

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. (45) 공고일자 2006년11월14일  
C07D 403/12 (2006.01) (11) 등록번호 10-0645671  
(24) 등록일자 2006년11월06일

(21) 출원번호 10-2004-7006094 (65) 공개번호 10-2005-0037486  
(22) 출원일자 2004년04월23일 (43) 공개일자 2005년04월22일  
번역문 제출일자 2004년04월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/011711 (87) 국제공개번호 WO 2003/037327  
국제출원일자 2002년10월18일 국제공개일자 2003년05월08일

(30) 우선권주장 01125338.2 2001년10월26일 유럽특허청(EPO)(EP)  
02018227.5 2002년08월21일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게  
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 보링거마르쿠스  
스위스체하-4313몰린다흐스백4

헌지커다니엘  
스위스체하-4313몰린콘펠트스트라쎄16

쿠엔홀거  
독일데-79639그렌짜-빌렌리터스트라쎄85

로플러베른트미카엘  
독일데-79206옵버림싱겐세일호프21

사라부라마칸쓰  
미국뉴저지주07082토와코켄들윅드라이브3

베셀한스피터  
독일데-79418슐리엔겐슈발쯔발드스트라쎄15

(74) 대리인 김창세

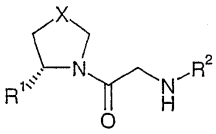
심사관 : 박형달

(54) 디펩티딜 펩티다제 I V 억제제로서의 N-치환된 피롤리딘유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

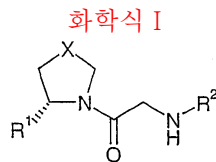
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 X는 명세서 및 청구범위에서 정의한 바와 같다.

이 화합물은 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병 및 손상된 글루코즈 내성을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다.

명세서

기술분야

본 발명은, 신규한 피롤리딘 유도체, 이의 제조방법 및 약제로서의 이의 용도에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 H 또는 CN이고;

R<sup>2</sup>는 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>, 또는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 테트라릴닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 테트라하이드로이소퀴놀리닐이고;

R<sup>3</sup>은 수소, 저급 알킬, 벤질, 하이드록시벤질 또는 인돌릴메틸렌이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고(이 때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다);

R<sup>5</sup>는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오페닐, 페닐, 헤테로아릴 및 모노사이클릭 헤테로사이클릴(이 때, 페닐, 헤테로아릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-O, CN 및 NH-CO-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 5원 헤테로아릴, 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릴 또는 아미노페닐이고;

R<sup>6</sup>은 (a) 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 저급 알킬, 카보닐, 아릴 및 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는

독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 5원 헤테로아릴 또는 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭이고;

R<sup>7</sup>은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고;

X는 C(R<sup>8</sup>,R<sup>9</sup>)(여기서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 서로 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다) 또는 S이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

### 배경기술

효소 디펩티딜 펩티다제 IV(EC.3.4.14.5, 이하 "DPP-IV"로 약칭한다)는 다수의 호르몬의 활성 조절에 관여한다. 특히, DPP-IV는 인슐린 생성 및 분비의 가장 강력한 자극제중의 하나인 글루카곤 유사 펩티드 1(GLP-1)을 효율적이고 신속하게 분해한다. DPP-IV의 억제제는 내생적 GLP-1의 효과를 높이고 혈장 인슐린 농도를 증가시킨다. 손상된 글루코즈 내성 및 제 2 형 당뇨병을 앓고 있는 환자의 경우, 보다 높은 혈장 인슐린 농도는 위험한 고혈당증을 완화시켜 조직 손상의 위험을 감소시킨다. 따라서, DPP-IV 억제제는 손상된 글루코즈 내성 및 제 2 형 당뇨병을 치료하기 위한 약제 후보물질로서 제안되고 있다(예를 들어, 빌하우어(Vilhauer)의 국제특허 공개공보 제 WO 98/19998 호). 이와 관련하여, 국제특허 공개공보 제 WO 99/38501 호, DE 19616486 호, DE 19834591 호, 국제특허 공개공보 제 WO 01/40180 호, 제 WO 01/55105 호, US 6110949 호, 국제특허 공개공보 제 WO 00/34241 호 및 US 6011155 호에서 다른 언급을 찾을 수 있다.

### 발명의 상세한 설명

본원의 발명자들은 혈장 글루코즈 수치를 매우 효율적으로 감소시키는 신규한 DPP-IV 억제제를 발견하였다. 따라서, 본 발명의 화합물은 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성 뿐만 아니라, DPP-IV에 의해 통상적으로 불활성화된 펩티드 작용을 강화시킴으로써 치료학적 이점을 획득할 수 있는 다른 질환의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 놀랍게도, 본 발명의 화합물은 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군의 치료 및/또는 예방에 사용될 수도 있다. 예기치 않게, 본 발명의 화합물은 당해 분야에 공지된 다른 DPP-IV 억제제와 비교하여, 예를 들어 약물동력학 및 생체이용률의 측면에서 개선된 치료학적 특성 및 약리학적 특성을 나타냈다.

다른 언급이 없는 한, 본 발명을 기술하는데 사용된 다양한 용어의 의미 및 범주를 하기에 설명 및 정의한다.

본원에서 "저급"이란 용어는 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 기를 의미한다.

"할로젠"이란 용어는 불소, 염소, 브롬 및 요오드, 바람직하게는 불소 및 염소를 지칭한다.

"알킬"이란 용어는 단독 또는 조합된, 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 16, 보다 바람직하게는 1 내지 10의 분지쇄 또는 직쇄 1가 포화 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알킬 기는 할로젠, 하이드록시, 저급 알콕시, 저급 알콕시 카보닐, NH<sub>2</sub>, N(H, 저급 알킬) 및/또는 N(저급 알킬)<sub>2</sub>로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환되지 않은 알킬 기가 바람직하다.

"저급 알킬"이란 용어는 단독 또는 조합된, 탄소수 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 4의 분지쇄 또는 직쇄 1가 알킬 라디칼을 지칭한다. 또한, 저급 알킬의 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, s-부틸 및 t-부틸 등과 같은 라디칼을 들 수 있다. 저급 알킬 기는 상기 "알킬"에서 전술한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환되지 않은 저급 알킬 기가 바람직하다.

"알콕시"란 용어는 R'-O-(여기서, R'은 알킬이다) 기를 지칭한다. "저급 알콕시"란 용어는 R'이 저급 알킬인 R'-O- 기를 지칭한다. 저급 알콕시 기의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시 및 헥실옥시를 들 수 있다. 알콕시 및 저급 알콕시 기는 상기 "알킬"에서 전술한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다. 치환되지 않은 알콕시 및 저급 알콕시 기가 바람직하다.

"아릴"이란 용어는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 하이드록시, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, N(H, 저급 알킬), N(저급 알킬)<sub>2</sub>, 카복시, 아미노카보닐, 페닐, 벤질, 페녹시 및/또는 벤질옥시로 단치환 또는 다치환되거나 치환되지 않은, 페닐 또는 나프틸기, 바람직하게는 페닐 기를 지칭한다. 바람직한 치환기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및/또는 CF<sub>3</sub>이다.

"헤테로아릴"이란 용어는 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 원자를 포함할 수 있는 방향족 5원 또는 6원 고리, 예를 들어 푸릴, 피롤릴, 피리디닐, 1,2-, 1,3- 및 1,4-디아지닐, 티에닐, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 이미다졸릴을 지칭한다. 헤테로아릴 기는 상기 용어 "아릴"에서 전술한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"5원 헤테로아릴"이란 용어는 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1 내지 4개의 원자를 포함할 수 있는 방향족 5원 고리, 예를 들어 푸릴, 티에닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사디아졸릴 (예를 들어, 1,3,4- 및 1,2,4-옥사디아졸릴), 트리아졸릴 또는 테트라졸릴을 지칭한다. 바람직한 5원 헤테로아릴 기는 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 1,3,4- 및 1,2,4-옥사디아졸릴 및 티아졸릴이다. 5-원 헤테로아릴 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 아릴, 헤테로아릴 및 카보닐(이 때, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"모노사이클릭 헤테로사이클릴"이란 용어는 질소, 산소 및 황으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 포함하는 5원 또는 6원 비-방향족 모노사이클릭 헤테로사이클을 지칭한다. 적당한 모노사이클릭 헤테로사이클릴 기의 예로는 피페리디닐 및 모르폴리닐을 들 수 있다. 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 저급 알킬로 치환될 수 있다.

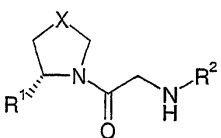
"비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릴"이란 용어는, 하나 이상의 고리가 질소, 산소 및/또는 황으로부터 선택된 1 내지 3개의 원자를 포함할 수 있고 부분적으로 수소화될 수 있는 2개 또는 3개의 5원 또는 6원 고리를 포함하는 비사이클릭 또는 트리사이클릭 방향족 기를 지칭한다. 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릴 기의 예로는 인돌릴, 아자-인돌릴, 예를 들어 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-아자-인돌릴, 인돌리닐, 카바졸릴, 벤조티오펜, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤즈이미다졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리디닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤즈티아졸릴, 8H-인데노[1,2-d]티아졸릴 및 퀴놀리닐을 들 수 있다. 바람직한 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭 기는 벤조티아졸릴 및 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리디닐이다. 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릴 기는 상기 용어 "5원 헤테로아릴"에서 전술한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

"약학적으로 허용가능한 염"이란 용어는 살아있는 생명체에 무독성인 화학식 I의 화합물의 무기 또는 유기산, 예를 들어 염산, 브롬화수소, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 말레산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 타타르산, 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다. 산과의 바람직한 염으로는 포르메이트, 말리에이트, 시트레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 메탄설폰산 염을 들 수 있다.

"이탈기"란 용어는 반응 도중 제거되거나 치환되는 기를 의미한다. 이탈기의 예로는 할로젠, 메실레이트 및 토실레이트를 들 수 있다.

보다 구체적으로, 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 H 또는 CN이고;

$R^2$ 는  $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$ ,  $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$ ,  $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$ , 또는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 테트라리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 테트라하이드로이소퀴놀리닐이고;

$R^3$ 은 수소, 저급 알킬, 벤질, 하이드록시벤질 또는 인돌릴메틸렌이고;

$R^4$ 는 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는

$R^3$  및  $R^4$ 가 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고(이 때,  $-R^3-R^4$ -는  $-(CH_2)_{2-5}$ -이다);

$R^5$ 는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 트리플루오로아세틸, 티오페닐, 페닐, 헤테로아릴 및 모노사이클릭 헤테로사이클릭(이 때, 페닐, 헤테로아릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릭은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠,  $CF_3$ ,  $CF_3-O$ , CN 및  $NH-CO$ -저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 5원 헤테로아릴, 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭 또는 아미노페닐이고;

$R^6$ 은 (a) 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 저급 알킬, 카보닐, 아릴 및 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 아릴 또는 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 5원 헤테로아릴 또는 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭)이고;

$R^7$ 은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고;

X는  $C(R^8, R^9)$ (여기서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 서로 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다) 또는 S이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

바람직한 실시양태에서, 본 발명은,

$R^1$ 이 H 또는 CN이고;

$R^2$ 가  $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$ ,  $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$ ,  $-C(R^3, R^4)-CH_2-O-R^7$ , 또는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라리닐이고;

$R^3$ 이 수소, 저급 알킬, 벤질, 하이드록시벤질 또는 인돌릴메틸렌이고;

$R^4$ 가 수소 또는 저급 알킬이거나; 또는

$R^3$  및  $R^4$ 가 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고(이 때,  $-R^3-R^4-$ 는  $-(CH_2)_{2-5}-$ 이다);

$R^5$ 가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 트리플루오로아세틸, 티오페닐 및 페닐(이 때, 페닐은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠,  $CF_3$  및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 5원 헤테로아릴, 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릭 또는 아미노페닐이고;

$R^6$ 이 (a) 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 저급 알킬, 카보닐, 아릴 및 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 아릴 또는 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 5원 헤테로아릴이고;

$R^7$ 이 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고;

X가 C( $R^8, R^9$ )(여기서,  $R^8$  및  $R^9$ 는 서로 독립적으로 H 또는 저급 알킬이다) 또는 S인,

화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

또다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은  $R^1$ 이 CN인 전술한 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 다른 바람직한 실시양태는 X가  $-CH_2-$ 인 전술한 화학식 I의 화합물이다.

또한,  $R^2$ 가  $-C(R^3, R^4)-(CH_2)_n-R^5$ 이고;  $R^5$ 가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 트리플루오로아세틸, 티오페닐 및 페닐(이 때, 페닐은 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠,  $CF_3$  및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 옥사졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 아자-인돌릴, 인돌리닐, 아미노페닐 또는 카바졸릴이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 전술한 바와 동일한, 전술한 화학식 I의 화합물이 본 발명의 바람직한 실시양태와 관련된다. 이들 화합물 중에서,  $R^5$ 가 (a) 독립적으로 메틸, 메톡시, 시아노, 염소, 브롬, 트리플루오로아세틸 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 인돌릴; 또는 (b) 1 내지 2개의 메틸 기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노페닐; 또는 (c) 메톡시 페닐로 치환된 인돌리닐; 또는 (d) 독립적으로 메틸 및 페닐(이 때, 페닐은 독립적으로 플루오로, 클로로, 에톡시 및 벤질옥시로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 옥사졸릴; 또는 (e) 또는 2-아자-인돌릴, 7-아자-인돌릴 또는 카바졸릴이고;  $R^3$  및  $R^4$ 가 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화학식 I의 화합물이 바람직하다. 전술한 (a), (b), (c), (d) 및 (e)의 정의는 개별적으로 바람직한 실시양태이다.  $R^5$ 가 5-시아노-2-메틸-인돌릴, 5-메틸-2-페닐-옥사졸릴 또는 2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸릴이고;  $R^3$ 이 메틸이고;  $R^4$ 가 수소인, 전술한 화합물이 특히 바람직하다.

$R^2$ 가  $-C(R^3, R^4)-CH_2-NH-R^6$ 이고;  $R^6$ 이 (a) 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 피리디닐, 또는 (b) 독립적으로 저급 알킬, 카보닐, 아릴 및 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및  $CF_3$ 으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN,  $CF_3$ , 아릴 또는 헤테로

아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 티아졸릴이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 전술한 바와 같은, 화학식 I의 화합물이 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태이다. 전술한 정의 (a) 및 (b)는 각각 개별적으로 바람직한 실시양태이다. R<sup>6</sup>이 (a) 페닐, 메톡시-페닐, 시아노페닐 또는 메틸-옥사디아졸릴로 치환된 피리디닐, 또는 (b) 독립적으로 메틸, 시아노페닐, 메톡시페닐 및 페닐-이속사졸릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 2개의 치환기로 치환된 티아졸릴이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 상기 화합물이 보다 바람직하다. 전술한 정의 (a) 및 (b)는 각각 개별적으로 바람직한 실시양태이다. R<sup>6</sup>이 5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(5-메틸-옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 또는 4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 수소이거나, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 메틸인, 전술한 화학식 I의 화합물이 특히 바람직하다.

본 발명의 또다른 바람직한 실시양태는, R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>이고; R<sup>7</sup>이 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 전술한 바와 같은, 전술한 화학식 I의 화합물이고, R<sup>7</sup>이 1 내지 3개의 메틸-치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인 상기 화합물이 특히 바람직하다.

화학식 I의 다른 바람직한 화합물은, R<sup>2</sup>가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라리닐인 화합물이고, R<sup>2</sup>가 메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 테트라리닐인 화합물이 보다 바람직하고, R<sup>2</sup>가 6-메톡시-테트라린-2-일인 화합물이 가장 바람직하다.

본 발명의 바람직한 실시양태에서, R<sup>2</sup>는 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>이고; R<sup>5</sup>는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오페닐, 페닐, 헤테로아릴 및 모노사이클릭 헤테로사이클릴(이 때, 페닐, 헤테로아릴 또는 모노사이클릭 헤테로사이클릴은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-O, CN 및 NH-CO-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 5원 헤테로아릴, 비- 또는 트리사이클릭 헤테로사이클릴 또는 아미노페닐이고; R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> 및 n은 전술한 바와 같다.

보다 바람직하게는, R<sup>5</sup>는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오페닐, 피라지닐, 피리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 페닐(이 때, 피리디닐은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 페닐은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 벤질옥시, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-O, CN 및 NH-CO-저급 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아자-인돌릴, 인돌리닐, 아미노페닐 또는 카바졸릴이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬이거나, 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고, 이 때 -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub> -이다)이다.

보다 바람직하게는, R<sup>5</sup>는 5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일, 5-시아노-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 2,3-디메틸-인돌-1-일, 3-메틸-인돌-1-일, 5-브로모-인돌-1-일, 5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 7-아자-인돌-1-일, 2-아자-인돌-1-일, 5-페닐-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 5-시아노-2-메틸-인돌-1-일, 2-페닐-인돌-1-일, 카바졸-9-일, 6-브로모-인돌-1-일, 7-메틸-인돌-1-일, 7-브로모-인돌-1-일, 4-클로로-인돌-1-일, 5,6-디메톡시-인돌-1-일, 5,6-디메톡시-3-트리플루오로아세틸인돌-1-일, 6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 4-N,N-디메틸아미노-페닐, 3-N,N-디메틸아미노-페닐, 5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일, 2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(2-메톡시-4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일, 2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-티아졸-4-일,

2-(2-에틸-피리딘-4-일)-5-메틸-티아졸-4-일, 5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일, 5-메틸-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일, 2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-페닐-옥사졸-4-일, 2-페닐-티아졸-4-일, 2-모르폴린-4-일-티아졸-4-일, 2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일, 5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일, 5-에틸-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 3-메틸-5-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 3-(3-클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일, 3-(3,4-디클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일, 3-페닐-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 5-이소프로필-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-티오펜-2-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-4-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-피라졸-1-일, 5-사이클로프로필-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일, 3-(5-클로로-피리딘-3-일)-5-메틸-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-2-일-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-메틸-벤조이미다졸-1-일, 2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 4-페닐-이미다졸-1-일, 4-피리딘-2-일-이미다졸-1-일, 4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 3-페닐-피라졸-1-일, 3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일, 3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-3-페닐-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-m-톨릴-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-에톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일 및 2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성한다(이 때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다).

가장 바람직하게는, R<sup>5</sup>는 5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 2,3-디메틸-인돌-1-일, 5-시아노-2-메틸-인돌-1-일, 2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일 및 5-시아노-인돌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이다.

전술한 화학식 I의 다른 바람직한 화합물은,

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>이고; R<sup>6</sup>은 (a) 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 아릴 및 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된 피리딜 또는 피리미디닐; 또는 (b) 저급 알킬, 카보닐, 아릴 및 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 카보닐 기는 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 아릴 또는 헤테로아릴(이 때, 아릴 또는 헤테로아릴 기는 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 5원 헤테로아릴 또는 비- 또는 트리 사이클릭 헤테로사이클릴이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 전술한 바와 같은, 화합물이다.

보다 바람직한 화합물은,

R<sup>6</sup>이 (a) 독립적으로 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 페닐(이 때, 옥사디아졸릴은 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환



되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 저급 알킬, 페닐, 벤조일, 페닐이속사졸릴 및 피리딜(이 때, 피리딜은 저급 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴; 또는 (c) 8H-인데노[1,2-d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴 또는 1H-벤조이미다졸릴(이 때, 1H-벤조이미다졸릴은 저급 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리디닐은 저급 알킬-카보닐 또는 저급 알콕시-카보닐로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬인, 화합물이다.

보다 바람직한 화합물은, R<sup>6</sup>이 5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 6-페닐-피리딘-2-일, 5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 3-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 4,5-디메틸-티아졸-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일, 4-(4-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, [3,3']비피리디닐-6-일, 5-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, [2,3']비피리디닐-6-일, 6-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-m-톨릴-피리딘-2-일, 5-페닐-피리미딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일, 5-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리미딘-2-일, 4-(2,4-디메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-(2-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-페닐-티아졸-2-일, 4-(3-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일, 5-메틸-4-페닐-티아졸-2-일, 4,5-디페닐-티아졸-2-일, 4-벤조일-티아졸-2-일, 4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일, 4-피리딘-2-일-티아졸-2-일, 4-피리딘-4-일-티아졸-2-일, 5-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-5-메틸-티아졸-2-일, 4-피리딘-3-일-티아졸-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일, 6-에톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 벤조티아졸-2-일, 벤조옥사졸-2-일, 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-(2-클로로-피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 및 3-(3,5-디클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물이다.

가장 바람직한 화합물은, R<sup>6</sup>이 5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일, 4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일, 6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 벤조티아졸-2-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 및 3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인 화합물이다.

다른 바람직한 화합물은, R<sup>2</sup>가 독립적으로 저급 알킬, 저급 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 테트라리닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐인 화합물이다. 보다 바람직하게는, R<sup>2</sup>는 메톡시로 치환되거나 치환되지 않은, 테트라리닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐이다.

화학식 I의 화합물은 본 발명의 바람직한 실시양태로서, 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또한 개별적으로 본 발명의 바람직한 실시양태이다.

화학식 I의 바람직한 화합물은,

- (2S)-1-(((1R/S)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((2R/S)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((2R/S)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(2,3-디메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(3-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([2-(5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(7-아자-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(2-아자-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(5-페닐-2,3-디하이드로-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(2-페닐-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-카바졸-9-일-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(6-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(7-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(7-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([2-(4-클로로-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5,6-디메톡시-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((S)-2-(5,6-디메톡시-3-트리플루오로아세틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보  
 니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카  
 보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([2-(퀴놀린-6-일옥시)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

- (2S)-1-{{2-(3-N,N-디메틸아미노-페녹시)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1S)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1R)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1S)-2-(3-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(2-에톡시-4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- 1-{{2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘,
- (2S)-1-{{2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- 1-{{2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘,
- (2S)-1-{{2-[6-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[3-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- 1-{{2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 및
- 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

화학식 I의 다른 바람직한 화합물은,

(2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(2-에틸-피리딘-4-일)-5-메틸-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[5-메틸-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로헥실아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로부틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일메틸)-사이클로헥실아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일메틸)-사이클로부틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-[2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-[2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1-[2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-모르폴린-4-일-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피라졸-1-일]-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-(5-에틸-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-메틸-5-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-[3-(3-클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-[3-(3,4-디클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-페닐-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-(5-이소프로필-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-티오펜-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-4-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-(5-사이클로프로필-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,

- (2S)-1-((3-[3-(5-클로로-피리딘-3-일)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-{{1,1-디메틸-3-(2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-페닐-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-피리딘-2-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-[(6R/S)-(2-메톡시-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-6-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1S)-1-메틸-2-(3-페닐-피라졸-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((1S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-1-메틸-에틸아미노)-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((1S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-1-메틸-에틸아미노)-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1S)-1-메틸-2-(5-메틸-3-페닐-[1,2,4]트리아졸-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(1S)-1-메틸-2-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-((2-[5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-{{2-([3,3']비피리디닐-6-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-((2-[5-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

(2S)-1-((2-[6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-페닐-피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,

(2S)-1-((2-[6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,

- (2S)-1-((2-[6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((2-[6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((2-[6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((2-[6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((2-[6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((1,1-디메틸-2-[6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((1,1-디메틸-2-[6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((1,1-디메틸-2-[6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-{{2-([2,3']비피리디닐-6-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-((2-[6-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-m-톨릴-피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설폰산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-피리미딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[5-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[5-(4-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[4-(2,4-디메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[4-(2-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(4-페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-((2-[4-(3-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,



- (2S)-1-{{2-(5-메틸-4-페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,
- (2S)-1-{{2-(4,5-디페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염,
- (2S)-1-{{2-(4-벤조일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(4-피리딘-2-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(4-피리딘-4-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[5-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-시아노-페닐)-5-메틸-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{2-(4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-에톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(벤조옥사졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(벤조옥사졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,

- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보  
니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보  
니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리  
딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{2-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤  
리딘-2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{2-[3-(3,5-디클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-  
2-카보니트릴, 메탄 설펜산 염,
- (2S)-1-{{3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일메틸)-아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-피리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-11-{{2-(5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리  
딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리  
딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-m-톨릴-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-{{1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트  
릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)  
-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-  
카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,
- (2S)-1-{{2-(1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3-에톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-피리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 및

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은,

(2S)-1-((2-[5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-(((1S)-2-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-[[2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-(((2R/S)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 및  
 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은,

(2S)-1-((2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(2-[5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-1-메틸-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(2,3-디메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-((2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-(((1S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 및  
 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

화학식 I의 특히 바람직한 화합물은,

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,  
 (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

(2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴,

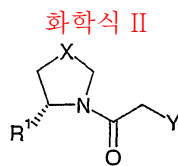
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 및

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물이다.

