



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2025년07월08일
(11) 등록번호 10-2830577
(24) 등록일자 2025년07월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/437 (2006.01)
A61K 31/444 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2023.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/437 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2021-7004504
- (22) 출원일자(국제) 2019년09월12일
심사청구일자 2022년06월14일
- (85) 번역문제출일자 2021년02월16일
- (65) 공개번호 10-2021-0057014
- (43) 공개일자 2021년05월20일
- (86) 국제출원번호 PCT/JP2019/035792
- (87) 국제공개번호 WO 2020/054788
국제공개일자 2020년03월19일
- (30) 우선권주장
JP-P-2018-171839 2018년09월13일 일본(JP)
- (56) 선행기술조사문헌
US20110152304 A1
WO2009029609 A1
WO2003037890 A1

- (73) 특허권자
깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤
일본 나가노켄 마츠모토시 요시노 19반 48고
- (72) 발명자
모리야마 아키히로
일본 나가노 3998304 아즈미노시 호타카카시와바
라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤 주
오겐큐쇼 내
- 타키가와 야스시
일본 나가노 3998304 아즈미노시 호타카카시와바
라 4365-1 깃세이 야쿠힌 교교 가부시킴가이샤 주
오겐큐쇼 내
- (74) 대리인
특허법인와이에스장

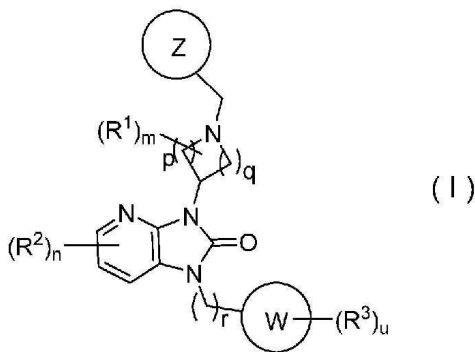
전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 변진석

(54) 발명의 명칭 이미다조피리딘은 화합물

(57) 요약

본 발명은 프롤릴 수산화 효소(PHDs)의 저해 작용을 가지며, 궤양성 대장염 등의 염증성 장 질환의 치료제로서 유용한 신규 화합물을 제공하는 것을 과제로 한다. 본 발명은 하기 식 (I)로 표시되는 이미다조피리딘은 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



본 발명의 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 프롤릴 수산화 효소의 저해 작용을 가지며, 궤양성 대장염 등의 염증성 장 질환의 치료제로서 유용하다. 하나의 실시 태양으로서, 본 발명은 염증성 장 질환의 치료 방법에 관한 것이다

(52) CPC특허분류

A61K 31/444 (2013.01)

A61P 1/00 (2018.01)

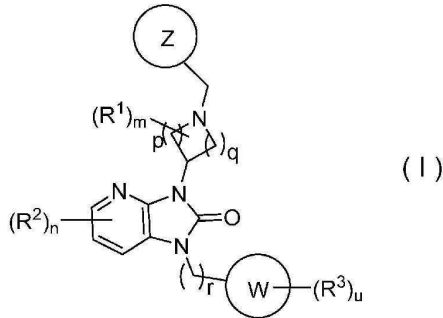
A61P 29/00 (2023.02)

명세서

청구범위

청구항 1

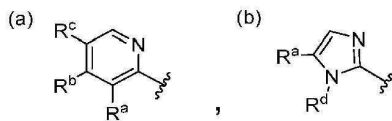
식 (I)로 표시되는 화합물:



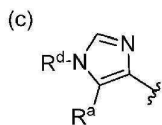
[식 중,

환 W는 C₆₋₁₀아릴, 5 혹은 6원환 헤테로아릴, 9 혹은 10원환 헤테로아릴, C₃₋₈시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

환 Z는 이하의 (a)~(c)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:



및



(식 중,

R^a, R^b 및 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 시아노, 히드록시, 또는 카르복시이고;

R^d는 수소 원자, 또는 C₁₋₆알킬임);

R¹은 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 시아노, 히드록시, 또는 카르복시이고(m이 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R¹은 서로 상이해도 됨);

R²는 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, -CO₂R⁴, 또는 -CONR⁵R^{5'}이고(n이 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R²는 서로 상이해도 됨);

R⁴는 수소 원자, 또는 C₁₋₆알킬이고;

R⁵ 및 R^{5'}은, 각각 독립하여, 수소 원자, C₁₋₆알킬, 카르복시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

R^3 은 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, 히드록시, 시아노, 니트로, $-NR^6R^{6'}$, $-CO_2R^7$, $-CONR^8R^{8'}$, 또는 이하의 기 A이고(u가 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R^3 은 서로 상이해도 됨);

R^6 및 $R^{6'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^7 은 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^8 및 $R^{8'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 카르복시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

기 A는, 이하의 (a)~(h)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:

- (a) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴,
- (b) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴,
- (c) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬,
- (d) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시,
- (e) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬,
- (f) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴옥시,
- (g) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 및
- (h) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 3~8원환 헤테로시클로알킬;

치환기군 B는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노, $-NR^9R^{9'}$, $-NR^9SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, 및 $-CONR^{11}R^{11'}$ 으로 이루어지는 군이고;

R^9 및 $R^{9'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{10} 은 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;

R^{11} 및 $R^{11'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 카르복시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

m, n 및 u는, 각각 독립하여, 0 내지 3의 정수이고;

p 및 q는, 각각 독립하여, 1 또는 2이고;

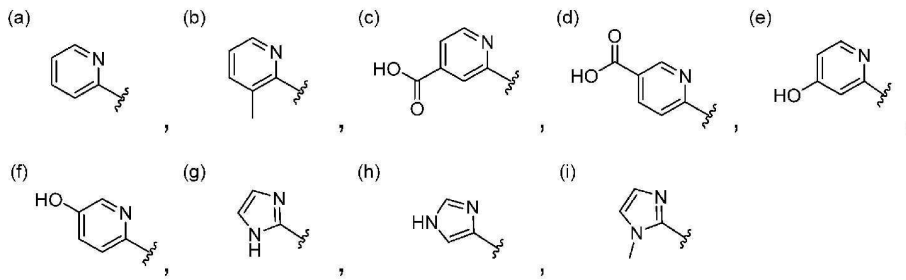
r은 0 내지 6의 정수임]

또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

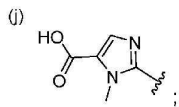
청구항 2

제1항에 있어서,

환 Z가 이하의 (a)~(j)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기인 화합물:



및



또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제2항에 있어서,

환 W가 페닐, 또는 5 혹은 6원환 헤테로아릴인 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서,

r이 0인 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

p가 2이며, 또한 q가 1인 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제5항에 있어서,

R¹이 할로젠 원자인 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

R²가 C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 또는 -CONR⁵R^{5'}이고;

R⁵ 및 R^{5'}은, 각각 독립하여, 수소 원자, 카르복시C₁₋₆알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬인 화합물;

또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제7항에 있어서,

R³이 할로젠 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알킬술폰파닐,

C₁₋₆알킬술폰닐, 히드록시, 시아노, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'}, 또는 기 A이고;

R⁷은 수소 원자, 또는 C₁₋₆알킬이고, u는 0 내지 3의 정수이고;

R⁸ 및 R^{8'}이, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 카르복시C₁₋₆알킬이고;

기 A가 비치환 혹은 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐, 또는 비치환 5 혹은 6원환 헤테로아릴이고;

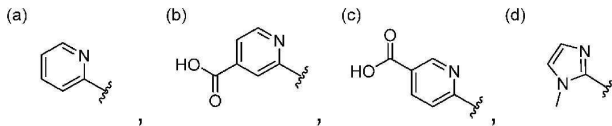
치환기군 B는 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 또는 카르복시인 화합물;

또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

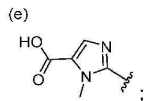
청구항 9

제8항에 있어서,

환 Z가 이하의 (a)~(e)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기인 화합물:



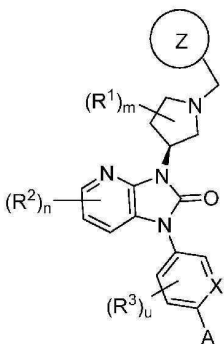
및



또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 이하의 식으로 표시되는 화합물:



[식 중,

X는 CR^{3'}, 또는 N이고;

u는 0 내지 2의 정수이고;

R¹은 할로겐 원자이고;

R^2 는 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 카르복시, 또는 $-CONR^5R^{5'}$ 이고;

R^3 은 C_{1-6} 알킬, 또는 히드록시이고;

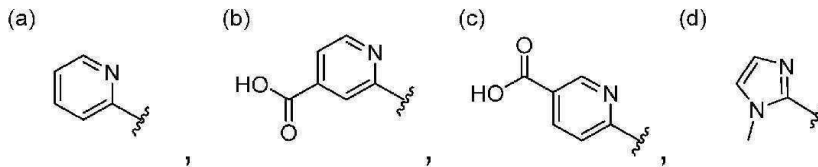
$R^{3'}$ 은 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 또는 히드록시이고;

R^5 및 $R^{5'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 카르복시 C_{1-6} 알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

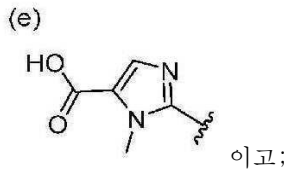
기 A는 비치환 혹은 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐, 또는 비치환 5 혹은 6원환 헤테로아릴이고;

치환기군 B는 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노, 또는 카르복시이고;

환 Z는 이하의 (a)~(e)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:



및



m 및 n은 각각 독립하여, 0 내지 3의 정수이다.]

또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항에 있어서,

u가 1 내지 3의 정수이고;

1개의 R^3 이 기 A이고;

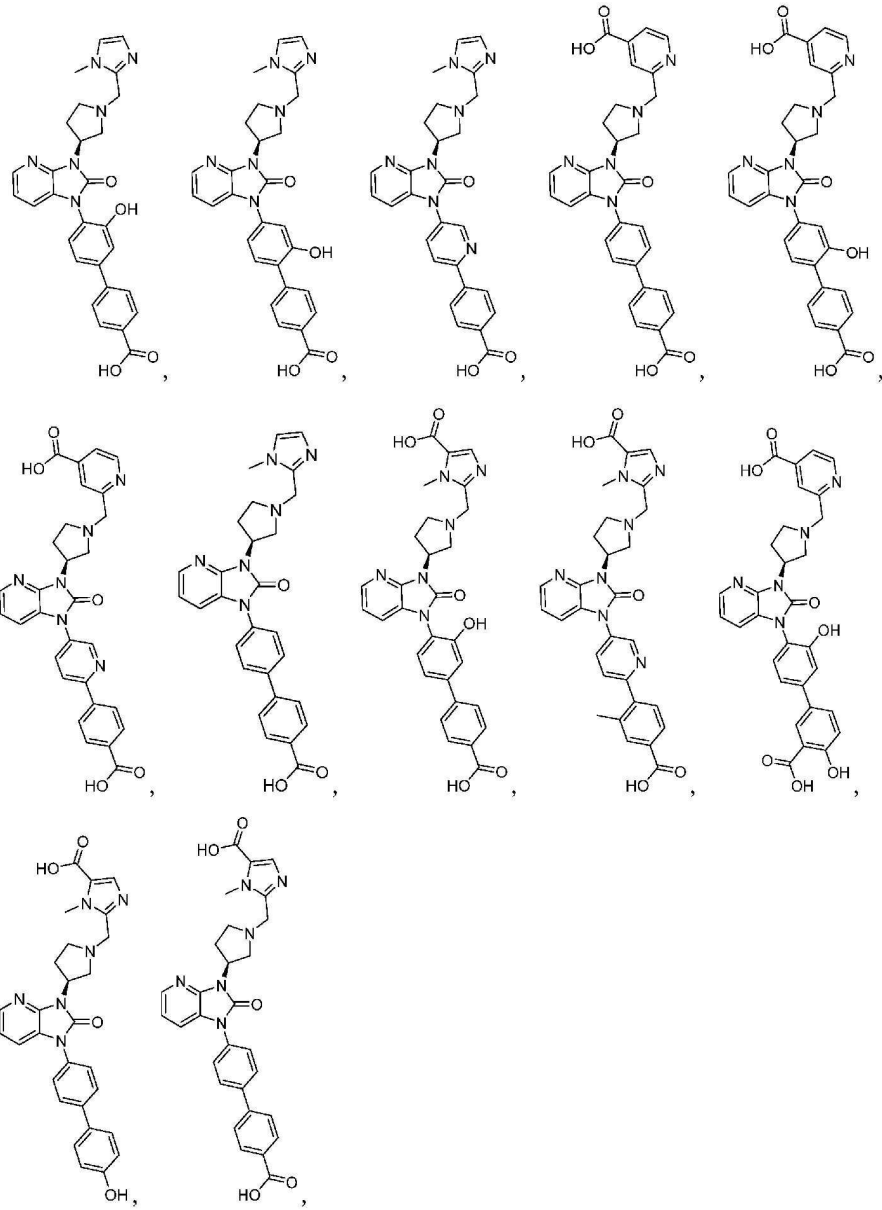
u가 2 이상인 경우, 그 이외의 R^3 이, 각각 독립하여, 할로겐 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, C_{1-6} 알킬술폰닐, 히드록시, 시아노, 니트로, $-NR^6R^{6'}$, $-CO_2R^7$, 또는 $-CONR^8R^{8'}$ 이고;

기 A, R^6 , $R^{6'}$, R^7 , R^8 , 및 $R^{8'}$ 이 제1항과 같은 의미인 화합물;

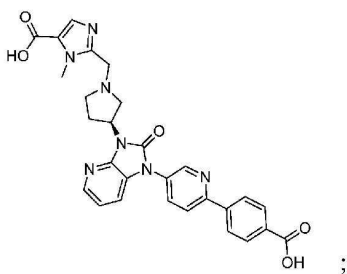
또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 12

이하의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:



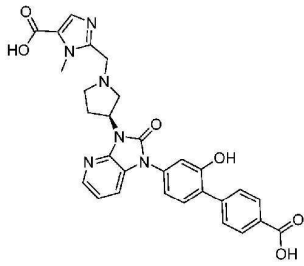
및



또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 13

이하의 식으로 표시되는 화합물:



또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 의약품 첨가물을 포함하는 염증성 장 질환의 치료용 의약 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 염증성 장 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인 의약 조성물.

청구항 16

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 의약품으로서 유용한 이미다조피리딘 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세하게 말하면, 본 발명은 프롤릴 수산화 효소의 저해 작용을 가지며, 궤양성 대장염 등의 염증성 장 질환의 치료제로서 유용한 이미다조피리딘 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 염증성 장 질환(IBD)은 면역의 과잉 응답에 의해 장관 점막에 염증 및 궤양이 생기는 만성 질환이다. IBD에는, 예를 들면, 궤양성 대장염 및 크론병이 포함된다.

[0003] 궤양성 대장염은 원인 불명의 미만성 비특이성 염증이 생기는 대장의 질환이다. 대장의 점막이 침범되어, 점막에 미란 또는 궤양을 형성하는 경우가 있다. 궤양성 대장염은 혈변, 미란, 궤양 등이 인정되는 「활동기」와, 활동기의 소견이 소실되는 「관해기」로 나눌 수 있다. 그 경과 중에 재연과 관해를 반복하는 경우가 많기 때문에, 장기간의 치료를 필요로 한다.

[0004] 궤양성 대장염의 치료에는, 우선 5-아미노살리실산제(5-ASA)가 표준약으로서 사용된다. 그러나, 5-ASA의 유효성은 50~65% 정도이며, 5-ASA의 투여에 의해 관해가 인정되는 환자는 30~45% 정도이다. 5-ASA의 효과가 인정되지 않을 경우, 스테로이드제가 사용된다. 이들 약제에 더하여 면역억제제, 항TNF α 항체 등이 궤양성 대장염의 치료에 사용되는 경우가 있다. 그러나, 어느 약제에도 부작용, 신중한 투여가 요구되는 등의 과제가 있어, 새로운 작용 메커니즘을 가지는 궤양성 대장염의 치료제가 요구되고 있다.

[0005] IBD의 병태에 있어서, 저산소 유도 인자 1 α (HIF-1 α)가 소화관 상피의 배리어 기능에 관련된 유전자의 발현을 유도하는 것이 알려져 있다. HIF-1 α 는 저산소 유도 인자 α (HIF- α)의 서브 타입의 하나이다. HIF- α 는 저산소의 환경하(Hypoxia)에서 안정화되어, 저산소에 응답한 다양한 유전자의 전사를 활성화한다. 한편, 산소가 풍부하게 존재하는 환경하(Normoxia)에서는, HIF- α 의 프롤린 잔기가 프롤릴 수산화 효소(PHDs)에 의해 수산화되어, 그 HIF- α 는 프로테아솜 분해를 받는다.

[0006] PHDs는 PHD1, PHD2 및 PHD3의 3개의 서브 타입이 알려져 있다. PHD2 저해제로서 AKB-4924가 알려져 있고, AKB-4924는 대장 조직에 있어서 HIF-1 α 를 안정화하는 것이 보고되었다(비특허문헌 1). 또한, AKB-4924는 트리

니트로벤젠술폰산(TNBS) 유발 대장염 모델에 있어서, 개선 효과가 인정되고 있다.

[0007] 한편, PHDs 저해제, 예를 들면, Roxadustat 및 Daprodustat는 조혈 작용을 가져, 빈혈 치료제로서도 개발되었다 (비특허문헌 2). 그 때문에 PHDs 저해제를 IBD의 치료제로서 사용하는 경우, 조혈 작용 등의 전신 작용과의 분리가 중요하게 된다.

[0008] PHDs 저해제로서, 예를 들면, 스피로 화합물이 특허문헌 1 및 5, 그리고 비특허문헌 3 및 4에 기재되어 있다. 또, 이미다조피리디논을 포함하는 화합물이 특허문헌 2 내지 4에 기재 또는 예시되어 있다. 그러나, 상기 문헌에는, 본원발명의 이미다조피리디논 화합물은 기재도 시사도 되어 있지 않다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0009] (특허문헌 0001) 미국 특허출원 공개 제2011/0152304호 명세서
 (특허문헌 0002) 국제공개 제2009/029609호
 (특허문헌 0003) 국제공개 제2003/037890호
 (특허문헌 0004) 국제공개 제2017/066014호
 (특허문헌 0005) 미국 특허출원 공개 제2010/0137297호 명세서

비특허문헌

- [0010] (비특허문헌 0001) Ellen Marks 등, 「Inflamm. Bowel. Dis.」, 2015년, 제21권, 제2호, p.267-275
 (비특허문헌 0002) Mun Chiang Chan 등, 「Molecular Aspects of Medicine」, 2016년, 제47-48권, p.54-75
 (비특허문헌 0003) Guanghui Deng 등, 「Bioorganic & Medicinal Chemistry」, 2013년, 제21권, p.6349-6358
 (비특허문헌 0004) Petr Vachal 등, 「Journal of Medicinal Chemistry」, 2012년, 제55권, p.2945-2959

발명의 내용

해결하려는 과제

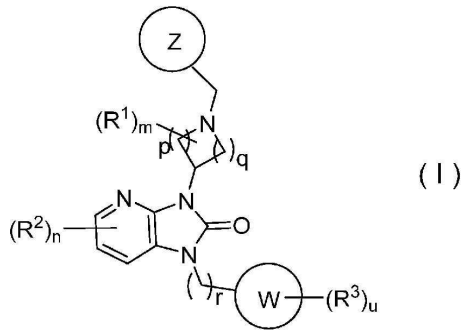
[0011] 본 발명은 PHD2 저해 작용을 가지며, 염증성 장 질환의 치료에 유용한 신규화합물을 제공하는 것을 과제로 한다.

과제의 해결 수단

[0012] 본 발명은 하기 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

[0013] 즉, 본 발명은 이하의 [1]~[16] 등에 관한 것이다.

