7.78(m, 1H), 7.87(s, 1H), 8.66(bs, 3H).

<678> LC/MS(방법 VII)m/z 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

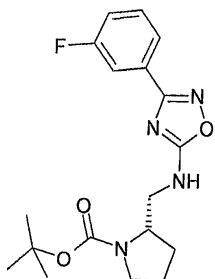
<679> 실시예 103



<680>

<681> 반응식 G 및 H에 따른 실시예 100의 단계 1 내지 4에 개요된 과정에 따라 제조하였다.

<682> 단계 1

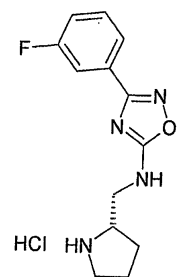


<683>

<684> (2S)-{[3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<685> 3-(3-플루오로페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸(실시예 98) 및 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 1의 과정에 따라 합성하였다.

<686> 단계 2



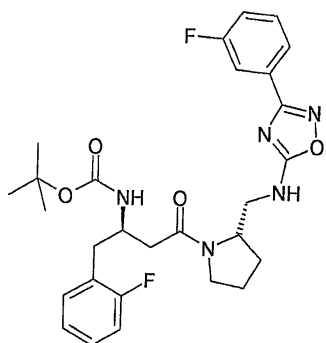
<687>

<688> [3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드

<689> (2S)-{[3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 103, 단계 1)에 따라 수득하고, 실시예 100의 단계 2의 과정에 따라 합성하였다.

<690> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{CDCl}_3 + \text{d}_6\text{-DMSO}$) δ = 1.75 내지 2.20(m, 4H), 3.10 내지 3.38(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.81(m, 1H), 7.25(m, 1H), 7.48(m, 1H), 7.66(ddd, 1H), 7.78(dd, 1H), 8.62(1H, m, NH), 8.90 및 9.42(bm, 2H).

<691> 단계 3

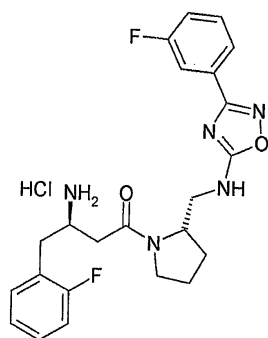


<692>

<693> [(1R)-(2-플루오로벤질)-3-((2S)-{[3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-카복산 t-부틸 에스터

<694> [3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드(실시예 103, 단계 2) 및 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로페닐)-부티르산으로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 3에 따라 합성하였다.

<695> 단계 4



<696>

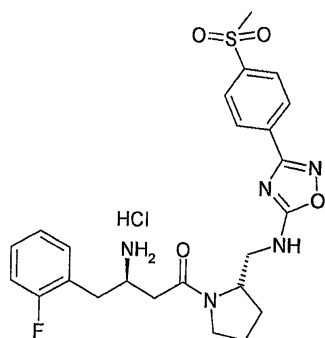
<697> (3R)-아미노-4-(2-플루오로페닐)-1-((2S)-{[3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-부탄-1-온 하이드로클로라이드

<698> [(1R)-(2-플루오로벤질)-3-((2S)-{[3-(3-플루오로페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-일)-3-옥소-프로필]-카복산 t-부틸 에스터(실시예 103, 단계 3)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 4에 따라 합성하였다.

<699> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.79 내지 2.06(m, 4H), 2.73 내지 2.83(m, 2H), 3.21 내지 3.27(m, 1H), 3.38 내지 3.54(m, 3H), 3.58 내지 3.72(m, 2H), 3.97 내지 4.05(m, 1H), 4.42 내지 4.49(m, 2H), 6.93 내지 6.97(m, 1H), 7.01 내지 7.04(m, 1H), 7.12 내지 7.17(m, 2H), 7.30 내지 7.41(m, 2H), 7.62 내지 7.65(m, 1H), 7.74 내지 7.76(d, 1H), 8.32(bs, 1H), 8.62(bs, 3H).

<700> LC/MS(방법 VII)m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

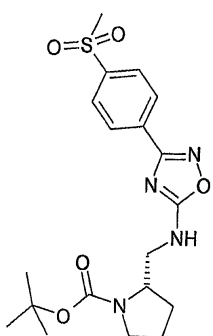
<701> 실시예 104



<702>

<703> 반응식 G 및 H에 따른 실시예 100의 단계 1 내지 4에 개요된 과정에 따라 제조하였다.

<704> 단계 1



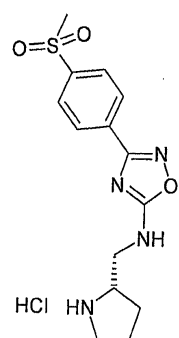
<705>

<706> (2S)-{[3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터

<707> 3-(4-메탄설폰닐-페닐)-5-트라이클로로메틸-[1,2,4]옥사다리아졸(실시예 99) 및 (2S)-아미노메틸-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 1의 과정에 따라 합성하였다.