화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소원자를 포함할 수 있고, 광학적으로 순수한 거울상 이성질체 또는 라세미체의 형태로 존재할 수 있다. 본 발명은 이러한 모든 형태를 포함한다.

본 발명의 화학식 I의 화합물은 모 화합물로 다시 전환될 수 있는 유도체가 제공되도록 작용기에서 유도될 수 있음이 명백하다.

또한, 본 발명은, 하기 화학식 II의 화합물을 화학식 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>(여기서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 X는 전술한 바와 같고, Y는 이탈기이다)의 화합물과 반응시켜 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계, 및 임의적으로 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 전술한 화학식 I의 화합물의 제조방법에 관한 것이다. Y가 할로젠, 메실레이트 또는 토실레이트, 보다 바람직하게는 염소 또는 브롬인, 상기 방법이 바람직하다.



일반적으로, 불활성 용매(예를 들어, THF 또는 DMF)에서 0.1 내지 7일 동안 -78 내지 70°C의 온도에서 임의의 추가 염기(예를 들어, 3차 아민, 카보네이트 또는 하이드록사이드)의 존재하에 화학식 II의 화합물을 화학식 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>의 화합물 1 내지 5당량과 반응시키고, 생성된 화학식 I의 화합물을 표준 분리 방법으로 분리시킨다. 임의적으로, 생성된 화학식 I의 화합물을 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 방법을 통해 염(산 부가 염)으로 전환시킬 수 있다.

또한, 본 발명은 전술한 방법에 따라 제조된 상기 화학식 I의 화합물에 관한 것이다.

전술한 바와 같이, 본 발명의 화학식 I의 화합물은 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성의 치료 및/또는 예방을 위한 약제로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 이노제로서 또는 고혈압의 치료 및/또는 예방을 목적으로 사용될 수도 있다.

또한, 본 발명은 전술한 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 치료학적 활성물질, 특히 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군의 치료 및/또는 예방을 위한 치료학적 활성물질; 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성의 치료 및/또는 예방을 위한 치료학적 활성물질로서의 상기 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이노제 또는 고혈압의 치료 및/또는 예방을 위한 치료학적 활성물질로서 사용되는 전술한 화합물에 관한 것이다.

또다른 실시양태에서, 본 발명은 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법에 관한 것으로서, 이 방법은 전술한 화합물을 인간 또는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 발명은 질환이 고혈압이거나 이노제가 이로운 효과를 나타내는, 전술한 바와 같은 치료 및/또는 예방방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성의 치료 및/또는 예방을 위한, 전술한 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 질환이 고혈압인 경우 상기 용도, 또는 이노제로서의 용도에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 DPP-IV와 관련된 질환, 예를 들어 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성을 치료 및/또는 예방하기 위한 약제의 제조시 전술한 화합물의 용도에 관한 것이다. 이러한 약제는 전술한 화합물을 포함한다. 또한, 본 발명은 질환이 고혈압인 경우 상기 용도, 또는 이노제 제조시 용도에 관한 것이다.

전술한 방법 및 용도에 있어서, 바람직한 실시양태는 하기 질환과 관련된다: 당뇨, 특히 비인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 비만 및/또는 대사증후군, 바람직하게는 비인슐린 의존성 당뇨병 및/또는 손상된 글루코즈 내성.

화학식 I의 화합물은, 후술하는 방법, 실시예에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 각각의 반응 단계에서 적절한 반응 조건은 당해 분야의 숙련자들에게 공지되어 있다. 출발물질은 시판중인 물질이거나 후술하는 방법 또는 실시예 또는 당해 분야에 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 활성을 측정하기 위해 하기 시험을 수행하였다.

인간 혈장 풀로부터 유도된 천연 인간 DPP-IV, 또는 재조합 인간 DPP-IV를 사용하여 DPP-IV 억제제의 활성을 시험한다. 다른 공여자로부터의 인간 시트레이트 혈장을 모으고, 살균 조건하에서 0.2 $\mu$ m 막으로 여과하고 이 중의 1ml를 급속냉동시키고 사용할 때까지 -120 $^{\circ}$ C에서 저장한다. 효소 공급물질로서, DPP-IV의 비색 분석에서는 총 분석체적 100 $\mu$ l 중에서 5 내지 10 $\mu$ l의 인간 혈장을 사용하고, 형광분석에서는 총 분석체적 100 $\mu$ l 중에서 1.0 $\mu$ l의 인간 혈장을 사용한다. N-말단 및 막 통과 영역으로 제한된, 아미노산 31 내지 766의 인간 DPP-IV의 서열의 cDNA를 피키아 파스토리스(pichia pastoris)로 클로닝시킨다. 인간 DPP-IV를 발현시키고, 크기 배제 크로마토그래피, 및 양이온 크로마토그래피를 포함하는 통상적인 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 배양 배지로부터 정제한다. 쿠마시(Coomassie) 블루 SDS-PAGE의 최종 효소 제조물의 순도는 95%를 넘는다. 효소 공급물질로서, DPP-IV의 비색 분석에서는 총 분석체적 100 $\mu$ l 중에서 20ng rec.-h DPP-IV를 사용하고 형광분석에서는 총 분석체적 100 $\mu$ l 중에서 2ng rec.-h DPP-IV를 사용한다.

형광분석에서는, 기질로서 Ala-Pro-7-아미도-4-트리플루오로메틸쿠마린(칼바이오켄(Calbiochem) 125510번)을 사용한다. 10% DMF/H<sub>2</sub>O 중의 20mM 저장용액을 사용할 때까지 -20 $^{\circ}$ C에서 저장한다. IC<sub>50</sub> 측정에서는 50 $\mu$ M의 최종 기질 농도를 사용한다. Km, Vmax 및 Ki와 같은 동력학적 파라미터를 측정하기 위한 분석에서, 기질 농도는 10 $\mu$ M 내지 500 $\mu$ M의 범위에서 변경된다.

비색 분석에서는, 기질로서 H-Ala-Pro-pNa.HCl(바켄(Bachem) L-1115)을 사용한다. 10% MeOH/H<sub>2</sub>O 중의 10mM 저장용액을 사용할 때까지 -20 $^{\circ}$ C에서 저장한다. IC<sub>50</sub> 측정에서는 200 $\mu$ M의 최종 기질 농도를 사용한다. Km, Vmax 및 Ki와 같은 동력학적 파라미터를 측정하기 위한 분석에서, 기질 농도는 100 $\mu$ M 내지 2000 $\mu$ M의 범위에서 변경된다. 형광은 퍼킨 엘머 발광 분광계(Perkin Elmer Luminescence Spectrometer) LS 50B를 사용하여 400nm의 여기파장 및 505nm의 방

출과장에서 10 내지 30분 동안 15초마다 연속적으로 측정한다. 최적 부합 선형 회귀를 이용하여 초기 속도 상수를 계산한다. 비색 분석 기질로부터 분리된 pNA의 흡수는 팩카드 스펙트라카운트(Packard SpectraCount)를 사용하여 405nm에서 30 내지 120분 동안 2분마다 연속적으로 측정한다. 초기 속도상수는 최적 선형회귀로 계산한다.

DPP-IV 활성분석은 37°C의 총 분석체적 100 $\mu$ l에서 96웰 플레이트로 수행한다. 분석 완충액은 0.1mg/ml BSA를 함유하는 50mM 트리스/HCl(pH 7.8) 및 100mM NaCl로 이루어진다. 시험 화합물을 100% DMSO에 용해시키고 목적하는 농도가 되도록 10% DMSO/H<sub>2</sub>O로 희석시킨다. 분석액 중의 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)이다. 이 농도에서 DMSO에 의한 효소 불활성화도는 5% 미만이다. 화합물은 상기 효소로 예비항온처리(37°C에서 10분)되거나 예비항온처리되지 않을 수 있다. 기질을 가한후 즉시 혼합함으로써 효소 반응을 개시한다.

시험 화합물의 IC50은 5개 이상의 상이한 화합물의 농도에서의 DPP-IV 억제의 비선형 최적 회귀를 통해 계산한다. 상기 효소 반응의 동력학적 파라미터는 5개 이상의 상이한 기질 농도, 및 5개 이상의 상이한 시험 화합물 농도에서 계산한다.

본 발명의 바람직한 화합물은 하기 표에 기재된 바와 같이 1nM 내지 10 $\mu$ M, 보다 바람직하게는 1 내지 100nM의 IC50값을 나타낸다.

실시에	IC50( $\mu$ M)
6	0.069
7	0.088
23	0.128
119	0.007
129	0.001
188	0.001

화학식 I의 화합물 및/또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 예를 들어 장관 투여, 비경구 투여 또는 국소 투여를 위한 약학적 제제의 형태의 약제로서 사용될 수 있다. 이들은, 예를 들어 정제, 피복된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구투여되거나; 예를 들어 좌약의 형태로 직장투여되거나; 예를 들어 주사용액 또는 주입용액의 형태로 비경구투여되거나; 예를 들어 연고, 크림 또는 오일의 형태로 국소투여될 수 있다. 경구 투여가 바람직하다.

임의적으로 치료학적으로 유용한 다른 물질과 조합된 화학식 I의 화합물 및/또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염을, 적당한 비독성, 불활성, 치료학적 혼화성 고체 또는 액체 담체 물질, 및 경우에 따라 통상적인 치료학적 보조제와 함께 생약 투여 형태화함으로써, 당해 분야의 숙련자들에게 익숙한 방식으로 상기 약학적 제제를 제조할 수 있다.

적당한 담체 물질은 무기 담체 물질 및 유기 담체 물질이다. 예를 들어, 락토즈, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염을, 정제, 피복된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 담체 물질로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐의 적당한 담체 물질의 예로는 식물성 오일, 왁스, 지방 및 반고체 및 액체 폴리올(그러나 연질 젤라틴 캡슐의 경우 활성 성분의 성질에 따라 담체 물질이 필요하지 않을 수 있다)을 들 수 있다. 용액 및 시럽의 제조를 위한 적당한 담체 물질의 예로는, 물, 폴리올, 수크로즈 및 전화당 등을 들 수 있다. 주사 용액의 적당한 담체 물질의 예로는, 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤 및 식물성 오일을 들 수 있다. 좌약을 위한 적당한 담체 물질의 예로는, 천연 또는 경화유, 왁스, 지방 및 반액체 또는 액체 폴리올을 들 수 있다. 국소 제제를 위한 적당한 담체 물질은 글리세라이드, 반-합성 및 합성 글리세라이드, 수소화된 오일, 액체 왁스, 액체 파라핀, 액체 지방알콜, 스테롤, 폴리에틸렌 글리콜 및 셀룰로즈 유도체를 들 수 있다.

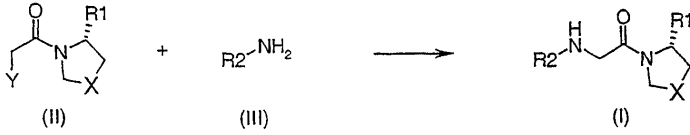
약학적 보조제로는 통상적인 안정화제, 방부제, 습윤제 및 유화제, 점도-개선제, 풍미-개선제, 삼투압을 변경시키기 위한 염, 완충물질, 가용화제, 착색제, 차폐제 및 산화방지제를 들 수 있다.

화학식 I의 화합물의 투여량은 조절될 질환, 환자의 연령 및 개별적인 상태 및 투여방식에 따라 광범위한 한계 내에서 다양하게 변경될 수 있으며, 물론 각각의 특수한 상황에서의 개별적인 요건에 맞춰진다. 성인 환자의 경우 약 1 내지 1000mg, 특히 약 1 내지 100mg이 고려된다. 질환의 위중도 및 정밀한 약물동력학적 프로필에 따라, 상기 화합물은 하나 또는 복수의 1일 투여단위, 예를 들어 1 내지 3 투여단위로 투여될 수 있다.

약학적 제제는 통상적으로 약 1 내지 500mg, 바람직하게는 1 내지 100mg의 화학식 I의 화합물을 함유한다.

하기 실시예를 통해 본 발명을 보다 상세히 설명한다. 그러나, 어떤식으로든 발명의 범주를 실시예로 제한하고자 함이 아니다.

**일반적 방법**

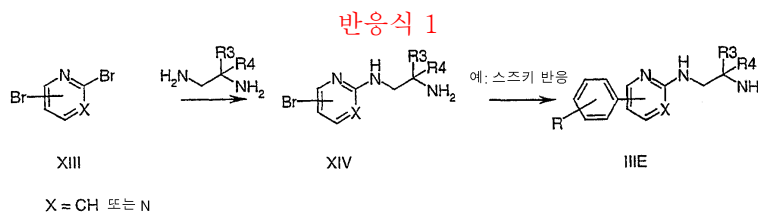


- X = CH<sub>2</sub>, R1 = CN, Y = Cl: **IIA**
- X = CH<sub>2</sub>, R1 = CN, Y = Br: **IIB**
- X = CH<sub>2</sub>, R1 = H, Y = Br: **IIC**

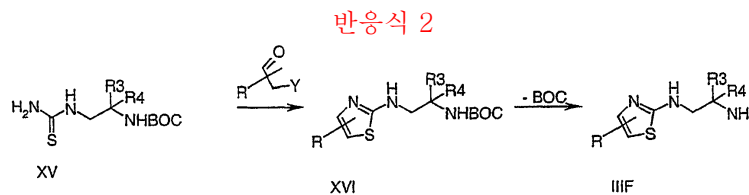
화학식 I의 화합물은 후술하는 방법, 실시예의 방법 또는 이와 유사한 방법으로 제조될 수 있다. α-할로아미드(II)는 국제특허 공개공보 제 WO 98/19998 호와 유사한 방식으로 (S)-프로필아미드로부터 제조하였다. 출발물질인 화학식 III의 아민은 시판중인 물질이거나 문헌에 기술된 방법 또는 후술하는(실시예 부분, 예를 들어 IIIA-IIIIT) 방법으로 제조할 수 있다. 일반적으로, α-할로아미드(II)를, 불활성 용매(예를 들어, THF 또는 DMF)에서 0.1 내지 7일 동안 -78 내지 70℃의 온도에서 임의의 추가의 염기(예를 들어, 3차 아민, 카보네이트 또는 하이드록사이드)의 존재하에 아민(III) 1 내지 5 당량으로 처리하고, 생성된 생성물(I)을 표준 분리 방법으로 분리한다. 임의적으로, 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 방법으로 산부가 염을 제조할 수 있다. X가 S인 화합물은 이와 유사한 방법 또는 당해 분야의 숙련자들에게 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

X가 C(R<sup>8</sup>,R<sup>9</sup>)이고, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>가 서로 독립적으로 저급 알킬인 화학식 I의 화합물은 적당히 보호된 글루탐산 유사체를 프롤린 유도체로의 알킬화 및 후속 고리화 반응시켜 수득할 수 있다. 또한, (S)-프롤린아미드에서 기술한 것과 유사한 방식으로 α-할로아미드(II)로 전환시킬 수도 있다.

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>인 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIE, IIIF, IIIN, IIIO 및 IIIP)를 합성해야 한다. 이들 아민 유도체는 하기 반응식과 같이 제조된다:



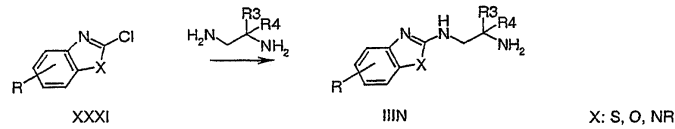
디브로모-피리딘 또는 피리미딘 유도체(XIII)를 적절한 1,2-디아미노에탄과 반응시켜 화합물(XIV)을 형성함으로써 아민 유도체(IIIE)를 제조할 수 있다. 이어서, 화합물(XIV)과 적절한 페닐 또는 헤테로아릴 유도체를 스즈키 반응시켜 화합물(IIIE)을 수득할 수 있다.



임의적으로 보호된 (2-아미노-에틸)-티오우레아(XV)를 α-할로-카보닐 화합물과 반응시켜 상응하는 N1-티아졸-2-일-에탄-1,2-디아민(XVI)을 형성함으로써 아민 유도체(IIIF)를 제조할 수 있다. 이어서, 보호기를 제거하여 화합물(IIIF)을 수득한다. 출발물질인 티오우레아(XV)는 공지된 물질(R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H; CAS 331779-96-5)이거나 상응하는 디아민 및 벤조일 이소티아시아네이트로부터 유사한 방식으로 유도될 수 있다.

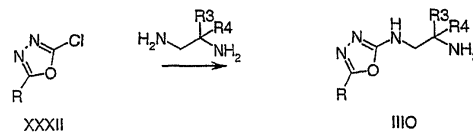


반응식 3



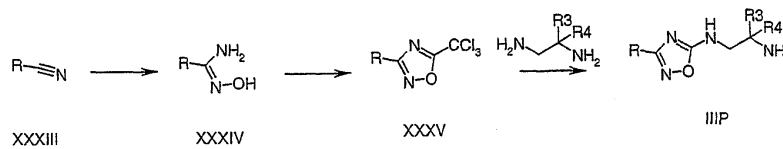
클로로-벤즈티아졸, 클로로-벤즈옥사졸 또는 클로로-이미다졸(XXXI)을 적절한 1,2-디아미노에탄으로 처리하는 경우 아민 유도체(IIIN)를 수득할 수 있다.

반응식 4



2-클로로-[1,3,4]옥사디아졸(XXXII)을 적절한 1,2-디아미노에탄으로 처리하는 경우 아민 유도체(IIIIO)를 수득할 수 있다. 출발물질인 [1,3,4]옥사디아졸은 공지된 물질이거나 문헌[Singh, H. et al. *Ind. J. Chem.*, **1983**, 22, 1177-1178] 및 [Golfier, M. *J. Heterocycl. Chem.*, **1973**, 10, 989]과 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

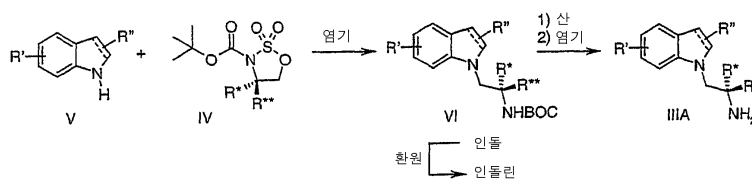
반응식 5



니트릴 유도체(XXXIII)를 상응하는 하이드록시-아미딘(XXXIV)으로 전환시킨 후, 트리클로로아세트산 무수물 및 트리클로로아세트산의 존재하에 고리화 반응시켜 [1,2,4]옥사디아졸(XXXV)을 수득한 후, 적절한 1,2-디아미노에탄으로 처리함으로써, 아민 유도체(IIIP)를 수득할 수 있다.

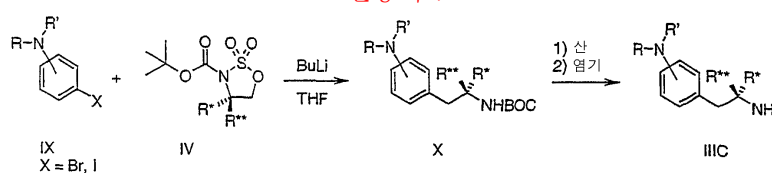
R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>인 화학식 I의 화합물을 합성하기 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIA, IIIC, IIID, IIIG, IIIH, IIIK, IIIL, IIIM, IIIQ, IIIR, IIIS 및 IIIT)를 합성해야 한다. 이들 아민 유도체는 하기 반응식과 같이 제조된다:

반응식 6



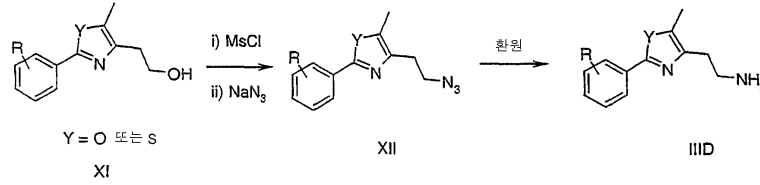
인돌 유도체(V)를 설피미데이트(IV)와 반응시켜 중간체(VI)를 수득하고, 보호기를 제거함으로써 아민 유도체(IIIA)를 수득할 수 있다. 중간체(VI)의 보호기를 제거하기 전에 임의적으로 환원시킬 수 있다. 화학식 IV의 설피미데이트는 치환된 α-아미노산으로부터 제조할 수 있다. 이 출발물질을 당해 분야에 공지된 방법으로 환원시켜 상응하는 2-아미노-알콜을 수득한다. 이로써 수득된 중간체를 표준 방법으로 N-BOC 보호된 유도체로 전환시킨다. SOCl<sub>2</sub>/이미다졸로 추가 처리한 후, NaIO<sub>4</sub>/RuO<sub>2</sub>로 산화시켜 목적하는 설피미데이트(IV)를 수득한다.

반응식 7



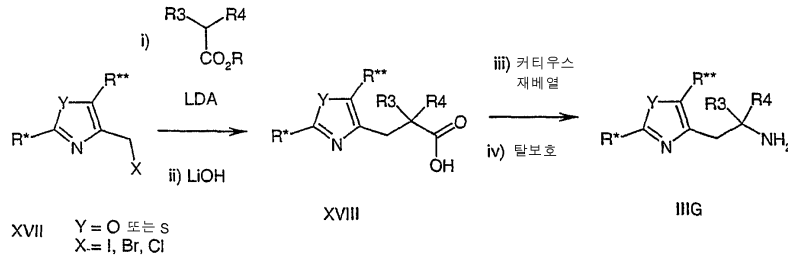
치환된 방향족 브로마이드 또는 요오다이드(IX)를 리튬화시키고 설피미데이트(IV)로 추가로 처리하여 BOC 보호된 중간체를 수득함으로써, 아민 유도체(IIIC)를 수득할 수 있다. 이어서, 당해 분야에 공지된 방법(문헌[Greene, T. W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991])으로 보호기를 제거한다.

반응식 8



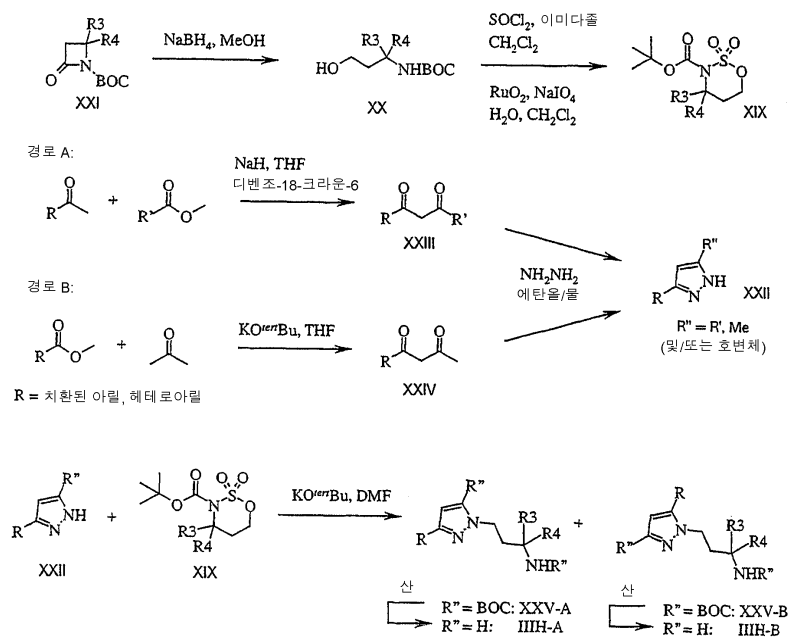
에탄올 유도체(XI)를 아자이드 유도체(XII)로 전환시킨 후, 환원시킴으로써 아민 유도체(IIID)를 수득할 수 있다. 출발물질인 에탄올 유도체는 공지된 물질이거나, 국제특허 공개공보 제 WO 00/08002 호 또는 문헌[Collins, J. L. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5037-5054]과 유사한 방식으로 아미드 또는 티오아미드로부터 제조한다.