[0014] [1] 식 (I)로 표시되는 화합물:

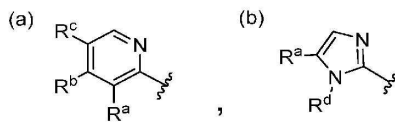


[0015]

[0016] [식 중,

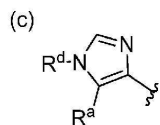
[0017] 환 W는 C₆₋₁₀아릴, 5 또는 6원환 헤테로아릴, 9 또는 10원환 헤테로아릴, C₃₋₈시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

[0018] 환 Z는 이하의 (a)~(c)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:



[0019]

[0020] 및



[0021]

[0022] (식 중,

[0023] R^a, R^b 및 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆알킬, 시아노, 히드록시, 또는 카르복시이고;

[0024] R^d는 수소 원자, 또는 C₁₋₆알킬임);

[0025] R¹은 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆알킬, 시아노, 히드록시, 또는 카르복시이고(m이 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R¹은 서로 상이해도 됨);

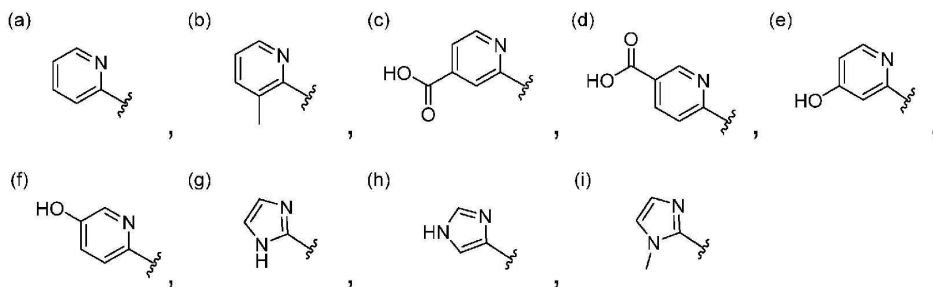
[0026] R²는 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 히드록시, -CO₂R⁴, 또는 -CONR⁵R^{5'}이고(n이 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R²는 서로 상이해도 됨);

[0027] R⁴는 수소 원자, 또는 C₁₋₆알킬이고;

[0028] R⁵ 및 R^{5'}은, 각각 독립하여, 수소 원자, C₁₋₆알킬, 카르복시C₁₋₆알킬, 히드록시C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₃₋₈시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;

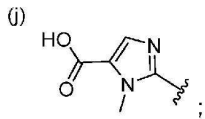
[0029] R³은 수소 원자, 할로젠 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₂₋₆알키닐, C₁₋₆알킬술폰닐, C₁₋₆알킬술폰닐, C₁₋₆알킬술폰닐, 히드록시, 시아노, 니트로, -NR⁶R^{6'}, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'}, 또는 이하의 기 A이고(u가 2 또는 3인 경우, 2 이상의 R³은 서로 상이해도 됨);

- [0030] R^6 및 $R^{6'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0031] R^7 은 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0032] R^8 및 $R^{8'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 카르복시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;
- [0033] 기 A는 이하의 (a)~(h)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:
- [0034] (a) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴,
- [0035] (b) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴,
- [0036] (c) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴 C_{1-6} 알킬,
- [0037] (d) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{6-10} 아릴옥시,
- [0038] (e) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴 C_{1-6} 알킬,
- [0039] (f) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 5 또는 6원환 헤테로아릴옥시,
- [0040] (g) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 C_{3-8} 시클로알킬, 및
- [0041] (h) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 3~8원환 헤테로시클로알킬;
- [0042] 치환기군 B는 할로젠 원자, C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 할로 C_{1-6} 알콕시, 히드록시, 시아노, $-NR^{9'}R^{9'}$, $-NR^{9'}SO_2R^{10}$, $-CO_2R^{10}$, 및 $-CONR^{11'}R^{11'}$ 으로 이루어지는 군이고;
- [0043] R^9 및 $R^{9'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0044] R^{10} 은 수소 원자, 또는 C_{1-6} 알킬이고;
- [0045] R^{11} 및 $R^{11'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, C_{1-6} 알킬, 카르복시 C_{1-6} 알킬, 히드록시 C_{1-6} 알킬, 할로 C_{1-6} 알킬, C_{3-8} 시클로알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬이고;
- [0046] m, n 및 u는, 각각 독립하여, 1 내지 3의 정수이고;
- [0047] p 및 q는, 각각 독립하여, 1 또는 2이고;
- [0048] r은 0 내지 6의 정수임]
- [0049] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.
- [0050] [2] 환 Z가 이하의 (a)~(j)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기인 상기 [1]에 기재된 화합물:



[0051]

[0052] 및



[0053]

[0054] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0055] [3] 환 W가 페닐, 또는 5 혹은 6원환 헤테로아릴인 상기 [1] 또는 [2]에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0056] [4] r이 0인 상기 [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0057] [5] p가 2이며, 또한 q가 1인 상기 [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0058] [6] R¹이 수소 원자, 또는 할로겐 원자인 상기 [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0059] [7] 상기 [1] 내지 [6] 중 어느 하나에 기재된 화합물로서:

[0060] R²가 수소 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 카르복시, 또는 -CONR⁵R^{5'}이고;

[0061] R⁵ 및 R^{5'}은, 각각 독립하여, 수소 원자, 카르복시C₁₋₆알킬, 또는 3~8원환 헤테로시클로알킬인 화합물;

[0062] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0063] [8] 상기 [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 기재된 화합물로서:

[0064] R³이 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알킬술팜닐, C₁₋₆알킬술폜닐, 히드록시, 시아노, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'}, 또는 기 A이고;

[0065] R⁷ 및 u가 상기 [1]과 같은 의미이고;

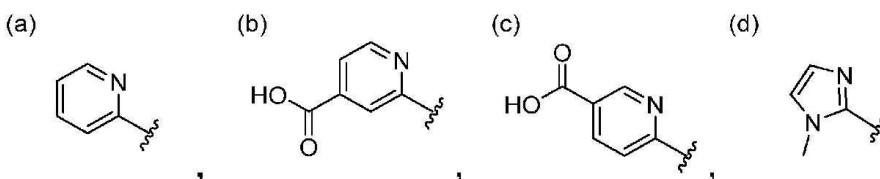
[0066] R⁸ 및 R^{8'}이, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 카르복시C₁₋₆알킬이고;

[0067] 기 A가 비치환 혹은 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 3개의 기로 치환된 페닐, 또는 비치환 5 혹은 6원환 헤테로아릴이고;

[0068] 치환기군 B는 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, 히드록시, 시아노, 또는 카르복시인 화합물;

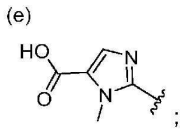
[0069] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0070] [9] 환 Z가 이하의 (a)~(e)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기인 상기 [3] 내지 [8] 중 어느 하나에 기재된 화합물:



[0071]

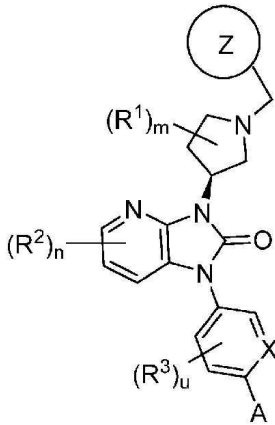
[0072] 및



[0073]

[0074] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0075] [10] 이하의 식으로 표시되는 화합물:



[0076]

[0077] [식 중,

[0078] X는 CR³, 또는 N이고;

[0079] u는 1 또는 2이고;

[0080] R¹은 상기 [6]과 같은 의미이고;

[0081] R²는 상기 [7]과 같은 의미이고;

[0082] R³은 수소 원자, C₁₋₆알킬, 또는 히드록시이고;

[0083] 기 A는 상기 [8]과 같은 의미이고;

[0084] 환 Z는 상기 [9]과 같은 의미이고;

[0085] m 및 n은 상기 [1]과 같은 의미임]

[0086] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0087] [11] 상기 [1]에 기재된 화합물로서:

[0088] u가 2 또는 3이고;

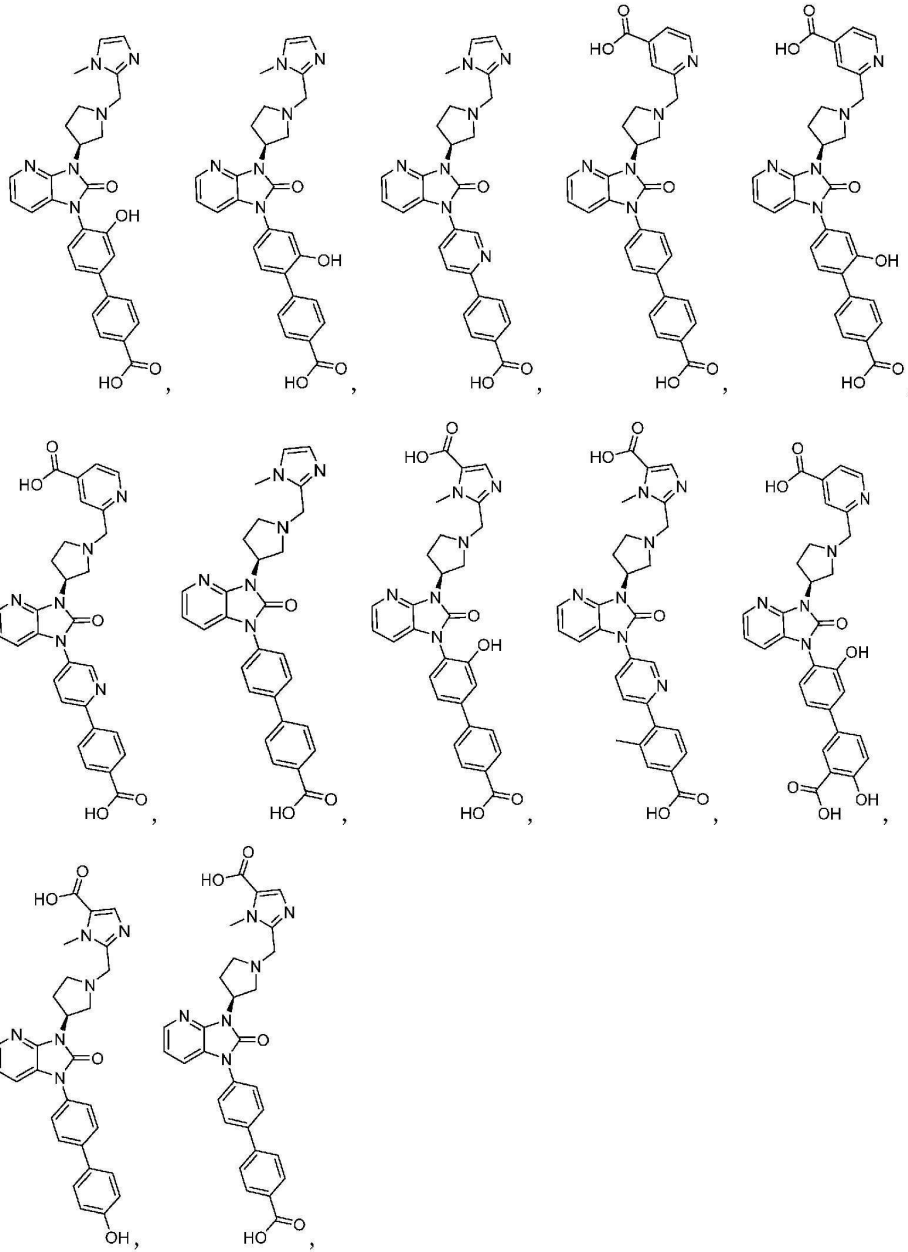
[0089] 1개의 R³이 기 A이고;

[0090] 그 이외의 R³이, 각각 독립하여, 수소 원자, 할로겐 원자, C₁₋₆알킬, 할로C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 할로C₁₋₆알콕시, C₂₋₆알케닐, C₁₋₆알킬술폰과닐, C₁₋₆알킬술폰포닐, 히드록시, 시아노, 니트로, -NR⁶R^{6'}, -CO₂R⁷, 또는 -CONR⁸R^{8'}이고;

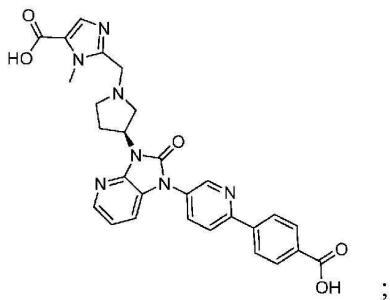
[0091] 기 A, R⁶, R^{6'}, R⁷, R⁸, 및 R^{8'}이 상기 [1]과 같은 의미인 화합물;

[0092] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0093] [12] 상기 [1]에 기재된 화합물로서, 이하의 화합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물:

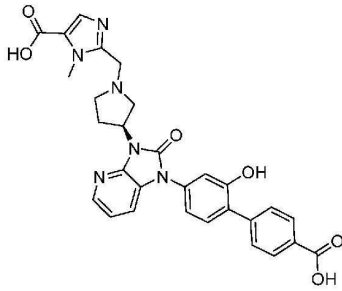


[0094] 및
[0095]



[0096] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.
[0097]

[0098] [13] 상기 [1]에 기재된 화합물로서, 이하의 식으로 표시되는 화합물:



[0099]

[0100] 또는 그 약리학적으로 허용되는 염.

[0101] [14] 상기 [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 의약품 첨가물을 포함하는 의약 조성물.

[0102] [15] 염증성 장 질환의 치료용 의약 조성물인, 상기 [14]에 기재된 의약 조성물.

[0103] [16] 상기 [15]에 기재된 의약 조성물로서, 염증성 장 질환이 궤양성 대장염 또는 크론병인 의약 조성물.

[0104] 하나의 실시 태양으로서 본 발명은 상기 [14]에 기재된 의약 조성물을 환자에게 필요량을 투여하는 것을 포함하는, 염증성 장 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

[0105] 하나의 실시 태양으로서 본 발명은 염증성 장 질환의 치료용 의약 조성물을 제조하기 위한, 상기 [1]~[13] 중 어느 하나에 기재된 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 사용에 관한 것이다.

발명의 효과

[0106] 본 발명의 화합물은 우수한 PHD2 저해 작용을 가진다. 따라서, 본 발명의 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 염증성 장 질환의 치료제로서 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0107] (발명을 실시하기 위한 형태)

[0108] 이하, 본 발명의 실시형태에 대해 보다 상세하게 설명한다.

[0109] 본 발명에 있어서, 각 용어는 달리 정의하지 않는 한, 이하의 의미를 가진다.

[0110] 「할로겐 원자」란 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 또는 요오드 원자를 의미한다. R¹, R² 및 R³으로서는 불소 원자가 바람직하다.

[0111] 「C₁₋₆알킬」이란 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알킬기를 의미한다. 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.

[0112] 「C₂₋₆알케닐」이란 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알케닐기를 의미한다. 예를 들면, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐 등을 들 수 있다.

[0113] 「C₂₋₆알키닐」이란 탄소수 2~6의 직쇄상 또는 분기상의 알키닐기를 의미한다. 예를 들면, 에티닐, 2-프로피닐 등을 들 수 있다.

[0114] 「C₁₋₆알콕시」란 탄소수 1~6의 직쇄상 또는 분기상의 알콕시기를 의미한다. 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시 등을 들 수 있다.

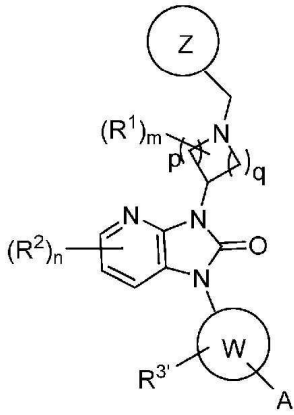
[0115] 「카르복시C₁₋₆알킬」이란 1개의 카르복시로 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다. 예를 들면, 카르복시메틸 등을 들 수 있다.

[0116] 「히드록시C₁₋₆알킬」이란 1개의 수산기로 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다. 예를 들면, 히드록시메틸, 1-히드록시에틸, 1-히드록시-1,1-디메틸메틸, 2-히드록시에틸, 2-히드록시-2-메틸프로필, 3-히드록시프로필 등을 들 수

있다.

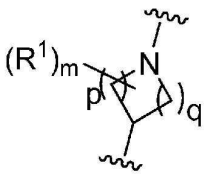
- [0117] 「할로C₁₋₆알킬」이란 1~3개의 동종 또는 이종의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다. 예를 들면, 모노플루오로메틸, 2-플루오로에틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 3,3,3-트리플루오로프로필, 4,4,4-트리플루오로부틸 등을 들 수 있다.
- [0118] 「할로C₁₋₆알콕시」란 1~3개의 동종 또는 이종의 할로겐 원자로 치환된 C₁₋₆알콕시를 의미한다. 예를 들면, 모노플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시 등을 들 수 있다.
- [0119] 「C₁₋₆알킬술폰닐」이란 (C₁₋₆알킬)-S-로 표시되는 기를 의미한다.
- [0120] 「C₁₋₆알킬술폰닐」이란 (C₁₋₆알킬)-S(=O)-로 표시되는 기를 의미한다.
- [0121] 「C₁₋₆알킬술폰닐」이란 (C₁₋₆알킬)-SO₂-로 표시되는 기를 의미한다. 예를 들면, 메틸술폰닐, 에틸술폰닐 등을 들 수 있다.
- [0122] 「C₆₋₁₀아릴」이란 페닐, 또는 나프틸을 의미한다. 기 A로서는 페닐이 바람직하다.
- [0123] 「5 또는 6원환 헤테로아릴」이란 산소 원자, 질소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 1~4개의 헤테로 원자를 환 내에 포함하는 5 또는 6원환의 방향족 헤테로환기를 의미한다. 예를 들면, 푸릴, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 이소티아졸릴, 이소옥사졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐 등을 들 수 있다. 환 W로서는 티에닐, 피리딜 등이 바람직하고, 피리딜이 보다 바람직하다. 기 A로서는 피리딜 등이 바람직하다.
- [0124] 「9 또는 10원환 헤테로아릴」이란 산소 원자, 질소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 1~4개의 헤테로 원자를 환 내에 포함하는 2환식의 방향족 헤테로환기를 의미한다. 예를 들면, 인돌릴, 이소인돌릴, 벤조푸릴, 벤조티오페닐, 벤조이미다졸릴, 프릴, 벤조트리아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹살릴, 신놀릴, 프테리디닐, 크로메닐, 이소크로메닐 등을 들 수 있다. 환 W로서는 퀴놀릴 등이 바람직하다.
- [0125] 「C₃₋₈시클로알킬」이란 3~8원환의 포화 탄화수소기를 의미한다. 예를 들면, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 등을 들 수 있다.
- [0126] 「3~8원환 헤테로시클로알킬」이란 산소 원자, 질소 원자 및 유황 원자로부터 선택되는 1 혹은 2개의 헤테로 원자를 환 내에 포함하는 3~8원환의 헤테로시클로알킬기를 의미한다. 예를 들면, 아지리디노, 아제티디노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 1-피롤리디닐, 피페리디노, 4-피페리디닐, 1-피페라지닐, 1-피롤릴, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐 등을 들 수 있다. R⁵ 및 R^{5'}로서는 테트라히드로피라닐 등이 바람직하다.
- [0127] 「C₆₋₁₀아릴C₁₋₆알킬」이란 1개의 C₆₋₁₀아릴로 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다. 예를 들면, 벤질을 들 수 있다.
- [0128] 「C₆₋₁₀아릴옥시」란 (C₆₋₁₀아릴)-O-로 표시되는 기를 의미한다. 예를 들면, 페녹시를 들 수 있다.
- [0129] 「5 또는 6원환 헤테로아릴C₁₋₆알킬」이란 1개의 5 또는 6원환 헤테로아릴로 치환된 C₁₋₆알킬을 의미한다.
- [0130] 「5 또는 6원환 헤테로아릴옥시」란 (5 또는 6원환 헤테로아릴)-O-로 표시되는 기를 의미한다.
- [0131] 치환기군 B로부터 선택되는 2 또는 3개의 기로 치환되는 경우, 각각의 기는 동일하여도 상이하여도 된다.
- [0132] 본문 중, 도면 중 및 표 중의 이하의 약어는 각각 이하의 의미이다.
- [0133] CDI: 카르보닐디이미다졸
- [0134] CPME: 시클로펜틸메틸에테르
- [0135] DEAD: 아조디카르복실산 디에틸
- [0136] DIPEA: N,N-디이소프로필에틸아민
- [0137] DMA: N,N-디메틸아세트아미드
- [0138] DMAP: 4-디메틸아미노피리딘

- [0139] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0140] DMSO: 디메틸설폭시드
- [0141] DMTMM: 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모르폴리늄클로리드
- [0142] EDC · HCl: 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카르보디이미드염산염
- [0143] HOBt: 1-히드록시벤조트리아졸
- [0144] HOBt · H₂O: 1-히드록시벤조트리아졸1수화물
- [0145] LAH: 수소화리튬알루미늄
- [0146] LDA: 리튬다이소프로필아미드
- [0147] NaBH(OAc)₃: 나트륨트리아세톡시보로하이드라이드
- [0148] NMP: 1-메틸-2-피롤리디논
- [0149] Pd(amphos)Cl₂: 비스(디-tert-부틸(4-디메틸아미노페닐)포스핀)디클로로팔라듐(II)
- [0150] THF: 테트라히드로푸란
- [0151] TsCl: p-톨루엔설포닐클로리드
- [0152] T3P(등록상표): 프로필포스폰산 무수물(환상 트리머)
- [0153] 9-BBN: 9-보라비시클로[3.3.1]노난
- [0154] 아미노실리카겔: 아미노프로필화 실리카겔
- [0155] ODS 컬럼 크로마토그래피: 옥타데실실릴화 실리카겔 컬럼 크로마토그래피
- [0156] Process: 공정
- [0157] Scheme: 반응식
- [0158] Ref.No.: 참고예 번호
- [0159] Ex.No.: 실시예 번호
- [0160] Structure: 구조식
- [0161] Physical data: 물성값
- [0162] IC₅₀: 50% 저해 농도
- [0163] (표 중의 「*」가 붙은 숫자는 화합물 농도 100 μ m에 있어서의 저해율을 나타낸다.)
- [0164] FITC: 플루오로세린이소티오시아네이트
- [0165] ¹H-NMR: 수소핵 자기 공명 스펙트럼
- [0166] DMSO-d₆: 디메틸설폭시드-d₆
- [0167] CDC13: 클로로포름-d₁
- [0168] MS: 질량 분석
- [0169] ESI_APCI: 일렉트로스프레이 이온화법-대기압 화학 이온화법의 멀티 이온화법
- [0170] 식 (I)로 표시되는 화합물의 하나의 실시 태양으로서, 예를 들면, 이하의 식으로 표시되는 화합물을 들 수 있다. 식 중, R^{3'}은 상기 [1]의 R³과 같은 의미이다(단, R^{3'}은 기 A는 아님). 그 이외의 기호는 상기 [1]과 같은 의미이다.