<708> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.45(s, 9H), 1.60 내지 2.18(m, 4H), 3.05(s, 3H), 3.25 내지 3.70(m, 4H), 4.17(m, 1H), 7.46(m, 1H), 8.00(m, 2H), 8.20(m, 2H).

<709> 단계 2

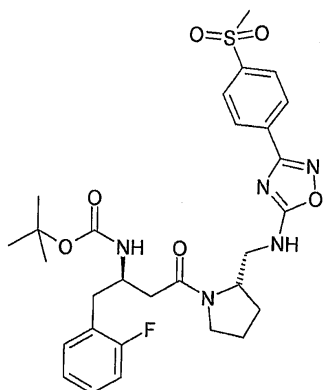


<710>

<711> [3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-임메틸아민 하이드로클로라이드

<712> (2S)-{[3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노]-메틸}-피롤리딘-1-카복실산 t-부틸 에스터(실시예 104, 단계 1)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 2의 과정에 따라 합성하였다.

<713> 단계 3

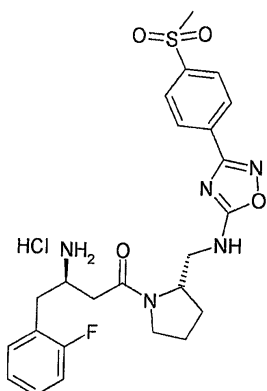


<714>

<715> [(1R)-(2-플루오로벤질)-3-((2S)-{3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일]-3-옥소-프로필]-카바산 t-부틸 에스터

<716> [3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일]-피롤리딘-(2S)-일메틸아민 하이드로클로라이드(실시예 104, 단계 2) 및 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-(2-플루오로-페닐)-부티르산으로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 3에 따라 합성하였다.

<717> 단계 4



<718>

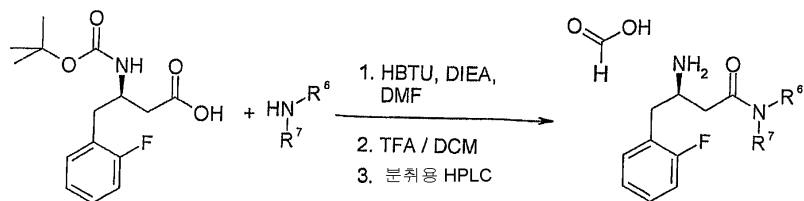
<719> (3R)-아미노-4-(2-플루오로페닐)-1-((2S)-{3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일)-부탄-1-온 하이드로클로라이드

<720> [(1R)-(2-플루오로벤질)-3-((2S)-{3-(4-메탄설폰닐페닐)-[1,2,4]옥사다리아졸-5-일아미노}-메틸)-피롤리딘-1-일]-3-옥소-프로필]-카바산 t-부틸 에스터(실시예 104, 단계 3)로부터 수득하고, 실시예 100의 단계 4에 따라 합성하였다.

<721> $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.80 내지 2.03(m, 4H), 2.75 내지 2.81(m, 2H), 3.07(s, 3H), 3.21 내지 3.27(m, 1H), 3.34 내지 3.55(m, 4H), 3.60 내지 3.68(m, 1H), 3.96 내지 4.06(m, 1H), 4.43 내지 4.50(m, 1H), 6.94 내지 6.98(m, 1H), 7.02 내지 7.05(m, 1H), 7.16 내지 7.21(m, 1H), 7.30 내지 7.34(m, 1H), 7.98(d, 2H), 8.14(d, 2H), 8.35(bs, 1H), 8.64(bs, 3H).

<722> LC/MS(방법 VII)m/z 502 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

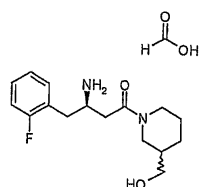
<723> 하기 화합물(실시예 105)을 하기 실험 과정에 따라 제조하였다.



<724>

<725> 96-마이크로티터플레이트(96-MTP)의 웰중에서 트라이에틸아민 1.5당량을 포함하는 (3R)-t-부톡시카보닐아미노-4-[2-플루오로-페닐]-부티르산의 N,N-다이메틸포름아마이드 0.6M 용액 200 μ l에, O-(벤조트라이아졸-1-일)-N,N-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)의 N,N-다이메틸포름아마이드 0.6M 용액 200 μ l를 첨가하였다. 15분 후, 실온에서, 상응하는 아민 및 N-메틸모폴린 11 μ l(0.15 mmol)의 N,N-다이메틸포름아마이드 0.5M 용액 200 μ l를 첨가하고, 반응 혼합물을 밤새 50℃에서 교반하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 다이클로로메탄(33% 부피/부피)중의 트라이플루오로아세트산 용액 500 μ l를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간동안 실온에서 교반하였다. 감압하의 용매의 제거 후, 메탄올 500 μ l를 첨가하고 조질의 물질을 분취용 HPLC(10분, 물(0.1% TFA)중의 아세토니트릴 5% 내지 95%의 선형 구배)를 사용하여 정제하여 표제 화합물을 수득하였다.