반응식 9



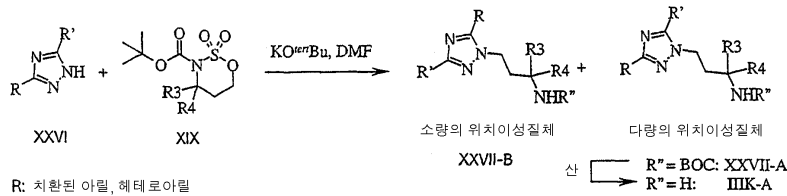
적절히 치환된 할로메틸 옥사졸 또는 티아졸 유도체(XVII)로부터 아민 유도체(IIIG)를 수득할 수 있다. 에스테르 알킬화 및 가수분해를 통해 산 중간체(XVIII)를 수득한다. 이어서, 커티우스 재배열을 수행한다. 최종 탈보호 단계를 통해 아민(IIIG)을 형성한다. 출발물질인 화합물(XVII)은 공지된 물질이거나, 국제특허 공개공보 제 WO 01/19805 A1 호, US 545531 호, 문헌[*Chem. Pharm. Bull.* **1971**, 19, 2050-2057] 및 [*J. Med. Chem.* **1972**, 15, 419-420]과 유사한 방식으로 제조한다.

반응식 10



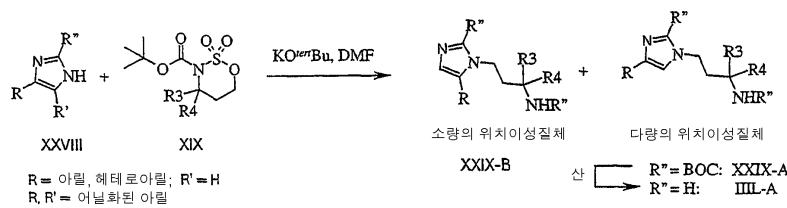
피라졸 유도체(XXII)를 설피미데이트 물질(XIX)과 반응시킨 후, 중간체(XXV-A 및 XXV-B)의 보호기를 제거함으로써, 아민 유도체(IIIH-A 및 IIIH-B)를 수득할 수 있다. 공지되지 않은 6원 설피미데이트 물질(XIX)을 합성하기 위해, BOC 보호된 3-아미노프로판-1-올(XX)(예를 들어, 아지티딘은(XXI)으로부터 환원되어 제조됨)을 이미다졸의 존재하에  $\text{SOCl}_2$ 로 고리화시킨다. 이 중간체는 일반적으로 단리시키지 않고 바로 BOC 보호된 설피온산 유도체(XIX)으로 산화시킨다. 5원 설피미데이트(IV)인 이 화합물은 유용한 알킬화제로서 다양한 질소 및 탄소계 친핵체와 쉽게 반응한다. 피라졸 유도체(XXII)은 시판중인 물질이거나, 1,3-디케톤(XXIII 및 XXIV)이 합성 중간체인 문헌(예를 들어, 문헌[Ali et al., *Pak. J. Sci. Ind. Res.* **1993**, 36(12), 502])에 공지된 경로 A 또는 경로 B를 통해 수득할 수 있다.

반응식 11



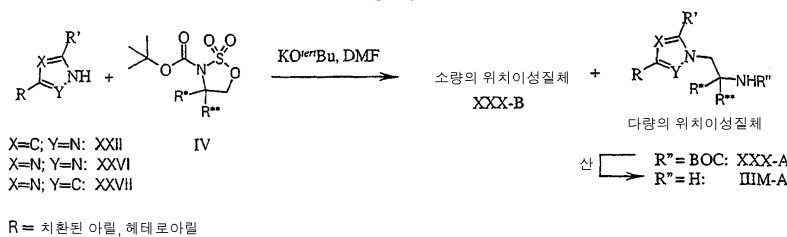
[1,2,4]트리아졸 유도체(XXVI)를 설피미데이트 물질(XIX)과 반응시킨 후, 중간체(XXVII-A( 및 XXVII-B))의 보호기를 제거함으로써 아민 유도체(IIK-A( 및 IIK-B))를 수득할 수 있다. 사용된 [1,2,4]트리아졸(XXVI)은 시판중인 물질 또는 문헌에 공지된 물질이거나, 예를 들어 문헌[Francis et al., *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28(43), 5133]과 유사한 방식으로 제조하였다.

반응식 12



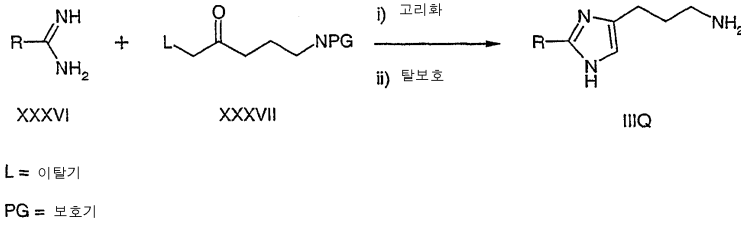
이미다졸 유도체(XXVII)를 설피미데이트 물질(XIX)로 반응시킨 후, 중간체(XXIX-A( 및 XXIX-B))의 보호기를 제거함으로써 아민 유도체(IIIL-A( 및 IIIL-B))를 수득할 수 있다. 사용된 이미다졸(XXVI)은 시판중인 물질 또는 문헌에 공지된 물질이거나, 예를 들어 문헌[*Heterocycles*, **1994**, 39(1), 139]과 유사한 방식으로 제조한다.

반응식 13



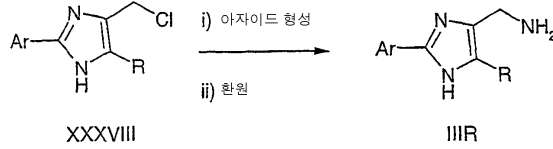
피라졸 유도체(XXII), [1,2,4]트리아졸 유도체(XXVI) 및 이미다졸 유도체(XXVII)를 설피미데이트(IV)와 반응시킨 후, 중간체(XXX-A( 및 XXX-B))의 보호기를 제거함으로써 아민 유도체(IIIM-A( 및 IIIM-B))를 수득할 수 있다. 출발물질인 피라졸 유도체(XXII), [1,2,4]트리아졸 유도체(XXVI) 및 이미다졸 유도체(XXVII)는 시판중인 물질 또는 문헌에 공지된 물질이거나, 이전의 예에서 기술된 바와 같이 제조하였다.

반응식 14



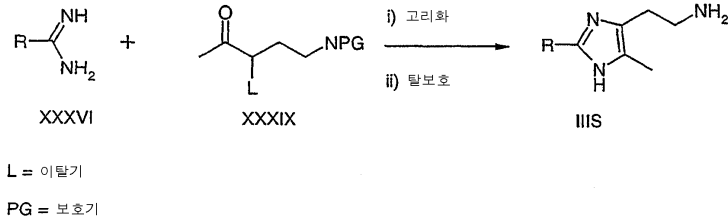
아미딘 유도체(XXXVI)를 주요 5-위치에서 활성화된 N-보호된 4-옥소-펜틸아민 유도체(XXXVII)와 반응시킴으로써, 아민 유도체(IIIQ)를 수득할 수 있다. 아미딘(XXXVI)은 문헌에 공지된 물질이거나, 예를 들어 피너 반응(Pinner reaction)과 같은 표준 방법을 사용하여 상응하는 니트릴 유도체로부터 용이하게 제조할 수 있다. N-보호된 4-옥소-펜틸아민(XXXVII)은 문헌에 공지된 물질이다(문헌 [Schunack, W. et al., Z. Naturforschung, 1987, 42B, 238-242] 참조).

반응식 15



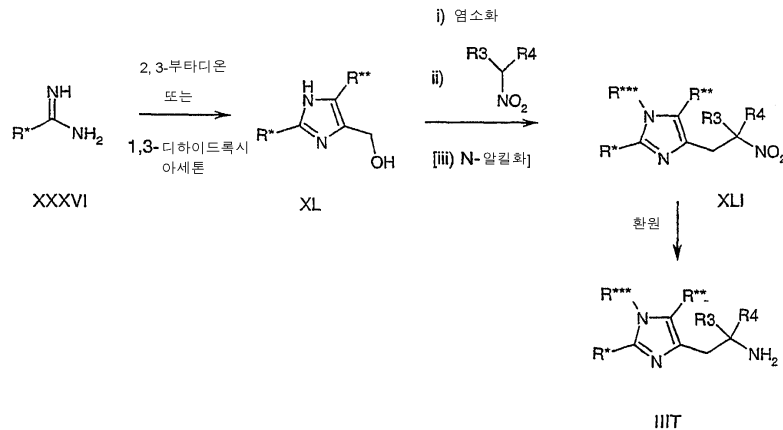
이미다졸(XXXVIII)의 아자이드 형성 및 환원을 통해 아민 유도체(IIIR)를 수득할 수 있다. 이미다졸(XXXVIII)은 시판중인 물질이거나, 문헌(국제특허 공개공보 제 WO 96/10018 호)과 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

반응식 16



아미딘 유도체(XXXVI)를 3-위치에서 활성화된 N-보호된 4-옥소-펜틸아민 유도체(XXXIX)로 고리화시킴으로써, 아민 유도체(IIIS)를 수득할 수 있다. 아미딘(XXXVI)은 문헌에 공지된 물질이거나, 예를 들어 피너 반응(Pinner reaction)과 같은 표준 방법을 사용하여 상응하는 니트릴 유도체로부터 용이하게 제조할 수 있다. N-보호된 4-옥소-펜틸아민(XXXIX)은 문헌에 공지된 물질이다(문헌 [Schunack, W. et al., Z. Naturforschung, 1987, 42B, 238-242] 참조).

반응식 17

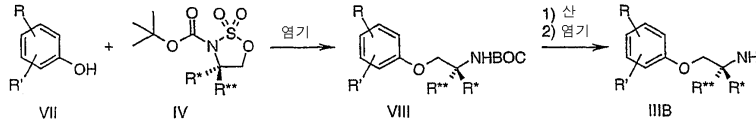


이미다졸(XL)을 염소화시키고 염기성 조건하에서 지방족 니트로 화합물과 반응시키고(예를 들어 문헌 [Eur. J. Med. Chem. 1995, 30, 219-225]에 기술된 바와 같이) 니트로 중간체(XLI)를 환원시킴으로써 아민 유도체(IIIT)를 수득할 수

있다. 아민 유도체(IIIT)로 최종 환원시키기 전, 임의적으로 N-알킬화 단계를 수행할 수 있다. 이미다졸(XL)은 공지된 물질이거나, 문헌(국제특허 공개공보 제 WO 96/10018 호 또는 DE 2528640 호)에 기술된 바와 같이 아미딘(XXXVI)을 2,3-부타디온 또는 1,3-디하이드록시아세톤으로 반응시켜 제조할 수 있다.

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>인 화학식 I의 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIB)를 합성해야 한다. 이러한 아민 유도체는 하기 반응식과 같이 제조된다:

반응식 18



페놀 유도체(VII)를 설피미데이트(IV)와 반응시켜 중간체(VIII)를 수득한 후, 보호기를 제거함으로써, 아민 유도체(IIIB)를 수득할 수 있다.

실시예

약어:

BuLi=부틸 리튬, BOC=t-부틸옥시카보닐, THF=테트라하이드로퓨란, DIPEA=다이소프로필에틸아민(우엔니그(Huenig) 염기), LAH=리튬 알루미늄 하이드라이드, TFA=트리플루오로아세트산, RT=실온, MS=질량 분광계, NMR=핵자기 공명 분광계, ISP=ESI(전자분무, 양이온)에 상응하는 이온 분무(양이온), TLC=박막 크로마토그래피, MsCl=메탄설포닐 클로라이드, Red.=환원, TMS=테트라메틸실란, EI=전자 이온화

비고:

실시예에서 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼은 용매중에서 250 또는 300MHz에서 측정되었다. 화학적 변화는 TMS에 대해 ppm으로 표시된다. (+ 회전자) 표시는 회전자에 의해 스펙트럼에 보다 덜 강한 제 2 신호의 존재가 발생함을 의미한다. 질량 스펙트럼은 실시예 부분에 표시된 이온화 방법으로 수행되었다.

실시예 1

(2S)-1-(((1R/S)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일아미노)-아세틸-피롤리딘-2-카보닐트릴

라세미 1-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌(330mg)을 아르곤 하에서 무수 THF(6ml)에 용해시켰다. THF(6ml) 중의 화합물(IIA)(130mg)의 용액을 실온에서 5시간 동안 적가하고 혼합물을 20시간 동안 교반하였다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트로 희석시키고 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 및 염수로 세척하였다. 유기층을 분리하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 95:5:0.5)로 정제하고 적절한 분율을 혼합하여 증발시켜 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물로서 오일의 목적하는 생성물(166mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 284.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (넓은 단열피크, 1H), 1.73 (m, 1H), 1.83 (m, 2H), 1.95-2.35 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 7.44 (m, 1H).

실시예 2

(2S)-1-[[[(2R/S)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이 드로클로라이드 염

단계 (A): 2-아미노-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌

문헌[Qizhuang, Y et al. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 478-486]에 따라 6-메톡시-2-테트라하이드로나프탈렌으로부터 제조된 6-메톡시-3,4-디하이드로-2(1H)-나프탈렌 옥심(1.0g)을 에탄올/물(1:1)에 현탁시키고 니켈-알루미늄 합금(1.58g)을 나누어 첨가하였다. 나트륨 하이드록사이드 용액(32%, 5.8ml)을 5분 동안 강하게 교반하며 적가하고, 약하게 가열하여 혼합물을 관찰하였다. 현탁액을 강하게 교반하고 TLC로 분석하였다-모든 출발물질은 60분 후에 모두 소모되었다. 현탁액을 디칼라이트로 여과시키고 여과액을  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조시키고 증발시켰다. 조질 생성물을 용출액으로서  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(95:5:0.5)$  및  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{NH}_4\text{OH}(90:5:10.5)$ 를 사용한 플래쉬 크로마토그래피(3\*15cm 실리카겔 컬럼)로 정제하였다. 생성물을 암녹색 오일로서 수득하였다(660mg).

MS(ISP): 178.1( $\text{MH}^+$ ), 161.3( $[\text{NH}-\text{NH}_3]^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.48 (넓은 단열피크, 2H), 1.58 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 2.54 (dd, 1H), 2.80 (m, 2H), 2.96 (dd, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 6.61 (d, 1H), 6.69 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H).

단계 (B): (2S)-1-[[[(2R/S)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

라세미 2-아미노-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌(357mg) 및 화합물(IIA)(116mg)로부터 상기 실시예 1과 유사하게 상기 표제 화합물을 수득하였다(수율: 156mg). 이 화합물을 THF/에테르(1:3)(10ml)에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 2.2M HCl(1ml)로 처리하였다. 여과에 의해 생성된 고체를 분리하고 진공하에 건조시켰다(수율: 138mg; 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물).

MS(ISP): 314.4( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.73 (m, 1H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (m, 3H), 2.70 (m, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.19 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.50 (q, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 4.17 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 6.73 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 9.18 (넓은 단열피크, 2H).

### 실시예 3

(2S)-1-[[[(2R/S)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴

단계 (A): 2-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌

라세미 2-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 상기 실시예 2의 단계 (A)와 유사한 방식으로  $\beta$ -테트라하이드로 옥심(CAS 3349-65-3)으로부터 수득하였다.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.48 (넓은 단열피크, 2H), 1.60 (m, 1H), 2.01 (m, 1H), 2.56 (dd, 1H), 2.87 (m, 2H), 3.00 (dd, 1H), 3.19 (m, 1H), 7.10 (m, 4H).

단계 (B): (2S)-1-[[[(2R/S)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴

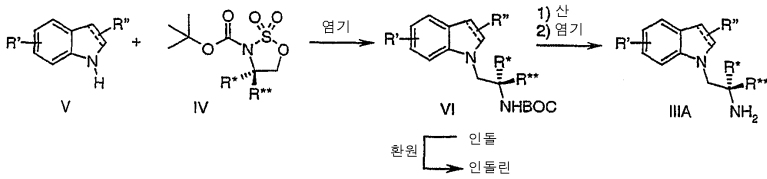
이 화합물을 상기 실시예 1과 유사한 방식으로 라세미 2-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌(153mg) 및 화합물(IIA)(75mg)로부터 수득하였다.

MS(ISP): 284.2( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.66 (m, 1H), 1.87 (넓은 단열피크, 1H), 2.00-2.40 (m, 5H), 2.67 (m, 1H), 2.75-3.05 (m, 5H), 3.46 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 7.10 (m, 4H).

실시예 4

(2S)-1-[[[(1S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염



상기 화합물의 합성을 위해서는 상기 화학식에 따라 상응하는 아민 전구체(IIIA)를 제조해야 한다. 초기 단계에서, 인돌 또는 인돌 유도체 V를 THF 또는 DMF 등과 같은 불활성 용매 중의 NaH 또는 칼륨 t-부틸레이트와 같은 적당한 염기로 처리한 후, 설피미데이트(IV)로 처리하여 중간체(VI)를 수득하였다. 화학식 IV의 설피미데이트는 적절히 치환된 α-아미노산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 출발물질을 문헌에 공지된 방법으로 환원시켜 상응하는 2-아미노-알콜을 수득하였다. 이로써 수득된 중간체를 표준 방법으로 N-BOC 보호된 유도체로 전환시켰다. 추가적으로, SOCl<sub>2</sub>/이미다졸로 처리한 후, NaIO<sub>4</sub>/RuO<sub>2</sub>로 산화시켜 목적하는 설피미데이트(IV)를 수득하였다.

이 단계에서, 인돌 중심의 상응하는 인돌린으로의 환원은 임의적으로 NaCNBH<sub>3</sub> 등에 의해 환원될 수 있다. 이어서, BOC 보호된 중간체(VI)를 문헌[Greene, T. W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.; New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991]에 공지된 방법으로 보호하고, 염기로 처리하여 염으로부터 아민(IIIA)을 분리하였다.

단계 (A): (S)-[2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸]-카복산 t-부틸 에스테르

5-메톡시-2-메틸인돌(806mg)을 DMF(25ml)에 용해시키고 빙욕을 사용하여 0℃로 냉각시켰다. 칼륨 t-부틸레이트(1M THF 용액, 6ml)를 15분 동안 첨가하고 수득된 혼합물을 추가 30분 동안 교반하였다. (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르(IV)(1.42g)를 한번에 첨가하고, TLC 분석을 통해 출발물질이 완전히 소모되었음이 확인될 때까지 실온에서 교반하였다. 반응 혼합물을 에테르 및 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액으로 층분리시키고 유기층을 분리하고 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액 및 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시키고 진공하에 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)로 정제하였다. 적절한 분율을 혼합하고 증발시켜 회색 고체의 생성물(1.42g)을 수득한다.

MS(ISP): 341.3(MNa<sup>+</sup>), 319.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.08 (d, 3H), 1.41 (s, 9H); 2.43 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 2.22 (넓은 다중피크, 1H), 4.44 (넓은 단일피크, 1H), 6.17 (s, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.26 (m, 1H). (+ 회전자).

단계 (B): (S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아민

상기 실시예 4, 단계 (A)에서 수득된 생성물을 0℃에서 4시간 동안 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1:3)(25ml)로 처리한 후, 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트에 첨가하였다. 유기층을 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액으로 2회 세척한 후, 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH (95:5:0.5)를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 생성물을 함유하는 분율을 혼합하고 증발시켜 황색 오일의 목적하는 화합물(427mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 219.3(MH<sup>+</sup>), 202.2(MH-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (d, 3H), 1.15(넓은 단열피크, 2H), 2.43(s, 3H), 3.35 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.87 (dd, 1H), 3.95 (dd, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.18 (d, 1H).

단계 (C): (2S)-1-{[(1S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

α-브로모아미드(IIB)(50mg)를 상기 실시예 1에 따라 (S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아민(151mg)으로 처리하였다. 이로써 수득된 유리 아민을 상기 실시예 2에 기술된 바와 같이 하이드로클로라이드 염으로 전환시켰다.

MS(ISP): 377.3(MNa<sup>+</sup>), 355.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.06 (d, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 3.45 (q, 1H), 3.55 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 3.74 (s, 3H); 4.11 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 6.19 (s, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.97 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 9.35 (넓은 단열피크, 2H). (+ 회전자).

### 실시예 5

(2S)-1-{[(1S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

단계 (A): (S)-[2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸]-카밤산 t-부틸 에스테르

상기 실시예 4의 단계 (A)에 따라 5-시아노인돌(500mg) 및 (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르(IV)(1.0g)로부터 상기 화합물을 수득하였다(수율: 1.09g, 황색 고체).

MS(ISP): 317.4(MNH<sub>4</sub><sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 3.95-4.20 (m, 2H), 4.20-4.40 (m, 2H), 6.59 (d, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.40-7.60 (m, 2H), 7.96 (s, 1H).

단계 (B): (S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아민

상기 단계 (A)에서 수득된 생성물(500mg)을 실온에서 60분 동안 에틸 아세테이트 중의 2.2M HCl(15ml)로 처리하였다. 출발물질이 완전히 소모된 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화용액 및 염수로 세척하고 건조시키고 여과시키고 증발시켰다. 조질 생성물을 용출액으로서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(95:5:0.5)를 사용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하였다. 순수 생성물을 함유한 분율을 혼합하고 증발시켜 무색 오일의 상기 표제 화합물(251mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 200.2(MH<sup>+</sup>), 183.1(MH-NH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (넓은 단열피크, 2H), 1.15 (d, 3H), 3.44 (m, 1H), 3.95 (dd, 1H), 4.11 (dd, 1H), 6.60 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.96 (d, 1H).

단계 (C): (2S)-1-{[(1S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

이전 단계에서 형성된 아민(215mg) 및 화합물(IIB)(80mg)을 상기 실시예 1에 따라 커플링시켰다. 생성된 생성물을 상기 실시예 2의 단계 (B)에서 기술된 바와 같이 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 상기 표제 화합물(125mg)을 수득하였다.



MS(ISP): 358.3(MNa<sup>+</sup>), 336.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.16 (d, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 4.43 (dd, 1H), 4.74 (dd, 1H), 4.86 (m, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.47 (broad s, 1H), 9.55 (넓은 단열피크, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 6

(2S)-1-{[(1S)-1-메틸-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 4의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 2-메틸인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 *t*-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 347.4(MNa<sup>+</sup>), 325.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.56 (d, 3H), 1.74 (넓은 단열피크, 1H), 1.80-2.20 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.59 (m, 1H), 2.69 (d, 1H), 2.96 (d, 1H), 3.08 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 4.02 (m, 2H), 4.57 (m, 1H); 6.25 (s, 1H), 7.00-7.17 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.48 (d, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 7

(2S)-1-{[(1S)-2-(2,3-디메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 2,3-디메틸인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 *t*-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 361.3(MNa<sup>+</sup>), 339.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.95 (d, 3H), 1.85-2.10 (m, 5H), 2.18 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.24 (넓은 단열피크, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.93 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.65 (m, 1H), 6.95 (t, 1H), 7.02 (t, 1H), 7.36 (m, 2H). (+ 회전자).

### 실시예 8

(2S)-1-{[(1S)-1-메틸-2-(3-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 3-메틸-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 *t*-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 제조하였다. 상기 실시예 2에 따라 상기 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

MS(ISP): 347.4(MNa<sup>+</sup>), 325.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.15 (d, 3H), 2.04 (m, 2H); 2.17 (m, 2H), 2.26 (s, 3H); 3.40 (m, 2H); 3.54 (m, 1H); 3.66 (m, 2H); 4.05 (넓은 단열피크, 2H); 4.24 (dd, 1H); 4.58 (dd, 1H); 4.84 (dd, 1H); 7.06 (m, 1H), 7.18 (m, 2H); 7.52 (m, 2H), 9.23 (넓은 단열피크, 1H); 9.30 (넓은 단열피크, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 9

(2S)-1-{[(1S)-2-(5-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 5-브로모-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 411.5(MNa<sup>+</sup>), 389.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.92 (d, 3H), 1.95 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 3.02 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.28 (넓은 단열피크, 2H), 3.42 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.16 (dd, 1H), 4.68 (t, 1H), 6.42 (d, 1H), 7.21 (dd, 1H), 7.42 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.72 (d, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 10

(2S)-1-{{2-(5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴. 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라, 5-브로모-2,3-디하이드로인돌, 2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르로부터 상기 화합물을 수득하였다. 상기 실시예 2에 따라 상기 표제 화합물의 하이드로클로라이드 염을 수득하였다.