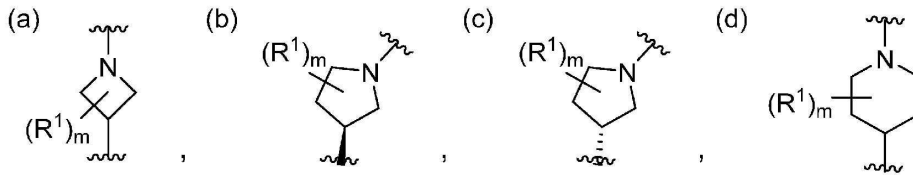
[0171]

[0172] 식 (I)로 표시되는 화합물의 하나의 실시 태양으로서 하기 식으로 표시되는 기가 이하의 (a)~(d)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기인 화합물을 들 수 있다.



[0173]

[0174] 식 중의 기호는 상기 [1]과 같은 의미이다.



[0175]

[0176] 식 (I)로 표시되는 화합물의 하나의 실시 태양으로서 상기 [1]에 기재된 화합물로서, 이하의 [A]~[I]로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기 또는 그것들의 조합이 바람직하다.

[0177] [A] 환 W는 페닐, 나프틸, 티에닐, 피리딜, 퀴놀릴, 또는 시클로헥실이다.

[0178] [B] R^a, R^b 및 R^c는, 각각 독립하여, 수소 원자, 할로겐 원자, 메틸, 시아노, 히드록시, 또는 카르복시이다.

[0179] [C] R^d는 수소 원자, 또는 메틸이다.

[0180] [D] R¹은 수소 원자, 할로겐 원자, 또는 메틸이다.

[0181] [E] R²는 수소 원자, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, -CO₂H, 또는 -CONR⁵R^{5'}이고;

[0182] R⁵ 및 R^{5'}은, 각각 독립하여, 수소 원자, 카르복시메틸, 또는 테트라히드로피라닐이다.

[0183] [F] R³은 수소 원자, 할로겐 원자, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 비닐, 메틸티오, 에틸술포닐, 히드록시, 시아노, 니트로, 디메틸아미노, -CO₂R⁷, -CONR⁸R^{8'}, 또는 기 A이고(u가 2인 경우, 2개의 R³은 서로 상이해도 됨);

[0184] 기 A는 이하의 (a)~(f)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 기:

[0185] (a) 비치환 또는 치환기군 B로부터 선택되는 1 내지 2개의 기로 치환된 페닐,

[0186] (b) 피리딜,

- [0187] (c) 벤질,
- [0188] (d) 페닐옥시,
- [0189] (e) 시클로프로필, 및
- [0190] (f) 모르폴리노;
- [0191] 치환기군 B는 할로겐 원자, 메틸, 트리플루오로메틸, 메톡시, 트리플루오로메톡시, 히드록시, 시아노, $-NHSO_2R^{10}$ 및 $-CO_2R^{10}$ 으로 이루어지는 군;
- [0192] R^{10} 및 $R^{10'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 메틸이고;
- [0193] R^7 은 수소 원자, 또는 메틸이고;
- [0194] R^8 및 $R^{8'}$ 은, 각각 독립하여, 수소 원자, 또는 카르복시메틸이다.
- [0195] [G] m, n, 및 u는, 각각 독립하여, 1 또는 2이다.
- [0196] [H] p, 및 q는, 각각 독립하여, 1 또는 2이다.
- [0197] [I] r은 0 또는 1이다.
- [0198] 식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 1개 또는 그 이상의 부제 탄소 원자가 존재하는 경우, 본 발명은 각각의 부제 탄소 원자가 R 배치의 화합물, S 배치의 화합물 및 그것들의 임의의 조합의 화합물도 포함한다. 또, 그것들의 라세미 화합물, 라세미 혼합물, 단일의 에난티오머 및 디아스테레오머 혼합물도 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0199] 식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 시스-트랜스 이성체가 존재하는 경우, 본 발명은 그 시스-트랜스 이성체 모두 포함한다.
- [0200] 식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 호변 이성체가 존재하는 경우, 본 발명은 그 호변 이성체 모두 포함한다.
- [0201] 본 발명에 있어서, 입체 화학의 결정은 당 기술분야에서 주지의 방법으로 행할 수도 있다.
- [0202] 식 (I)로 표시되는 화합물은 필요에 따라, 상법에 따라, 그 약리학적으로 허용되는 염으로 할 수도 있다. 이러한 염으로서 산부가염 또는 염기와의 염을 들 수 있다.
- [0203] 산부가염으로서 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산, 인산 등의 광산과의 산부가염, 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 프로피온산, 시트르산, 숙신산, 타르타르산, 푸마르산, 부티르산, 옥살산, 말론산, 말레산, 락트산, 말산, 탄산, 벤조산, 글루탐산, 아스파르트산 등의 유기산과의 산부가염을 들 수 있다.
- [0204] 염기와의 염으로서 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등의 무기 염기와의 염, N-메틸-D-글루카민, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 트리에틸아민, 피페리딘, 모르폴린, 피롤리딘, 아르기닌, 리신, 콜린 등의 유기 염기와의 염을 들 수 있다.
- [0205] 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염이, 예를 들면, 결정형으로 존재하는 경우, 본 발명은 어느 결정형도 포함한다. 예를 들면, 약리학적으로 허용되는 염에는, 물 또는 에탄올 등의 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매화물, 적당한 공결정 형성제(Coformer)와의 공결정 등도 포함된다.
- [0206] 식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 각 원자의 일부는 각각 대응하는 동위체로 치환되어 있어도 된다. 본 발명은 이들 동위체로 치환된 화합물도 포함한다. 동위체의 예로서는 각각 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , 및 ^{35}S 로 표시되는 수소 원자, 탄소 원자, 염소 원자, 불소 원자, 요오드 원자, 질소 원자, 산소 원자, 인 원자, 및 유황 원자의 동위체를 들 수 있다. 하나의 실시 태양으로서, 식 (I)로 표시되는 화합물의 일부의 수소 원자가 2H (D: 중수소 원자)로 치환된 화합물을 들 수 있다.
- [0207] 식 (I)로 표시되는 화합물에 있어서, 일부의 원자가 동위체로 치환된 화합물은, 시판의 동위체가 도입된 빌딩 블록을 사용하여, 후술의 제조 방법과 동일한 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 식 (I)로 표시되는 화합물

의 일부의 수소 원자가 중수소 원자로 치환된 화합물은 상기 방법, 및 문헌 기재의 방법(예를 들면, 유기 합성 화학 협회지, 제65권, 12호, 1179-1190페이지, 2007년 참조)을 사용하여 제조할 수도 있다. 또, 예를 들면, 식 (I)로 표시되는 화합물의 일부의 탄소 원자가 ¹³C로 치환된 화합물은 상기 방법, 및 문헌 기재의 방법(예를 들면, RADIOISOTOPES, 제56권, 11호, 35-44페이지, 2007년 참조)을 사용하여 제조할 수도 있다.

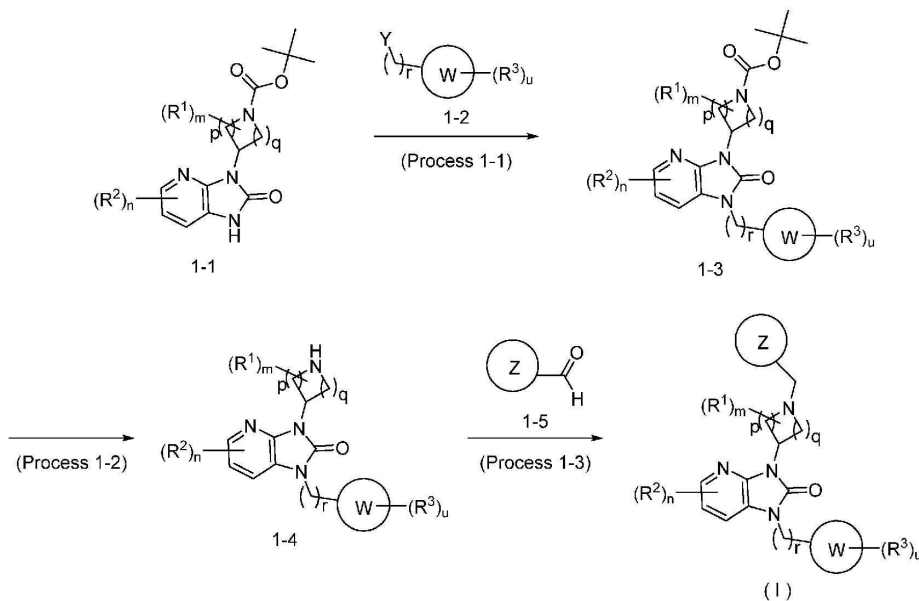
- [0208] 식 (I)로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 반응식 1~5에 나타내는 방법 혹은 그것에 준한 방법, 또는 문헌 기재의 방법 혹은 그것에 준한 방법에 따라 제조할 수 있다.
- [0209] 각 공정의 반응에 있어서, 원료 물질이나 시약이 시판되고 있는 경우에는, 시판품을 사용할 수 있다.
- [0210] 각 공정의 반응에 있어서, 반응 시간은 사용하는 원료 물질, 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 특별히 기재가 없을 경우, 통상 30분~3일간이다.
- [0211] 각 공정의 반응에 있어서, 반응 온도는 사용하는 원료 물질이나 용매 등에 따라 다르지만, 특별히 기재가 없을 경우, 통상 -78℃ 내지 환류 온도이다.
- [0212] 각 공정의 반응에 있어서, 압력은 사용하는 원료 물질, 용매, 반응 온도 등에 따라 다르지만, 특별히 기재가 없을 경우, 통상 1기압~20기압이다.
- [0213] 각 공정의 반응에 있어서, Biotage사제 Initiator 등의 마이크로웨이브 반응 장치를 사용할 수도 있다. 마이크로웨이브 반응 장치를 사용하여 반응을 행하는 경우, 사용하는 원료 물질, 용매, 및 기종 등에 따라 다르지만, 압력 범위: 1~30bar, 출력 영역: 1~400W, 반응 온도: 실온~300℃, 반응 시간: 1분~1일간의 조건하에서 반응을 행할 수 있다.
- [0214] 각 공정의 반응에 있어서, 특별히 기재가 없을 경우, 이들 반응은 무용매, 또는 적당한 용매를 사용하여 행해진다. 적당한 용매의 예로서는, 그 반응에 대하여 불활성인 용매를 들 수 있다. 용매의 구체예로서는 각 공정에 대응하는 참고예 혹은 실시예에 기재되어 있는 용매, 또는 이하의 용매를 들 수 있다.
- [0215] 알코올류: 메탄올, 에탄올, tert-부틸알코올, 2-프로판올 등;
- [0216] 에테르류: 디에틸에테르, THF, 1,2-디메톡시에탄, 1,4-디옥산, 2-메틸옥소란, CPME 등;
- [0217] 방향족 탄화수소류: 클로로벤젠, 1,2-디클로로벤젠, 톨루엔, 크실렌 등;
- [0218] 포화 탄화수소류: 시클로헥산, n-헥산 등;
- [0219] 아미드류: DMF, DMA, NMP 등;
- [0220] 할로젠화 탄화수소류: 디클로로메탄, 1,2-디클로로에탄, 사염화탄소 등;
- [0221] 니트릴류: 아세토니트릴 등;
- [0222] 술폭시드류: 디메틸술폭시드 등;
- [0223] 방향족 유기 염기류: 피리딘 등;
- [0224] 산 무수물류: 무수 아세트산 등;
- [0225] 유기산류: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 등;
- [0226] 에스테르류: 아세트산 에틸, 아세트산 메틸, 아세트산 이소프로필 등;
- [0227] 케톤류: 아세톤, 메틸에틸케톤 등;
- [0228] 물.
- [0229] 상기 용매는 2종 이상을 적당한 비율로 혼합하여 사용해도 된다.
- [0230] 각 공정의 반응에 있어서, 염기를 사용하는 경우, 이것들의 반응은 각각의 반응에 적합한 염기를 사용하여 행해진다. 염기의 구체예로서는 각 공정에 대응하는 참고예 혹은 실시예에 기재되어 있는 염기, 또는 이하의 염기를 들 수 있다.
- [0231] 무기 염기류: 수산화나트륨, 수산화리튬, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산칼륨, 탄산세슘 등;
- [0232] 유기 염기류: 트리에틸아민, DIPEA, 디에틸아민, 피리딘, DMAP, 2,6-루티딘, 피페리딘 등;

- [0233] 금속 알콕시드류: 나트륨에톡시드, 나트륨메톡시드, 칼륨tert-부톡시드 등;
- [0234] 알칼리 금속 수소화물류: 수소화나트륨 등;
- [0235] 금속 아미드류: 나트륨아미드, LDA, 리튬비스(트리메틸실릴)아미드, 나트륨비스(트리메틸실릴)아미드, 칼륨비스(트리메틸실릴)아미드 등;
- [0236] 유기 마그네슘류: 메틸마그네슘브로미드, 이소프로필마그네슘클로리드, 알릴마그네슘브로미드, 페닐마그네슘브로미드 등;
- [0237] 유기 리튬류: n-부틸리튬, sec-부틸리튬, tert-부틸리튬 등.
- [0238] 각 공정의 반응에 있어서, 산 또는 산성 촉매를 사용하는 경우, 이들 반응은 각각의 반응에 적합한 산 또는 산성 촉매를 사용하여 행해진다. 산 또는 산성 촉매의 구체예로서는 각 공정에 대응하는 참고예 혹은 실시예에 기재되어 있는 산 혹은 산성 촉매, 또는 이하의 산 혹은 산성 촉매를 들 수 있다.
- [0239] 무기산류: 염산, 황산, 질산, 브롬화수소산, 인산 등;
- [0240] 유기산류: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔술폰산, 10-캄파솔폰산 등;
- [0241] 루이스산: 삼불화붕소-디에틸에테르 복합체, 요오드화아연, 염화알루미늄, 염화아연, 티타늄(IV)클로리드 등.
- [0242] 각 공정의 반응에 있어서, 촉합제를 사용하는 경우, 이들 반응은 각각의 반응에 적합한 촉합제를 사용하여 행해진다. 촉합제의 구체예로서는 각 공정에 대응하는 참고예 혹은 실시예에 기재되어 있는 촉합제, 또는 이하의 촉합제를 들 수 있다.
- [0243] 카르보다이미드류: EDC·HCl, N,N'-디시클로헥실카르보다이미드 등;
- [0244] 카르보다이미다졸류: CDI 등;
- [0245] 우로늄 및 포스포늄염류: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄헥사플루오로포스페이트, 1H-벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄헥사플루오로포스페이트 등;
- [0246] 트리아진류: DMTMM 등;
- [0247] 기타: T3P 등.
- [0248] 각 공정의 반응에 있어서, 환원제를 사용하는 경우, 이들 반응은 각각의 반응에 적합한 환원제를 사용하여 행해진다. 환원제의 구체예로서는 각 공정에 대응하는 참고예 혹은 실시예에 기재되어 있는 환원제, 또는 이하의 환원제를 들 수 있다.
- [0249] 금속 수소화물류: LAH, 수소화붕소리튬, 수소화붕소나트륨, NaBH(OAc)₃, 수소화시아노붕소나트륨, 수소화디소부틸알루미늄 등;
- [0250] 보란류: 보란-테트라히드로푸란 복합체, 9-BBN, 피콜린보란 등.
- [0251] 각 공정에 있어서, 작용기의 종류에 따라 보호기가 필요한 경우에는, 상법에 따라 적당하게 도입 및 제거의 조작을 조합하여 실시를 할 수도 있다. 보호기의 종류, 보호, 및 탈보호에 관해서는, 예를 들면, Theodora W. Greene & Peter G. M. Wuts저편, 「Greene's Protective Groups in Organic Synthesis」, fourth edition, Wiley-Interscience, 2006년에 기재된 방법을 들 수 있다.
- [0252] 각 공정에 있어서, 보호기의 제거를 행하는 경우, 이들 반응은 가수분해 반응 등을 사용하여 행할 수 있다.
- [0253] 각 공정에 있어서, 가수분해 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 산, 또는 염기의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 산 및 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0254] 각 공정에 있어서, 접촉 환원 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 수소 분위기하, 촉매의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 촉매로서는 팔라듐탄소 분말, 백금탄소 분말, 레이니 니켈 등을 들 수 있다.
- [0255] 각 공정에 있어서, 환원 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 환원제의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 환원제로서는, 상술의 예를 들 수 있다.
- [0256] 각 공정에 있어서, 아미드화 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 촉합제 및 염기의 존재하, 또는 촉합제의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 촉합제 및 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다. 촉합제로서 카르보다이미드류를

사용하는 경우에는, 필요에 따라 HOBt, DMAP 등의 첨가제를 반응에 가해도 된다. 또, 아미드화 반응은 할로젠화 아실, 또는 산 무수물을 사용하여 행할 수도 있다.

- [0257] 각 공정에 있어서, 환원적 아미노화 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 환원제의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 환원제로서는, 상술의 예를 들 수 있다. 환원제로서는 바람직하게는 NaBH(OAc)₃ 등을 들 수 있다.
- [0258] 각 공정에 있어서, 방향족 구핵 치환 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 염기의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0259] 각 공정에 있어서, 분자 내 카르보닐화 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 축합제의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 축합제로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0260] 각 공정에 있어서, 올만 축합 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 구리 촉매, 배위자 및 염기의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 구리 촉매로서는 요오드화구리 등을 들 수 있다. 배위자로서는 N,N'-디메틸에틸렌디아민 등을 들 수 있다. 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0261] 각 공정에 있어서, 쉐-램-에반스 커플링 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 구리 촉매 및 염기의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 구리 촉매로서는 아세트산 구리(II) 등을 들 수 있다. 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0262] 각 공정에 있어서, 미츠노부 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 아조디카르복실산 에스테르 및 포스핀의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 아조디카르복실산 에스테르로서는 DEAD 등을 들 수 있다. 포스핀으로서는 트리페닐포스핀 등을 들 수 있다.
- [0263] 각 공정에 있어서, 스텔-미야우라 크로스 커플링 반응을 행하는 경우, 이들 반응은 팔라듐 촉매 및 염기의 존재하에서 반응을 행할 수 있다. 팔라듐 촉매로서는 Pd(amphos)Cl₂ 등을 들 수 있다. 염기로서는 상술의 예를 들 수 있다.
- [0264] 각 공정에 있어서, 특별히 기재가 없는 경우, 식 중의 기호는 상기 [1]과 같은 의미를 가진다. Y는 브롬 원자, 요오드 원자, 보론산, 또는 히드록시이다. Y'은 불소 원자 또는 염소 원자이다. Y''은 보론산, 또는 보론산 에스테르이다. X는 CR³ 또는 N이다.
- [0265] 식 (I)로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 반응식 1에 기재된 공정 1-1~1-3의 방법에 따라, 제조할 수 있다.

Scheme 1



- [0266]
- [0267] 공정 1-1
- [0268] 화합물 (1-3)은, 화합물 (1-1)과 화합물 (1-2)의 올만 축합 반응, 쉐-램-에반스 커플링 반응, 또는 미츠노부 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0269] Y가 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, r이 0이며, W가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 울만 축합 반응이 바람직하다. Y가 보론산이고, r이 0이며, W가 아릴 또는 헤테로아릴인 경우, 첸-램-에반스 커플링 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이고, r이 0이며, W가 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬인 경우, 미츠노부 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이며, r이 1~6의 정수인 경우, 미츠노부 반응이 바람직하다.

[0270] 공정 1-2

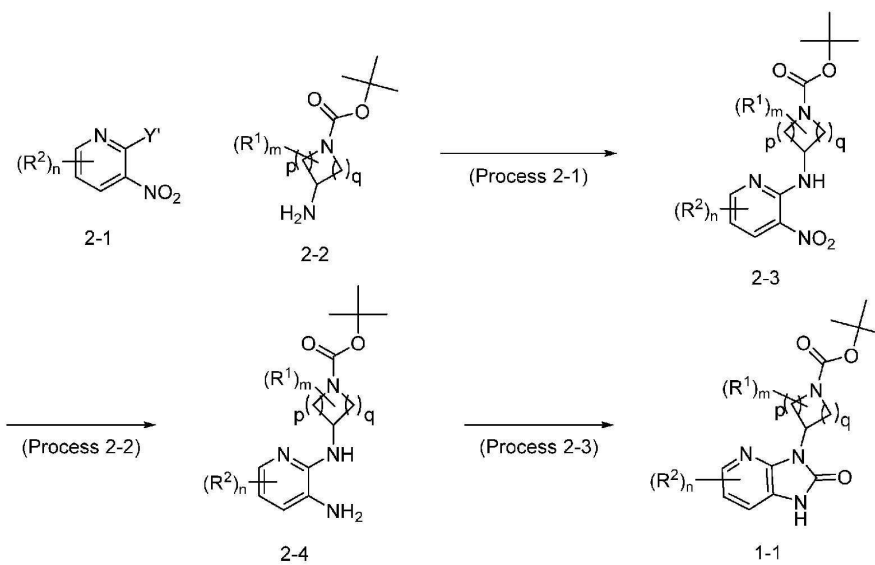
[0271] 화합물 (1-4)는 화합물 (1-3)의 보호기를 제거함으로써 제조할 수도 있다.

[0272] 공정 1-3

[0273] 화합물 (I)은 화합물 (1-4)와 화합물 (1-5)의 환원적 아미노화 반응에 의해 제조할 수도 있다. 필요에 따라, 보호기의 제거를 행해도 된다.