<726> 실시예 105



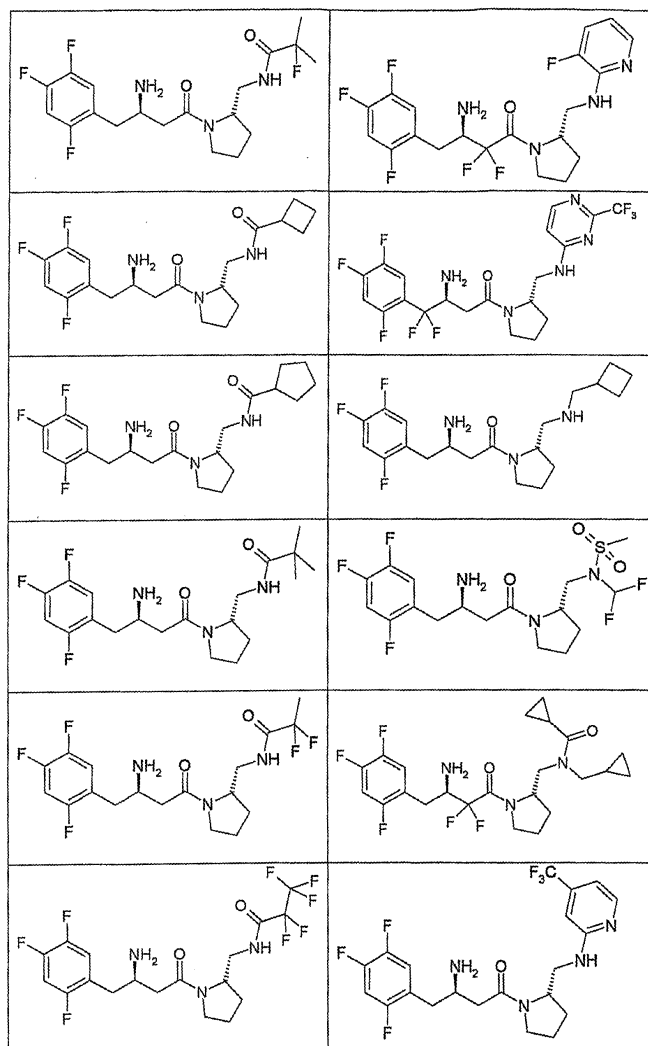
<727>

<728> 3-아미노-4-(2-플루오로-페닐)-1-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-부탄-1-온

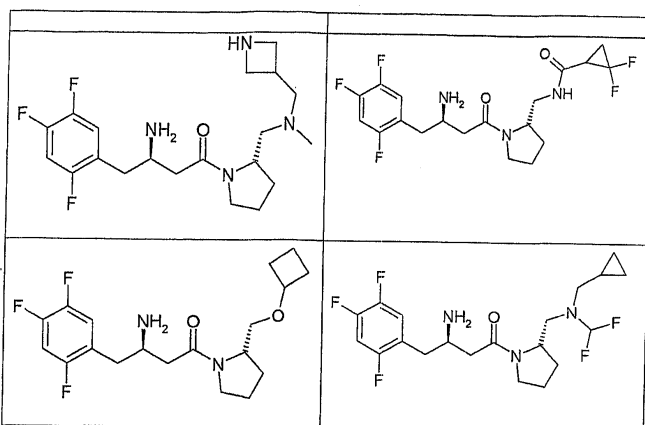
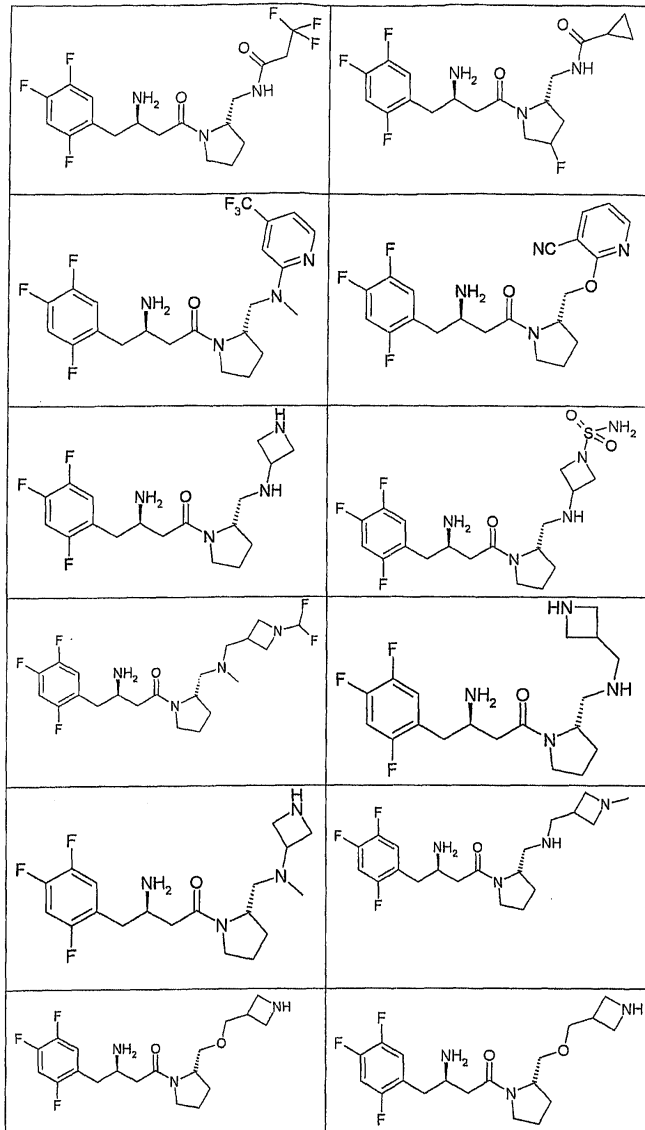
<729> LC/MS(VI)(1-30%, 8분) rt 5.28, m/z 295(M+H)⁺.