MS(ISP): 399.3(MNa<sup>+</sup>), 377.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.05 (m, 2H), 2.17 (m, 2H); 2.94 (t, 2H), 3.16(m, 2H), 3.38 (m, 5H), 3.60 (m, 1H), 4.00-4.30 (m, 5H), 4.85 (t, 1H), 6.55 (d, 1H), 7.20 (d, 2H), 7.21 (s, 1H), 9.10 (넓은 단열피크, 2H). (+ 회전자).

### 실시예 11

(2S)-1-{{(1S)-2-(7-아자-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 7-아자인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 334.3(MNa<sup>+</sup>), 312.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.93 (d, 3H), 1.97 (m, 2H), ~2.0 (매우 넓은 단열피크, 1H), 2.08 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.49 (m, 1H), 4.14 (dd, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.69 (t, 1H), 6.46 (d, 1H), 7.07 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 8.23 (d, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 12

(2S)-1-{{(1S)-2-(2-아자-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 2-아자인돌(인다졸), (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 334.3(MNa<sup>+</sup>), 312.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.95 (d, 3H), 1.95 (m, 2H), ~2.0 (매우 넓은 단열피크, 1H), 2.08 (m, 2H), 3.12 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 3H), 3.45 (M, 1H), 4.27 (dd, 1H), 4.40 (dd, 1H), 4.68 (t, 1H), 7.12 (t, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.69 (d, 1H), 7.75 (d, 1H), 8.07 (s, 1H). (+ 회전자).

### 실시예 13

(2S)-1-([(1S)-1-메틸-2-(5-페닐-2,3-디하이드로-인돌-1-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 4의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 5-페닐-2,3-디하이드로인돌(국제특허 공개공보 제 WO 95/01976 호에 따라 5-브로모인돌로부터 합성됨), (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물 (IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 389.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.13 (d, 3H), 1.70 (넓은 단열피크, 1H), 2.10-2.35 (m, 4H), 2.89 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 3.17 (dd, 1H), 3.27 (q, 1H), 3.35-3.70 (m, 5H), 4.76 (m, 1H), 6.56 (d, 1H), 7.20-7.40 (m, 5H), 7.51 (d, 1H). (+ 회전자).

## 실시예 14

(2S)-1-([(1S)-2-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (C)에서 허용가능한 수율을 얻기 위해 72시간 동안 반응시켜야 하는 것을 제외하고, 상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 5-시아노-2-메틸-인돌(문헌 [Aggarwal, A. et al. *Synth. Commun.*, **1993**, 23, 1101-1110]과 유사한 방식으로 5-브로모-2-메틸인돌로부터 합성됨), (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 350.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.15 (d, 3H), 1.60 (넓은 단열피크, 1H), 1.95-2.30 (m, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.82 (d, 1H), 2.86 (m, 1H), 3.01 (d, 1H), 3.05-3.25 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 4.63 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.84 (s, 1H). (+ 회전자).

## 실시예 15

(2S)-1-([(1S)-1-메틸-2-(2-페닐-인돌-1-일)-1-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 2-페닐인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 387.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.69 (d, 3H), 1.93 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.80 (m, 1H), 2.91 (d, 1H), 3.02 (m, 1H), 3.05 (d, 1H), 3.31 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H), 4.28 (dd, 1H), 4.61 (dd, 1H), 6.52 (s, 1H), 7.05 (t, 1H), 7.16 (t, 1H), 7.40-7.62 (m, 7H). (+ 회전자).

## 실시예 16

(2S)-1-([(1S)-2-카바졸-9-일-1-메틸-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 카바졸, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 361.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.98 (d, 3H), 1.90 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.30-3.5 (m, 4H), 4.23 (dd, 1H), 4.39 (dd, 1H), 4.63 (dd, 1H), 7.19 (t, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.63 (d, 2H), 8.14 (d, 2H). (+ 회전자).

**실시예 17**

(2S)-1-{{(1S)-2-(6-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 6-브로모-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 411.3(MNa<sup>+</sup>), 389.1(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.94 (d, 3H), 1.85-2.15 (m, 5H), 3.02 (m, 1H), 3.20-3.40 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 4.04 (dd, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.67 (t, 1H), 6.45 (d, 1H), 7.12 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.77 (s, 1H). (+ 회전자).

**실시예 18**

(2S)-1-{{(1S)-1-메틸-2-(7-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 7-메틸-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 347.4(MNa<sup>+</sup>), 325.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.94 (d, 3H), 1.85-2.10 (m, 5H); 2.67 (s, 3H), 2.96 (m, 1H); 3.10-3.23 (m, 3H), 3.38 (m, 1H), 4.15 (dd, 1H), 4.32 (dd, 1H), 4.66 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.86 (m, 2H), 7.26 (d, 1H), 7.36 (d, 1H). (+ 회전자).

**실시예 19**

(2S)-1-{{(1S)-2-(7-브로모-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 7-브로모-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 411.3(MNa<sup>+</sup>), 389.1(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 0.94 (d, 3H), 1.85-2.10 (m, 5H), 3.00-3.30 (m, 4H), 3.41 (m, 1H), 4.41 (m, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.92 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.57 (d, 1H). (+ 회전자).

**실시예 20**

(2S)-1-{{2-(4-클로로-인돌-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 4-클로로-인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 331.3(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): ~1.70 (넓은 단열피크, 1H), 2.00-2.30 (m, 4H), 3.05-3.70 (m, 6H), 4.26 (t, 2H), 4.66 (m, 1H), 6.61 (d, 1H), 7.12 (m, 2H), 7.22 (d, 1H), 7.27 (m, 1H).

### 실시예 21

(2S)-1-{{2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 5-메톡시-2-메틸-인돌, 2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 유리 염기로서 수득하였다.

MS(ISP): 363.3(MNa<sup>+</sup>), 341.4(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.60 (넓은 단열피크, 1H), 2.00-2.30 (m, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.99 (t, 2H), 3.07-3.40 (m, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.18 (t, 2H), 4.68 (m, 1H), 6.16 (s, 1H), 6.78 (dd, 1H), 6.89 (d, 1H); 7.18 (d, 1H).

### 실시예 22

(2S)-1-{{(1S)-2-(5,6-디메톡시-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 5의 단계 (B)에서 목적하는 중간체인 1-메틸-2-[5,6-디메톡시-인돌-1-일]을 단지 25%의 수율로 수득한 것을 제외하고, 상기 실시예 4의 단계 (A) 내지 (C)에 따라 5,6-디메톡시인돌, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 주 생성물은 (S)-1-[1-(2-아미노-프로필)-5,6-디메톡시-1H-인돌-3-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논(수율: 50%)이었다.

MS(ISP): 371.3(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.16 (d, 3H), 1.68 (넓은 단열피크, 1H), 1.90-2.21 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.02 (d, 1H), 2.20 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.95 (m, 2H), 4.62 (m, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.02 (d, 1H), 7.06 (s, 1H).

### 실시예 23

(2S)-1-{{(1S)-2-(5,6-디메톡시-3-트리플루오로아세틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 1에 따라, 상기 실시예 22의 단계 (B)에서 수득된 (S)-1-[1-(2-아미노-프로필)-5,6-디메톡시-1H-인돌-3-일]-2,2,2-트리플루오로-에타논을 화합물(IIB)과 커플링시켰다.

MS(ISP): 467.2(MH<sup>+</sup>)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ): 1.21 (d, 3H), 2.05 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 4.10 (m, 2H), 4.55 (m, 1H), 4.78 (m, 1H), 4.86 (m, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.37 (넓은 단열피크, 1H), 9.55 (넓은 단열피크, 1H).

### 실시예 24

(2S)-1-{{(1S)-2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

단계 (A): (S)-{2-[6-(4-메톡시-페닐)-인돌-1-일]-1-메틸-에틸}-카복실산 t-부틸 에스테르

상기 실시예 4의 단계 (A)에 따라 6-(4-메톡시-페닐)-인돌(문헌[Carrera, G. M. et al. *Synlett*, **1994**, 1, 93-94]에 따라 합성됨) 및 (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 381.4(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): (S)-{2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸}-카바산 t-부틸 에스테르

(S)-{2-[6-(4-메톡시-페닐)-인돌-1-일]-1-메틸-에틸}-카바산 t-부틸 에스테르(1.80g)를 아세트산(25ml) 및 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10ml)에 용해시키고 0℃로 냉각시켰다. NaCNBH<sub>3</sub>(1.41g)을 나누어 첨가하고 수득된 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 NaOH 농축용액으로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(헥산 중의 에틸 아세테이트의 구배)로 정제하여 갈색 오일의 상기 표제 화합물(1.7g)을 수득하였다.

MS(ISP): 405.6(MNa<sup>+</sup>), 383.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (d, 3H), 1.41 (s, 9H), 3.01 (t, 2H), 3.12 (d, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (m, 1H), 4.57 (넓은 단일피크, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.49 (m, 2H).

단계 (C): (S)-2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸아민

상기 실시예 4의 단계 (B)에 따라 (S)-{2-[6-(4-메톡시-페닐)-인돌-1-일]-1-메틸-에틸}-카바산 t-부틸 에스테르로부터 검의 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 283.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (d, 3H), 2.88 (dd, 1H), 2.96 (m, 2H), 3.14-3.29 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 6.85 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.49 (m, 2H).

단계 (D): (2S)-1-((1S)-2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸아미노)-아세틸-피롤리딘-2-카보닐트릴

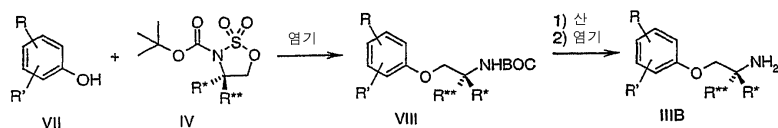
상기 실시예 1과 유사한 방식으로 (S)-{2-[6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일]-1-메틸-에틸아민 및 화합물(IIA)로부터 발포체의 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 419.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.12 (d, 3H), 2.00-2.31 (m, 4H), 2.45 (매우 넓은 단일피크, 1H), 2.89 (dd, 1H), 3.04 (m, 3H), 3.18 (dd, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.35-3.70 (m, 5H), 3.84 (s, 3H), 4.75 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.83 (d, 1H), 6.94 (m, 2H), 7.10 (d, 1H), 7.48 (m, 2H). (+ 회전자).

### 실시예 25

(2S)-1-((1S)-1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸아미노)-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상기 화학식에 따라 상응하는 아민 전구체(IIIB)를 제조해야 한다. 초기 단계에서, 인아미노페놀 또는 나프톨 유도체(VII)를 THF 또는 DMF 등과 같은 불활성 용매에서 NaH 또는 칼륨 t-부틸레이트와 같은 적당한 염기로 처리한 후, 설피미데이트(IV)로 처리하였다. 화학식 IV의 설피미데이트는 적절히 치환된  $\alpha$ -아미노산으로부터 제조될 수 있다. 이러한 출발물질을 문헌에 공지된 방법으로 환원시켜 상응하는 2-아미노-알콜을 수득하였다. 이로써 수득된 중간체를 표준 방법으로 N-BOC 보호된 유도체로 전환시켰다. 추가적으로,  $\text{SOCl}_2$ /이미다졸로 처리한 후,  $\text{NaIO}_4/\text{RuO}_2$ 로 산화시켜 목적하는 설피미데이트(IV)를 수득하였다.

이어서, BOC 보호된 중간체(VIII)를 문헌[Greene, T. W. et al. *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.; New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991]에 공지된 방법으로 TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  또는 HCl을 사용하여 보호기를 제거하고, 염기로 처리하여 염으로부터 아민(IIIB)을 분리하였다.

단계 (A): (S)-[1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸]-카복산 t-부틸 에스테르

$\beta$ -나프톨(721mg)을 DMF(25ml)에 용해시키고 0°C로 냉각시켰다. 칼륨 t-부틸레이트(1M THF 용액, 6.0ml)를 15분 동안 적가하고 혼합물을 30분 동안 교반하였다. (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르(IV)(1.42g)를 한번에 첨가하고, 3시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M  $\text{NH}_4\text{Cl}$ 에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 1M  $\text{NH}_4\text{Cl}$  및 염수로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 증발시켜 황색 고체를 수득하였다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트/헥산 1:9)로 정제하여 무색 고체의 목적하는 생성물(1.5g)을 수득하였다.

MS(ISP): 324.3( $\text{MNa}^+$ ), 302.3( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.38 (d, 3H), 1.46 (s, 9H), 4.00-4.20 (m, 3H), 4.82 (넓은 단열피크, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.74 (m, 3H).

단계 (B): (S)-1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸-아민

상기 실시예 4의 단계 (B)에 기술된 TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  방법에 따라 이전 단계에서 수득된 물질로부터 BOC 보호기를 제거하여 무색 고체(268mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 202.2( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.21 (d, 3H), 1.53 (넓은 단열피크, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.80 (dd, 1H), 3.99 (dd, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H).

단계 (C): (2S)-{[(1S)-1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 1의 방법에 따라 (S)-1-메틸-2-(나프탈렌-2-일옥시)-에틸-아민(139mg) 및 화합물(IIIB)(50mg)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피를 수행하여 무색 유리(75mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 360.2( $\text{MNa}^+$ ), 338.2( $\text{MH}^+$ )

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ): 1.24 (d, 3H), 1.85 (넓은 단열피크, 1H); 2.00-2.40 (m, 4H), 3.21 (m, 1H), 3.40-3.80 (m, 4H), 4.00 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 7.10-7.20 (m, 2H), 7.33 (t, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.70-7.80 (m, 3H). (+ 회전자).

## 실시예 26

(2S)-1-{[2-(퀴놀린-6-일옥시)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 25의 단계 (B)에서, 수득된 아민 중간체가 큰 수용성을 나타내어 추출에 의해 분리될 수 없는 것을 제외하고, 상기 실시예 25의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 6-하이드록시퀴놀린, 2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIb)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 수성층을 고체 NaHCO<sub>3</sub>으로 중화시키고 용매를 고 진공하에 제거하였다. 생성된 고체를 에탄올에 현탁시키고 1시간 동안 교반한 후, 여과하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 유리 아민(III)을 수득하고, 이를 최종 커플링 단계에 사용하였다.

MS(ISP): 347.4(MNa<sup>+</sup>), 325.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.75 (넓은 단일피크, 1H), 2.10-2.30 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 3.45 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.63 (m, 1H), 4.21 (m, 2H), 4.76 (m, 1H), 7-08 (d, 1H), 7.33-7.41 (m, 2H), 7.99 (D, 1H), 8.04 (D, 1H), 8.77 (m, 1H). (+ 회전자).

**실시예 27**

(2S)-1-{{2-(3-N,N-디메틸아미노-페녹시)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

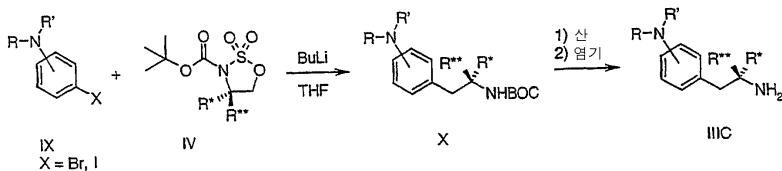
상기 실시예 25의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 3-N,N-디메틸아미노페놀, 2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIb)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 329.3(MNa<sup>+</sup>), 317.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.60 (넓은 단일피크, 1H), 2.00-2.35 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 3.05 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 4.75 (m, 1H), 6.28 (m, 2H), 6.36 (m, 1H), 7.13 (t, 1H). (+ 회전자).

**실시예 28**

(2S)-1-{{(1S)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물을 합성하기 위해서는 상기 반응식에 따라 상응하는 아민 전구체(IIIc)를 제조하여야 한다. 치환된 방향족 브로마이드 또는 요오다이드(IX)를 THF와 같은 불활성 용매에서 저온(-100℃ 내지 0℃)에서 BuLi으로 처리하였다. 이로써 수득된 리튬화된 종을 추가로 설피미데이트(IV)로 처리하고, BOC 보호된 중간체(X)를 수득하였다. 이어서, 문헌[Greene, T. W. et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Inc.: New York, Chichester, Brisbane, Toronto, Singapore, 1991]에 공지된 방법으로 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 또는 HCl을 사용하여 화합물(X)의 보호기를 제거하고, 염기로 처리하여 염으로부터 화학식 IIIc의 아민을 분리하였다.

단계 (A): (S)-[2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸]-카복실산 t-부틸 에스테르

4-브로모-N,N-디메틸아닐린(1.0g)을 무수 THF(17ml)에 용해시키고 드라이아이스/아세톤 욕으로 -78℃까지 냉각시켰다. 주사기를 통해 BuLi(헥산 중의 1.6M 용액, 3.75ml)을 적가하고, 적가 후 무색 침전물이 관찰되었다. 혼합물을 20분 동안 교반한 후, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르(1.54g)를 한번에 첨가하였다. 현탁액을 -78℃에서 30분 동안 교반하고, 과량의 고체 드라이아이스를 제거하고 혼합물을 60분 동안 -30℃로 승온시켰다. 현탁액은 점점 투명해져 약간 불투명한 황색 용액이 되었다. NH<sub>4</sub>Cl 포화용액을 첨가하여 반응을 중지시키고



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다(중 유화액). 유기층을 염수로 세척하고(유화액) Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 유기층은 서서히 암청색으로 변하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에서 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH(95:5)를 사용함)로 정제하여 담갈색 고체의 상기 표제 화합물(563mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 301.3(MNa<sup>+</sup>), 279.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (d, 3H), 1.43 (s, 9H), 2.56 (dd, 1H), 2.74 (dd, 1H), 2.92 (s, 6H), 4.84 (넓은 단일피크, 1H), 4.37 (넓은 단일피크, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.04 (d, 2H).

단계 (B): (S)-2-(4,-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸-아민

상기 실시예 4의 단계 (B)에 따라 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10ml)를 사용하여 이전 단계에서 제조된 화합물의 BOC 보호기를 제거하여 무색 고체(75mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 179.1(NH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.05 (d, 3H), 1.32 (넓은 단일피크, 2H), 2.40 (dd, 1H), 2.63 (dd, 1H), 2.91 (s, 6H), 3.09 (m, 1H), 6.70 (d, 2H), 7.06 (d, 2H).

단계 (C): (2S)-1-{[(1S)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 1에 따라 (S)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸-아민(124mg) 및 화합물(IIB)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 무색 고체(67mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 337.2(MNa<sup>+</sup>), 315.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (d, 3H), 2.08-2.30 (m, 5H), 2.50-2.68 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 3.28-3.60 (m, 4H), 4.74 (m, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.06 (d, 2H).

## 실시예 29

(2S)-1-{[(1R)-2-(4-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 28의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-브로모-N,N-디메틸아닐린, (R)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 무색 고체의 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 337.3(MNa<sup>+</sup>), 315.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.06 (d, 3H), 1.15 (매우 넓은 단일피크, 1H), 2.08-2.30 (m, 4H), 2.53 (dd, 1H), 2.60 (dd, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 3.30-3.50 (m, 4H), 4.74 (m, 1H), 6.69 (d, 2H), 7.06 (d, 2H). (+ 회전자).

## 실시예 30

(2S)-1-{[(1S)-2-(3-N,N-디메틸아미노-페닐)-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

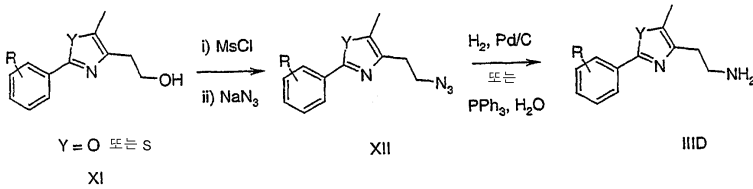
상기 실시예 28의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 3-브로모-N,N-디메틸아닐린, (S)-4-메틸-2,2-디옥소-[1,2,3]옥사티아졸리딘-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIB)로부터 황색 검의 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 315.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.10 (d, 3H), 1.85 (넓은 단열피크, 1H), 2.00-2.33 (m, 4H), 2.65 (m, 2H), 2.94 (s, 6H), 3.90-3.01 (m, 1H), 3.25-3.57 (m, 4H), 4.72 (m, 1H), 6.56-6.62 (m, 3H), 7.17 (t, 1H). (+ 회전자).

실시예 31

(2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상기 반응식에 따라 에탄올 유도체(XI)로부터 3단계에 걸쳐 상응하는 아민 전구체(IIID)를 제조해야 한다. 화합물(XI)을 (i) 메탄설포닐 클로라이드, (ii) 나트륨 아자이드와 반응시킨 후, 팔라듐/탄소의 존재하에 트리페닐포스핀/물 또는 수소를 사용하여 아자이드 유도체(XII)를 환원시켜 유리 염기 또는 그의 염으로서 아민(IIID)을 형성하였다. 출발물질인 에탄올 유도체는 공지되어 있거나 국제특허 공개공보 제 WO 00/08002 호 또는 문헌[Collins, J. L. et al., *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5037-5054]과 유사한 방식으로 아미드 또는 티오아미드로부터 제조하였다.

단계 (A): 4-(2-아자이드-에틸)-5-메틸-2-페닐-옥사졸

2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에탄올(CAS 103788-65-4, 시판중임)(2.1g) 및 DIPEA(2.6ml)를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 이어서, 메탄설포닐 클로라이드(0.85ml)를 첨가하고 0℃에서 4시간 동안 교반하였다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시킨 후, 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 여과 및 증발시켜 잔류물(2.81g)을 수득하고, 이를 DMF(20ml)에 다시 용해시켰다. 나트륨 아자이드(0.78g)를 첨가하고 반응 혼합물을 4시간 동안 60℃로 가열하였다. 이어서, 물을 첨가하고 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 3회 추출하였다. 혼합된 추출액을 물 및 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 여과 및 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 1:1)로 정제하여 담황색 오일의 목적하는 생성물(2.2g)을 수득하였다.

MS(EI): 228.1(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.37 (s, 3H), 2.77 (t, 2H), 3.59 (t, 2H), 7.51 (m, 3H), 7.92 (m, 2H).

단계 (B): 4-(2-아미노-에틸)-5-메틸-2-페닐-옥사졸

상기 단계 (A)에서 제조된 아자이드 유도체(5.25g)를 MeOH(200ml) 및 농축 HCl(20ml)의 혼합물에 용해시켰다. 이어서, 촉매량의 10% 팔라듐/탄소를 첨가하고 반응 용기를 수소로 충전시켰다. 출발물질이 완전히 소모된 후(TLC로 표시됨), 촉매를 여과하고 여과액으로부터 대부분의 MeOH를 제거하였다. 잔류 혼합물을 물로 희석시키고 에틸아세테이트로 세척한 후, 고체 나트륨 카보네이트를 첨가하여 수층의 pH를 10으로 조정하였다. 수층을 에틸아세테이트로 3회 추출하고 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 여과 및 증발시켜 갈색 고체의 상기 표제 화합물(4.6g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.39 (broad s, 2H+H<sub>2</sub>O), 2.35 (s, 3H), 2.63 (t, 2H), 3.03 (t, 2H), 7.42 (m, 3H), 7.99 (m, 2H).

단계 (C): (2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 1에 따라 상기 단계 (B)에서 제조된 아민 유도체(2.6g) 및 화합물(IIA)(0.74g)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 최종 크로마토그래피(에틸 아세테이트/MeOH 2:1)를 통해 담황색 오일(1.1g)을 수득하였다.

MS(ISP): 339.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.00 (m, 2H), 2.10 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.80 (t, 2H), 3.39 (m, 3H), 3.53 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.90 (d, 2H). (+ 회전자).

**실시예 32**

(2S)-1-((2-[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올(CAS 96810-30-7)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 상기 화합물은 담갈색 오일이었다.

MS(ISP): 357.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.00 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.59 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 7.34 (t, 2H), 7.94 (dd, 2H). (+ 회전자).

**실시예 33**

(2S)-1-((2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 화합물을 제조하였다. 출발물질은 4-벤질옥시-벤즈아미드(CAS 56442-43-4, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L. et al. *J. Med. Chem.*, 1998, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같은 4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조하였다. 상기 실시예 31의 단계 (B)에서 아자이드를 아민으로 전환시킨 것을 제외하고, 상기 실시예 31의 단계 (A) 내지 (C)를 수행하였다:

THF(10ml) 중의 4-(2-아자이드-에틸)-2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸(660mg)의 용액에 물(0.3ml) 및 트리페닐포스핀(570mg)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 이어서, 용매를 제거하고 잔류물을 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 4:1)로 정제하여 백색 고체의 2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아민(380mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 309.0(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.49 (넓은 단열피크, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.83 (d, 2H).