[0274] 화합물 (1-1)은, 예를 들면, 반응식 2에 기재된 공정 2-1~2-3의 방법에 따라, 제조할 수 있다.

Scheme 2



[0275]

[0276] 공정 2-1

[0277] 화합물 (2-3)은 화합물 (2-1)과 화합물 (2-2)의 방향족 구핵 치환 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0278] 공정 2-2

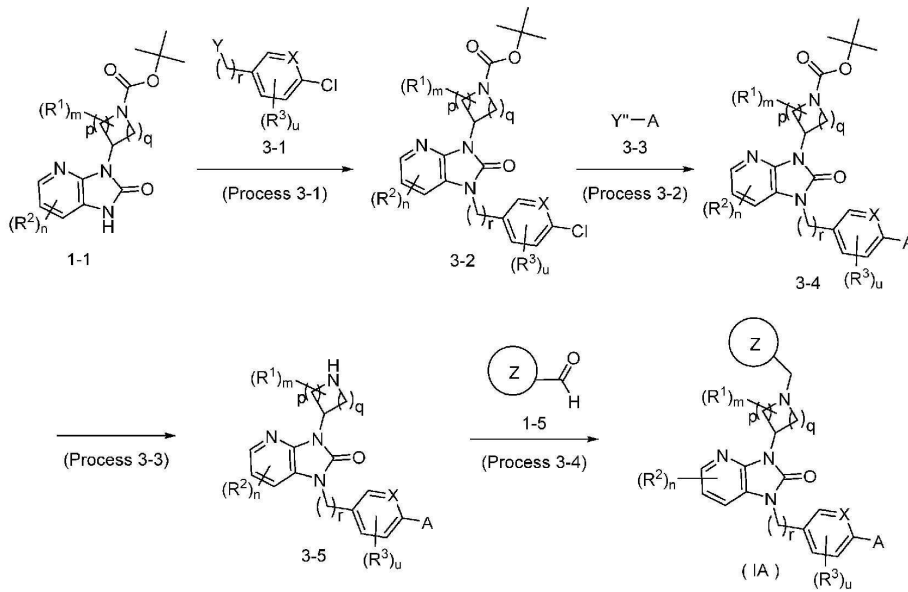
[0279] 화합물 (2-4)는 화합물 (2-3)의 접축 환원 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0280] 공정 2-3

[0281] 화합물 (1-1)은 화합물 (2-4)의 분자 내 카르보닐화 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0282] 화합물 (IA)는, 예를 들면, 반응식 3에 기재된 공정 3-1~3-4의 방법에 따라 제조할 수 있다.

Scheme 3



[0283]

[0284] 공정 3-1

[0285] 화합물 (3-2)는 화합물 (1-1)과 화합물 (3-1)의 울만 축합 반응, 쉐-램-에반스 커플링 반응, 또는 미즈노부 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0286] Y가 브롬 원자 또는 요오드 원자이며, r이 0인 경우, 울만 축합 반응이 바람직하다. Y가 보론산이며, r이 0인 경우, 쉐-램-에반스 커플링 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이며, r이 1~6의 정수인 경우, 미즈노부 반응이 바람직하다.

[0287] 공정 3-2

[0288] 화합물 (3-4)는 화합물 (3-2)와 화합물 (3-3)의 스텔키-미야우라 크로스 커플링 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0289] 공정 3-3

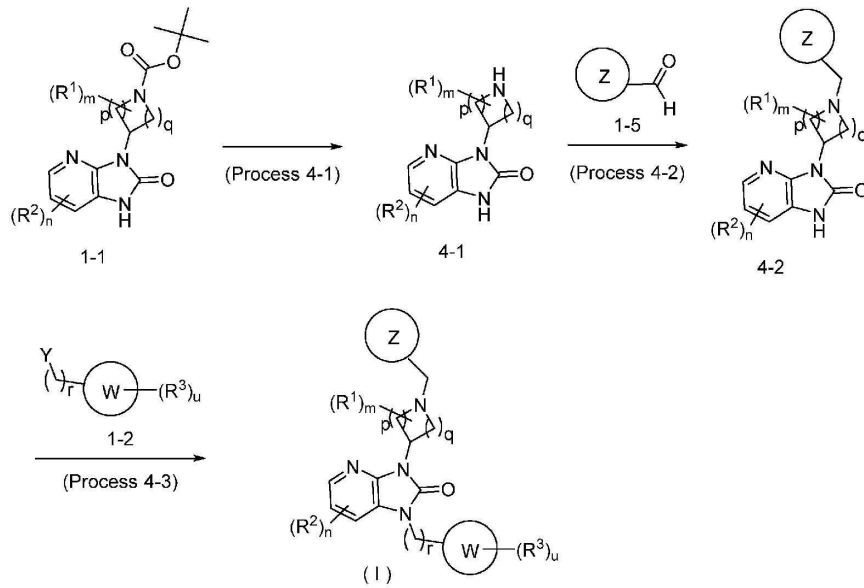
[0290] 화합물 (3-5)는 화합물 (3-4)의 보호기를 제거함으로써 제조할 수도 있다.

[0291] 공정 3-4

[0292] 화합물 (IA)는 화합물 (3-5)와 화합물 (1-5)의 환원적 아미노화 반응에 의해 제조할 수도 있다. 필요에 따라, 보호기의 제거를 행해도 된다.

[0293] 화합물 (I)은, 예를 들면, 반응식 4에 기재된 공정 4-1~4-3의 방법에 따라 제조할 수 있다.

Scheme 4



[0294]

[0295] 공정 4-1

[0296] 화합물 (4-1)은 화합물 (1-1)의 보호기를 제거함으로써 제조할 수도 있다.

[0297] 공정 4-2

[0298] 화합물 (4-2)는 화합물 (4-1)과 화합물 (1-5)의 환원적 아미노화 반응에 의해 제조할 수도 있다.

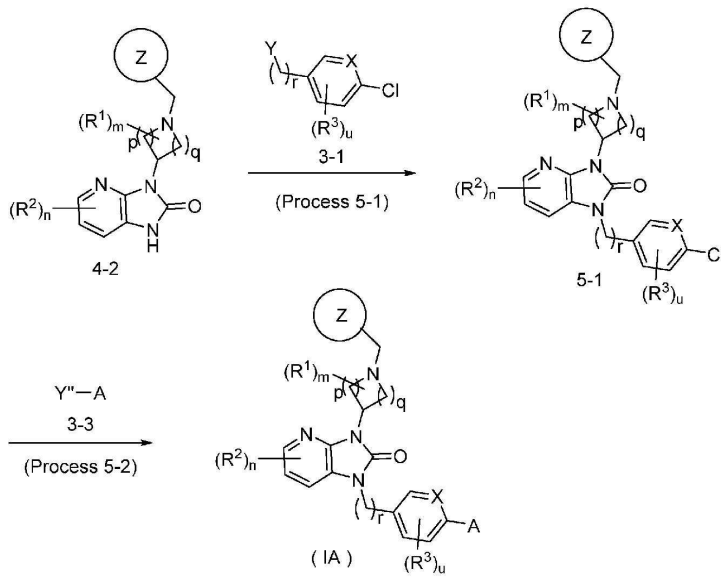
[0299] 공정 4-3

[0300] 화합물 (I)은 화합물 (4-2)와 화합물 (1-2)의 울만 축합 반응, 쉐-램-에반스 커플링 반응, 또는 미츠노부 반응에 의해 제조할 수도 있다. 필요에 따라, 보호기의 제거를 행해도 된다.

[0301] Y가 브롬 원자 또는 요오드 원자이고, r이 0이며, W가 아틸 또는 헤테로아틸인 경우, 울만 축합 반응이 바람직하다. Y가 보론산이고, r이 0이며, W가 아틸 또는 헤테로아틸인 경우, 쉐-램-에반스 커플링 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이고, r이 0이며, W가 시클로알킬 또는 헤테로시클로알킬인 경우, 미츠노부 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이며, r이 1~6의 정수인 경우, 미츠노부 반응이 바람직하다.

[0302] 화합물 (IA)는, 예를 들면, 반응식 5에 기재된 공정 5-1~5-2의 방법에 따라 제조할 수 있다.

Scheme 5



[0303]

[0304] 공정 5-1

[0305] 화합물 (5-1)은 화합물 (4-2)와 화합물 (3-1)의 울만 축합 반응, 쉐-램-에반스 커플링 반응, 또는 미츠노부 반응에 의해 제조할 수도 있다.

[0306] Y가 브롬 원자 또는 요오드 원자이며, r이 0인 경우, 울만 축합 반응이 바람직하다. Y이 보론산이며, r이 0인 경우, 쉐-램-에반스 커플링 반응이 바람직하다. Y가 히드록시이며, r이 1~6의 정수인 경우, 미츠노부 반응이 바람직하다.

[0307] 공정 5-2

[0308] 화합물 (IA)는 화합물 (5-1)과 화합물 (3-3)의 스텔-미야우라 크로스 커플링 반응에 의해 제조할 수도 있다. 필요에 따라, 보호기의 제거를 행해도 된다.

[0309] 상기에 나타난 반응식은 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 제조 중간체를 제조하기 위한 방법의 예시이다. 상기 반응식은 당업자가 용이하게 이해할 수 있는 것과 같은 반응식으로의 여러 개변이 가능하다.

[0310] 식 (I)로 표시되는 화합물 및 그 제조 중간체는, 필요에 따라, 당해 기술분야의 당업자에게 있어서 주지의 단리 및 정제 수단인, 용매 추출, 정석, 재결정, 크로마토그래피, 분취 고속 액체 크로마토그래피 등에 의해, 단리 및 정제할 수도 있다.

[0311] 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 및 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피로서는, 예를 들면, SNAP Ultra 및 SNAP Isolute NH2(바이오타지), 및 Hi-Flash 칼럼(야마젠) 등을 사용한 플래시 크로마토그래피를 들 수 있다.

[0312] ODS 컬럼 크로마토그래피로서는, 예를 들면, 분취 정제 LC 시스템(Gilson, 유속: 30mL/min, 검출: UV at 225nm) 및 칼럼: CAPCELL PAK C18 UG80(5 μ m 20x50mm)을 사용한 분취를 들 수 있다.

[0313] 본 발명의 화합물은 우수한 PHD2 저해 작용을 가지므로, IBD의 치료제로서 사용할 수 있다(Nature Reviews Drug Discovery, 2014, 13, p.852-869 참조). 본 발명에 있어서, IBD에는, 예를 들면, 궤양성 대장염, 크론병, 장관형 베체트, 감염성 장염, 방사선성 장염, 약제성 장염, 허혈성 장염, 장관막 정맥 경화증(정맥 경화성 대장염), 폐색성 대장염, 및 교원병에 따르는 장염이 포함된다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 궤양성 대장염 또는 크론병의 치료제로서 사용할 수 있다(Inflamm. Bowel. Dis., 2015, 21(2), p.267-275 참조).

[0314] 본 발명에 있어서, 「치료」에는 「예방」의 의미가 포함된다. 예를 들면, 궤양성 대장염의 치료에는 「재연 예방」 및 「관해 유지」의 의미가 포함된다.

[0315] 본 발명의 화합물의 대장염에 대한 치료 효과는 시험예 2에 기재한 방법 또는 당해 기술분야에서 주지의 방법에

따라 확인할 수 있다. 예를 들면, Biol. Pharm. Bull., 2004, 27(10), p.1599-1603 등에 기재된 방법 또는 그것에 준한 방법을 들 수 있다.

- [0316] 하나의 실시 태양으로서 HIF- α 의 안정화에 의한 오프 타겟 작용을 한정하기 위해, 본 발명의 화합물은 대장 조직에 특이적으로 작용하는 PHD2 저해제이다. 「대장 조직에 특이적으로 작용」이란, 예를 들면, 화합물이 혈중에 비교하여 대장 조직에서 고농도를 보여, 진신성의 작용(예를 들면, 조혈 작용)이 인정되지 않고 대장에 있어서의 치료 효과를 발휘하는 것을 의미한다(시험예 2 및 3 참조).
- [0317] 본 발명의 의약 조성물은 용법에 따라 여러 제형의 것이 사용된다. 이러한 제형으로서는, 예를 들면, 산제, 과립제, 세립제, 드라이시립제, 정제, 캡슐제, 주사제, 액제, 연고제, 좌제, 첩부제, 및 주창제를 들 수 있다.
- [0318] 본 발명의 의약 조성물은 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염을 유효 성분으로서 포함한다.
- [0319] 본 발명의 의약 조성물은 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염, 및 적어도 1개의 의약품 첨가물을 사용하여 조제된다. 이들 의약 조성물은, 그 제형에 따라 제제학적으로 공지의 수법에 따라, 적절한 부형제, 붕괴제, 결합제, 활택제, 희석제, 완충제, 등장화제, 방부제, 습윤제, 유화제, 분산제, 안정화제, 용해보조제 등의 의약품 첨가물과 적당하게 혼합, 희석 또는 용해함으로써 조제할 수도 있다.
- [0320] 본 발명의 의약 조성물을 치료에 사용하는 경우, 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 투여량은 환자의 연령, 성별, 체중, 질환 및 치료의 정도 등에 따라 적당하게 결정된다. 1일 투여량을 1회, 2회, 3회 또는 4회로 나누어 투여해도 된다. 바람직하게는, 본 발명의 의약 조성물은 경구 투여된다.
- [0321] 경구 투여의 경우, 성인에 대한 투여량은, 예를 들면, 0.1~1000mg/일의 범위에서 정할 수 있다. 하나의 실시 태양으로서 경구 투여량은 1~500mg/일의 범위에서 정할 수도 있고, 바람직하게는 10~200mg/일의 범위이다.
- [0322] 비경구 투여의 경우, 성인에 대한 투여량은, 예를 들면, 0.1~1000mg/일에서 정할 수 있다. 하나의 실시 태양으로서 비경구 투여량은 0.5~200mg/일의 범위에서 정할 수도 있고, 바람직하게는 1~20mg/일의 범위이다.
- [0323] 하나의 실시 태양으로서 본 발명의 의약 조성물은 PHDs 저해제 이외의 다른 약제와 조합하여 사용할 수도 있다. 염증성 장 질환의 치료에 있어서 조합하여 사용할 수 있는 다른 약제로서는, 예를 들면, 5-ASA, 스테로이드제, 면역억제제, 항TNF α 항체, 야누스 키나아제 저해제, 및 $\alpha_4\beta_7$ 인테그린 항체를 들 수 있다.
- [0324] 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염과 다른 약제를 조합하여 사용하는 경우, 이들 유효 성분을 함께 함유하는 제제, 또는 이들 유효 성분의 각자를 각각 제제화한 제제로서 투여할 수 있다. 각각 제제화한 경우, 그들 제제를 각각, 또는 동시에 투여할 수 있다. 또, 식 (I)로 표시되는 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염의 투여량은 조합하여 사용하는 다른 약제의 투여량에 따라, 적당하게 감량해도 된다.
- [0325] 식 (I)로 표시되는 화합물은 적당하게 프로드러그로 변환하여 사용해도 된다. 예를 들면, 식 (I)로 표시되는 화합물의 프로드러그는 상당하는 할로겐화물 등의 프로드러그화 시약을 사용하여, 프로드러그를 구성하는 기를 도입하고, 정제함으로써 제조할 수도 있다. 프로드러그를 구성하는 기로서는, 예를 들면, 「의약품의 개발」(히로카와쇼텐, 1990년) 제7권 p.163-198에 기재된 기를 들 수 있다.
- [0326] **실시예**
- [0327] 이하에, 본 발명을 실시예에 기초하여 더욱 상세하게 설명하지만, 본 발명은 그 내용에 한정되는 것은 아니다.
- [0328] 하기의 실시예에 기재된 화합물명은 시판의 시약을 제외하고, ChemDraw Professional(PerkinElmer), MarvinSketch(ChemAxon) 등을 사용하여 명명했다.
- [0329] 참고예 A-1
- [0330] (S)-3-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0331] 빙냉하, NMP(100mL)에, 2-플루오로-3-니트로피리딘(10.00g), (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸(13.10g) 및 탄산칼륨(11.67g)을 가했다. 그 반응 혼합물을 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉하고, 아세트산 에틸 및 물을 가하여 혼합했다. 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물(21.70g)을 얻었다.

- [0332] 참고예 A-2
- [0333] (R)-3-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0334] 2-플루오로-3-니트로피리딘(2.00g), (R)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸(2.62g), 탄산칼륨(2.33g) 및 NMP(15mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트(등록상표) 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=95/5~70/30)로 정제하여, 표제 화합물(3.61g)을 얻었다.
- [0335] 참고예 A-3
- [0336] 4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0337] 2-플루오로-3-니트로피리딘(1.00g), 4-아미노피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸(1.41g), 탄산칼륨(1.94g) 및 DMF(10mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물(2.25g)을 얻었다.
- [0338] 참고예 A-4
- [0339] 3-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0340] 4-아미노피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 대신에 3-아미노아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸을 사용하고, 참고예 A-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0341] 참고예 A-5
- [0342] (3R,4R)-3-플루오로-4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0343] 2-플루오로-3-니트로피리딘(0.69g), (3R,4R)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸(1.00g), 탄산칼륨(1.35g) 및 DMF(10mL) 혼합물을, 마이크로파 조사하, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸 및 물을 가하여 혼합했다. 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80)로 정제하여, 표제 화합물(1.40g)을 얻었다.
- [0344] 참고예 A-6
- [0345] (S)-3-((3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0346] 2-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(1.00g), (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸(0.82g), 탄산칼륨(1.22g) 및 DMF(10mL) 혼합물을, 마이크로파 조사하, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 아세트산 에틸 및 물을 가하여 혼합했다. 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80)로 정제하여, 표제 화합물(1.66g)을 얻었다.
- [0347] 참고예 A-7
- [0348] 4-메틸-4-((3-니트로피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0349] (3R,4R)-3-아미노-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸 대신에 4-아미노-4-메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸을 사용하고, 참고예 A-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0350] 참고예 A-8
- [0351] (S)-6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)-5-니트로피롤린산 메틸
- [0352] 6-클로로-5-니트로피롤린산 메틸(1.00g), (S)-3-아미노피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸(0.86g), 탄산칼륨(1.27g) 및 DMF(10mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다.

유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물 (1.47g)을 얻었다.