<730>

이 시리즈의 추가의 실시예를 하기 예시한다:



<731>



분석

DPP-IV 펩티다제 활성의 저해를 연속적인 형광측정 분석으로 감독하였다. 이 분석은 유리 AMC를 방출하는, DPP-IV에 의한 기질 Gly-Pro-AMC(바켄(Bachem))의 분열을 기초로 한다. 이 분석을 96-웰 마이크로티터플레이트에서 수행하였다. 100 μ l의 총 부피에서, 화합물을 10mM 헤페스(Hepes), 150 mM NaCl 및 0.005% 트윈(Tween) 20(pH 7.4)을 함유하는 완충제를 사용하는 50pM DPP-IV로 예비배양하였다. 반응물을 16 μ M 기질의 첨가로 시작하고, 유리화된 AMC의 형광을 여기 파장 370nm 및 방출 파장 450 nm를 사용하는 형광 판독기(BMG-플루오스타(Fluostar); BMG-테크놀로지스(Technologies))로 25 $^{\circ}$ C에서 10분동안 검출하였다. DMSO의 최종 농도는 1%였다.

화합물의 저해 잠재력을 측정하였다. DPP-IV 활성 분석을 인간 및 돼지 DPP-IV(하기 참조)로 수행하고, 두 효소 모두 필적할만한 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다.

<736> 트랜스멤브레인 앵커(Gly31-Pro766)가 결합된 가용성 인간 DPP-IV를 예비-프로-알파-메이팅 융합(Pre-Pro-alpha-mating fusion)으로서 재조합 효모-스트레인중에서 발현시켰다. 분비된 생성물(rhuDPP-IV-Gly31-Pro766)을 발효 배양액(90% 초과 순도)으로부터 정제하고 인하우스 스크리닝(inhouse screening)에 사용하였다.

<737> 하기 표에서, 상기 기술된 바와 같이 분석에서 측정된 DPP-IV 펩티다제 활성의 저해에 대한 IC₅₀ 값을 나열하였다. IC₅₀ 값을 3개의 군으로 나누었다: $a \leq 100\text{nM}$; $101\text{nM} \leq b \leq 1001\text{nM}$; 및 $1001\text{nM} \leq c \leq 2000\text{nM}$.

실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀	실시예	IC ₅₀
32	b	52	a	72	a	92	c
33	b	53	a	73	a	93	c
34	a	54	a	74	a	94	b
35	a	55	a	75	a	100	b
36	a	56	a	76	a	101	a
37	a	57	a	77	a	102	a
38	a	58	a	78	a	103	c
39	a	59	a	79	a	104	a
40	a	60	a	80	a	105	c
41	a	61	a	81	a		
42	a	62	a	82	a		
43	a	63	a	83	a		
44	b	64	a	84	a		
45	a	65	a	85	a		
46	a	66	a	86	a		
47	b	67	b	87	b		
48	a	68	a	88	b		
49	b	69	b	89	b		
50	a	70	a	90	b		
51	a	71	a	91	b		

<738>