단계 (C) 이후, 담갈색 오일의 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 446.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.99 (m, 2H), 2.12 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 2.78 (t, 2H), 3.38 (m, 3H), 3.55 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.36-7.49 (m, 5H), 7.83 (d, 2H). (+ 회전자).

**실시예 34**

(2S)-1-((2-[2-(2-에톡시-4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(2-에톡시-4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 화합물을 제조하였다. 출발물질은 문헌[Freedman, J. et al. *J. Heterocycl. Chem.*, 1990, 27, 343-6]과 유사한 방식으로

염기의 존재하에 4-플루오로-2-하이드록시-벤즈아미드(CAS 1643-77-2)를 에틸 브로마이드와 반응시킨 후, 문헌 [Collins, J. L. et al. *J. Med. Chem.* **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 4-플루오로-벤즈아미드와 4-브로모-3-옥소펜타노에이트를 반응시켜 수득하였다. 상기 단계 (A) 내지 (C)를 수행하여 담갈색 오일의 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 402.1(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.35 (t, 3H), 2.00 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.58 (t, 2H), 2.76 (t, 2H), 3.37 (m, 3H), 3.57 (m, 1H), 4.13 (q, 2H), 4.73 (dd, 1H), 6.86 (dt, 1H), 7.06 (dd, 1H), 7.78 (dd, 1H). (+ 회전자).

**실시예 35**

(2S)-1-((2-[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

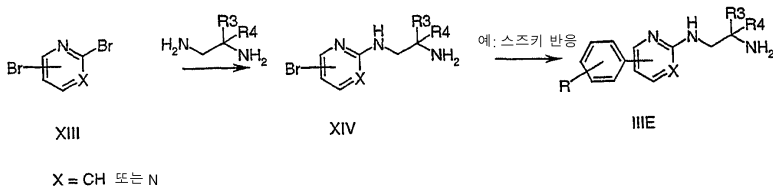
상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌 [Collins, J. L. et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-클로로-벤즈아미드 및 4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 수득하였다. 상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C)를 수행하고, 상기 실시예 33의 단계 (B)를 수행하였다. 담갈색 오일의 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 391.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 2.00 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.60 (t, 2H), 2.79 (t, 2H), 3.40 (m, 4H), 3.56 (m, 1H), 4.73 (dd, 1H), 7.56 (d, 2H), 7.90 (d, 2H). (+ 회전자).

**실시예 36**

(2S)-1-((2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(III E)를 제조해야 한다. 화합물(III E)은 상기 반응식과 같이 제조할 수 있다. 상기 반응식에 따라, 디브로모-피리딘 또는 피리미딘 유도체(XIII)를 적절한 1,2-디아미노에탄올로 처리하였다. 이어서, 화합물(XIV)을 적절한 페닐 유도체로 스즈키 반응시켜 화합물(III E)을 수득하였다.

단계 (A): N1-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-메틸-프로판-1,2-디아민

1,2-디아미노-2-메틸프로판(8.5ml) 중의 2,5-디브로모피리딘(1.7g) 및 피리딘(0.75ml)의 용액을 140°C로 5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(100g 실리카겔; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 85:14.5:0.5)를 통해 암적색 오일의 생성물(1.8g)을 수득하였다.

MS(ISP): 244.2, 246.2(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.03 (s, 6H), 2.7 (넓은 단열피크 2H), 3.16 (d, 2H), 6.56 (d, 1H), 6.66 (t, 1H), 7.48 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H).

단계 (B): N1-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일]-2-메틸-프로판-1,2-디아민

EtOH(25ml) 중의 4-메톡시페닐붕산(1.6g)의 용액 및 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 수용액(34ml 중의 6.3g)을 DME(50ml) 중의 N1-(5-브로모-피리딘-2-일)-2-메틸-프로판-1,2-디아민(1.7g) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(0.81g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 85°C에서 6시간 동안 교반하였다. 혼합물을 약 20ml로 농축시켰다. 에틸 아세테이트 및 1N NaOH를 첨가하였다. 20분 동안 교반한 후, 불용성 물질을 여과하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 혼합하고 건조시키고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 80:19:1)를 수행하고 에테르 및 에틸 아세테이트로 결정화시켜 무색 결정의 생성물(1.24g)을 수득하였다.

MS(ISP): 272.3(MH<sup>+</sup>), 255.2((MH-NH<sub>3</sub>)<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.04 (s, 6H), 1.9 (넓은 단열피크, 2H), 3.20 (d, 2H), 3.77 (s, 3H), 6.44 (t, 1H), 6.62 (d, 1H), 6.96 (d, 2H), 7.47 (d, 2H), 7.62 (dd, 1H), 8.20 (d, 1H).

단계 (C): (2S)-1-({2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

용매로서 DMF를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1의 방식에 따라 N1-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일]-2-메틸-프로판-1,2-디아민(0.60g) 및 화합물(IIA)(0.15g)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피로 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 HCl 및 에테르로 처리하여 침전시켜 담황색 분말(0.35g)을 수득하였다.

MS(ISP): 408.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.39 (s, 6H), 1.95-2.13 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.85-4.30 (m, 5H), 4.87 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.2 (넓은 단열피크, 1H), 7.58 (m, 3H), 8.17 (넓은 단열피크, 1H), 9.32 (넓은 단열피크, 1H). (+ 회전자)

### 실시예 37

(2S)-1-({2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 4-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 분말로서 분리하였다.

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.95-2.13 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.46 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.4 (매우 넓은 단열피크, 2H), 4.86 (dd, 1H), 7.04 (d, 2H), 7.12 (넓은 단열피크, 1H), 7.61 (m, 2H), 8.18 (넓은 단열피크, 2H), 9.39 (넓은 단열피크, 2H). (+ 회전자)

### 실시예 38

1-({2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 4-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIIC)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 분말로서 분리하였다.

MS(ISP): 355.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.79 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 3.09 (t, 2H), 3.45 (m, 4H), 3.56 (q, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.91 (s, 2H), 6.61 (d, 1H), 6.88 (t, 1H), 6.99 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.55 (넓은 단일피크, 2H). (+ 회전자)

**실시예 39**

(2S)-1-((2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 무색 유리로서 분리하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.95-2.10 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.88 (m, 2H), 4.0 (매우 넓은 단일피크, 2H), 4.19 (m, 2H), 4.85 (dd, 1H), 6.98 (d, 1H), 7.24 (m, 3H), 7.41 (t, 1H), 8.27 (m, 2H), 9.43 (넓은 단일피크, 2H). (+ 회전자)

**실시예 40**

(2S)-1-((2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 2-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 분말로서 분리하였다.

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.95-2.10 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.47 (m, 1H), 3.6 (매우 넓은 단일피크, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.80 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.86 (dd, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.37 (m, 2H), 8.06 (m, 2H), 9.42 (넓은 단일피크, 2H). (+ 회전자)

**실시예 41**

(2S)-1-((2-[5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 4-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 분말로서 분리하였다.

MS(ISP): 375.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.95-2.10 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.49 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.87 (m, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.0 (매우 넓은 단일피크, 2H), 4.85 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.91 (d, 2H), 7.95 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.38 (s, 1H), 9.42 (넓은 단일피크, 2H). (+ 회전자)

**실시예 42**

(2S)-1-((2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 무색 검의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 350.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.90-2.05 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 2.73 (m, 2H), 3.25-3.45 (m, 6H), 3.55 (m, 1H), 4.74 (dd, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.71 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H). (+ 회전자)

실시예 43

1-((2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 페닐붕산 및 화합물 (II)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 담황색 분말로서 분리하였다.

MS(ISP): 325.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.77 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.77 (t, 2H), 3.28-3.39 (m, 8H), 3.5 (넓은 단열피크, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.68 (t, 1H), 7.26 (t, 1H), 7.40 (dd, 2H), 7.56 (dd, 2H), 7.70 (dd, 1H), 8.29 (d, 1H). (+ 회전자)

실시예 44

(2S)-1-((2-[6-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 페닐붕산 및 화합물 (IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 분말의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 423.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.90-2.08 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 3.22 (m, 2H), 3.41 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.78 (넓은 단열피크, 2H), 4.13 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H), 6.15 (매우 넓은 단열피크, 1H), 6.73 (넓은 단열피크, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.50 (m, 3H), 7.78 (넓은 단열피크, 1H), 8.03 (d, 2H), 9.30 (넓은 단열피크, 2H). (+ 회전자)

실시예 45

(2S)-1-((2-[5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-클로로-5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘(CAS 70291-28-0), 1,2-디아미노에탄 및 화합물 (IIB)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 무색 검의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 378.3(MNa<sup>+</sup>), 356.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.08-2.22 (m, 5H), 2.59 (s, 3H), 2.94 (t, 2H), 3.32-3.80 (m, 6H), 4.79 (dd, 1H), 5.63 (t, 1H), 6.50 (d, 1H), 8.00 (dd, 1H), 8.68 (d, 1H). (+ 회전자)

실시예 46

(2S)-1-((2-[3-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

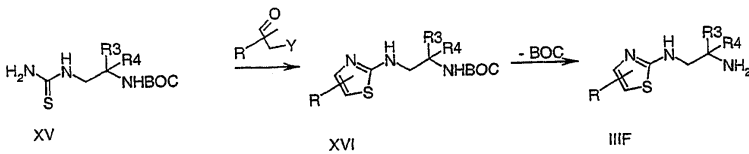
상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-클로로-3-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘(CAS 70318-99-9), 1,2-디아미노에탄 및 화합물(IIb)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 무색 검의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 378.3(MNa<sup>+</sup>), 356.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.95-2.35 (m, 5H), 2.61 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 4.76 (d, 1H), 6.63 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 8.06 (t, 1H), 8.26 (d, 1H). (+ 회전자)

**실시예 47**

(2S)-1-([2-(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(III F)를 제조해야 한다. 화합물(III F)은 상기 반응식과 같이 제조할 수 있다. 상기 반응식에 따라 임의적으로 보호된 (2-아미노-에틸)-티오우레아(XV)를 α-할로-카보닐 화합물의 존재하에서 상응하는 N1-티아졸-2-일-에탄-1,2-디아민(XVI)으로 전환시켰다. 마지막으로, 화합물(III F)로 보호기를 제거하였다. 출발물질인 티오우레아(XV)는 공지된 물질(R<sup>3</sup>=R<sup>4</sup>=H: CAS 331779-96-5)이거나 상응하는 디아민 및 벤조일 이소티오시아네이트로부터 유사한 방식으로 유도될 수 있다.

단계 (A): [2-(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르

에탄올(100ml) 중의 (2-티오우레이도-에틸)-카바산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5)(3.6g), 3-브로모-2-부타논(2.45g) 및 DIPEA(5.5ml)의 용액을 실온에서 밤새 교반하고 1시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 에틸 아세테이트를 첨가하였다. 불용성 물질을 여과하고 잔류 용액을 염수로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 증발시키고 플래쉬 크로마토그래피로 정제한 후, 결정화를 통해 백색 결정(0.86g)을 수득하였다.

MS(ISP): 272.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.37 (s, 9H), 1.98 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.08 (dt, 2H), 3.16 (dt, 2H), 6.85 (넓은 삼중피크, 1H), 7.13 (넓은 삼중피크, 1H).

단계 (B): N1-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-에탄-1,2-디아민

메틸렌 클로라이드(450ml) 중의 [2-(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-에틸]-카바산 t-부틸 에스테르(2.71g)의 용액을 실온에서 밤새 TFA(5ml)로 처리하고 60°C에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 에틸 아세테이트 및 1N HCl을 첨가하였다. 분리된 수층을 염기성 조건하에서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 수득된 유기층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켜 담황색 오일의 생성물(0.42g)을 수득하였다.

MS(ISP): 172.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.11 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.93 (t, 2H), 3.28 (t, 2H).

단계 (C): (2S)-1-([2-(4,5-디메틸-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 실시예 1의 방식에 따라 N1-(4,5-디메틸-티아졸-2-일)-에탄-1,2-디아민(0.40g) 및 화합물(IIA)(0.13g)로부터 담황색 오일의 상기 표제 화합물(57mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 308.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05-2.40 (m, 5H), 2.11 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.40 (s, 2H), 3.55 (m, 2H), 4.77 (dd, 1H), 5.36 (넓은 삼중피크, 1H). (+ 회전자)

#### 실시예 48

(2S)-1-((2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-시아노페나크릴 브로마이드(CAS 20099-89-2) 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 디옥산에 용해시키고 디옥산 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 381.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 2.04 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 3.25 (t, 2H), 3.42 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.70 (t, 2H), 4.08 (m, 2H), 4.84 (dd, 1H), 7.15 (넓은 단열피크, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.84 (d, 2H), 8.06 (d, 2H), 8.10 (넓은 단열피크, 1H), 9.29 (넓은 삼중피크, 2H). (+ 회전자)

#### 실시예 49

1-((2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-시아노페나크릴 브로마이드(CAS 20099-89-2) 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 담황색 오일의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 356.3(MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 50

(2S)-1-((2-[4-(4-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)의 방식과 유사하게 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-메톡시페나크릴 브로마이드(2632-13-5) 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 담황색 유리의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 386.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.05-2.40 (m, 5H), 2.97 (m, 2H), 3.32-3.80 (m, 6H), 3.83 (s, 3H), 4.78 (dd, 1H), 5.74 (넓은 삼중피크, 1H), 6.55 (s, 1H), 6.91 (m, 2H), 7.73 (m, 2H). (+ 회전자)

#### 실시예 51

(2S)-1-((2-[4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)의 방식과 유사하게 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-1-(3-페닐이속사졸-5-일)에탄-1-온(CAS 14731-14-7) 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 담갈색 오일의 유리 아민으로서 분리하였다.

MS(ISP): 423.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.08-2.35 (m, 5H), 2.94 (m, 1H), 3.32-3.80 (m, 7H), 4.78 (dd, 1H), 6.04 (broad t, 1H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.85 (m, 2H). (+ 회전자)

**실시예 52**

(2S)-1-([2-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31의 방식(상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C), 및 상기 실시예 33의 단계 (B))과 유사하게 2-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일)-에탄올(CAS 175136-30-8, 시판중임)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 담황색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP): 355.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 53**

(2S)-1-([2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 3-메틸-벤즈아미드(CAS 618-47-3, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로-벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조하였다. 단계 (A) 내지 (C)를 수행하여 갈색 오일을 수득하였다.

MS(ISP): 353.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 54**

(2S)-1-([2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 3,5-디메톡시-벤즈아미드(CAS 17213-58-0, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로-벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 단계 (A) 내지 (C)를 수행하여 갈색 검을 수득하였다.

MS(ISP): 399.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 55**

(2S)-1-([2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식으로 2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 4-플루오로-3-메틸-벤즈아미드(CAS 261945-92-0, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로-벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 단계 (A) 내지 (C)를 수행하여 황색 오일을 수득하였다.

MS(ISP): 371.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 56**

(2S)-1-({2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식(상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C), 및 상기 실시예 33의 단계 (B))으로 2-[2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-티아졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 3-메틸-벤즈티오아미드(CAS 2362-63-2, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 단계 (A) 내지 (C)를 수행하여 황색 오일을 수득하였다.

MS(ISP): 369.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 57**

(2S)-1-({2-[2-(2-에틸-피리딘-4-일)-5-메틸-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식(상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C), 및 상기 실시예 33의 단계 (B))으로 2-[2-(2-에틸-피리딘-4-일)-5-메틸-티아졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 2-에틸-4-피리딘카보티오아미드(CAS 536-33-4, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 384.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 58**

(2S)-1-({2-[5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식(상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C), 및 상기 실시예 33의 단계 (B))으로 2-[5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 5-트리플루오로메틸-2-피리딘카보티오아미드(CAS 175277-51-7, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 424.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 59**

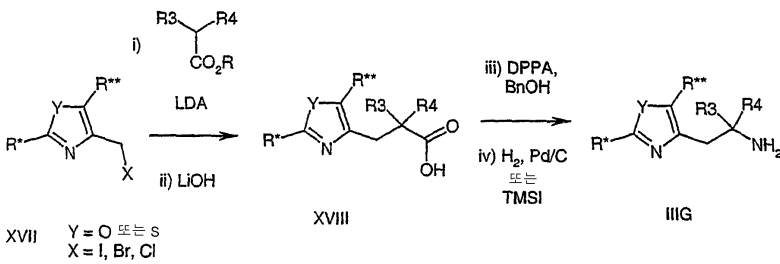
(2S)-1-({2-[5-메틸-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 31과 유사한 방식(상기 실시예 31의 단계 (A) 및 (C), 및 상기 실시예 33의 단계 (B))으로 2-[5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일]-에탄올로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 2-메틸-5-피리딘카보티오아미드(CAS 175277-57-3, 시판중임) 및 문헌[Collins, J. L et al. *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 5037-5054]에 기술된 바와 같이 4-플루오로벤즈아미드를 사용한 메틸-4-브로모-3-옥소펜타노에이트로부터 제조되었다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 370.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 60**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상기 반응식에 따라 상응하는 아민 전구체(III G)를 제조해야 한다. 적절히 치환된 할로메틸 옥사졸 또는 티아졸 유도체(XVII)을 출발물질로 사용한 상기 반응식으로 합성할 수 있다. (i) 에스테르 알킬화 및 (ii) 가수분해를 통해 산 중간체(XVIII)를 수득하였다. 디페닐포스포릴 아자이드를 사용하여 (iii) 커티우스 재배열(Curtius rearrangement)시켰다. (iv) 최종 탈보 반응을 통해 유리 염기 또는 그의 염으로서의 아민(III G)을 수득하였다. 출발물질(XVII)은 공지된 물질이거나 국제특허 공개공보 제 WO 01/19805 A1 호, US 545531 호, 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 2050-2057] 및 [*J. Med. Chem.* 1972, 15, 419-420]에 기술된 방식과 유사하게 제조하였다.

단계 (A): 2,2-디메틸-3-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-프로피온산

n-부틸리튬(헥산 중의 1.6M, 5.05ml)을 아르곤 하의 0℃에서 THF(30ml) 중의 디이소프로필아민(1.16ml)의 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 15분 동안 교반한 후, -78℃로 냉각시키고 THF(3ml) 중의 메틸 이소부티레이트(0.84ml) 용액을 적가하였다. 첨가가 끝나면, 반응 혼합물을 0℃로 승온시키고 다시 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 THF(6ml) 중의 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐-옥사졸(CAS 103788-61-0, 시판중임)(1.17g) 및 DMPU(7.7ml)의 용액을 첨가하였다. 30분 동안 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화용액(1ml)을 첨가하였다. 이어서, THF를 진공하에 제거하고 잔류물에 물을 첨가하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고 혼합된 유기 추출물을 물 및 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 조질 알킬화 생성물(1.46g)을 THF(20ml)에 용해시키고 LiOH(1M, 14.5ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 농축시킨 후, 에테르로 세척하였다. 이어서, 3N HCl을 첨가하여 pH를 1로 조정하고, 생성된 현탁액을 에테르로 추출하였다. 마지막으로, 혼합된 추출물을 물 및 염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 용매를 진공하에 제거하였다. 백색 고체의 생성물(1.33g)을 수득하였다.

MS(ISP): 260.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): 1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아민

상기 단계 (A)에서 제조된 산 유도체(1.32g)를 톨루엔에 현탁시키고 트리에틸아민(0.71ml)을 첨가하였다. 15분 후, 디페닐포스포릴 아자이드(1.1ml)를 첨가하고 반응 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 이어서, 벤질알콜(0.79ml)을 첨가하고 밤새 가열하였다. 이어서, 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 에테르로 희석시키고 시트르산 용액(0.5M), KHCO<sub>3</sub> 포화용액 및 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 7:1)로 정제하였다. 순수 재배열 생성물을 에탄올(37ml)에 용해시키고, 탄소상 팔라듐(10%, 20mg)을 첨가하고 반응 용기를 수소로 충전시켰다. 24시간 후, 촉매를 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 담황색 액체의 생성물(0.74g)을 수득하였다.

MS(ISP): 231.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (C): (2S)-1-([1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 1의 방식에 따라, 상기 단계 (B)에 따라 제조된 아민 유도체(0.74g) 및 화합물(IIA)(0.18g)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 최종 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)를 통해 담황색 검(0.36g)을 수득하였다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 61**

(2S)-1-1,1-디메틸-2-(2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일)-에틸아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(3-메틸-페닐)-옥사졸 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 2050-2057]에 기술된 벤즈알데히드로서 3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 황색 검으로서 수득되었다.

MS(ISP): 381.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 62**

(2S)-1-1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로펜틸아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐-옥사졸(CAS 103788-61-0, 시판중임) 및 메틸 사이클로펜탄카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 무색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 393.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 63**

(2S)-1-1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로부틸아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐-옥사졸(CAS 103788-61-0, 시판중임) 및 에틸 사이클로부탄카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 황색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP): 379.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 64**

(2S)-1-1-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일메틸)-사이클로프로필아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐-옥사졸(CAS 103788-61-0, 시판중임) 및 t-부틸 사이클로프로판카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 황색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 365.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 65**

(2S)-1-1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-브로로메틸-5-메틸-2-페닐-티아졸(CAS 329977-09-5, 시판중임) 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS(ISP): 384.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 66**

(2S)-1-1-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일메틸)-사이클로펜틸아미노-아세틸-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-브로로메틸-5-메틸-2-페닐-티아졸(CAS 329977-09-5) 및 메틸 사이클로펜탄카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 담황색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP): 409.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 67**

(2S)-1-{{1-(5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일메틸)-사이클로부틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-브로로메틸-5-메틸-2-페닐-티아졸(CAS 329977-09-5) 및 메틸 사이클로부탄카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 담황색 검으로서 수득하였다.

MS(ISP): 395.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 68**

(2S)-1-{{2-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-옥사졸 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 4-플루오로-3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 황색 고체로서 수득하였다.

MS(ISP): 399.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 69**

(2S)-1-{{2-[2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(3-클로로-페닐)-옥사졸 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, **1971**, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 아민 탈보 단계 (B)는 다음과 같이 수행하였다:

{2-[2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸}-카바산(0.95g) 및 나트륨요오다이드(0.85g)를 아세트니트릴(10ml)에 용해시키고 트리메틸크롤로실란을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 밤새 교반하고 진공하에 농축시키고 잔류물을 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1 내지 4:1)로 정제하였다. 하이드로클로라이드 염으로서의 상기 표제 화합물을 암갈색 고체(275mg)로서 수득하였다.

MS(ISP): 265.2(MH<sup>+</sup>) 및 267.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (C) 이후, 상기 표제 화합물을 회색 발포체로서 수득하였다.

MS(ISP): 401.3(MH<sup>+</sup>) 및 403.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 70**

(2S)-1-{{2-[2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(2-클로로-페닐)-옥사졸 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 상기 실시예 69에 따라 단계 (B)를 수행하였다. 담갈색 발포체로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 401.4(MH<sup>+</sup>) 및 403.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 71**

(2S)-1-([1-[2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(3-클로로-페닐)-옥사졸 및 t-부틸 사이클로프로판카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 4-플루오로-3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 백색 검으로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 397.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 72**

(2S)-1-([1-[2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(3-클로로-페닐)-옥사졸 및 t-부틸 사이클로프로판카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 상기 실시예 69에 따라 단계 (B)를 수행하였다. 갈색 검으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 399.3(MH<sup>+</sup>) 및 401.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 73**

(2S)-1-([1-[2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일메틸]-사이클로프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-클로로메틸-5-메틸-2-(2-클로로-페닐)-옥사졸 및 t-부틸 사이클로프로판카복실레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 문헌[*Chem. Pharm. Bull.*, 1971, 19, 2050-2057]의 벤즈알데히드에서 기술된 바와 같이 3-메틸벤즈알데히드 및 2,3-부탄디온 옥심으로부터 제조하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 상기 실시예 69에 따라 단계 (B)를 수행하였다. 담갈색 검으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 399.3(MH<sup>+</sup>) 및 401.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 74**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-2-페닐-옥사졸(CAS 30494-97-4) 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 담황색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP): 353.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 75**(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-페닐-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 4-클로로메틸-2-페닐-티아졸(CAS 4771-13-7, 시판중임) 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 담황색 오일로서 수득하였다.