- [0353] 참고예 A-9
- [0354] (S)-3-((5-메틸-3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0355] 2-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-메틸-3-니트로피리딘을 사용하고, 참고예 A-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0356] 참고예 A-10
- [0357] (S)-3-((5-메톡시-3-니트로피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0358] 2-클로로-3-니트로-5-(트리플루오로메틸)피리딘 대신에 2-클로로-5-메톡시-3-니트로피리딘을 사용하고, 참고예 A-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0359] 참고예 B-1
- [0360] (S)-3-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0361] 참고예 A-1(21.70g) 및 에탄올(300mL)의 혼합물에 아르곤 분위기하, 팔라듐10%-탄소(2.17g, wet)를 가했다. 그 혼합물을 수소 분위기하, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축하여 표제 화합물(19.74g)을 얻었다.
- [0362] 참고예 B-2
- [0363] (R)-3-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0364] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-2를 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0365] 참고예 B-3
- [0366] 4-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0367] 참고예 A-3(2.25g), 에탄올(20mL) 및 THF(10mL)의 혼합물에 아르곤 분위기하, 팔라듐10%-탄소(0.22g, wet)를 가했다. 그 혼합물을 수소 분위기하, 실온에서 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축하여 표제 화합물(2.06g)을 얻었다.
- [0368] 참고예 B-4
- [0369] 3-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0370] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-4를 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0371] 참고예 B-5
- [0372] (3R,4R)-3-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)-4-플루오로피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0373] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-5를 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0374] 참고예 B-6
- [0375] (S)-3-((3-아미노-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0376] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-6을 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0377] 참고예 B-7
- [0378] 4-((3-아미노피리딘-2-일)아미노)-4-메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0379] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-7을 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0380] 참고예 B-8
- [0381] (S)-5-아미노-6-((1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)아미노)피롤린산 메틸
- [0382] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-8을 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

- [0383] 참고예 B-9
- [0384] (S)-3-((3-아미노-5-메틸피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0385] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-9를 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0386] 참고예 B-10
- [0387] (S)-3-((3-아미노-5-메톡시피리딘-2-일)아미노)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0388] 참고예 A-1 대신에 참고예 A-10을 사용하고, 참고예 B-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0389] 참고예 C-1
- [0390] (S)-3-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0391] 참고예 B-1(19.59g) 및 THF(200mL)의 혼합물에 빙냉 교반하, CDI(22.82g)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 30mL)을 가하고 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 75mL)을 가하여 교반하고, 감압하 농축했다. 얻어진 혼합물에 물을 가하고, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=50/50~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(17.61g)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 303(M-H)⁻
- [0392] 참고예 C-2
- [0393] (R)-3-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0394] 참고예 B-2(3.68g) 및 THF(20mL)의 혼합물에 CDI(4.28g)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 4mL)을 가하고 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 10mL)을 가하고, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=50/50~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(4.00g)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 303(M-H)⁻
- [0395] 참고예 C-3
- [0396] 4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0397] 참고예 B-3(2.06g) 및 THF(30mL)의 혼합물에 CDI(2.29g)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(1.96g)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 317(M-H)⁻
- [0398] 참고예 C-4
- [0399] 3-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0400] 참고예 B-1 대신에 참고예 B-4를 사용하고, 참고예 C-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 289(M-H)⁻
- [0401] 참고예 C-5
- [0402] (3R,4R)-3-플루오로-4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0403] 참고예 B-2 대신에 참고예 B-5를 사용하고, 참고예 C-2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 321(M-H)⁻
- [0404] 참고예 C-6
- [0405] (S)-3-(2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0406] 참고예 B-2 대신에 참고예 B-6을 사용하고, 참고예 C-2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

MS(ESI_APCI, m/z): 371(M-H)⁻

- [0407] 참고예 C-7
- [0408] 4-메틸-4-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0409] 참고예 B-2 대신에 참고예 B-7을 사용하고, 참고예 C-2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 331(M-H)⁻
- [0410] 참고예 C-8
- [0411] (S)-3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산 메틸
- [0412] 참고예 B-3 대신에 참고예 B-8을 사용하고, 참고예 C-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 361(M-H)⁻
- [0413] 참고예 C-9
- [0414] (S)-3-(6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0415] 참고예 B-2 대신에 참고예 B-9를 사용하고, 참고예 C-2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 317(M-H)⁻
- [0416] 참고예 C-10
- [0417] (S)-3-(6-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0418] 참고예 B-2 대신에 참고예 B-10을 사용하고, 참고예 C-2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 333(M-H)⁻
- [0419] 참고예 D-1
- [0420] (S)-3-(1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0421] 참고예 C-1(168mg), (4-클로로-2-메틸페닐)보론산(282mg), 아세트산 구리(II)(201mg), 트리에틸아민(0.383mL) 및 디클로로메탄(3mL)의 혼합물을, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 염산(1mol/L)을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(114mg)을 얻었다.
- [0422] 참고예 D-2
- [0423] (S)-3-(1-(4-클로로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0424] 참고예 C-1(500mg), 1-클로로-4-요오도벤젠(431mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.212mL), 요오드화구리(I)(375mg), 탄산칼륨(681mg) 및 아세트니트릴(10mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 90℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮기고, 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(583mg)을 얻었다.
- [0425] 참고예 D-3
- [0426] (R)-3-(1-(4-클로로-2-메틸페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0427] 참고예 C-1 대신에 참고예 C-2를 사용하고, 참고예 D-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

- [0428] 참고예 D-4
- [0429] (S)-3-(1-(4-클로로-2-히드록시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0430] 참고예 C-1(100mg), 5-클로로-2-요오도페놀(125mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.042mL), 요오드화구리(I)(75mg), 탄산칼륨(136mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮기고, 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=35/65)로 정제하여, 표제 화합물(61mg)을 얻었다.
- [0431] 참고예 D-5
- [0432] (S)-3-(1-(4-클로로-3-히드록시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0433] 참고예 C-1(100mg), 2-클로로-5-요오도페놀(100mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.042mL), 요오드화구리(I)(75mg), 탄산칼륨(136mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=35/65)로 정제하여, 표제 화합물(135mg)을 얻었다.
- [0434] 참고예 D-6
- [0435] (S)-3-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0436] 참고예 C-1(100mg), 2-클로로-5-요오도피리딘(94mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.042mL), 요오드화구리(I)(75mg), 탄산칼륨(136mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=35/65)로 정제하여, 표제 화합물(117mg)을 얻었다.
- [0437] 참고예 D-7
- [0438] (R)-3-(1-(6-클로로피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0439] 참고예 C-2(500mg), 2-클로로-5-요오도피리딘(433mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.212mL), 요오드화구리(I)(375mg), 탄산칼륨(681mg) 및 아세트니트릴(10mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~45/55)로 정제하여, 표제 화합물(420mg)을 얻었다.
- [0440] 참고예 E-1
- [0441] (S)-3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0442] 참고예 C-1(113mg), 4-요오도-1,1'-비페닐(125mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.048mL), 요오드화구리(I)(85mg), 탄산칼륨(154mg) 및 아세트니트릴(4mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(138mg)을 얻었다.
- [0443] 참고예 E-2
- [0444] (R)-3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산

tert-부틸

- [0445] 참고예 C-1 대신에 참고예 C-2를 사용하고, 참고예 E-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0446] 참고예 E-3
- [0447] (S)-3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0448] 4-요오도-1,1'-비페닐 대신에 요오도벤젠을 사용하고, 참고예 E-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0449] 참고예 E-4
- [0450] 4-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0451] 참고예 C-1 대신에 참고예 C-3을 사용하고, 참고예 E-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0452] 참고예 E-5
- [0453] 3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0454] 참고예 C-4(100mg), 4-요오도-1,1'-비페닐(96mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.044mL), 요오드화구리(I)(79mg), 탄산칼륨(143mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(105mg)을 얻었다.
- [0455] 참고예 E-6
- [0456] (S)-3-(1-(4-(메톡시카르보닐)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0457] 참고예 C-1(200mg), 4-요오도벤조산 메틸(172mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.085mL), 요오드화구리(I)(150mg), 탄산칼륨(272mg) 및 아세트니트릴(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~45/55)로 정제하여, 표제 화합물(271mg)을 얻었다.
- [0458] 참고예 E-7
- [0459] (S)-3-(1-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0460] 참고예 C-1(100mg), 1-요오도-4-메톡시벤젠(85mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.042mL), 요오드화구리(I)(75mg), 탄산칼륨(136mg) 및 아세트니트릴(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염산(1mol/L)의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(119mg)을 얻었다.
- [0461] 참고예 E-8
- [0462] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산 메틸
- [0463] 참고예 C-8(100mg), 4-요오도-1,1'-비페닐(93mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.036mL), 요오드화구리(I)(63mg), 탄산칼륨(114mg) 및 아세트니트릴(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~45/55)로 정제하여, 표

제 화합물(120mg)을 얻었다.

- [0464] 참고예 E-9
- [0465] 4-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0466] 참고예 C-7(50mg), 4-요오도-1,1'-비페닐(51mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.019mL), 요오드화구리(I)(34mg), 탄산칼륨(50mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~40/60)로 정제하여, 표제 화합물(70mg)을 얻었다.
- [0467] 참고예 E-10
- [0468] (S)-3-(6-메톡시-1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0469] 참고예 C-10(136mg), 4'-브로모-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸(131mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.053mL), 요오드화구리(I)(94mg), 탄산칼륨(136mg) 및 아세트니트릴(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~25/75)로 정제하여, 표제 화합물(128mg)을 얻었다.
- [0470] 참고예 E-11
- [0471] (3R,4R)-3-플루오로-4-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0472] 참고예 C-10 대신에 참고예 C-5를 사용하고, 참고예 E-10과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0473] 참고예 E-12
- [0474] (S)-3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0475] 참고예 C-10 대신에 참고예 C-6을 사용하고, 참고예 E-10과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0476] 참고예 E-13
- [0477] (S)-3-(1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0478] 참고예 D-1(114mg), 페닐보론산(39mg), Pd(amphos)Cl₂(19mg), 탄산나트륨(68mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(87mg)을 얻었다.
- [0479] 참고예 E-14
- [0480] (S)-3-(1-(2'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0481] 참고예 D-2(100mg), o-톨릴보론산(39mg), Pd(amphos)Cl₂(17mg), 탄산나트륨(61mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(105mg)을 얻었다.
- [0482] 참고예 E-15

- [0483] (R)-3-(1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0484] 참고예 D-1 대신에 참고예 D-3을 사용하고, 참고예 E-13과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0485] 참고예 E-16
- [0486] (S)-3-(1-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0487] o-톨릴보론산 대신에 (4-플루오로페닐)보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0488] 참고예 E-17
- [0489] (S)-3-(1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0490] o-톨릴보론산 대신에 (4-메톡시페닐)보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0491] 참고예 E-18
- [0492] (S)-3-(2-옥소-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0493] o-톨릴보론산 대신에 (2-(트리플루오로메틸)페닐)보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0494] 참고예 E-19
- [0495] (S)-3-(1-(4'-시아노-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0496] o-톨릴보론산 대신에 (4-시아노페닐)보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0497] 참고예 E-20
- [0498] (S)-3-(2-옥소-1-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0499] o-톨릴보론산 대신에 (4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0500] 참고예 E-21
- [0501] (S)-3-(1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0502] 4-요오도-1,1'-비페닐 대신에 4'-요오도-[1,1'-비페닐]-4-올을 사용하고, 참고예 E-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0503] 참고예 E-22
- [0504] (S)-3-(2-옥소-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0505] o-톨릴보론산 대신에 4-피리딜보론산을 사용하고, 참고예 E-14와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0506] 참고예 E-23
- [0507] (S)-3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸

- [0508] 참고예 D-2(200mg), (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(104mg), Pd(amphos)Cl₂(34mg), 탄산나트륨(123mg), DMF(2mL) 및 물(0.2mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(212mg)을 얻었다.
- [0509] 참고예 E-24
- [0510] (R)-3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0511] 참고예 D-2 대신에 참고예 D-3을 사용하고, 참고예 E-23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0512] 참고예 E-25
- [0513] (S)-3-(1-(3-히드록시-4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0514] 참고예 D-4(61mg), (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(31mg), Pd(amphos)Cl₂(10mg), 탄산나트륨(36mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~35/65)로 정제하여, 표제 화합물(55mg)을 얻었다.
- [0515] 참고예 E-26
- [0516] (S)-3-(1-(2-히드록시-4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0517] 참고예 D-5(135mg), (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(113mg), Pd(amphos)Cl₂(22mg), 탄산나트륨(80mg), NMP(3mL) 및 물(0.3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(122mg)을 얻었다.
- [0518] 참고예 E-27
- [0519] (S)-3-(1-(6-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0520] 참고예 D-6(117mg), (4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(61mg), Pd(amphos)Cl₂(20mg), 탄산나트륨(72mg), DMF(3mL) 및 물(0.3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(95mg)을 얻었다.
- [0521] 참고예 E-28
- [0522] (S)-3-(1-(4'-히드록시-3'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0523] 참고예 D-2(121mg), 2-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 메틸(98mg), Pd(amphos)Cl₂(21mg), 탄산나트륨(75mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(71mg)을 얻었다.

- [0524] 참고예 E-29
- [0525] (S)-3-(1-(2'-히드록시-4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0526] 참고예 D-2(200mg), 3-히드록시-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조산 메틸(147mg), Pd(amphos)Cl₂(34mg), 탄산나트륨(123mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~35/65)로 정제하여, 표제 화합물(165mg)을 얻었다.
- [0527] 참고예 E-30
- [0528] (S)-3-(1-(6-(4-(메톡시카르보닐)-2-메틸페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0529] 참고예 D-6(353mg), (4-(메톡시카르보닐)-2-메틸페닐)보론산(198mg), Pd(amphos)Cl₂(60mg), 탄산나트륨(216mg), DMF(10mL) 및 물(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~35/65)로 정제하여, 표제 화합물(406mg)을 얻었다.
- [0530] 참고예 K-19
- [0531] (S)-3-(1-(4-클로로-3-(메톡시메톡시)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0532] 참고예 D-5(1.29g) 및 THF(15mL)의 혼합물에 DIPEA(1.55mL) 및 클로로메틸메틸에테르(0.34mL)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(1.33g)을 얻었다.
- [0533] 참고예 E-31
- [0534] (S)-3-(1-(3'-시아노-4'-히드록시-2-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0535] 참고예 K-19(500mg), 2-히드록시-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)벤조니트릴(387mg), Pd(amphos)Cl₂(75mg), 탄산나트륨(268mg), DMF(10mL) 및 물(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~40/60)로 정제하여, 표제 화합물(332mg)을 얻었다.
- [0536] 참고예 E-32
- [0537] (S)-3-(1-(6-(3-시아노-4-히드록시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0538] 참고예 K-19 대신에 참고예 D-6을 사용하고, 참고예 E-31과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0539] 참고예 K-20
- [0540] (S)-3-(1-(4-클로로-2-(메톡시메톡시)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0541] 참고예 D-5 대신에 참고예 D-4를 사용하고, 참고예 K-19와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0542] 참고예 E-33
- [0543] (S)-3-(1-(3'-시아노-4'-히드록시-3-(메톡시메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,

5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸

- [0544] 참고예 K-19 대신에 참고예 K-20을 사용하고, 참고예 E-31과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0545] 참고예 K-2
- [0546] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-(tert-부톡시카르보닐)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산
- [0547] 참고예 E-8(251mg), 메탄올(0.5mL), THF(0.5mL) 및 물(1mL)의 혼합물에 수산화리튬·1수화물(103mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 1.2mL)을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물(227mg)을 얻었다.
- [0548] 참고예 E-34
- [0549] (S)-3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바모일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0550] 참고예 K-2(100mg) 및 DMF(1mL)의 혼합물에, EDC·HCl(77mg), HOBt·H₂O(61mg), 트리에틸아민(0.139mL) 및 4-아미노테트라히드로피란(24mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80)로 정제하여, 표제 화합물(19mg)을 얻었다.
- [0551] 참고예 E-35
- [0552] (S)-3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-5-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0553] 4-아미노테트라히드로피란 대신에 글리신메틸에스테르염산염을 사용하고, 참고예 E-34와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0554] 참고예 E-36
- [0555] (R)-3-(1-(6-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0556] 참고예 D-7(420mg), 4-(메톡시카르보닐)페닐)보론산(236mg), Pd(amphos)Cl₂(72mg), 탄산나트륨(257mg), DMF(10mL) 및 물(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 120℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~40/60)로 정제하여, 표제 화합물(377mg)을 얻었다.
- [0557] 참고예 E-37
- [0558] (S)-3-(1-(나프탈렌-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0559] 참고예 C-1(200mg), 2-브로모나프탈렌(136mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.085mL), 요오드화구리(I)(150mg), 탄산칼륨(218mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮겼다. 교반 후, 그 혼합물을 셀라이트 여과했다. 그 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(250mg)을 얻었다.
- [0560] 참고예 E-38
- [0561] (S)-3-(1-([1,1'-비페닐]-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산

tert-부틸

- [0562] 참고예 C-1(200mg), 3-브로모-1,1'-비페닐(153mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.085mL), 요오드화구리(I)(150mg), 탄산칼륨(218mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(345mg)을 얻었다.
- [0563] 참고예 E-39
- [0564] (S)-3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-카르복실산 tert-부틸
- [0565] 참고예 C-10 대신에 참고예 C-9를 사용하고, 참고예 E-10과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0566] 참고예 F-1
- [0567] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0568] 참고예 E-1(138mg) 및 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(110mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 357(M+H)⁺
- [0569] 참고예 F-2
- [0570] (R)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0571] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-2를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 357(M+H)⁺
- [0572] 참고예 F-3
- [0573] (S)-1-페닐-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0574] 참고예 E-3(360mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 2mL) 및 메탄올(2mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(400mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 281(M+H)⁺
- [0575] 참고예 F-4
- [0576] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0577] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-4를 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 371(M+H)⁺
- [0578] 참고예 F-5
- [0579] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(아제티딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0580] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-5를 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 343(M+H)⁺
- [0581] 참고예 F-6
- [0582] (S)-4-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)벤조산 메틸염산염
- [0583] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-6을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 339(M+H)⁺
- [0584] 참고예 F-7
- [0585] (S)-1-(4-메톡시페닐)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0586] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-7을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

- [0587] 참고예 F-8
- [0588] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산 메틸염산염
- [0589] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-8을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0590] 참고예 F-9
- [0591] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(4-메틸피페리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0592] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-9를 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0593] 참고예 F-10
- [0594] (S)-4'-(6-메톡시-2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0595] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-10을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0596] 참고예 F-11
- [0597] 4'-(3-((3R,4R)-4-플루오로피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0598] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-11을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0599] 참고예 F-12
- [0600] (S)-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-6-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0601] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-12를 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0602] 참고예 F-13
- [0603] (S)-1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0604] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-13을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 371(M+H)⁺
- [0605] 참고예 F-14
- [0606] (S)-1-(2'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0607] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-14를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 371(M+H)⁺
- [0608] 참고예 F-15
- [0609] (R)-1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0610] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-15를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 371(M+H)⁺
- [0611] 참고예 F-16
- [0612] (S)-1-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0613] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-16을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 375(M+H)⁺
- [0614] 참고예 F-17

- [0615] (S)-1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0616] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-17을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 387(M+H)⁺
- [0617] 참고예 F-18
- [0618] (S)-3-(피롤리딘-3-일)-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0619] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-18을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 425(M+H)⁺
- [0620] 참고예 F-19
- [0621] (S)-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보닐트릴염산염
- [0622] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-19를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 382(M+H)⁺
- [0623] 참고예 F-20
- [0624] (S)-3-(피롤리딘-3-일)-1-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0625] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-20을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 441(M+H)⁺
- [0626] 참고예 F-21
- [0627] (S)-1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0628] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-21을 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 373(M+H)⁺
- [0629] 참고예 F-22
- [0630] (S)-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0631] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-22를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 358(M+H)⁺
- [0632] 참고예 F-23
- [0633] (S)-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0634] 참고예 E-23(212mg) 및 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(205mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 415(M+H)⁺
- [0635] 참고예 F-24
- [0636] (R)-3'-메틸-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0637] 참고예 E-1 대신에 참고예 E-24를 사용하고, 참고예 F-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 429(M+H)⁺
- [0638] 참고예 F-25

- [0639] (S)-3'-히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0640] 참고예 E-25(55mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(59mg)을 얻었다.
- [0641] 참고예 F-26
- [0642] (S)-2'-히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0643] 참고예 E-26(122mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(147mg)을 얻었다.
- [0644] 참고예 F-27
- [0645] (S)-4-(5-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸염산염
- [0646] 참고예 E-27(95mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(126mg)을 얻었다.
- [0647] 참고예 F-28
- [0648] (S)-4-히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 메틸염산염
- [0649] 참고예 E-28(71mg) 및 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(67mg)을 얻었다.
- [0650] 참고예 F-29
- [0651] (S)-2-히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0652] 참고예 E-29(165mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(147mg)을 얻었다.
- [0653] 참고예 F-30
- [0654] (S)-3-메틸-4-(5-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸염산염
- [0655] 참고예 E-30(406mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 3mL) 및 메탄올(2mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(308mg)을 얻었다.
- [0656] 참고예 F-31
- [0657] (S)-2',4-디히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르보니트릴염산염
- [0658] 참고예 E-31(332mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 3mL) 및 메탄올(2mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(384mg)을 얻었다.
- [0659] 참고예 F-32
- [0660] (S)-2-히드록시-5-(5-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조니트릴염산염
- [0661] 참고예 E-32(472mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 2mL) 및 메탄올(2mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(349mg)을 얻었다.
- [0662] 참고예 F-33
- [0663] (S)-3',4-디히드록시-4'-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비

페닐]-3-카르보니트릴염산염

- [0664] 참고예 E-33(77mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(73mg)을 얻었다.
- [0665] 참고예 F-34
- [0666] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복사미드염산염
- [0667] 참고예 E-34(19mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(18mg)을 얻었다.
- [0668] 참고예 F-35
- [0669] 메틸(S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르보닐)글리시네이트염산염
- [0670] 참고예 E-35(91mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 1mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(79mg)을 얻었다.
- [0671] 참고예 F-36
- [0672] (R)-4-(5-(2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸염산염
- [0673] 참고예 E-36(377mg), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 2mL) 및 메탄올(1mL)의 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(418mg)을 얻었다.
- [0674] 참고예 F-37
- [0675] (S)-1-(나프탈렌-2-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0676] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-37을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0677] 참고예 F-38
- [0678] (S)-1-([1,1'-비페닐]-3-일)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0679] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-38을 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0680] 참고예 F-39
- [0681] (S)-4'-(6-메틸-2-옥소-3-(피롤리딘-3-일)-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸염산염
- [0682] 참고예 E-3 대신에 참고예 E-39를 사용하고, 참고예 F-3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0683] 참고예 G-1
- [0684] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0685] 참고예 F-1(30mg), 2-포르밀이소니코틴산 메틸(25mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(65mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~45/55)로 정제하여, 표제 화합물(26mg)을 얻었다. MS(ESI/APCI, m/z): 506(M+H)⁺
- [0686] 참고예 G-2
- [0687] (S)-6-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)니코틴산 메틸
- [0688] 2-포르밀이소니코틴산 메틸 대신에 6-포르밀니코틴산 메틸을 사용하고, 참고예 G-1과 동일한 방법에 의해 표제

화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 506(M+H)⁺

- [0689] 참고예 G-3
- [0690] (S)-2-((3-(1-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0691] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-7을 사용하고, 참고예 G-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 460(M+H)⁺
- [0692] 참고예 G-4
- [0693] (S)-2-((3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0694] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-3을 사용하고, 참고예 G-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 430(M+H)⁺
- [0695] 참고예 J-1
- [0696] 1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0697] 1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산(5.00g), tert-부탄올(37.7mL), 피리딘(16.0mL) 및 TsCl(15.11g)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물(6.24g)을 얻었다.
- [0698] 참고예 J-2
- [0699] 2-포르밀-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0700] 참고예 J-1(5.82g), DMF(7.43mL) 및 THF(60mL)의 혼합물에 드라이아이스/아세톤육 중, -70℃ 이하에서 LDA(1.0mol/L, THF/n-헥산 용액, 48mL)를 천천히 적하했다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 10분간 교반했다. 다시, 반응 혼합물에 드라이아이스/아세톤육 중, -70℃ 이하에서 LDA(1.0mol/L, THF/n-헥산 용액, 16mL) 및 DMF(1mL)를 천천히 적하했다. 반응 혼합물을 빙냉하에서 10분간 더 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액을 가하고 5분간 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축하여 표제 화합물(6.72g)을 얻었다.
- [0701] 참고예 G-6
- [0702] 2-((4-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0703] 참고예 F-9(67mg), THF(1mL) 및 트리에틸아민(0.112mL)의 혼합물에 참고예 J-2(41mg) 및 NaBH(OAc)₃(68mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(73mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 579(M+H)⁺
- [0704] 참고예 G-7
- [0705] (S)-2-((3-(6-메톡시-1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0706] 참고예 F-9 대신에 참고예 F-10을 사용하고, 참고예 G-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 639(M+H)⁺
- [0707] 참고예 G-8
- [0708] 2-(((3R,4R)-3-플루오로-4-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0709] 참고예 F-9 대신에 참고예 F-11을 사용하고, 참고예 G-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