MS(ISP): 369.2(MH<sup>+</sup>)**실시예 76**(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-모르폴린-4-일-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-(클로로메틸)-2-(4-모르폴리닐)-티아졸(CAS 172649-58-0) 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 상기 실시예 69에 따라 단계 (B)를 수행하였다. 담황색 검으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 378.3(MH<sup>+</sup>)**실시예 77**(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

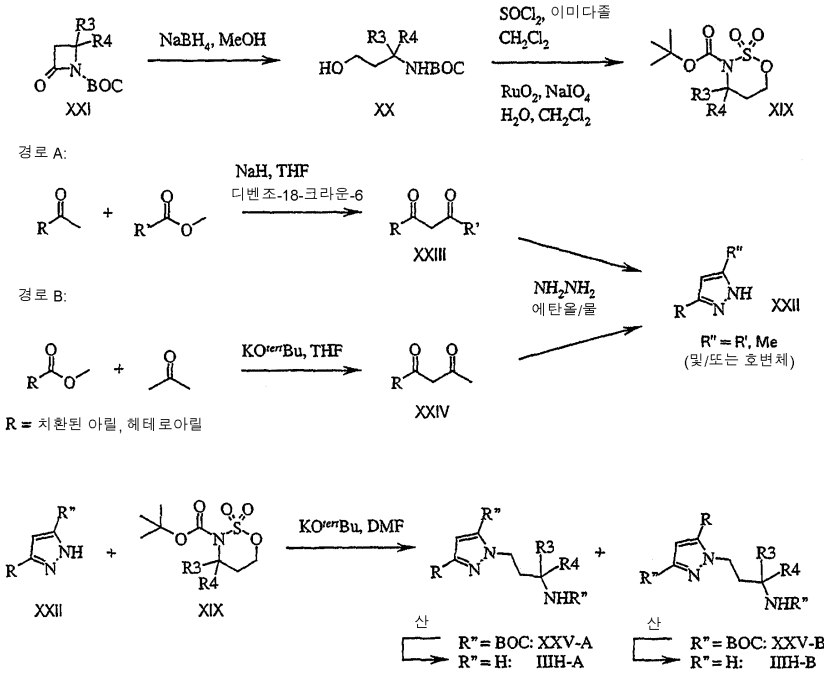
상기 실시예 60과 유사한 방식으로 4-(클로로메틸)-2-(1-피페리디닐)-티아졸 및 메틸 이소부티레이트로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 실시예 60의 단계 (A) 및 (C)를 수행하였으며, 상기 실시예 69에 따라 단계 (B)를 수행하였다. 갈색 검으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 376.3(MH<sup>+</sup>)**실시예 78**(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산염

상기 화합물의 합성을 위해서는 아민 전구체(IIIH) 내지 (IIIL)의 제조를 위해 지금까지 공지된 바 없는 6원 설피미데이트 (XIX)를 제조하여야 한다. 일반적으로, BOC 보호된 3-아미노프로판-1-올(XX)(예를 들어, 아제티딘(XXI)의 환원으로 제조됨)을 이미다졸의 존재하에 SOCl<sub>2</sub>를 사용하여 고리화시켰다. 중간체는 일반적으로 분리하지 않고 BOC 보호된 설폰산 유도체(XIX)로 산화시켰다. 5원 설피미데이트(IV)로서의 상기 화합물은 질소 및 탄소를 기본으로 하는 다양한 친핵체와 용이하게 반응하는 유용한 알킬화제이다.

실시예 78 내지 실시예 97에서 사용된 피라졸 유도체(XXII)는 시판중이거나, 합성 중간체로서의 1,3-디케톤(XXIII) 및 (XXIV)과 관련된 문헌에 공지된 방법 A 또는 V를 통해 제조할 수 있다. 피라졸(XXII)을 강염기, 예를 들어 칼륨 t-부톡사이드(KOt-Bu) 등으로 처리한 후, 설피미데이트(XIX)로 처리하여, N-알킬화된 생성물(XXV-A) 및 (XXV-B)(위치이성질체의 혼합물)를 수득하였다. 일반적으로 위치이성질체(XXV-A)가 다량으로 분리될 수 있다. 이 BOC 보호된 아민을 산, 예를 들어 TFA 등으로 처리하여, 시아노피롤리딘(I)을 수득하기 위한 화합물(IIA)과의 커플링 반응에 사용되는 유리 아민(IIIH-A) 및 (IIIH-B)을 분리시킨다.





단계 (A): (3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)-카바산 t-부틸 에스테르

4,4-디메틸-1-t-부틸옥시카보닐-아세티딘-2-온(32.5g, 문헌[Schoen et al., *J. Med. Chem.*, 1994, 37(7), 897]에 따라 합성됨)을 메탄올(450ml)에 용해시켰다. 용액을 빙욕으로 0°C로 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드(18.3g, 45분 동안 6번에 나누어 첨가)로 처리하였다. 혼합물을 0°C에서 3시간 동안 교반하고 실온으로 승온시킨 후, 60분 동안 교반하였다. 이어서, 반응 혼합물을 얼음, 물 및 NH<sub>4</sub>Cl 포화용액의 혼합물에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 잔류 오일을 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 헥산 구배: 7/3 내지 1/1)로 정제하였다. 생성물을 함유하는 분율을 혼합하고 증발시키고 진공하에 건조시켜 무색 오일(26.7g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.32 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.88 (t, J=6.3Hz, 2H), 3.77 (t, J=6.2Hz, 2H), 4.86 (넓은 단열피크, 1H).

단계 (B): 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]-옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르

이미다졸(53.6g)을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>에 용해시키고 빙욕으로 0°C로 냉각시켰다. 특급 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(100ml)에 용해된 티오닐클로라이드(28.1g)를 적가하고 생성된 혼합물을 실온으로 승온시켰다. 실온에서 60분 동안 교반한 후, -78°C로 냉각시켰다. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(150ml) 중의 (3-하이드록시-1,1-디메틸-프로필)-카바산 t-부틸 에스테르(26.7g)의 용액을 50분 동안 첨가하고 생성된 혼합물을 실온으로 승온시키고 24시간 동안 교반하였다. TLC 분석을 통해 출발물질의 완전한 소모를 확인하였다. 혼합물을 디칼리트로 여과시키고 여과기구를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 충분히 세척하였다. 유기층을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 희석시키고 물 및 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시키고 약 750ml로 농축시켰다.

물(620ml) 중의 NaIO<sub>4</sub>(61.2g)의 용액을 첨가하고 혼합물을 0°C로 냉각시켰다. Ru(IV)O<sub>2</sub> 하이드레이트(1.23g)를 첨가하고 흑색 현탁액을 0°C에서 90분 동안 교반하였다. 이어서, 실온으로 승온시키고 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 디칼리트로 여과시키고 여과액을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출하였다. 혼합된 유기층을 염수로 세척하고 건조시키고 여과시켰다. 여과액을 활성화된 차콜(6.9g)로 30분 동안 처리하고 모든 Ru를 제거하였다. 혼합물을 다시 여과시키고 증발시켜 오일을 수득한 후, 플래쉬 크로마토그래피(헥산/에틸 아세테이트 9:1 내지 8:2)로 정제하여 무색 고체의 목적하는 생성물(수율: 17.3g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.53 (s, 9H), 1.63 (s, 6H), 2.29 (t, J=6.8Hz, 2H), 4.62 (t, J=6.8Hz, 2H)

단계 (C): [1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필]-카밤산 t-부틸 에스테르

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸(320mg, 문헌[Ali et al., *Pak. J. Sci. Ind. Res.*, **1993**, 36(12), 502]에 따라 벤조일아세톤 및 하이드라진으로부터 제조됨)을 DMF(7ml)에 용해시키고 빙욕으로 0°C로 냉각시켰다. 칼륨 t-부톡사이드(284mg)를 나누어 첨가하고 혼합물을 0°C에서 45분 동안 교반하였다. 이어서, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르(617mg)를 한번에 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. HCl(1N 수용액, 10ml)을 첨가하고 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고(수층은 에테르로 2회 재추출하였다), 건조 및 증발시켰다. 조질 생성물을 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 CH<sub>3</sub>CN의 구배 0 내지 15%)로 정제하여 황색 검의 목적하는 생성물을 수득하였다(수율: 545mg). 소량의 위치이성질체를 크로마토그래피 정제 단계를 통해 제거하였다.

MS(ISP): 344.5(MH<sup>+</sup>)

단계 (D): 1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아민

[1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필]-카밤산 t-부틸 에스테르(540mg)를 0°C에서 2시간 동안 TFA/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3:1)(20ml)로 처리하였다. 수득된 혼합물을 진공하에 농축시키고 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시켰다. 유기층을 염수/Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화용액 및 염수의 혼합물로 세척하고 건조 및 증발시켜 조질 오일을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH의 구배 5 내지 40%, NH<sub>4</sub>OH 함량 0.5%)로 정제하여 황색 검의 상기 표제 화합물(349mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 244.5(MH<sup>+</sup>)

단계 (E): (2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아민(344mg)을 아르곤 하의 무수 DMF(7ml)에 용해시키고 칼슘 하이드록사이드(95mg)를 첨가하였다. DMF(7ml) 중의 (S)-1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴(IIA)(222mg)의 용액을 5시간 동안 주사기 펌프를 통해 첨가하고 생성된 탁한 혼합물을 3일 동안 교반하였다. 혼합물을 1N NaOH에 붓고 에테르로 추출하였다. 유기층을 1N NaOH 및 염수로 세척하고 건조 및 증발시켰다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 중의 MeOH의 구배 0 내지 15%)로 정제하여 유리 염기의 상기 표제 화합물(281mg)을 수득하였다. 염 형성을 위해, 이 물질(92mg)을 특급 t-부틸메틸 에테르(6ml)에 용해시켰다. 이 용액에 메탄설폰산(2.42ml, 0.1M t-부틸메틸 에테르)을 적가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고 여과하였다. 수득된 표제 화합물을 진공하에 건조시켰다(수율: 101mg).

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

## 실시예 79

(2S)-1-{{[3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르

4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 78, 단계 (B))에서 전술한 바와 같이 (3-하이드록시-프로필)-카밤산 t-부틸 에스테르(10g)로부터 상기 화합물을 제조하였다. 목적하는 설피미데이트를 무색 발포체(11g)로서 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1.54 (s, 9H), 2.09 (m, 2H), 4.01 (t, J=5.6Hz, 2H), 4.67 (t, J=6.0, 2H).

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-([3-(5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)의 방식과 유사하게 5-메틸-3-페닐-1H-피라졸, 2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서의 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 352.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 80**

(2S)-1-((1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피라졸-1-일]-프로필아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-피라졸

에틸 아세테이트(2.45ml)를 THF(50ml)에 첨가하고 아르곤 하에서 나트륨 하이드라이드(1.09g, 오일 중의 60% 분산액)로 처리하였다. 촉매량의 에탄올(2방울)을 첨가한 후, THF(20ml) 중의 디벤조-18-크라운-6(90mg) 및 3-트리플루오로메틸 아세토펜(2.35g)을 20분 동안 첨가하였다. 갈색 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하고 냉각시키고 물에 부었다. 각각 2N HCl 및 2N Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>을 사용하여 pH를 5 내지 6으로 조정하였다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 염수로 세척하고 건조 및 증발시켜 주황색 고체의 중간체, 1,3-디카보닐 화합물을 수득하였다.

이 물질을 에탄올/물(1:1)(50ml)에 용해시키고 하이드라진 모노하이드레이트(0.8ml)로 처리하였다. 혼합물을 3시간 동안 환류시키고 냉각시키고 물에 부었다. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액(2M)을 사용하여 pH를 9 내지 9로 조정한 후, 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 건조 및 증발시켜 조질 오일을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피(에틸 아세테이트 중의 헥산의 구배)로 정제하여 담황색 고체의 상기 표제 화합물(1.4g)을 수득하였다.

MS(ISP): 227.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-((1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피라졸-1-일]-프로필아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-피라졸, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 448.2(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 81**

(2S)-1-((1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-프로필아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-트리플루오로메톡시아세토펜, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 464.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 82**

(2S)-1-((3-(5-에틸-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 아세트페논, 에틸 프로피오네이트, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 394.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 83**(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 3-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘

문헌에 공지된 상기 화합물은, 문헌[Ferenczy et al., *Monatsh. Chem.*, **1897**, 18, 674] 및 [Gough et al., *J. Chem. Soc.* 1933, 350]의 개질된 방법에 따라 1,3-디카보닐 중간체로부터 제조하였다: 메틸 니코틴산(20g)을 THF(250ml)에 용해시키고 아세톤(39ml)을 첨가하였다. 고체 칼륨 t-부톡사이드(18g)를 15분 동안 나누어 첨가하고 생성된 황색 현탁액을 60분 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 용매를 진공하에 증발시켜 갈색 고체를 수득하였다. 이를 물/에탄올(1:1)에 용해시키고 아세트산(13ml)으로 반응을 중지하고 하이드라진 모노하이드레이트(8.9ml)로 처리하였다. 수득된 용액을 60분 동안 환류하에 가열하고 냉각시키고 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 건조 및 증발시켜 주황색 오일을 수득하였다. 이를 에틸 아세테이트/헥산(1:1)(250ml)으로 처리하여 결정화시켰다. 현탁액을 30분 동안 교반한 후, 여과하여 무색 고체의 목적하는 화합물(13.4g)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (δ CDCl<sub>3</sub>): 2.74 (s, 3H), 6.41 (s, 1H), 7.33 (dd, 1H), 8.06 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H), 8.99 (d, 1H).

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 3-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 381.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 84**(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(3-메틸-5-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

이 합성의 출발물질인 [1,1-디메틸-3-(3-메틸-5-피리딘-2-일-피라졸-1-일)-프로필]-카밤산 t-부틸 에스테르는 3-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘과 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르(실시예 83의 단계 (B))의 알킬화에서 소량의 위치이성질체로서 수득하였다. 이어서, 상기 실시예 78의 단계 (D) 및 (E)와 유사한 방식으로 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 381.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 85**

(2S)-1-({3-[3-(3-클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-클로로-아세트페논, 에틸 아세테이트, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 414.5(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 86**

(2S)-1-({3-[3-(3,4-디클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,4-디클로로-아세트페논, 에틸 아세테이트, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 448.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 87**

(2S)-1-({1,1-디메틸-3-(3-페닐-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 3-페닐-5-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 434.5(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 88**

(2S)-1-({3-(5-이소프로필-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 아세트페논, 에틸 2-메틸-프로피온산, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 408.5(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 89**

(2S)-1-({1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-티오펜-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 티오펜-2-카복실산, 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 386.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 90**

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-4-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 이소니코틴산, 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 381.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 91**

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-[5-메틸-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-피라졸-1-일]-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 6-메틸니코틴산, 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 395.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 92**

(2S)-1-([3-(5-사이클로프로필-3-페닐-피라졸-1-일)-1,1-디메틸-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 80의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 아세토페논, 에틸 사이클로프로판카복실산, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 406.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 93**

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 피라진카복실산, 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 382.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 94**

(2S)-1-([3-[3-(5-클로로-피리딘-3-일)-5-메틸-피라졸-1-일]-1,1-디메틸-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 3-클로로피리딘-5-카복실산(문헌[Meyer et al., *Chem. Ber.*, **1928**, 61, 2211]에서 합성됨), 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 415.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 95**

(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 83의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 메틸 피리딘-2-카복실산, 아세톤, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 381.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 96**

(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 3-(5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘

문헌에 공지된 상기 화합물은 문헌[Katsuyama et al., *Synthesis*, **1997**, 1321]과 유사한 방식으로 제조하였다: 3-아세틸-피리딘(1.21g)을 벤젠(10ml)에 용해시키고 칼륨 t-부톡사이드(1.35g)를 아르곤하에 첨가하였다. 현탁액을 0℃로 냉각시키고 트리플루오로아세트산 에틸 에스테르(1.43ml)를 적가하였다. 10분 내에 현탁액의 색 및 질감이 변하였고 수득된 혼합물을 60분 동안 실온에서 교반하였다. 물(50ml)을 첨가하고 고체를 용해시켰다. 아세트산(2.5ml)을 첨가하고 황색 침전물이 관찰되었다. 에틸 아세테이트를 첨가하고 물질은 유기층에 부분적으로 용해되었다. 투명한 수층을 분리하고 유기층의 현탁액을 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 에탄올/물(1:1)(50ml)에 현탁시키고 하이드라진 모노하이드레이트(0.61 ml)로 처리하였다. 용액을 환류하에 가열하고 점점 투명한 용액이 되었다. 아세트산(2ml)을 첨가하고 5시간 동안 가열하였다. 용액을 냉각시키고 염수에 붓고 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 포화용액으로 염기화시켰다. 수층을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 건조 및 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 이 고체를 에테르(5ml)로 30분 동안 분쇄하고 여과하였다. 수득된 고체를 진공하에 건조시켰다(수율: 1.4g)

MS(ISP): 214.1(MH<sup>+</sup>)

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 3-(5-트리플루오로메틸-1H-피라졸-3-일)-피리딘(단계 (A)), 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 435.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 97**

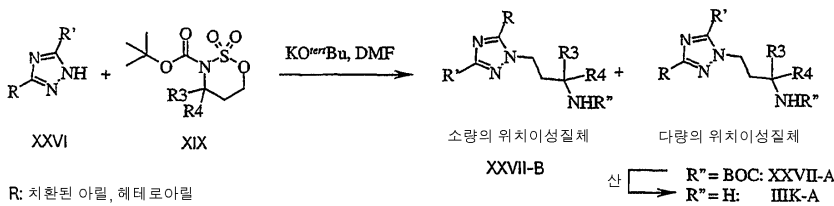
(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 78의 단계 (C) 및 (D)와 유사한 방식으로 3-(1H-피라졸-3-일)-피리딘([Plate et al., *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, 4(2), 227] 및 [Schunack, *Arch. Pharm.* 1973, 306, 934, 941]에 따라 합성됨), 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염으로서 상기 화합물을 제조하였다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 98**

(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIK)를 제조해야 한다. 이 화합물은 피라졸 출발물질(XXII) 대신 [1,2,4]트리아졸(XXVI)을 사용한 것을 제외하고, 피라졸 유형 아민(IIIH)의 합성과 유사한 방식으로 수득할 수 있다. 실시예 98 내지 100에 사용되는 [1,2,4]트리아졸(XXVI)은 시판중이거나 문헌에 공지된 물질이거나 문헌방법과 유사한 방식으로 제조되었다. 유사하게, 화합물(XXVI)의 알킬화에서 개별적으로 분리된 위치이성질체(예를 들어, 화합물(XXVII-A) 및 (XXVII-B))가 형성될 수 있고, 이를 산 처리하여 보호기를 제거함으로써 아민(IIIK)을 수득하였다. 이어서, 아민(IIIK)을 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계에 사용하여 시아노피롤리딘(I)을 수득하였다.

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 문헌[Francis et al., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(43), 5133]에 따라 합성된 3-(5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘을 사용하여, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 화합물은 메탄설폰산 부가 염으로서 수득되었다.

MS(ISP): 382.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 99**

(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 3-(5-트리플루오로메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘

하이드라진 모노하이드레이트(0.34ml)를 에탄올(6ml)에 용해시켰다. 에틸 트리플루오로아세테이트(0.83ml)를 0℃에서 15분 동안 적가하고 생성된 혼합물을 0℃에서 90분 동안 교반하였다. 용액을 35℃에서 진공하에 초기 부피의 약 20%로 농축시키고 수득된 트리플루오로아세트산 하이드라진을 추가의 정제과정 없이 사용하였다.

니코틴아미딘 하이드로클로라이드(1.5g)를 에탄올(8ml)에 현탁시키고 에탄올(4ml) 중의 나트륨 메톡사이드(514mg)의 현탁액을 서서히 첨가하였다. 생성된 현탁액을 실온에서 60분 동안 교반하고 여과하였다. 미리 제조된 에탄올성 트리플루오로아세트산 하이드라자이드 용액을 주사기로 상기 여과액에 첨가하고 소량의 에탄올로 주사기를 세척하였다. 수득된 용액을 아르곤하에서 4일 동안 실온에서 교반하였다. 에테르 및 헥산의 1:1 혼합물(약 25ml)을 상기 용액에 첨가하고 용매를 오일성 침전물로부터 용매를 옮기고 진공하에 농축시켜 반고체의 조질 트리플루오로아세트산 N'-(이미노-피리딘-3-일-메틸)-하이드라자이드(759mg)를 수득하였다.



이 물질을 에반스(Evans) 등의 US 4,038,405 호(1977)와 유사한 방식으로 환류하에서 1.5시간 동안 3N NaOH 용액(12 ml)으로 처리하고, 수득된 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고 고체를 냉수로 세척하고 진공하에서 건조시켰다. 잔류물을 헥산(10ml)으로 분쇄시키고 여과 및 건조시켜 무색 고체의 상기 표제 화합물(180mg)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 7.35 (dd, J=7.6, 4.0Hz, 1H), 8.24 (dt, J=8.0, 2.0Hz, 1H), 8.41 (dd, J=4.8, 1.6Hz, 1H), 9.13 (d, J=1.6Hz, 1H); MS (ESI<sup>+</sup>): 212.9 ([M-H]<sup>+</sup>).

단계 (B) 내지 (E): (2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 메탄설폰산 염

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 단계 (A)의 3-(5-트리플루오로메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 목적하는 시아노 피롤리딘은 담황색 흡습성 고체의 메탄설폰산 부가 염으로서 수득되었다.

MS(ISP): 436.4(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

**실시예 100**

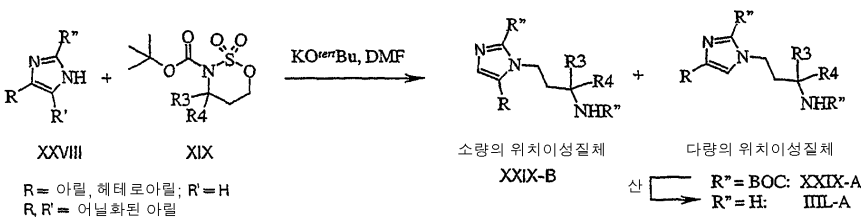
(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 2-(5-메틸-1H-[1,2,4]트리아졸-3-일)-피라진을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 이 화합물은 문헌에 공지된 물질이거나, 예를 들어 문헌[Francis et al., *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28(43), 5133]과 유사한 방식으로 피라진-2-카복실산 하이드라자이드(문헌[Reich et al. *J. Med. Chem.*, **1989**, 32(11), 2474])로부터 제조하였다. 무색 오일의 유리 염기로서 상기 표제 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 383.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 101**

(2S)-1-{{[1,1-디메틸-3-(2-메틸-벤조이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIL)를 제조해야 한다. 이 화합물은 피라졸 출발물질(XXII) 대신 이미다졸(XXVIII)을 사용한 것을 제외하고, 피라졸 유형 아민(IIIH)의 합성과 유사한 방식으로 수득할 수 있다. 실시예 101 내지 105에 사용되는 이미다졸(XXVIII)은 시판중이거나 문헌에 공지된 물질이거나 문헌방법과 유사한 방식으로 제조하였다. 유사하게, 화합물(XXVIII)의 알킬화에서 개별적으로 분리된 위치이성질체(예를 들어, 화합물(XXIX-A) 및 (XXIX-B))가 형성될 수 있고, 이를 산 처리하여 보호기를 제거함으로써 아민(IIIL)을 수득하였다. 이어서, 아민(IIIK)을 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계에 사용하여 시아노피롤리딘(I)을 수득하였다.

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 시판중인 2-메틸벤조이미다졸을 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 화합물은 유리의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 354.3(MH<sup>+</sup>)

실시예 102

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

단계 (A): 3-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-피리딘

브로모아세틸피리딘 하이드로브로마이드(1.0g) 및 아세트아미딘 하이드로클로라이드(0.505g)를 메탄올에 현탁시켰다. 칼륨 t-부톡사이드(1.0g)를 한번에 첨가하고, 혼합물은 약간 황색으로 변하였다. 생성된 현탁액을 6시간 동안 환류하에 가열한 후, 냉각시키고 여과하였다. 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 CHCl<sub>3</sub>에 용해시키고 실리카 겔 컬럼에 충전된 실리카 겔에 흡착시켰다. 컬럼을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH(90:10:1)으로 용출시키고 목적하는 생성물을 함유하는 분율을 혼합하고 증발시켜 오일(79mg)을 수득하였다.