MS(ESI_APCI, m/z): 627(M+H)⁺

- [0710] 참고예 G-9
- [0711] (S)-2-((3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0712] 참고예 F-9 대신에 참고예 F-12를 사용하고, 참고예 G-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 677(M+H)⁺
- [0713] 참고예 G-14
- [0714] (S)-2-((3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0715] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-23을 사용하고, 참고예 G-1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 564(M+H)⁺
- [0716] 참고예 G-16
- [0717] (S)-2-((3-(1-(2-히드록시-4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0718] 참고예 F-26(200mg), 2-포르밀이소니코틴산 메틸(141mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(363mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/80/20)로 정제하여, 표제 화합물(207mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 580(M+H)⁺
- [0719] 참고예 G-17
- [0720] (S)-2-((3-(1-(6-(4-(메톡시카르보닐)페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0721] 참고예 F-26 대신에 참고예 F-27을 사용하고, 참고예 G-16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 565(M+H)⁺
- [0722] 참고예 G-18
- [0723] (S)-2-((3-(1-(3-히드록시-4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0724] 참고예 F-25(502mg), 참고예 J-2(339mg) 및 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(912mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(450mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 625(M+H)⁺
- [0725] 참고예 G-19
- [0726] (S)-2-((3-(1-(6-(4-(메톡시카르보닐)-2-메틸페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0727] 참고예 F-30(308mg), 참고예 J-2(221mg) 및 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(561mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(3mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(558mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 624(M+H)⁺
- [0728] 참고예 G-20

- [0729] (S)-2-((3-(1-(3'-시아노-2,4'-디히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0730] 참고예 F-31(150mg), 2-포르밀이소니코틴산 메틸(110mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(283mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/50/50)로 정제하여, 표제 화합물(188mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 563(M+H)⁺
- [0731] 참고예 G-21
- [0732] (S)-2-((3-(1-(6-(3'-시아노-4-히드록시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0733] 참고예 F-32(200mg), 2-포르밀이소니코틴산 메틸(152mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(390mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/50/50)로 정제하여, 표제 화합물(495mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 548(M+H)⁺
- [0734] 참고예 G-22
- [0735] (S)-2-((3-(1-(3'-시아노-3,4'-디히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산 메틸
- [0736] 참고예 F-33(63mg), 2-포르밀이소니코틴산 메틸(46mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(119mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/50/50)로 정제하여, 표제 화합물(77mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 563(M+H)⁺
- [0737] 참고예 G-23
- [0738] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(나프탈렌-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0739] 참고예 F-9 대신에 참고예 F-37을 사용하고, 참고예 G-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 525(M+H)⁺
- [0740] 참고예 G-24
- [0741] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0742] 참고예 F-9 대신에 참고예 F-38을 사용하고, 참고예 G-6과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 551(M+H)⁺
- [0743] 참고예 H-1
- [0744] (S)-3-(피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0745] 참고예 C-1(3.00g), 염화수소-1,4-디옥산 용액(4mol/L, 10mL) 및 메탄올(4mL)의 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(2.80g)을 얻었다.
- [0746] 참고예 I-1
- [0747] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸

- [0748] 참고예 H-1(2.68g), 참고예 J-2(3.05g), THF(30mL) 및 트리에틸아민(4.67mL)의 혼합물을 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (3.55g)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축한 후, 잔사에 아세트산 에틸 및 물을 가했다. 그 혼합물을 교반하고, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=95/5/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(3.52g)을 얻었다.
- [0749] 참고예 G-25
- [0750] (S)-2-((3-(1-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0751] 참고예 I-1(100mg), 4-브로모-N,N-디메틸아닐린(55mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.032mL), 요오드화구리(I)(57mg), 탄산칼륨(83mg) 및 아세트니트릴(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80)로 정제하여, 표제 화합물(77mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 518(M+H)⁺
- [0752] 참고예 G-26
- [0753] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-페녹시페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0754] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-요오도-4-페녹시벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 567(M+H)⁺
- [0755] 참고예 G-27
- [0756] (S)-2-((3-(1-(4-벤질페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0757] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-벤질-4-요오도벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 565(M+H)⁺
- [0758] 참고예 G-28
- [0759] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(p-톨릴)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0760] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-요오도-4-메틸벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 489(M+H)⁺
- [0761] 참고예 G-29
- [0762] (S)-2-((3-(1-(4-클로로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0763] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-클로로-4-요오도벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 509(M+H)⁺
- [0764] 참고예 G-30
- [0765] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-(메틸티오)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0766] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 4-요오도티오아니솔을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 521(M+H)⁺
- [0767] 참고예 G-31

- [0768] (S)-2-((3-(1-(4-(에틸술폰일)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0769] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-(에틸술폰일)벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 567(M+H)⁺
- [0770] 참고예 G-32
- [0771] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0772] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 559(M+H)⁺
- [0773] 참고예 G-33
- [0774] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0775] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-(트리플루오로메틸)벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 543(M+H)⁺
- [0776] 참고예 G-34
- [0777] (S)-2-((3-(1-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0778] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 4-브로모벤조니트릴을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 500(M+H)⁺
- [0779] 참고예 G-35
- [0780] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-니트로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0781] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-니트로벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 520(M+H)⁺
- [0782] 참고예 G-36
- [0783] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(퀴놀린-3-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0784] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 3-브로모퀴놀린을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 526(M+H)⁺
- [0785] 참고예 G-37
- [0786] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-모르폴리노페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0787] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 4-(4-요오도페닐)모르폴린을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0788] 참고예 G-38
- [0789] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-페닐시클로헥실)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0790] 참고예 I-1(100mg), 4-페닐시클로헥산-1-올(44mg), 트리페닐포스핀(99mg) 및 THF(3mL)의 혼합물에 빙냉 교반하, DEAD(40%톨루엔 용액, 0.171mL)을 천천히 가했다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 10분간 교반하고, 실

온에서 2시간 더 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(59mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 557(M+H)⁺

- [0791] 참고예 G-39
- [0792] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-비닐페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0793] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-비닐벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 501(M+H)⁺
- [0794] 참고예 G-40
- [0795] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(티오펜-3-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0796] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 3-브로모티오펜을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 481(M+H)⁺
- [0797] 참고예 G-41
- [0798] (S)-2-((3-(1-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0799] 4-페닐시클로헥산-1-올 대신에 벤질알코올을 사용하고, 참고예 G-38과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 489(M+H)⁺
- [0800] 참고예 G-42
- [0801] (S)-2-((3-(1-(4-시클로프로필페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0802] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 1-브로모-4-시클로프로필벤젠을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 515(M+H)⁺
- [0803] 참고예 G-43
- [0804] (S)-2-((3-(1-(4-히드록시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0805] 4-브로모-N,N-디메틸아닐린 대신에 4-브로모페놀을 사용하고, 참고예 G-25와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 491(M+H)⁺
- [0806] 참고예 G-44
- [0807] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4'-(메틸술폰아미드)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0808] 참고예 G-29(50mg), 4-(메틸술폰닐아미노)페닐보론산(25mg), Pd(amphos)Cl₂(6.8mg), 탄산나트륨(25mg), DMF(1mL) 및 물(0.1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 아세트산 에틸의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 물 및 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(37mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 644(M+H)⁺
- [0809] 참고예 G-45
- [0810] (S)-2-((3-(1-(4'-(메톡시카르보닐)-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피

리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸

- [0811] 참고예 F-39(72mg) 및 THF(3mL)의 혼합물에 트리에틸아민(0.065mL) 및 참고예 J-2(36mg)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 NaBH(OAc)₃(98mg)을 가하고, 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고, 5분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(65mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 623(M+H)⁺
- [0812] 참고예 G-46
- [0813] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바모일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0814] 참고예 F-34(18mg), 트리에틸아민(0.024mL) 및 THF(1.0mL)의 혼합물에 참고예 J-2(8.7mg) 및 NaBH(OAc)₃(15mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(20mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 678(M+H)⁺
- [0815] 참고예 G-47
- [0816] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-5-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0817] 참고예 F-35(79mg), 트리에틸아민(0.11mL) 및 THF(1.0mL)의 혼합물에 참고예 J-2(40mg) 및 NaBH(OAc)₃(67mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80)로 정제하여, 표제 화합물(92mg)을 얻었다.
- [0818] 참고예 K-1
- [0819] 메틸(S)-(4-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)벤조일)글리시네이트
- [0820] 실시예 21(50mg), 글리신메틸에스테르염산염(15mg), EDC·HCl(31mg), HOBt·H₂O(22mg), 트리에틸아민(0.119mL) 및 DMF(1mL)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에 물, 아세트산 에틸 및 포화 탄산수소나트륨 수용액을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(7mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 501(M+H)⁺
- [0821] 참고예 K-3
- [0822] 메틸(5-브로모피리딘-2-카르보닐)글리시네이트
- [0823] 5-브로모피롤린산(300mg), 글리신메틸에스테르염산염(224mg), EDC·HCl(427mg), HOBt·H₂O(341mg), 트리에틸아민(1.03mL) 및 THF(3mL)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 아세트산 에틸을 가하고 교반했다. 그 혼합물을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=90/10~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(247mg)을 얻었다.
- [0824] 참고예 K-4
- [0825] (S)-2-((3-(1-(6-((2-메톡시-2-옥소에틸)카르바모일)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산 tert-부틸
- [0826] 참고예 I-1(100mg), 참고예 K-3(75mg), N,N'-디메틸에틸렌디아민(0.032mL), 요오드화구리(I)(57mg), 탄산칼륨(83mg) 및 아세트니트릴(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 100℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아

미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(25mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 591(M+H)⁺

[0827] 일부 참고예의 화학 구조식을 이하의 표에 나타낸다.

표 1

Ref. No.	Structure	Ref. No.	Structure
C-1		C-6	
C-2		C-7	
C-3		C-8	
C-4		C-9	
C-5		C-10	

[0828]

[0829] 실시예 G-5

[0830] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산 메틸

[0831] 참고예 F-8(105mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(51mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(197mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 5분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(128mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 509(M+H)⁺

[0832] 실시예 G-10

[0833] (S)-3'-히드록시-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸

[0834] 참고예 F-8 대신에 참고예 F-25를 사용하고, 실시예 G-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 525(M+H)⁺

[0835] 실시예 G-11

- [0836] (S)-2'-히드록시-4'-(3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸
- [0837] 참고예 F-8 대신에 참고예 F-26을 사용하고, 실시예 G-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 525(M+H)⁺
- [0838] 실시예 G-12
- [0839] (S)-4-(5-(3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸
- [0840] 참고예 F-8 대신에 참고예 F-27을 사용하고, 실시예 G-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 510(M+H)⁺
- [0841] 실시예 G-13
- [0842] (S)-4-히드록시-4'-(3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산 메틸
- [0843] 참고예 F-8 대신에 참고예 F-28을 사용하고, 실시예 G-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 525(M+H)⁺
- [0844] 실시예 G-15
- [0845] (S)-2-히드록시-4'-(3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸
- [0846] 참고예 F-8 대신에 참고예 F-29를 사용하고, 실시예 G-5와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 525(M+H)⁺
- [0847] 실시예 G-48
- [0848] (S)-4'-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸
- [0849] 참고예 F-23(100mg), 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드(54mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(282mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(80mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 520(M+H)⁺
- [0850] 실시예 K-5
- [0851] (S)-3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0852] 참고예 F-21(200mg), 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(139mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(415mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(286mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 545(M+H)⁺
- [0853] 실시예 K-6
- [0854] (S)-2-((3-(1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르보닐트릴
- [0855] 실시예 K-5(286mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(61mg), 시안화아연(123mg) 및 NMP(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150°C에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했

다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(185mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 492(M+H)⁺

[0856]

실시예 K-7

[0857]

(S)-4'-(3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸

[0858]

참고예 F-23(200mg), 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(168mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(376mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(218mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 587(M+H)⁺

[0859]

실시예 K-8

[0860]

(S)-4'-(3-(1-((5-시아노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸

[0861]

실시예 K-7(218mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(43mg), 시안화아연(87mg) 및 NMP(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(319mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 534(M+H)⁺

[0862]

실시예 K-9

[0863]

(S)-4'-(3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸

[0864]

참고예 F-26(200mg), 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(162mg) 및 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(363mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(3mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/80/20)로 정제하여, 표제 화합물(297mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 603(M+H)⁺

[0865]

실시예 K-10

[0866]

(S)-4'-(3-(1-((5-시아노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-2'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸

[0867]

실시예 K-9(297mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(57mg), 시안화아연(116mg) 및 NMP(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/80/20)로 정제하여, 표제 화합물(178mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 550(M+H)⁺

[0868]

실시예 K-11

[0869]

(S)-4-(5-(3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸

[0870]

참고예 F-27(200mg), 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(167mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에

NaBH(OAc)₃(375mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(214mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 588(M+H)⁺

- [0871] 실시예 K-12
- [0872] (S)-4-(5-(3-(1-((5-시아노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸
- [0873] 실시예 K-11(214mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(42mg), 시안화아연(86mg) 및 NMP(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮겼다. 그 혼합물을 교반한 후, 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(244mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 535(M+H)⁺
- [0874] 실시예 K-13
- [0875] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0876] 참고예 F-27 대신에 참고예 F-1을 사용하고, 실시예 K-11과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 529(M+H)⁺
- [0877] 실시예 K-14
- [0878] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르보니트릴
- [0879] 실시예 K-11 대신에 실시예 K-13을 사용하고, 실시예 K-12와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 476(M+H)⁺
- [0880] 실시예 K-15
- [0881] (S)-3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0882] 참고예 F-27 대신에 참고예 F-3을 사용하고, 실시예 K-11과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 453(M+H)⁺
- [0883] 실시예 K-16
- [0884] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르보니트릴
- [0885] 실시예 K-15(103mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(26mg), 시안화아연(53mg) 및 DMF(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 150℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘으로 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(75mg)을 얻었다. MS(ESI_APCI, m/z): 400(M+H)⁺
- [0886] 실시예 K-17
- [0887] (R)-4-(5-(3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸
- [0888] 참고예 F-27 대신에 참고예 F-36을 사용하고, 실시예 K-11과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

MS(ESI_APCI, m/z): 588(M+H)⁺

- [0889] 실시예 K-18
- [0890] (R)-4-(5-(3-(1-((5-시아노-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산 메틸
- [0891] 실시예 K-15 대신에 실시예 K-17을 사용하고, 실시예 K-16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
MS(ESI_APCI, m/z): 535(M+H)⁺
- [0892] 실시예 1
- [0893] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0894] 참고예 F-1(20mg), 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드(8.0mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(65mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~50/50)로 정제하여, 표제 화합물(16mg)을 얻었다.
- [0895] 실시예 2
- [0896] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0897] 참고예 F-1(20mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(7.2mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(65mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100), 이어서 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(11mg)을 얻었다.
- [0898] 실시예 3
- [0899] (R)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0900] 참고예 F-2(20mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(11mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(65mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(10mg)을 얻었다.
- [0901] 실시예 4
- [0902] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-(피리딘-2-일메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0903] 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드 대신에 2-피리딘카르복시알데히드를 사용하고, 실시예 2와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0904] 실시예 5
- [0905] (S)-3-(1-((1H-이미다졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0906] 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드 대신에 1H-이미다졸-4-카르발데히드를 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0907] 실시예 6
- [0908] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염

- [0909] 참고예 F-1(30mg), 1-메틸-1H-이미다졸-4-카르발데히드(17mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(81mg)을 가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제했다. 얻어진 생성물에 염화수소(1mol/L, 에탄올 용액, 0.2mL)를 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(37mg)을 얻었다.
- [0910] 실시예 7
- [0911] (S)-3-(1-((1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0912] 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드 대신에 1H-이미다졸-2-카르발데히드를 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0913] 실시예 8
- [0914] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((3-히드록시피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0915] 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드 대신에 3-히드록시피리딘-2-카르복시알데히드를 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0916] 실시예 9
- [0917] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((5-히드록시피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0918] 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드 대신에 5-히드록시피리딘-2-카르복시알데히드를 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0919] 실시예 10
- [0920] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((4-히드록시피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0921] 참고예 F-1(30mg), 4-히드록시피리딘-2-카르복시알데히드(19mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(65mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(14mg)을 얻었다.
- [0922] 실시예 11
- [0923] (S)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-페닐-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염
- [0924] 참고예 F-3(100mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(70mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(268mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100), 이어서 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=80/20~30/70)로 정제했다. 얻어진 생성물에 염화수소(4mol/L, 아세트산 에틸 용액, 2mL)를 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(59mg)을 얻었다.
- [0925] 실시예 12
- [0926] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0927] 참고예 F-4(237mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(128mg) 및 디클로로메탄(3mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(495mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 가하고 교반한 후, 그 혼합물을 디클로로메탄으로 추출했다.

유기층을 무수 황산 마그네슘으로 건조한 후, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~20/80), 이어서 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(144mg)을 얻었다.

- [0928] 실시예 13
- [0929] 1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)아제티딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0930] 참고예 F-5(105mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(61mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(354mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 10분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=80/20~30/70)로 정제했다. 얻어진 생성물에 염화수소(4mol/L, 아세트산 에틸 용액) 및 메탄올을 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=80/20~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(2.8mg)을 얻었다.
- [0931] 실시예 14
- [0932] (S)-1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0933] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-21을 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0934] 실시예 15
- [0935] (S)-4-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)벤조산 메틸
- [0936] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-6을 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0937] 실시예 16
- [0938] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [0939] 참고예 G-1(26mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 염산(2mol/L)으로 중화했다. 그 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(9.5mg)을 얻었다.
- [0940] 실시예 17
- [0941] (S)-6-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)니코틴산
- [0942] 참고예 G-1 대신에 참고예 G-2를 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0943] 실시예 18
- [0944] (S)-2-((3-(1-(4-메톡시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [0945] 참고예 G-1 대신에 참고예 G-3을 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0946] 실시예 19
- [0947] (S)-2-((3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [0948] 참고예 G-1 대신에 참고예 G-4를 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0949] 실시예 20
- [0950] (S)-1-([1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-5-카르복실산

- [0951] 실시예 G-5(118mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 염산(2mol/L)으로 중화하고, 20분간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, 얻어진 고체를 건조하여 표제 화합물(44mg)을 얻었다.
- [0952] 실시예 21
- [0953] (S)-4-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)벤조산염산염
- [0954] 실시예 15(257mg), 메탄올(1mL), 및 THF(1mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 2mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 5mL)을 가하여 중화했다. 그 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사에 디클로로메탄 및 무수 황산 마그네슘을 가했다. 혼합물을 10분간 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사에 디클로로메탄 및 염화수소(4mol/L, 아세트산 에틸 용액, 1mL)를 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(120mg)을 얻었다.
- [0955] 실시예 22
- [0956] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(나프탈렌-2-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [0957] 참고예 G-23(154mg), 아세트산 에틸(1mL) 및 메탄올(0.5mL)의 혼합물에 염화수소(4mol/L, 아세트산 에틸 용액, 2mL)를 가했다. 반응 혼합물을 2시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(107mg)을 얻었다.
- [0958] 실시예 23
- [0959] 2-((4-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-4-메틸피페리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [0960] 참고예 G-6(73mg), 디클로로메탄(0.5mL) 및 트리플루오로아세트산(0.5mL)의 혼합물을 1시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(39mg)을 얻었다.
- [0961] 실시예 24
- [0962] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메톡시-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [0963] 참고예 G-7(145mg), 물(0.5mL) 및 농황산(0.024mL)의 혼합물을 90℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 메탄올(0.5mL) 및 수산화리튬·1수화물(95mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(85mg)을 얻었다.
- [0964] 실시예 25
- [0965] 2-(((3R,4R)-3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)-4-플루오로피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [0966] 참고예 G-7 대신에 참고예 G-8을 사용하고, 실시예 24와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0967] 실시예 26
- [0968] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [0969] 참고예 G-7 대신에 참고예 G-9를 사용하고, 실시예 24와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0970] 실시예 27
- [0971] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-6-메틸-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산

- [0972] 참고예 G-45(65mg), 메탄올(0.2mL), 물(1mL) 및 농황산(0.04mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화리튬·1수화물(100mg)을 가하고 50℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(27mg)을 얻었다.
- [0973] 실시예 28
- [0974] (S)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0975] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-13을 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0976] 실시예 29
- [0977] (S)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(2'-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0978] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-14를 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0979] 실시예 30
- [0980] (R)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(3-메틸-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0981] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-15를 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0982] 실시예 31
- [0983] (S)-1-(4'-플루오로-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0984] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-16을 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0985] 실시예 32
- [0986] (S)-1-(4'-메톡시-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0987] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-17을 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0988] 실시예 33
- [0989] (S)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(2'-(트리플루오로메틸)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0990] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-18을 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0991] 실시예 34
- [0992] (S)-4'-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르보니트릴
- [0993] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-19를 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0994] 실시예 35
- [0995] (S)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(4'-(트리플루오로메톡시)-[1,1'-비페닐]-4-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [0996] 참고예 F-1 대신에 참고예 F-20을 사용하고, 실시예 1과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [0997] 실시예 36
- [0998] (S)-3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온염산염