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 2.50 (s, 3H), 7.27 (s, 1H), 7.30 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.93 (m, 1H).

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 단계 (A)에서 수득된 3-(2-메틸-1H-이미다졸-4-일)-피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 목적하는 화합물은 유리의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 381.3(MH<sup>+</sup>)

실시예 103

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-페닐-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 시판중인 4-페닐-1H-이미다졸을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 목적하는 화합물은 메탄설폰산 부가 염으로서 수득되었다.

MS(ISP): 366.2(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

실시예 104

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-2-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 2-(1H-이미다졸-4-일)-피리딘

문헌에 공지된 상기 화합물을 문헌 [*Heterocycles*, 1994, 39(1), 139]와 유사한 변경된 방식으로 제조하였다: 토실메틸이 소시아나이드(TOSMIC)(3.57g)를 에탄올(50ml)에 현탁시키고 2-피롤린알데히드(2.0g)를 첨가하였다. 나트륨 시아나이드(92mg)를 15°C에서 한번에 첨가하고 혼합물을 내부 온도를 26°C로 올려 교반하였고 투명한 용액이 수득되었다. 혼합물을 다시 15°C로 냉각시키고 중간체인 옥사졸린 유도체가 침전되었다. 현탁액을 여과하고 고체 중간체를 에테르/헥산(1:1)으로 세척하고 진공하에 건조시켰다(수율: 4.77g).

이 물질을 메탄올 중의 7M NH<sub>3</sub>(125ml)에 용해시키고 밀봉관에서 24시간 동안 100°C로 가열하였다. 혼합물을 냉각시키고 진공하에 증발시키고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 오일의 목적하는 화합물(1.56g)을 수득하였다.

MS(ISP): 146.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (B) 내지 (D): (2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-2-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 단계 (A)에서 수득된 2-(1H-이미다졸-4-일)-피리딘을 사용하는 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 목적하는 화합물은 메탄설폰산 부가 염으로서 수득되었다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

#### 실시예 105

(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 104의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 초기 출발물질인 피리딘-3-카복살데히드로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 목적하는 화합물은 메탄설폰산 부가 염으로서 수득되었다.

MS(ISP): 367.2(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

#### 실시예 106

(2S)-1-[6R/S)-(2-메톡시-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-6-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

단계 (A): 2-메톡시-7,8-디하이드로-5H-퀴놀린-6-온 옥심

2-메톡시-7,8-디하이드로-5H-퀴놀린-6-온(246mg, 문헌 [*J. Org. Chem.*, **1991**, 56(15), 4636]에 따라 합성됨)을 에탄올/물(1:1)(14mℓ)에 용해시키고 나트륨 아세테이트(600mg) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(482mg)를 첨가하였다. 생성된 현탁액을, TLC 분석을 통해 출발물질인 테트라하이드로퀴놀리논이 완전히 소모된 것이 확인될 때까지, 환류하에 4시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 얼음, 물 및 1N NaOH(pH > 10)의 혼합물에 붓고 수층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 분리하고 염수로 세척하고 건조 및 증발시켜 조질 생성물을 수득하였다. 이를 플래쉬 크로마토그래피(핵산 중의 에틸 아세테이트의 구배: 20 내지 50%)로 정제하여 황색 고체의 (E/Z)-이성질체의 혼합물로서의 목적하는 생성물(232mg)을 수득하였다.

Mp: 124 내지 126°C, MS(ISP): 193.1(MH<sup>+</sup>)

단계 (B) 내지 (C): (2S)-1-[(6R/S)-(2-메톡시-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-6-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염(2개의 부분입체 이성질체의 혼합물)

상기 실시예 2의 단계 (A) 및 (B)와 유사한 방식으로 2-메톡시-7,8-디하이드로-5H-퀴놀린-6-온 옥심, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 메탄설폰산 부가 염의 2개의 부분입체 이성질체의 혼합물로서의 상기 화합물을 합성하였다.

MS(ISP): 315.3(MH<sup>+</sup>, 유리 염기)

#### 실시예 107

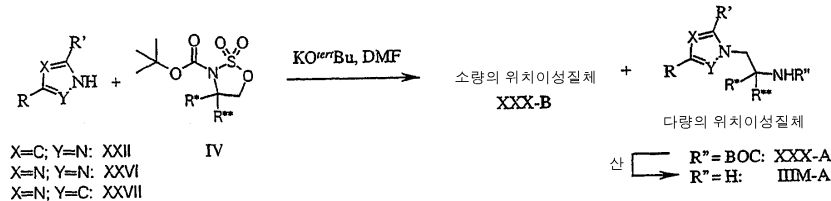
(2S)-1-([1,1-디메틸-3-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-프로필아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

각각 상기 실시예 14 및 실시예 78(단계 (C) 내지 (E))과 유사한 방식으로 5-시아노-2-메틸-인돌, 4,4-디메틸-2,2-디옥소-2λ'-[1,2,3]옥사티아지난-3-카복실산 t-부틸 에스테르 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다.

MS(ISP): 378.4(MH<sup>+</sup>)

실시예 108

(2S)-1-{-[(1S)-1-메틸-2-(3-페닐-피라졸-1-일)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴



R = 치환된 아릴, 헤테로아릴

상기 화합물의 합성을 위해서는 아민(IIIM)을 제조해야 하고, 이는 설피미데이트(XIX) 대신 설피미데이트(IV)를 사용하는 것을 제외하고 피라졸(IIIH), 트리아졸(IIIK) 및 이미다졸(IIIL)에서 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 실시예 108 내지 실시예 112에서 사용된 출발물질인 피라졸(XXII), [1,2,4]트리아졸(XXVI) 및 이미다졸(XXVIII)은 시판중이거나 공지된 물질이거나, 이전 실시예 또는 이하 실시예에서 기술된 바와 같이 제조하였다. 개별적으로 분리된 위치이성질체(예를 들어, XXX-A)가 형성될 수 있고, 이를 산 처리하여 보호기를 제거함으로써, 아민(IIIM)을 수득하였다. 이어서, 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계에 아민(IIIM)을 사용하여 시아노피롤리딘(I)을 수득하였다.

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 시판중인 3-페닐-1H-피라졸을 사용하고, 설피미데이트(XIX) 대신 설피미데이트(IV)를 사용하고 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계를 상기 실시예 1에서 기술한 바와 같이 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 표제 화합물은 유리의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 338.3(MH<sup>+</sup>)

실시예 109

(2S)-1-{-[(1S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일]-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

5-메틸-3-페닐-1H-피라졸 대신 시판중인 3-(4-메톡시-페닐)-1H-피라졸을 사용하고, 설피미데이트(XIX) 대신 설피미데이트(IV)를 사용하고 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계를 상기 실시예 1에서 기술한 바와 같이 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 표제 화합물은 유리의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 368.4(MH<sup>+</sup>)

실시예 110

(2S)-1-{-[(1S)-2-[3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일]-1-메틸-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

설피미데이트(XIX) 대신 설피미데이트(IV)를 사용하고 화합물(IIA)과의 최종 커플링 단계를 상기 실시예 1에서 기술한 바와 같이 수행한 것을 제외하고, 상기 실시예 78의 단계 (C) 내지 (E)와 유사한 방식으로 3-(4-메톡시-페닐)-1H-[1,2,4]트리아졸(문헌[Hoggarth et al., *J. Chem. Soc.*, 1950, 1579] 및 문헌[Lin et al., *J. Org. Chem.*, 1979, 44(23), 4160]과 유사한 방식으로 합성됨), 4-메톡시-벤즈아미드로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 상기 표제 화합물은 유리의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 369.4(MH<sup>+</sup>)



MS(ISP): 403.6(MH<sup>+</sup>)

**실시예 116**

(2S)-1-((2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 408.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 117**

(2S)-1-((2-[5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 403.6(MH<sup>+</sup>)

**실시예 118**

(2S)-1-((2-[5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 3-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 375.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 119**

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-(트리플루오로메틸)-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 120**

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 4-(트리플루오로메틸)-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 121**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-(트리플루오로메틸)-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 122**

(2S)-1-({2-[5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3,5-비스(트리플루오로메틸)-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 514.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 123**

(2S)-1-({2-([3,3']비피리디닐-6-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 피리딘-3-붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 약간 황색의 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 377.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 124**

(2S)-1-({2-[5-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,5-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2,4-디메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 약간 황색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 438.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 125**

(2S)-1-((2-[6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 4-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 메에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 126**(2S)-1-((2-[6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 4-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 375.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 127**(2S)-1-((2-[6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 128**(2S)-1-((2-[6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 4-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 403.6(MH<sup>+</sup>)

**실시예 129**(2S)-1-[[1,1-디메틸-2-(6-페닐-피리딘-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에테르 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.



MS(ISP): 378.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 130**

(2S)-1-((2-[6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 3-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 디옥산에 용해시키고 디옥산 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 375.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 131**

(2S)-1-((2-[6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 408.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 132**

(2S)-1-((2-[6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 4-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 408.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 133**

(2S)-1-((2-[6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 408.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 134**

(2S)-1-((2-[6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노에탄, 2-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 t-부틸 메틸 에테르 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 380.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 135**

(2S)-1-((2-[6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 t-부틸 메틸 에테르 및 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 403.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 136**

(2S)-1-((2-[6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3,5-비스(트리플루오로메틸)-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 514.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 137**

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 4-트리플루오로메틸-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 에틸 아세테이트 중의 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 138**

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2-트리플루오로메틸-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 139**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-트리플루오로메틸-페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 446.4(MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 140

(2S)-1-{{2-}([2,3']비피리디닐-6-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 THF에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 379.5(MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 141

(2S)-1-({2-[6-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 2,4-디메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 438.5(MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 142

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-m-톨릴-피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2,6-디브로모피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-메틸페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 392.3(MH<sup>+</sup>)

#### 실시예 143

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-피리미딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 5-브로모-2-요오도피리미딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 갈색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 379.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 144**

(2S)-1-({2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 5-브로모-2-요오도피리미딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-메톡시페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 409.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 145**

(2S)-1-({2-[5-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 5-브로모-2-요오도피리미딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 3-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 갈색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 404.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 146**

(2S)-1-({2-[5-(4-시아노-페닐)-피리미딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 36의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 5-브로모-2-요오도피리미딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판, 4-시아노페닐붕산 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 404.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 147**

(2S)-1-({2-[4-(2,4-디메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-2',4'-디메톡시아세토페논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 416.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 148**

(2S)-1-({2-[4-(2-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-메톡시페나크릴 브로마이드 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 386.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 149**

(2S)-1-{{2-[4-(페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모아세트페논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 356.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 150**

(2S)-1-({2-[4-(3-메톡시-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-3'-메톡시아세트페논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 386.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 151**

(2S)-1-({2-(8H-인덴노[1,2-d]티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모인다논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 디옥산에 용해시키고 디옥산 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 담황색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 386.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 152**

(2S)-1-{{2-(5-메틸-4-페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모프로피오페논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 디옥산에 용해시키고 디옥산 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 370.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 153**

(2S)-1-{{2-(4,5-디페닐-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 하이드로클로라이드 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-2-페닐아세트페논 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 디옥산에 용해시키고 디옥산 중의 HCl로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 432.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 154**

(2S)-1-([2-(4-벤조일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 3-브로모-1-페닐-프로판-1,2-디온 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 384.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 155**

(2S)-1-([2-[4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-플루오로페나크릴 브로마이드 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 유리의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 374.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 156**

(2S)-1-([2-[4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-(트리플루오로메틸)-페나크릴 브로마이드 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 424.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 157**

(2S)-1-([2-(4-피리딘-2-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-(브로모아세틸)-피리딘 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 무색 오일의 유리 아민으로서 수득되었다.

MS(ISP): 357.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 158**

(2S)-1-([2-(4-피리딘-4-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-(브로모아세틸)-피리딘 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 357.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 159**

(2S)-1-({2-[5-메틸-4-(4-트리플루오로메틸페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-1-(4-트리플루오로메틸페닐)프로판-1-온 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 460.4(MNa<sup>+</sup>), 438.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 160**

(2S)-1-({2-[4-(4-시아노페닐)-5-메틸-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 4-(2-브로모-프로피오닐)-벤조니트릴 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 395.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 161**

(2S)-1-({2-(4-피리딘-3-일-티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 3-(브로모아세틸)-피리딘 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 황색 오일의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 357.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 162**

(2S)-1-({2-[4-(4-시아노페닐)-티아졸-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 후술하는 바와 같이 제조된 (1,1-디메틸-2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르, 4-시아노페나크릴 브로마이드 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 409.3(MH<sup>+</sup>)

(1,1-디메틸-2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르

단계 (A): [2-(3-벤조일-티오우레이도)-1,1-디메틸-에틸]-카밤산 t-부틸 에스테르

THF(400ml) 중의 (2-아미노-1,1-디메틸-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 320581-09-7)(43.9g) 및 벤조일 이소티오시아네이트(31.8ml)의 용액을 60°C에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시켰다. 소량의 톨루엔을 교반하였다. 불용성 부분을 여과하고 잔류 용액을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 염수로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 수득된 잔류물을 톨루엔 및 헥산으로 결정화시켜 백색 결정(53.0g)을 수득하였다.

MS(ISP): 352.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): (1,1-디메틸-2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르

MeOH(500ml) 및 H<sub>2</sub>O(300ml) 중의 [2-(3-벤조일-티오우레이도)-1,1-디메틸-에틸]-카밤산 t-부틸 에스테르(53.0g) 및 칼륨 카보네이트(25.8g)의 용액을 3시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 농축시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 염수로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(톨루엔/에틸 아세테이트 1:1)로 백색 분말(10.4g)을 수득하였다.

MS(ISP): 248.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.17 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 3.57 (d, 2H), 6.57 (넓은 단열피크, 1H), 7.11 (넓은 단열피크, 2H).

### 실시예 163

(2S)-1-{{2-(4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(CAS 331779-96-5), 2-브로모-사이클로헥산은 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 황색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 334.2(MH<sup>+</sup>)

### 실시예 164

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-에톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (1,1-디메틸-2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(실시예 162), 에틸 3-브로모-4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(95629-02-0) 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산 및 t-부틸 메틸 에스테르로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다. MS(ISP): 435.5(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.19 (t, 3H), 1.30 (s, 6H), 2.06 (m, 2H), 2.21 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 3.52 (m, 3H), 3.62 (m, 3H), 4.10 (q, 2H) and (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.85 (dd, 1H), 8.18 (넓은 단열피크, 1H), 9.09 (넓은 단열피크, 2H). (+ 회전자)

### 실시예 165

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 47의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 (1,1-디메틸-2-티오우레이도-에틸)-카밤산 t-부틸 에스테르(실시예 162), 1-피페리딘카복실산, 3-브로모-4-옥소, 1,1-디메틸에틸 에스테르(188869-05-8) 및 화합물(IIA)로부터, 단계 (B) 이후, 후술하는 바와 같이 수득된 2-메틸-N1-(4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-프로판-1,2-디아민을 1-[2-(2-아미노-2-메틸-프로필아미노)-6,7-디하이드로-4H-티아졸로[5,4-c]피리딘-5일]-에타논으로 전환시켜, 상기 화합물을 수득하였다. 단계 (C)에서 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 t-부틸 메틸 에스테르에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 약간 황색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 405.4(MH<sup>+</sup>)



<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.29 (s, 6H), 2.05 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 2.20 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.67 (m, 2H), 3.51 (m, 3H), 3.66 (m, 3H), 4.05 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 4.45 (d, 2H), 4.86 (dd, 1H), 8.0 (넓은 단열피크, 1H), 9.10 (넓은 단열피크 2H). (+ 회전자)

1-[2-(2-아미노-2-메틸-프로필아미노)-6,7-디하이드로-4H-티아졸로[5,4-c]피리딘-5-일]-에타논

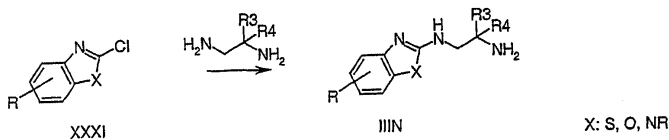
메틸렌 클로라이드(2ml) 중의 2-메틸-N1-(4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일)-프로판-1,2-디아민(125mg, 단계 (B) 이후 수득됨), 아세틸클로라이드(39μl) 및 4-디메틸아미노-피리딘(3.4mg)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 냉각시킨 1N 나트륨 하이드록사이드 용액을 첨가하고 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(메틸렌 클로라이드/MeOH/NH<sub>4</sub>OH)를 통해 무색 유리(58mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 269.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.20 (s, 6H), 2.15 and 2.18 (2s, 3H), 2.64 and 2.70 (2t, 2H), 3.01 및 3.16 (2s, 2H), 3.71 and 3.86 (2t, 2H), 4.45 and 4.53 (2s, 2H).

실시예 166

(2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(IIIN)를 제조해야 한다. 화합물(IIIN)은 상기 반응식에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 상기 반응식에 따라, 클로로-벤조티아졸, 클로로-벤조옥사졸, 또는 클로로-이미다졸을 적절한 1,2-디아민에탄으로 처리하였다.

단계 (A): N1-벤조티아졸-2-일-2-메틸-프로판-1,2-디아민

1,2-디아미노-2-메틸프로판(20ml) 및 피리딘(2.3ml) 중의 2-클로로벤조티아졸(5.0g)의 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH) 무색 오일(방치해두면 결정화된다)(6.2g)을 수득하였다.

MS(ISP): 222.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.21 (s, 6H), 3.32 (s, 2H), 5.90 (broad s, 1H), 7.07 (t, 1H), 7.28 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.57 (d, 1H).

단계 (B): (2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

용매로서 DMF를 첨가하여 상기 실시예 1의 방법에 따라 N1-벤조티아졸-2-일-2-메틸-프로판-1,2-디아민(0.98g) 및 화합물(IIA)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물은 방치시 결정화되어 백색 결정(0.52g)을 수득하였다.

MS(ISP): 358.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.07 (s, 6H), 1.95-2.13 (m, 2H), 2.13-2.30 (m, 2H), 3.31-3.42 (m, 5H), 3.59 (m, 1H), 4.65 (dd, 1H), 6.99 (t, 1H), 7.19 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.88 (t, 1H). (+ 회전자)

**실시예 167**

(2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 166의 단계 (A) 및 (B)와 유사한 방식으로 2-클로로벤조티아졸, 1,2-디아미노에탄 및 화합물(IIA)(0.24g)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 330.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 168**

(2S)-1-{{2-(벤조옥사졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 166의 단계 (A) 및 (B)와 유사한 방식으로 2-클로로벤조옥사졸, 1,2-디아미노에탄 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 314.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 169**

(2S)-1-{{2-(벤조옥사졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 166의 단계 (A) 및 (B)와 유사한 방식으로 2-클로로벤조옥사졸, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 약간 갈색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 342.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 170**

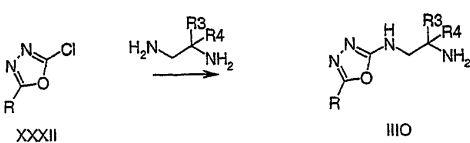
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 166의 단계 (A) 및 (B)와 유사한 방식으로 2-클로로-1-메틸벤조이미다졸(CAS 1849-02-1), 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 백색 발포체의 유리 아민으로서 분리되었다.

MS(ISP): 355.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 171**

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(III0)를 제조해야 한다. 화합물(III0)은 상기 반응식과 같이 제조될 수 있다. 상기 반응식에 따라, 2-클로로-[1,3,4]옥사디아졸(XXXII)을 적절한 1,2-디아민에탄으로 처리한다.

단계 (A): 2-메틸-N<sup>2</sup>-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-프로판-1,2-디아민

1-메틸-2-피롤리디논(5ml) 중의 2-클로로-5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸(0.5g; (CAS 1483-31-4)) 및 1,2-디아미노-2-메틸프로판(0.88ml)의 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매를 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/NH<sub>4</sub>OH 90:9.5:0.5)를 통해 암적색 발포체(513mg)를 수득하였다.

MS(ISP): 233.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): 1.25 (s, 6H), 3.35 (s, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.88 (m, 2H).

단계 (B): (2S)-1-{[1,1-디메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

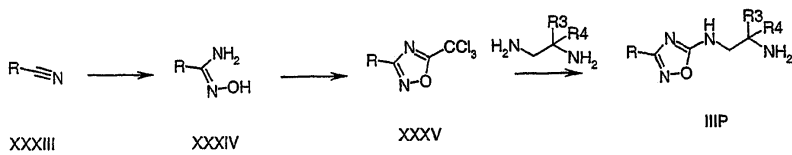
칼슘 하이드록사이드(86mg)를 첨가하고 용매로서 DMF를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1의 방법에 따라 2-메틸-N<sup>2</sup>-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-프로판-1,2-디아민(403mg) 및 화합물(IIA)(200mg)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 백색 분말(229mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 369.4(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.18 (s, 6H), 1.99-2.13 (m, 2H), 2.15-2.23 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 3.54-3.58 (m, 3H), 3.68-3.75 (m, 1H), 4.06-4.18 (m, 2H), 4.85 (dd, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.84 (m, 2H), 8.12 (t, 1H), 8.83 (넓은 단일피크, 1H), 8.95 (넓은 단일피크, 1H). (+ 회전자)

실시예 172

(2S)-1-{[1,1-디메틸-2-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염



상기 화합물의 합성을 위해서는 상응하는 아민 전구체(III P)를 제조해야 한다. 화합물(III P)은 상기 반응식과 같이 제조할 수 있다. 상기 반응식에 따라, 카복실산 니트릴(XXXIII)을 상응하는 하이드록시-아미딘(XXXIV)으로 전환시켰다. 트리클로로아세트산 무수물 및 트리클로로아세트산의 존재하의 고리화 반응을 통해 [1,2,4]옥사디아졸(XXXV)을 수득하고, 이를 1,2-디아미노에탄으로 처리하였다.

단계 (A): N-하이드록시-니코틴아미딘

3-시아노피리딘(4.0g) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드(3.2g)를 MeOH(60ml) 중의 나트륨(1.8g)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 2.5시간 동안 교반하고 30분 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 고체를 여과하였다. 용액을 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(125g 실리카겔; CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH 9:1)를 통해 수득된 백색 결정(4.7g)을 헵탄 및 에틸 아세테이트로 침전시켰다.

MS(ISP): 138.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 5.98 (넓은 단열피크, 2H), 7.41 (dd, 1H), 8.01 (ddd, 1H), 8.56 (dd, 1H), 8.86 (dd, 1H), 9.84 (s, 1H).

단계 (B): 3-(5-트리클로로메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘, 트리클로로아세트산 염

N-하이드록시-니코틴아미딘(3.2g) 및 트리클로로아세트산(15.2g) 및 트리클로로아세트산 무수물(8.5ml)의 혼합물을 115°C에서 30분 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, H<sub>2</sub>O를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 혼합하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(150g 실리카겔; 사이클로헥산/에틸 아세테이트 4:1)를 수행한 후, 헵탄으로 결정화시켜 백색 결정(8.7g)을 수득하였다.

MS(EI): 264.9(M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 7.66 (dd, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.83 (dd, 1H), 9.19 (dd, 1H).

단계 (C): 2-메틸-N<sup>1</sup>-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-프로판-1,2-디아민

THF(20ml) 중의 3-(5-트리클로로메틸-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘, 트리클로로아세트산 염(2.0g) 및 1,2-디아미노-2-메틸프로판(2.4ml)의 용액을 2시간 동안 환류시켰다. 실온으로 냉각시킨 후, 1N NaOH를 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 혼합하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 증발시켰다. 디에틸 에테르로 결정화하여 백색 결정(0.86g)을 수득하였다.

MS(ISP): 234.2(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.04 (s, 6H), 3.22 (s, 2H), 3.3 (broad s, 1H), 7.55 (dd, 1H), 8.23 (ddd, 1H), 8.72 (dd, 1H), 9.05 (d, 1H).

단계 (D): (2S)-{[1,1-디메틸-2-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 메탄설폰산 염

칼슘 하이드록사이드(64mg)를 첨가하고 용매로서 DMF를 사용한 것을 제외하고, 상기 실시예 1의 방법에 따라 2-메틸-N<sup>1</sup>-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-프로판-1,2-디아민(304mg) 및 화합물(IIA)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말(240mg)을 수득하였다.