- [0999] 참고예 F-22(43mg), 1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(22mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(127mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=80/20~30/70)로 정제했다. 얻어진 생성물에 염화수소(4mol/L, 아세트산 에틸 용액) 및 메탄올을 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축하여, 표제 화합물(25mg)을 얻었다.
- [1000] 실시예 37
- [1001] (S)-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸
- [1002] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-23을 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1003] 실시예 38
- [1004] (R)-3'-메틸-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산 메틸
- [1005] 참고예 F-2 대신에 참고예 F-24를 사용하고, 실시예 3과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1006] 실시예 39
- [1007] (S)-3'-히드록시-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산
- [1008] 실시예 G-10(20mg), 메탄올(0.5mL), THF(0.5mL) 및 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)의 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 2.5mL)을 가하고 교반했다. 그 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사에 메탄올을 가하고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(6.3mg)을 얻었다.
- [1009] 실시예 40
- [1010] (S)-2'-히드록시-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산
- [1011] 실시예 G-10 대신에 실시예 G-11을 사용하고, 실시예 39와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1012] 실시예 41
- [1013] (S)-4-(5-(3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)피리딘-2-일)벤조산
- [1014] 실시예 G-10 대신에 실시예 G-12를 사용하고, 실시예 39와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1015] 실시예 42
- [1016] (S)-4-히드록시-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-3-카르복실산
- [1017] 참고예 G-1 대신에 실시예 G-13을 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1018] 실시예 43
- [1019] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [1020] 참고예 G-1 대신에 참고예 G-14를 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1021] 실시예 44
- [1022] (S)-2-히드록시-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산

- [1023] 참고예 G-1 대신에 실시예 G-15를 사용하고, 실시예 16과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1024] 실시예 45
- [1025] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-2-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [1026] 참고예 G-16(207mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 염산으로 중화했다. 그 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(109mg)을 얻었다.
- [1027] 실시예 46
- [1028] (S)-2-((3-(1-(6-(4-카르복시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [1029] 참고예 G-17(455mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L)을 가하여 중화하고, 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(280mg)을 얻었다.
- [1030] 실시예 47
- [1031] (S)-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산
- [1032] 실시예 37(48mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 2.5mL)을 가하여 혼합했다. 그 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사에 메탄올을 가하여 혼합했다. 불용물을 셀라이트를 통과시켜 제거하고, 여과액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세토니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(17mg)을 얻었다.
- [1033] 실시예 48
- [1034] (R)-3'-메틸-4'-((3-(1-((1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산
- [1035] 실시예 37 대신에 실시예 38을 사용하고, 실시예 47과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1036] 실시예 49
- [1037] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-3-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1038] 참고예 G-18(450mg) 및 농염산(2mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온에서 정치하고, 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 냉수로 세정하고, 건조했다. 얻어진 생성물의 일부(222mg 중, 26mg)를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세토니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(15mg)을 얻었다.
- [1039] 실시예 50
- [1040] (S)-2-((3-(1-(6-(4-카르복시-2-메틸페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1041] 참고예 G-19(413mg) 및 농염산(2mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화하고, 불용물을 필터로 제거했다. 여과액을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세토니트릴=90/10~70/30~10/90)로 정제하여, 표제 화합물(224mg)을 얻었다.
- [1042] 실시예 51
- [1043] (S)-2-((3-(1-(3'-카르복시-2,4'-디히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피

리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산

- [1044] 참고예 G-20(188mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙냉 교반하, 농황산(0.2mL)을 첨가했다. 반응 혼합물을 4일간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(16mg)을 얻었다.
- [1045] 실시예 52
- [1046] (S)-2-((3-(1-(6-(3-카르복시-4-히드록시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [1047] 참고예 G-20 대신에 참고예 G-21을 사용하고, 실시예 51과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1048] 실시예 53
- [1049] (S)-2-((3-(1-(3'-카르복시-3,4'-디히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)이소니코틴산
- [1050] 참고예 G-22(77mg), 물(0.5mL) 및 농황산(0.5mL)의 혼합물을 7시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 빙냉하, 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 4mL)을 가했다. 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(3mg)을 얻었다.
- [1051] 실시예 54
- [1052] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1053] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-24를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1054] 실시예 55
- [1055] (S)-2-((3-(1-(4-(디메틸아미노)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1056] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-25를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1057] 실시예 56
- [1058] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-페녹시페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1059] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-26을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1060] 실시예 57
- [1061] (S)-2-((3-(1-(4-벤질페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1062] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-27을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1063] 실시예 58
- [1064] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(p-톨릴)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1065] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-28을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1066] 실시예 59
- [1067] (S)-2-((3-(1-(4-클로로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1068] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-29를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.

- [1069] 실시예 60
- [1070] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-(메틸티오)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1071] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-30을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1072] 실시예 61
- [1073] (S)-2-((3-(1-(4-(에틸술폴닐)페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1074] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-31을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1075] 실시예 62
- [1076] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1077] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-32를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1078] 실시예 63
- [1079] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(트리플루오로메틸)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1080] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-33을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1081] 실시예 64
- [1082] (S)-2-((3-(1-(4-시아노페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1083] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-34를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1084] 실시예 65
- [1085] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-니트로페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1086] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-35를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1087] 실시예 66
- [1088] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(퀴놀린-3-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1089] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-36을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1090] 실시예 67
- [1091] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4-모르폴리노페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1092] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-37을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1093] 실시예 68
- [1094] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-페닐시클로헥실)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1095] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-38을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1096] 실시예 69
- [1097] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-비닐페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산

- [1098] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-39를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1099] 실시예 70
- [1100] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(티오펜-3-일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1101] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-40을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1102] 실시예 71
- [1103] (S)-2-((3-(1-벤질-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1104] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-41을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1105] 실시예 72
- [1106] (S)-2-((3-(1-(4-시클로프로필페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1107] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-42를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1108] 실시예 73
- [1109] (S)-2-((3-(1-(4-히드록시페닐)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1110] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-43을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1111] 실시예 74
- [1112] (S)-1-메틸-2-((3-(1-(4'-(메틸술폰아미드)-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1113] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-44를 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1114] 실시예 75
- [1115] (S)-(4-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)벤조일)글리신
- [1116] 참고예 K-1(7.7mg), 메탄올(0.5mL) 및 THF(0.5mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 1mL)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(2.5mg)을 얻었다.
- [1117] 실시예 76
- [1118] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-5-((테트라히드로-2H-피란-4-일)카르바모일)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1119] 참고예 G-6 대신에 참고예 G-46을 사용하고, 실시예 23과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1120] 실시예 77
- [1121] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-5-((카르복시메틸)카르바모일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1122] 참고예 G-47(92mg), 메탄올(0.5mL), 물(0.5mL) 및 농황산(0.022mL)의 혼합물을 1시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 방냉한 후, 수산화리튬·1수화물(70mg)을 가하고, 실온에서 하룻밤 교반했다. 반응 혼합물을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수용액(0.1%)/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(33mg)을 얻었다.
- [1123] 실시예 78
- [1124] (S)-2-((3-(1-(6-((카르복시메틸)카르바모일)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-

3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산

- [1125] 참고예 G-47 대신에 참고예 K-4를 사용하고, 실시예 77과 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1126] 실시예 79
- [1127] (S)-3-(1-((5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [1128] 참고예 F-22(285mg), 5-브로모-1-메틸-1H-이미다졸-2-카르발데히드(250mg) 및 디클로로메탄(2mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(561mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(2mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸=80/20~0/100)로 정제하여, 표제 화합물(363mg)을 얻었다.
- [1129] 실시예 80
- [1130] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르보닐트릴
- [1131] 실시예 79(351mg), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(77mg), 시안화아연(155mg) 및 NMP(3mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 120℃에서 90분간 교반했다. 반응 혼합물을 아세트산 에틸 및 물의 혼합물에 옮기고 교반했다. 그 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여과액을 아세트산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산 마그네슘을 가하여 건조하고, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(68mg)을 얻었다.
- [1132] 실시예 81
- [1133] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1134] 실시예 80(190mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 빙냉하, 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 석출물이 생길 때까지 가했다. 석출물을 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(25mg)을 얻었다.
- [1135] 실시예 82
- [1136] (S)-2-((3-(1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1137] 실시예 K-6(150mg) 및 농염산(2mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 그 혼합물에 DMSO를 가하여 희석한 후, ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(83mg)을 얻었다.
- [1138] 실시예 83
- [1139] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1140] 실시예 K-8(199mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 그 혼합물에 DMSO를 가하여 희석한 후, ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(101mg)을 얻었다.
- [1141] 실시예 84
- [1142] (S)-2-((3-(1-(4'-카르복시-2-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1143] 실시예 K-10(178mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 수산화나트륨 수용액(5mol/L)으로 중화한 후, ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제했다. 얻어진 생성물의 일부(107mg 중, 16mg)를 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 포름산 수

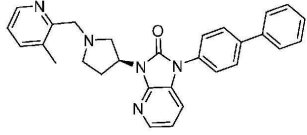
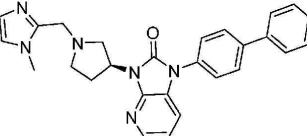
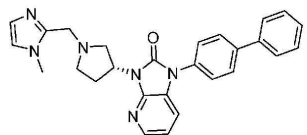
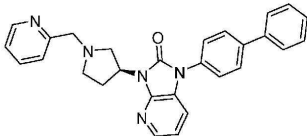
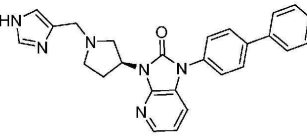
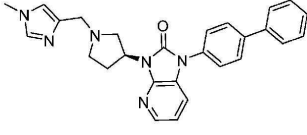
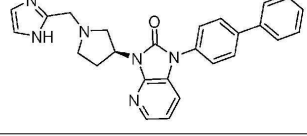
용액(0.1%)/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(8mg)을 얻었다.

- [1144] 실시예 85
- [1145] (S)-2-((3-(1-(6-(4-카르복시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1146] 실시예 K-12(195mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 그 혼합물에 DMSO를 가하여 희석한 후, 불용물을 셀라이트를 통과시켜 제거했다. 그 여과액을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(60mg)을 얻었다.
- [1147] 실시예 86
- [1148] (S)-2-((3-(1-([1,1'-비페닐]-4-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1149] 실시예 K-14(58mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화한 후, 감압하 농축했다. 얻어진 잔사에 DMSO를 가한 후, 불용물을 셀라이트를 통과시켜 제거했다. 그 여과액을 ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=90/10~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(2.2mg)을 얻었다.
- [1150] 실시예 87
- [1151] (S)-1-메틸-2-((3-(2-옥소-1-페닐-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1152] 실시예 K-16(75mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 그 혼합물에 DMSO를 가하여 희석한 후, ODS 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: 물/아세트니트릴=98/2~30/70)로 정제하여, 표제 화합물(48mg)을 얻었다.
- [1153] 실시예 88
- [1154] (R)-2-((3-(1-(6-(4-카르복시페닐)피리딘-3-일)-2-옥소-1,2-디히드로-3H-이미다조[4,5-b]피리딘-3-일)피롤리딘-1-일)메틸)-1-메틸-1H-이미다졸-5-카르복실산
- [1155] 실시예 K-18(207mg) 및 농염산(1mL)의 혼합물을, 마이크로파 조사하, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L)을 가하여 중화했다. 석출물을 여과하여 취하고, 얻어진 고체를 건조하여 표제 화합물(40mg)을 얻었다.
- [1156] 실시예 89
- [1157] (S)-1-(4'-히드록시-[1,1'-비페닐]-4-일)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [1158] 참고예 F-21(35mg), 3-메틸-2-피리딘카르복시알데히드(18mg) 및 디클로로메탄(1mL)의 혼합물에 NaBH(OAc)₃(94mg)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올(1mL)을 가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사를 아미노실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용출 용매: n-헥산/아세트산 에틸/메탄올=80/20/0~0/100/0~0/90/10)로 정제하여, 표제 화합물(32mg)을 얻었다.
- [1159] 실시예 90
- [1160] (S)-3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-1-(4-(피리딘-4-일)페닐)-1,3-디히드로-2H-이미다조[4,5-b]피리딘-2-온
- [1161] 참고예 F-21 대신에 참고예 F-22를 사용하고, 실시예 89와 동일한 방법에 의해 표제 화합물을 얻었다.
- [1162] 실시예 91
- [1163] (S)-4'-(3-(1-((3-메틸피리딘-2-일)메틸)피롤리딘-3-일)-2-옥소-2,3-디히드로-1H-이미다조[4,5-b]피리딘-1-일)-[1,1'-비페닐]-4-카르복실산
- [1164] 실시예 G-48(72mg), 메탄올(1mL) 및 THF(1mL)의 혼합물에 수산화나트륨 수용액(5mol/L, 2mL)을 가했다. 반응

혼합물을 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 염산(2mol/L, 5mL)을 가한 후, 빙냉하 30분간 교반했다. 석출물을 여과하여 취하고, 얻어진 고체를 건조하여 표제 화합물(37mg)을 얻었다.

[1165] 실시예의 화학구조식, 물성값, 및 PHD₂ 저해 활성(시험예 1 참조)을 이하의 표에 나타낸다.

표 2

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
1		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.30-2.48 (4H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.10-3.13 (3H, m), 3.17-3.25 (1H, m), 3.83-3.99 (2H, m), 5.25-5.38 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.54 (4H, m), 7.56-7.66 (4H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.42 (1H, m)	8.43
2		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25-2.41 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.89-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.21-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.36-7.52 (3H, m), 7.55-7.65 (4H, m), 7.72-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.79
3		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23-2.40 (1H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.89-3.09 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.81-3.89 (2H, m), 5.23-5.32 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.56-7.64 (4H, m), 7.71-7.76 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	3.90
4		MS(ESI/APCI, m/z): 448 (M+H) ⁺	3.45
5		MS(ESI/APCI, m/z): 437 (M+H) ⁺	2.98
6		MS(ESI/APCI, m/z): 451 (M+H) ⁺	*34%
7		MS(ESI/APCI, m/z): 437 (M+H) ⁺	15.64

[1166]

표 3

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
8		¹ H-NMR(DMSO) δ ppm: 2.25-2.36 (1H, m), 2.42-2.55 (1H, m), 2.72-2.80 (1H, m), 2.99-3.10 (2H, m), 3.15-3.22 (1H, m), 3.86-4.10 (2H, m), 5.15-5.26 (1H, m), 7.09-7.18 (3H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 7.95 (1H, dd, J=1.8, 4.3Hz), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	*29%
9		¹ H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.39-2.53 (1H, m), 2.80-3.05 (4H, m), 3.69 (2H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.07-7.16 (2H, m), 7.25-7.32 (1H, m), 7.38-7.55 (4H, m), 7.64-7.69 (2H, m), 7.71-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.01-8.04 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.77 (1H, brs)	8.03
10		¹ H-NMR(DMSO-d6) δ ppm: 2.20-2.31 (1H, m), 2.43-2.54 (1H, m), 2.83-3.09 (4H, m), 3.51-3.70 (2H, m), 5.08-5.23 (1H, m), 5.90-6.14 (2H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.38-7.59 (5H, m), 7.64-7.70 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 11.23 (1H, brs)	5.49
11		MS(ESI/APCI, m/z) : 375(M+H) ⁺	85.38
12		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 1.80-1.88 (2H, m), 2.24-2.33 (2H, m), 2.74-2.87 (2H, m), 2.93-3.02 (2H, m), 3.67 (2H, s), 3.79 (3H, s), 4.50-4.61 (1H, m), 6.87 (1H, d, J=1.2Hz), 6.93 (1H, d, J=1.2Hz), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.31-7.42 (2H, m), 7.45-7.51 (2H, m), 7.57-7.65 (4H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	4.95
13		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 3.98 (3H, s), 4.46-4.56 (2H, m), 4.61-4.70 (2H, m), 4.98-5.07 (2H, m), 5.57-5.70 (1H, m), 6.98 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07-7.12 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.46-7.53 (2H, m), 7.56-7.65 (4H, m), 7.74-7.79 (2H, m), 8.19 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.12
14		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.24-2.39 (1H, m), 2.47-2.61 (1H, m), 2.93-3.11 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.97 (2H, m), 5.14-5.26 (1H, m), 6.81-6.89 (3H, m), 6.92-7.00 (2H, m), 7.19-7.24 (1H, m), 7.29-7.42 (4H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	0.36

[1167]

표 4

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
15		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.57 (1H, m), 2.98-3.10 (3H, m), 3.15-3.23 (1H, m), 3.82-3.98 (5H, m), 5.24-5.35 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.62-7.67 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.17-8.23 (2H, m), 8.37-8.40 (1H, m)	64.50
16		MS(ESI/APCI, m/z): 492(M+H) ⁺	0.14
17		MS(ESI/APCI, m/z): 492(M+H) ⁺	0.52
18		MS(ESI/APCI, m/z): 446(M+H) ⁺	1.95
19		MS(ESI/APCI, m/z): 416(M+H) ⁺	6.34
20		MS(ESI/APCI, m/z): 495(M+H) ⁺	6.71
21		MS(ESI/APCI, m/z): 430(M+H) ⁺	*39%

[1168]

표 5

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
22		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.29 (1H, m), 2.41-2.54 (1H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.83 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.50 (1H, s), 7.58-7.64 (2H, m), 7.70 (1H, dd, J=2.0, 8.8Hz), 7.99-8.06 (2H, m), 8.08-8.16 (3H, m), 12.79 (1H, brs)	0.30
23		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.56 (3H, s), 1.79-1.92 (2H, m), 2.22-2.34 (2H, m), 2.57-2.65 (2H, m), 3.39-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, s), 3.88 (3H, s), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.55 (5H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.72-7.78 (2H, m), 7.83-7.89 (2H, m), 8.05 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.72 (1H, brs)	5.50
24		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.77-3.83 (5H, m), 3.90 (3H, s), 4.99-5.09 (1H, m), 7.12 (1H, d, J=2.5Hz), 7.48 (1H, s), 7.69-7.74 (2H, m), 7.83 (1H, d, J=2.5Hz), 7.86-7.96 (4H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 12.34-13.27 (2H, m)	0.11
25		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.82-2.90 (1H, m), 2.94-3.26 (3H, m), 3.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 4.99-5.15 (1H, m), 5.67-5.86 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47-7.53 (2H, m), 7.70-7.75 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.92-7.97 (2H, m), 8.04-8.11 (3H, m), 12.50-13.28 (2H, m)	0.11
26		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.32 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.81-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.18 (1H, m), 7.42-7.49 (1H, m), 7.63 (1H, d, J=1.8Hz), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.91 (2H, m), 7.93-7.99 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.48-8.52 (1H, m), 12.41-13.27 (2H, m)	0.13
27		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.30 (3H, s), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.01-5.11 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.67-7.73 (2H, m), 7.85-7.97 (5H, m), 8.03-8.09 (2H, m), 12.91 (2H, brs)	0.11
28		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.22 (3H, d, J=5.3Hz), 2.29-2.41 (1H, m), 2.52-2.67 (1H, m), 2.90-3.11 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.95-6.97 (2H, m), 7.31-7.42 (2H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.51-7.56 (1H, m), 7.58-7.64 (3H, m), 8.06-8.09 (1H, m)	28.2

[1169]

표 6

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
29		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.26-2.39 (4H, m), 2.53-2.64 (1H, m), 2.91-3.12 (4H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 5.21-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.24-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.46-7.58 (4H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz)	2.09
30		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.21 (3H, d, J=5.3Hz), 2.27-2.40 (1H, m), 2.51-2.65 (1H, m), 2.89-2.99 (1H, m), 3.01-3.12 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.90 (2H, m), 5.18-5.33 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.29-7.64 (8H, m), 8.07-8.09 (1H, m)	3.48
31		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.37 (1H, m), 6.99 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.12-7.20 (2H, m), 7.32 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.46 (1H, m), 7.49-7.61 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	12.45
32		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.83-3.98 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.29-7.33 (1H, m), 7.41-7.46 (1H, m), 7.50-7.58 (4H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.37-8.41 (1H, m)	42.10
33		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.41 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.48-2.60 (1H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.14-3.25 (1H, m), 3.82-4.00 (2H, m), 5.24-5.40 (1H, m), 6.95-7.03 (1H, m), 7.05-7.13 (1H, m), 7.28-7.63 (9H, m), 7.75-7.80 (1H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	*41%
34		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.27-2.60 (5H, m), 2.99-3.11 (3H, m), 3.17-3.23 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.25-5.39 (1H, m), 7.00 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 7.6Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.47 (1H, m), 7.62-7.80 (8H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	5.70
35		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.28-2.40 (1H, m), 2.43 (3H, s), 2.47-2.60 (1H, m), 2.99-3.10 (3H, m), 3.16-3.24 (1H, m), 3.82-3.99 (2H, m), 5.23-5.36 (1H, m), 7.00 (1H, d, J=5.2, 7.8Hz), 7.06-7.11 (1H, m), 7.28-7.35 (3H, m), 7.40-7.54 (2H, m), 7.57-7.73 (5H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.36-8.42 (1H, m)	80.5

[1170]

표 7

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
36		MS(ESI/APCI, m/z) : 452(M+H) ⁺	1.51
37		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.26-2.39 (1H, m), 2.52-2.64 (1H, m), 2.90-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.22-5.33 (1H, m), 6.83 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.33 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.67-7.72 (2H, m), 7.75-7.81 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.12-8.17 (2H, m)	6.28
38		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.23 (3H, d, J=5.3Hz), 2.28-2.40 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.00-3.11 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79-3.90 (2H, m), 3.96 (3H, s), 5.20-5.34 (1H, m), 6.84 (1H, d, J=1.2Hz), 6.91 (1H, d, J=1.2Hz), 6.94-6.97 (2H, m), 7.35-7.40 (1H, m), 7.55-7.60 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.66-7.71 (2H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.11-8.17 (2H, m)	4.63
39		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.34
40		MS(ESI/APCI, m/z) : 511(M+H) ⁺	0.76
41		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.27 (1H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 2.82-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.74 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.2Hz), 7.07 (1H, d, J=1.2Hz), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.54 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 8.06-8.14 (3H, m), 8.17 (1H, dd, J=2.6, 8.5Hz), 8.25-8.30 (3H, m), 8.93-8.96 (1H, m), 13.11 (1H, brs)	1.46

[1171]

표 8

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
42		MS(ESI/APCI, m/z): 511(M+H) ⁺	0.32
43		MS(ESI/APCI, m/z): 536(M+H) ⁺	0.20
44		MS(ESI/APCI, m/z): 511(M+H) ⁺	0.97
45		MS(ESI/APCI, m/z): 552(M+H) ⁺	0.27
46		MS(ESI/APCI, m/z): 537(M+H) ⁺	0.15
47		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.39-2.56 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.69 (3H, s), 3.73 (2H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=1.1Hz), 7.07 (1H, d, J=1.1Hz), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.46 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 7.91-7.97 (2H, m), 8.03-8.08 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 13.06 (1H, brs)	0.41
48		MS(ESI/APCI, m/z): 509(M+H) ⁺	0.35

[1172]

표 9

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
49		MS(ESI,APCI, m/z) : 555(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.30 (1H, m), 2.38-2.56 (1H, m), 2.82-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.00-5.14 (1H, m), 7.01-7.09 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=2.0, 8.2Hz), 7.36 (1H, d, J=2.0Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.77-7.83 (2H, m), 8.02-8.08 (3H, m), 10.21 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.12
50		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17-2.29 (1H, m), 2.38-2.55 (4H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.18 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.59 (1H, d, J=8.0Hz), 7.81 (1H, dd, J=0.7, 8.4Hz), 7.86-7.95 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.16 (1H, dd, J=2.6, 8.4Hz), 8.93 (1H, dd, J=0.7, 2.6Hz), 12.90 (2H, brs)	0.14
51		MS(ESI,APCI, m/z) : 568(M+H) ⁺	0.14
52		MS(ESI,APCI, m/z) : 553(M+H) ⁺	0.28
53		MS(ESI,APCI, m/z) : 568(M+H) ⁺	0.14
54		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.28 (1H, m), 2.40-2.55 (1H, m), 2.80-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.17 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.37-7.53 (5H, m), 7.54-7.59 (1H, m), 7.63-7.70 (1H, m), 7.71-7.79 (3H, m), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.77
55		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.11-2.26 (1H, m), 2.38-2.57 (1H, m), 2.81-3.02 (10H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 4.98-5.12 (1H, m), 6.79-6.88 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.19 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.27-7.33 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.03 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	0.49

[1173]

표 10

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
56		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.10-2.27 (1H, m), 2.38-2.54 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.05-7.24 (6H, m), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.41-7.49 (3H, m), 7.53-7.60 (2H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	0.41
57		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.54 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.03 (2H, s), 5.00-5.12 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.18-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (5H, m), 7.39-7.50 (5H, m), 8.06 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	0.71
58		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.36-2.46 (4H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 7.07 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.32 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.35-7.46 (4H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.73 (1H, brs)	1.02
59		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.58-7.67 (4H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.75 (1H, brs)	0.18
60		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.54 (3H, s), 2.83-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.08 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.41-7.54 (5H, m), 8.07 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	0.59
61		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (3H, t, J=7.4Hz), 2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.50 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.38 (2H, q, J=7.4Hz), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 8.04-8.09 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.82 (1H, brs)	7.07
62		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.82-3.02 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.54-7.61 (2H, m), 7.69-7.77 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	1.85

[1174]

표 11

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
63		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.28 (1H, m), 2.38-2.49 (1H, m), 2.81-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.16 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.82-7.88 (2H, m), 7.92-7.98 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.80 (1H, brs)	1.92
64		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.03-5.14 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.54 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.80-7.86 (2H, m), 8.02-8.08 (2H, m), 8.11 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.79 (1H, brs)	7.89
65		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.14 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.47 (1H, s), 7.60 (1H, dd, J=1.3, 7.9Hz), 7.88-7.95 (2H, m), 8.13 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.39-8.45 (2H, m), 12.82 (1H, brs)	2.40
66		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.17-2.30 (1H, m), 2.42-2.54 (1H, m), 2.83-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.06-5.19 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.58 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.69-7.75 (1H, m), 7.83-7.89 (1H, m), 8.08-8.15 (3H, m), 8.65 (1H, d, J=2.5Hz), 9.12 (1H, d, J=2.5Hz), 12.82 (1H, brs)	1.17
67		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12-2.27 (1H, m), 2.37-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.14-3.22 (4H, m), 3.72-3.79 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.13 (1H, m), 7.02-7.13 (3H, m), 7.25 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.34-7.40 (2H, m), 7.48 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.52
68		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.58-1.69 (2H, m), 1.88-2.57 (9H, m), 2.74-3.12 (4H, m), 3.74 (2H, s), 3.87 (3H, s), 4.27-4.39 (1H, m), 4.89-5.01 (1H, m), 6.93-7.00 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=1.2, 8.0Hz), 7.21-7.27 (1H, m), 7.33-7.49 (5H, m), 7.94 (1H, dd, J=1.2, 5.3Hz), 12.79 (1H, brs)	8.15
69		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.56 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.02-5.13 (1H, m), 5.35 (1H, d, J=11.0Hz), 5.93 (1H, d, J=17.7Hz), 6.82 (1H, dd, J=11.0, 17.7Hz), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.40 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.53-7.58 (2H, m), 7.64-7.71 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.50

[1175]

표 12

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
70		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.82-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.13 (1H, m), 7.12 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.43 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 7.48 (1H, s), 7.50 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.75 (1H, dd, J=3.2, 5.2Hz), 7.81 (1H, dd, J=1.4, 3.2Hz), 8.08 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.76 (1H, brs)	1.45
71		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12-2.25 (1H, m), 2.31-2.44 (1H, m), 2.80-3.00 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.89 (3H, s), 4.98-5.10 (3H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.37 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.99 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	13.9
72		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 0.69-0.78 (2H, m), 0.96-1.06 (2H, m), 1.96-2.06 (1H, m), 2.14-2.27 (1H, m), 2.36-2.49 (1H, m), 2.81-3.01 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.01-5.14 (1H, m), 7.06 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23-7.28 (2H, m), 7.31 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.39-7.43 (2H, m), 7.49 (1H, s), 8.06 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 12.77 (1H, brs)	0.10
73		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13-2.26 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.81-2.99 (4H, m), 3.80 (2H, s), 3.90 (3H, s), 5.00-5.11 (1H, m), 6.87-6.93 (2H, m), 7.05 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.23 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.28-7.35 (2H, m), 7.47 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 9.82 (1H, brs), 12.77 (1H, brs)	3.00
74		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.05 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 7.10 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.30-7.36 (2H, m), 7.44 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.61-7.67 (2H, m), 7.70-7.76 (2H, m), 7.80-7.86 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 9.93 (1H, s), 12.78 (1H, brs)	1.85
75		MS(ESI/APCI, m/z) : 487 (M+H) ⁺	99.90
76		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 1.61-1.85 (4H, m), 2.22-2.52 (2H, m), 2.84-2.99 (3H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.38-3.48 (2H, m), 3.77-3.95 (7H, m), 3.98-4.12 (1H, m), 5.30-5.43 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.57 (4H, m), 7.65-7.71 (2H, m), 7.72-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.28 (1H, d, J=8.3Hz), 12.79 (1H, brs)	9.74

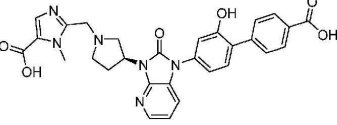
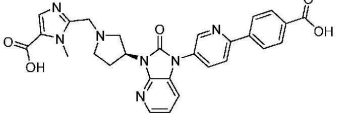
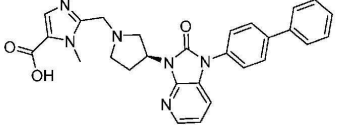
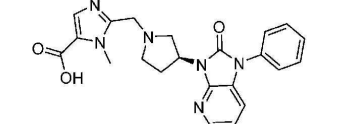
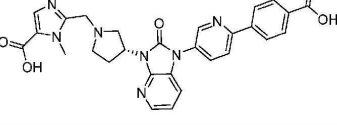
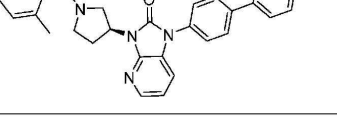
[1176]

표 13

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
77		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.19-2.34 (1H, m), 2.38-2.51 (1H, m), 2.85-3.08 (4H, m), 3.80-3.91 (5H, m), 4.01 (2H, d, J=5.9Hz), 5.26-5.39 (1H, m), 7.38-7.45 (1H, m), 7.47-7.58 (4H, m), 7.66-7.72 (2H, m), 7.73-7.82 (3H, m), 7.85-7.92 (2H, m), 8.84 (1H, t, J=5.9Hz)	0.61
78		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.29 (1H, m), 2.39-2.50 (1H, m), 2.83-3.02 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (2H, d, J=6.0Hz), 5.03-5.16 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.20-8.29 (2H, m), 8.93 (1H, dd, J=0.8, 2.3Hz), 9.06 (1H, t, J=6.0Hz), 12.80 (2H, brs)	11.0
79		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.25-2.40 (1H, m), 2.52-2.65 (1H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.00-3.10 (3H, m), 3.71 (3H, s), 3.80-3.91 (2H, m), 5.22-5.34 (1H, m), 6.90 (1H, s), 7.01 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.34 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (2H, m), 7.64-7.68 (2H, m), 7.78-7.82 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.69-8.72 (2H, m)	32.85
80		¹ H-NMR(CDCl ₃) δ ppm: 2.29-2.41 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.02-3.15 (3H, m), 3.89-3.91 (5H, m), 5.23-5.37 (1H, m), 7.03 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.35 (1H, dd, J=1.4, 7.8Hz), 7.51-7.56 (3H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.78-7.83 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 8.68-8.74 (2H, m)	65.88
81		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.16-2.28 (1H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.84-3.03 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.15 (1H, m), 7.11 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.44-7.51 (2H, m), 7.71-7.77 (2H, m), 7.77-7.82 (2H, m), 7.98-8.04 (2H, m), 8.10 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.65-8.72 (2H, m), 12.74 (1H, brs)	0.50
82		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 2.81-3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 3.93 (3H, s), 5.03-5.15 (1H, m), 6.86-6.94 (2H, m), 7.09 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, dd, J=1.2, 7.8Hz), 7.53-7.63 (4H, m), 7.72-7.79 (2H, m), 8.08 (1H, dd, J=1.2, 5.2Hz)	0.13
83		MS(ESI/APCI, m/z) : 539(M+H) ⁺	0.14

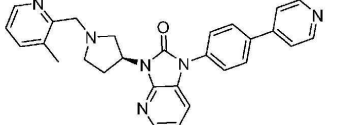
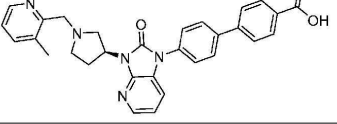
[1177]

표 14

Ex. No.	Structure	Physical data	IC ₅₀ (μ M)
84		MS(ESI/APCI, m/z) : 555(M+H) ⁺ ¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.28 (1H, m), 2.38-2.53 (1H, m), 2.83-3.03 (4H, m), 3.81 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.04-5.16 (1H, m), 7.08-7.14 (2H, m), 7.21 (1H, d, J=2.1Hz), 7.46 (1H, s), 7.47-7.52 (2H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 7.97-8.02 (2H, m), 8.09 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 10.30 (1H, brs), 12.90 (2H, brs)	0.15
85		¹ H-NMR(DMSO-d ₆) δ ppm: 2.15-2.30 (1H, m), 2.40-2.56 (1H, m), 2.82-3.04 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.91 (3H, s), 5.05-5.17 (1H, m), 7.13 (1H, dd, J=5.2, 7.8Hz), 7.49 (1H, s), 7.56 (1H, dd, J=1.3, 7.8Hz), 8.06-8.11 (2H, m), 8.12 (1H, dd, J=1.3, 5.2Hz), 8.18 (1H, dd, J=2.6, 8.6Hz), 8.25-8.32 (3H, m), 8.95 (1H, dd, J=0.5, 2.6Hz), 12.95 (2H, brs)	0.18
86		MS(ESI/APCI, m/z) : 495(M+H) ⁺	0.27
87		MS(ESI/APCI, m/z) : 419(M+H) ⁺	3.99
88		MS(ESI/APCI, m/z) : 540(M+H) ⁺	0.27
89		MS(ESI/APCI, m/z) : 478(M+H) ⁺	3.17

[1178]

표 15

90		MS(ESI/APCI, m/z) : 463(M+H) ⁺	7.46
91		MS(ESI/APCI, m/z) : 506(M+H) ⁺	0.96

[1179]

[1180] 시험예 1 PHD2 저해 시험

[1181] (1) 인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈의 발현 · 조제

- [1182] GenBank 역세션 ID: CAC42509로 표시되는 단백질의 184~418번의 아미노산 잔기를 포함하는 인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈을 이하의 방법으로 발현·조제했다.
- [1183] 인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈의 발현 컨스트럭트에 N-말단 히스티딘 태그를 편입한 것을 pET-30a(+) 벡터에 도입하고, 배열을 확인했다. 이 벡터를 BL21(DE3)주에 도입하고, 항생 물질을 포함한 LB 배지에서 37°C에서 배양했다. 배양 후, 세포 용해 용액을 세포에 가하고, 초음파 파쇄에 의해 파쇄 현탁했다. 파쇄 현탁액을 원심하여, 상청액을 Ni 칼럼을 사용하여 정제하여, 인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈을 얻었다.
- [1184] (2) 시험 방법
- [1185] 인간 HIF-1 α 의 556~574번의 아미노산 잔기(부분 펩티드)를 포함하는 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄의 N-말단에 FITC-Ahx가 편입된 인간 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄(FITC 라벨화 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄)를 기질로 했다. FITC 라벨화 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄를 사용하여, 2-oxoglutarate와 시험 화합물(PHD 저해제)의 결합 저해를 FITC 라벨화 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄의 형광 편광의 변화에 의해, 이하의 방법으로 평가했다.
- [1186] 효소(인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈) 및 기질을 10mM HEPES, 150mM NaCl, 10 μ M MnCl₂·4H₂O, 2 μ M 2-oxoglutarate 및 0.05% Tween-20을 포함한 어세이 완충액(pH 7.4)으로 희석했다. 시험 화합물을 DMSO로 희석했다. 시험 화합물, 인간 PHD2₁₈₄₋₄₁₈을 384웰 플레이트(Corning, 흑색, 불투명 바닥)에 미리 첨가하고, FITC 라벨화 HIF-1 α ₅₅₆₋₅₇₄를 첨가함으로써 반응을 개시했다. 37°C에서 60분간 인큐베이션한 후에, PHERAstar FSX(BMG Labtech)로 형광 편광(여기 파장 470nm, 형광 파장 530nm)을 측정했다. 각 웰의 형광 편광을 측정하고, 시험 화합물의 인간 PHD2 결합 저해 활성을 시험 물질 무첨가군의 값에 기초하여 계산했다.
- [1187] (3) 결과
- [1188] 상술의 표에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 화합물은 PHD2와 HIF-1 α 의 결합을 저해했다. 따라서, 본 발명의 화합물은 PHD2 저해제로서 유용한 것이 밝혀졌다.
- [1189] 시험예 2 대장염 모델에 있어서의 치료 효과
- [1190] (1) TNBS 유발 대장염 모델 래트
- [1191] TNBS를 래트의 대장 내에 투여함으로써 대장 국소적으로 염증이 야기되어, 장관 내의 배리어 기능이 파탄하고, 장간막의 투과성이 항진하는 것이 알려져 있다. 그래서, 시험 화합물의 경구 투여에 의한 장간막의 투과성 억제 작용을 약효의 지표로서 평가했다.
- [1192] (2) 시험 방법
- [1193] 8주령의 SLC: SD 웅성 래트(닛폰에스엘씨)를 사용했다. 펜토바르비탈 마취하에서 50% 에탄올로 조정된 28mg/mL TNBS를 대장 내의 항문으로부터 8cm 부위에 300 μ L 투여하여, 염증을 야기시켰다. 용매 처치군에는 50% 에탄올을 300 μ L 투여했다. TNBS를 투여하기 전에 48시간 절식을 행했다. 다음날부터, 0.05% 메틸셀룰로오스 용액으로 조제한 시험 화합물(3mg/kg)을 1일 1회 경구 투여하고, 합계 3일간 투여했다. 투여 3일 후, 시험 화합물 투여 4시간 후에 50mg/kg FITC를 경구 투여하고, 4 시간 후에 이소플루레인 마취하에서 경정맥으로부터 채혈을 행했다. 혈청을 원심 분리하고, PHERAstar FSX(BMG Labtech)로 형광 강도를 검출함으로써, 장간막을 통하여 순환 혈에 투과한 FITC 농도를 측정했다. 시험 화합물의 장간막의 투과성 억제율을 시험 물질 무첨가군의 값을 0, TNBS 미처치군의 값을 100으로 하여 계산했다.
- [1194] (3) 결과
- [1195] 각 시험 화합물의 장간막의 투과성 억제율(% , 평균값)(Inhibition)을 이하에 나타낸다.

표 16

Ex. No.	억제 (%)	Ex. No.	억제 (%)
39	95	47	85
40	84	49	82
41	74	82	96
43	59	83	85
45	51	84	117
46	63	85	101

[1196]

[1197] TNBS의 투여에 의해 항진한 FITC의 장관막 투과성은 본 발명의 화합물의 투여에 의해 억제되었다. 따라서, 본 발명의 화합물은 염증성 장 질환의 치료제로서 유용한 것이 밝혀졌다.

[1198] 시험예 3 대장 조직에서의 화합물 농도

[1199] (1) 래트 PK 시험

[1200] 0.05% 메틸셀룰로오스로 조제한 시험 화합물(3mg/kg/5mL)을 비절식하 래트(SD, 8주령, 수컷, 닛폰에스엘씨)에 경구 투여했다. 투여 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 6 및 8시간 후에 경부 정맥으로부터 채혈하고, 이소플루레인 마취하에서 개복하여, 대장을 적출했다. 원위 대장 5cm 정도를 채취하여 절개하고, 적출한 대장을 디쉬 위에서 생리 식염수를 사용하여 세정했다. 세정 후, 대장을 작은 가위로 잘게 자르고, 그 150mg 정도를 튜브에 옮겼다. 튜브에 100 μL 생리 식염수를 첨가하고, 혼합물을 셰이크 마스터(1000rpm x 30분간)로 균질화했다. 최종 볼륨으로서, 4배량의 생리 식염수를 첨가하고, 검체를 조제했다. 대장 조직 중과 혈장 중의 시험 화합물 농도를 액체 크로마토그래피 질량 분석(LC/MS)을 사용한 정량 분석에 의해 측정했다.

[1201] (2) 대장 조직과 혈장 중에서의 화합물 농도

[1202] 하기 표에 나타내는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 혈장 중 농도에 비해, 대장 조직에서의 농도가 높은 것이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 바람직한 화합물은 대장 조직에 특이적으로 작용하는 PHD2 저해제이다.

표 17

Ex. No.	Cmax	AUC	Plasma	Colon	C / P
39	7	2090	3	214	71
40	<1	NC	<1	209	>209
43	8	2111	2	84	42
45	2	401	<1	87	>87
46	3	314	<1	174	>174
47	60	20011	18	317	18
49	4	898	<1	201	>201
83	5	1292	<1	54	>54
84	1	76	<1	99	>99
85	1	117	<1	164	>164

[1203]

- [1204] 표 중의 기호는 이하의 의미이다.
- [1205] C_{max}: 시험 화합물의 경구 투여에 있어서의 최고 혈장 중 농도(ng/mL)
- [1206] AUC: 혈장 중 시험 화합물 농도-시간 곡선 하면적(ng*min/mL)
- [1207] Plasma: 8시간 후의 혈장 중 시험 화합물의 농도(ng/mL)
- [1208] Colon: 8시간 후의 대장 조직에 있어서의 시험 화합물의 농도(ng/g)
- [1209] C/P: 상기 Colon과 Plasma의 비
- [1210] NC: Not Calculated(산출 한계 이하)
- [1211] (산업상의 이용 가능성)
- [1212] 본 발명의 화합물 또는 그 약리학적으로 허용되는 염은 염증성 장 질환의 치료제로서 유용하다.