MS(ISP): 370.3(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>): 1.35 (s, 6H), 1.99-2.10 (m, 2H), 2.12-2.25 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 3.55 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.72 (m, 1H), 4.16 (m, 2H), 4.78 (dd, 1H), 7.61 (dd, 1H), 8.28 (ddd, 1H), 8.77 (dd, 1H), 8.83 (m, 1H), 8.87 (t, 1H), 8.98 (m, 1H), 9.05 (d, 1H). (+회전자)

### 실시예 173

(2S)-1-{[1,1-디메틸-2-(3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 N-하이드록시-벤즈아미딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 369.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 174**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보  
니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 2-시아노피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 370.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 175**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보  
니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 4-시아노피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 370.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 176**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-에틸아미노]-아세틸)-피롤리  
딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 5-시아노-2-피롤린, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 384.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 177**

(2S)-1-([2-[3-(2-클로로-피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노]-아세틸)-피롤  
리딘-2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 2-클로로-4-시아노피리딘, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 백색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 404.5(MH<sup>+</sup>)

**실시예 178**

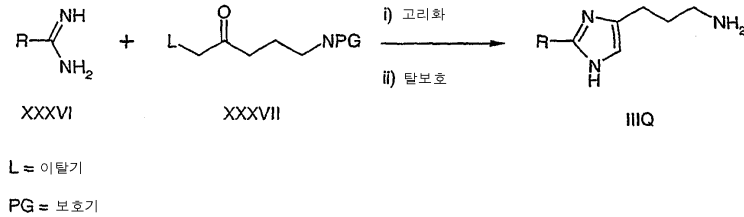
(2S)-1-([2-[3-(3,5-디클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-  
2-카보니트릴, 메탄설폰산 염

상기 실시예 172의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,5-디클로로벤조니트릴, 1,2-디아미노-2-메틸프로판 및 화합물(IIA)로부터 상기 화합물을 수득하였다. 플래쉬 크로마토그래피에 의해 수득된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고 메탄설폰산으로 처리하여 침전시켜 황색 분말을 수득하였다.

MS(ISP): 437.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 179**

(2S)-1-{{3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 상기 반응식에 기술된 바와 같이 아민 유도체(IIIQ)를 제조해야 한다. 아민(IIIQ)은 아미딘 유도체(XXXVI)를 주요 5-위치에서 활성화된 N-보호된 4-옥소-펜틸아민 유도체(XXXVII)로 고리화시킴으로써 합성할 수 있다. 적당한 N-보호기의 예로는 하이드라진으로 처리하여 분리될 수 있는 프탈이미도 기이다. 아미딘(XXXVI)은 문헌에 공지된 물질이거나, 표준 방법, 예를 들어 피너 반응(Pinner reaction)을 사용하여 상응하는 니트릴 유도체로부터 용이하게 제조할 수 있다. N-보호된 4-옥소-펜틸아민(XXXVII)의 제조는, 예를 들어 문헌 [Schunack, W. et al. *Z. Naturforschung*, 1987, 42B, 238-242]에 기술되어 있다.

단계 (A): 2-[3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온

특급 DMF(50ml) 중의 2-(5-브로모-4-옥소-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(CAS 41306-64-3)(12.4g)의 용액에 85% 벤즈아미딘(5.65g) 및 칼륨 카보네이트(11.05g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고 고 진공하에 농축시키고 물로 반응을 중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 얼음/물 및 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을, 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(2 내지 5%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분율을 혼합하고 무수 상태로 증발시켜 담황색 발포체의 2-[3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온(8.95g)을 수득하였다.

MS(ISP): 332.0(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): 3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아민

에탄올(50ml) 중의 2-[3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온(4.16g)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(3.18g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하에 교반하고 0 내지 5℃로 냉각시키고 침전물을 여과하였다. 여과액을 농축시키고 오일층을 냉각된 1N NaOH 용액(20ml)으로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켜 황색 발포체의 3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아민(1.95g)을 수득하였고, 이는 충분히 순수하여 후속 단계에 직접 사용하였다.

MS(ISP): 202.2(MH<sup>+</sup>)

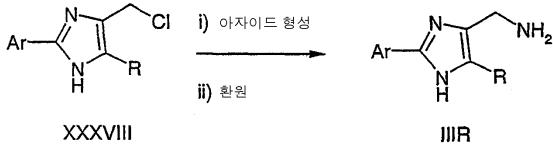
단계 (C):(2S)-1-{{3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 1과 유사한 방식으로 특급 THF(40ml) 중의 3-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아민(0.603g)의 용액에 화합물(IIA)(0.172g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을, 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(10, 20 및 30%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 생성물 분율을 혼합하고 무수 상태로 증발시켜 담황색 발포체의 상기 표제 화합물(0.175g)을 수득하였다.

MS(ISP): 338.2(MH<sup>+</sup>)

실시예 180

(2S)-1-[[5-(메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일메틸)-아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴



상기 화합물의 합성을 위해서는 아민(III R)을 제조해야 하고, 이는 이미다졸(XXXVIII)로부터 아자이드 형성 및 환원을 통해 수득할 수 있다. 아자이드 유도체는 화합물(XXXVIII)을 금속 아자이드 또는 미쯔노브 프로토콜을 사용하여 아자이드로 치환시킴으로써 수득할 수 있다. 아자이드의 환원은 문헌에 익히 공지된, 예를 들어 수소화 반응 또는 스토크하우딩어 (Staudinger) 반응에 의해 수행된다. 이미다졸(XXXVIII)은 시판중인 물질이거나 국제특허 공개공보 제 WO 96/10018 호에 기술된 방법과 유사하게 제조할 수 있다.

단계 (A): 4-아자이도메틸-5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸

DMF(50ml) 중의 4-클로로메틸-5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸 하이드로클로라이드(4.86g)(CAS 58731-95-6)의 용액에 나트륨 아자이드(7.79g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 아르곤하에 교반하고 고 진공하에서 가열하지 않고 농축시켰다. 잔류물에 얼음/1몰 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을, 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(2%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 담황색 비결정 분말의 4-아자이도메틸-5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸(3.70g)을 수득하였다.

MS(ISP): 214.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): C-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메틸아민

에탄올(50ml) 중의 4-아자이도메틸-5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸(1.22g)의 용액에 10% Pd/C(0.10g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온 및 1.1bar에서 30분 동안 수소화시키고 촉매를 셀라이트 패드로 여과하였다. 여과액을 고 진공하에서 증발시켜 담황색 발포체의 C-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메틸아민(1.06g)을 수득하였고, 이는 충분히 순수하여 직접 후속 단계에 사용하였다.

MS(ISP): 188.4(MH<sup>+</sup>)

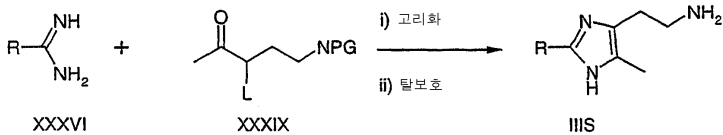
단계 (C): (2S)-1-[[2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 1과 유사한 방식으로 특급 THF(60ml) 중의 C-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메틸아민(1.12g)의 용액에 화합물(IIA)(0.345g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 염수 및 농축 NaOH 용액/얼음으로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시키고, 잔류물을 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(5 내지 10%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 담황색 발포체의 상기 표제 화합물(0.32g)을 수득하였다.

MS(ISP): 324.3(MH<sup>+</sup>)

실시예 181

(2S)-1-[[2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴



L = 이탈기  
PG = 보호기

상기 화합물의 합성을 위해서는 아민 유도체(III S) 제조해야 한다. 상기 반응식과 같이, 아미딘 유도체(XXXVI)를 3-위치에서 활성화된 N-보호된 4-옥소-펜틸아민(XXXIX)로 고리화시켜 제조할 수 있다. 적당한 N-보호기의 예로는 하이드라진으로 처리하여 분리할 수 있는 프탈이미도 기이다. 아릴 아미딘(XXXVI)은 문헌에 공지된 물질이거나, 표준 방법, 예를 들어 피너 반응(Pinner reaction)을 사용하여 상응하는 니트릴 유도체로부터 용이하게 제조할 수 있다. N-보호된 4-옥소-펜틸아민(XXXVII)의 제조는, 예를 들어 문헌[Schunack, W. et al. *Z. Naturforschung*, **1987**, 42B, 238-242]에 기술되어 있다.

단계 (A): 2-[2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온

무수 DMF(50ml) 중의 2-(3-브로모-4-옥소-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(CAS 112357-34-3)(12.4g)의 용액에 85% 벤즈아미딘(5.65g) 및 칼륨 카보네이트(11.03g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반하고 고 진공하에 농축시켰다. 얼음/물을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을, 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(5 내지 10%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 황색 발포체의 2-[2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온(5.5g)을 수득하였다.

MS(ISP): 332.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): 2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아민

에탄올(80ml) 중의 2-[2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필]-이소인돌-1,3-디온(5.3g)의 용액에 하이드라진 하이드레이트(4.0g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 4시간 동안 환류하에 교반하고 0℃로 냉각시키고 침전물을 여과하였다. 여과액에 염수 및 냉각시킨 2N NaOH(20ml)를 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 무수 상태로 고 진공하에 농축시켜 회색 고체의 2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민(3.8g)을 수득하였고, 이는 충분히 순수하여 후속 단계에 직접 사용하였다.

MS(ISP): 202.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (C):(2S)-1-([2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 1과 유사한 방식으로 특급 THF(60ml) 중의 2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-프로필아민(1.21g)의 용액에 화합물(IIA)(0.345g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 20시간 동안 실온에서 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을, 소량의 메틸렌 클로라이드/메탄올에 첨가하고 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(10, 20 및 30%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 담황색 발포체의 상기 표제 화합물(0.465g)을 수득하였다.

MS(ISP): 338.2(MH<sup>+</sup>)

### 실시예 182

(2S)-1-([2-(5-메틸-2-피롤리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 181의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-(3-브로모-4-옥소-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(CAS 112357-34-3) 및 4-아미디노피롤리딘 하이드로클로라이드(CAS 6345-2703)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 크로마토그래피를 수행하여 담황색 반고체의 생성물을 수득하였다.



MS(ISP): 339.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 183**

(2S)-1-{{2-(5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 181의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-(3-브로모-4-옥소-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(CAS 112357-34-3) 및 3-아미디노피리딘 하이드로클로라이드(CAS 7356-60-7)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 크로마토그래피를 수행하여 황색 반고체의 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 339.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 184**

(2S)-1-{{2-(5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 181의 단계 (A) 내지 (C)와 유사한 방식으로 2-(3-브로모-4-옥소-펜틸)-이소인돌-1,3-디온(CAS 112357-34-3) 및 2-아미디노피리딘 하이드로클로라이드(CAS 51285-26-8)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 크로마토그래피를 수행하여 황색 발포체의 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 339.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 185**

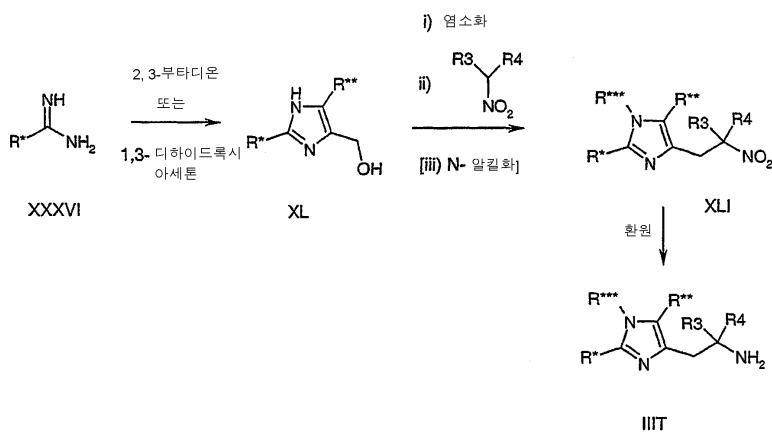
(2S)-1-{{2-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 1과 유사한 방식으로 DMF(10ml) 중의 2-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아민(1.12g)(CAS 57118-68-0)의 용액에 화합물(IIA)(0.518g) 및 칼슘 하이드록사이드(0.223g)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 18시간 동안 실온에서 교반하고 고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을, 얼음/농축 NaOH 용액/염수로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(5 내지 10%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여 담황색 발포체의 상기 표제 화합물(0.50g)을 수득하였다.

MS(ISP): 324.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 186**

(2S)-1-({2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴



상기 표제 화합물의 합성을 위해서는 아민 전구체(IIIT)를 제조해야 한다. 상기 반응식과 같이 제조될 수 있다. 이미다졸(XL)은 이미딘(XXXVI)을 국제특허 공개공보 제 WO 96/10018 호 또는 DE 2528640 호에 기술된 바와 같이 2,3-부타디온 또는 1,3-디하이드록시아세톤과 반응시켜 제조할 수 있다. 염소화 및 염기성 조건하에서 지방족 니트로 화합물과 반응시켜(예를 들어 문헌[Eur. J. Med. Chem., 1995, 30, 219-225]) 니트로 유도체(XLI)를 수득하였다. 아민 유도체(IIIT)로의 최종 환원 전, 임의적으로 N-알킬화 단계를 수행할 수 있다.

단계 (A): [2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-메탄올, 하이드로클로라이드

이소프로판올(75ml) 중의 3-플루오로-4-메틸벤자미딘 하이드로클로라이드(5.65g)(CAS 175277-88-0)의 용액에 80℃에서 2,3-부타디온(3.22g)(CAS 431-03-8, 시판중임)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 48시간 동안 환류하에 교반한 후, 농축시키고 수득된 잔류물을 3몰 HCl(80ml)에 넣어 3시간 동안 다시 환류시켰다. 이어서, 반응 혼합물을 거의 무수상태로 농축시켰다. 수득된 잔류물에 아세톤(100ml)을 첨가하고 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 형성된 침전물을 여과하고 소량의 냉각시킨 아세톤 및 에테르로 세척하고 고 진공하에 건조시켜 회색 고체의 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-메탄올 하이드로클로라이드(6.7g)를 수득하였다.

MS(ISP): 221.2(MH<sup>+</sup>)

단계 (B): 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-1H-이미다졸

톨루엔(45ml) 중의 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일)-메탄올 하이드로클로라이드(4.87g)의 용액에 톨루엔(5ml) 중에 용해된 티오닐 클로라이드(14.1g)를 45℃에서 15분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 65℃에서 30분 동안 교반하고 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 에테르(200ml)를 첨가하고, 침전물을 여과하고 건조시켰다. 조질 잔류물(5.12g)을 메탄올(25ml)에 용해시키고 20 내지 25℃에서 2-니트로프로판(5.4g) 및 1몰 나트륨 메틸레이트/메탄올(46ml)의 혼합물에 15분 동안 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하고 가열하지 않고 진공하에 농축시키고 잔류물을 얼음/염수로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 메틸렌 클로라이드/에테르로 분쇄하고 냉각시키고 고체를 여과하였다. 여과 케이크를 에테르로 세척하고 건조시켜 회색 고체의 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-(4-2-메틸-2-니트로-프로필)-1H-이미다졸(4.2g)을 수득하였다.

MS(ISP): 292.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (C): 2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아민

아세트산(32ml) 중의 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-1H-이미다졸(1.6g)의 용액에 20 내지 25℃에서 15분 동안 Zn 더스트(5.2g) 2 당량을 첨가하였다. 약간의 발열반응을 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 무기 염을 여과하고 아세트산으로 세척하였다. 여과액을 거의 무수 상태로 건조시키고 잔류물을 냉각시킨 농축 NaOH 및 염수로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 무수상태로 증발시켜 담황색 발포체의 2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아민(1.16g)을 수득하였고, 이는 후속 단계에 사용하기에 충분히 순수하였다.

MS(ISP): 262.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (D): (2S)-1-({2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐리드

상기 실시예 1과 유사한 방식으로 DMF(15ml) 중의 2-[2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아민(0.522g)의 용액에 화합물(IIA)(0.172g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(5 내지 10%)을 사용한 실리카겔 크로마토그래피로 정제하였다. 무수상태로 증발시켜 담황색 발포체의 상기 표제 화합물(0.331g)을 수득하였다.

MS(ISP): (MH<sup>+</sup>)

**실시예 187**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 4-(트리플루오로메틸)벤즈아미딘 하이드로클로라이드 디하이드레이트(CAS 175278-62-3) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 434.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 188**

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-m-톨릴-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-(메틸벤젠카복스이미드아미드(CAS 20680-59-5) 및 2,3-부탄디온(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 380.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 189**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-(트리플루오로메틸)벤즈아미딘 하이드로클로라이드 디하이드레이트(CAS 24095-60-1) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 400.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 190**

(2S)-1-({2-[2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,5-비스-(트리플루오로메틸)벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 97603-94-6) 및 2,3-부탄디온(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 502.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 191**

(2S)-1-({2-[2-(3,5-디클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,5-디클로로벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 22978-61-6) 및 2,3-부탄디온(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 434.2, 436.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 192**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 (2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메탄올(CAS 43002-54-6)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 담황색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 352.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 193**

(2S)-1-([1,1-디메틸-2-(1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 (2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메탄올(CAS 43002-54-6)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 추가로, 단계 (B) 이후 N-알킬화 단계 (B-1)를 수행하였다. 이 알킬화는 문헌[J. Med. Chem., 1986, 29, 261-267]와 유사한 방식으로 수행되었다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 담황색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 366.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (B-1): 1-메틸-4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-2-페닐-1H-이미다졸

메틸요오다이드(1.4g)를, 20 내지 25°C에서 DMF(20ml) 중의 4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-2-페닐-1H-이미다졸(1.6g) 및 미세분말화된 칼륨 하이드록사이드(2.19g)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하고 얼음/물로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(2 내지 5%)을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 담황색 고체의 목적하는 생성물(1.40g)을 수득하였다.

**실시예 194**

(2S)-1-([2-(1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-1,1-디메틸-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 (5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메탄올 하이드로클로라이드(CAS 32330-02-2)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 추가로, 단계 (B) 이후 N-알킬화 단계 (B-1)를 수행하였다. 이 알킬화는 문헌[J. Med. Chem., 1986, 29, 261-267]와 유사한 방식으로 수행되었다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 380.3(MH<sup>+</sup>)

단계 (B-1): 1,5-디메틸-4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-2-페닐-1H-이미다졸

메틸요오다이드(1.4g)를, 10 내지 20°C에서 DMF(30ml) 중의 5-메틸-4-(2-메틸-2-니트로-프로필)-2-페닐-1H-이미다졸(2.0g) 및 미세분말화된 칼륨 하이드록사이드(2.0g)의 혼합물에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 얼음/물로 반응중지시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고 마그네슘 설페이트로 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올(2 내지 5%)을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 담황색 비결정 화합물의 목적하는 생성물(0.98g)을 수득하였다.

MS(ISP): 274.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 195**

(2S)-1-({2-[2-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-플루오로벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 75207-72-6) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 384.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 196**

(2S)-1-({2-[2-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-메톡시 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 26113-44-0) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 396.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 197**

(2S)-1-({2-[2-(3-에톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-에톡시 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 25027-74-1) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 410.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 198**

(2S)-1-({2-[2-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,5-디플루오로 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 14479768-2) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 402.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 199**

(2S)-1-({2-[2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3,5-디메톡시 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 61416-81-7) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 426.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 200**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐리드

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-(트리플루오로메틸) 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 62980-03-4) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 434.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 201**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐리드

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 피리딘-2-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드(CAS 51285-26-8) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 이 경우, 니트로에서 아미노기로의 환원(단계 (C))을 문헌[ *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 25, 3415-3418]에 기술된 바와 같이 Pd/C 및 암모늄 포메이트를 사용하여 수행하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 202**

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐리드

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 피리딘-3-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드(CAS 7356-60-7) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 이 경우, 니트로에서 아미노기로의 환원(단계 (C))을 문헌[ *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 25, 3415-3418]에 기술된 바와 같이 Pd/C 및 암모늄 포메이트를 사용하여 수행하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 203**

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-피리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보닐리드

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 피리딘-4-카복스이미드아미드 하이드로클로라이드(CAS 7356-60-7) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 이 경우, 니트로에서 아미노

기로의 환원(단계 (C))을 문헌[ *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 25, 3415-3418]에 기술된 바와 같이 Pd/C 및 암모늄 포메이트를 사용하여 수행하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 367.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 204**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-[5-메틸-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 3-트리플루오로메톡시 벤즈아미딘 하이드로클로라이드(CAS 62980-03-4) 및 2,3-디케토부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 449.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 205**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 (5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일)-메탄올 하이드로클로라이드(CAS 32330-02-2)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 366.3(MH<sup>+</sup>)

**실시예 206**

(2S)-1-({2-[2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 [2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-메탄올 하이드로클로라이드(CAS 14401-51-5)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 400.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 207**

(2S)-1-({1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 (5-메틸-2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일)-메탄올 하이드로클로라이드(CAS 6326-27-8)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 380.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 208**

(2S)-1-({2-[2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴

상기 실시예 186의 단계 (B) 내지 (D)와 유사한 방식으로 [2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-메탄올 하이드로클로라이드(CAS 116940-45-5)로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 414.2(MH<sup>+</sup>)

**실시예 209**

(2S)-1-((1,1-디메틸-2-[2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보닐트릴

상기 실시예 186의 단계 (A) 내지 (D)와 유사한 방식으로 N-[3-(아미노이미노메틸)페닐]-아세트아미드 및 2,3-디케토 부탄(CAS 431-03-8)으로부터 상기 표제 화합물을 수득하였다. 출발물질은 예를 들어 문헌 [J. Poupaert et al., *Synthesis*, **1972**, 622]에 기술된 바와 같이 피너 반응으로 제조될 수 있다. 용출액으로서 메틸렌 클로라이드/메탄올을 사용한 크로마토그래피를 수행하여 무색 발포체의 목적하는 생성물을 수득하였다.

MS(ISP): 423.4(MH<sup>+</sup>)

**실시예 A**

하기 성분을 함유한 필름 피복된 정제를 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

성분	정제 1개당	
핵:		
화학식 I의 화합물	10.0mg	200.0mg
미세결정 셀룰로즈	23.5mg	43.5mg
함수 락토즈	60.0mg	70.0mg
포비돈(Povidon) K30	12.5mg	15.0mg
나트륨 전분 글리콜레이트	12.5mg	17.0mg
마그네슘 스테아레이트	1.5mg	4.5mg
(핵 중량)	120.0mg	350.0mg
피막:		
하이드록실프로필 메틸 셀룰로즈	3.5mg	7.0mg
폴리에틸렌 글리콜 6000	0.8mg	1.6mg
활석	1.3mg	2.6mg
철 옥사이드(황색)	0.8mg	1.6mg
티탄 디옥사이드	0.8mg	1.6mg

활성 성분을 체질하고 미세결정 셀룰로즈와 혼합한 후, 혼합물을 수중의 폴리비닐피롤리돈 용액으로 과립화시켰다. 과립 물을 나트륨 전분 글리콜레이트 및 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고 압착하여 각각 120 및 350mg의 핵을 제조하였다. 이 핵을 전술한 피막의 수용액/현탁액으로 칠하였다.

**실시예 B**

하기 성분을 함유한 캡슐을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:



성분	캡슐 1개당
화학식 I의 화합물	25.0mg
락토즈	150.0mg
옥수수 전분	20.0mg
활석	5.0mg

상기 성분을 체질하고 혼합한 후, 2호 크기의 캡슐에 충전시켰다.

**실시예 C**

하기 조성을 포함하는 주사 용액을 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	3.0mg
폴리에틸렌 글리콜 400	150.0mg
아세트산	pH 5.0이 되게 하는 양
주사 용액용 물	체적 1.0ml이 되게 하는 양

상기 활성 성분을 폴리에틸렌 글리콜 400 및 주사용 물(부분)의 혼합물에 용해시켰다. 아세트산으로 pH를 5.0으로 조정하였다. 체적이 1.0ml이 되도록 나머지 량의 물을 첨가하였다. 용액을 여과하고, 적정 규격의 멸균된 바이알에 충전시켰다.

**실시예 D**

하기 성분을 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

캡슐 함량	
화학식 I의 화합물	5.0mg
엘로우 왁스	8.0mg
수소화된 대두유	8.0mg
부분적으로 수소화된 식물성 오일	34.0mg
대두유	110.0mg
상기 캡슐 내용물의 총 중량	165.0mg
젤라틴 캡슐	
젤라틴	75.0mg
글리세롤 85%	32.0mg
카리온(Karion) 83	8.0mg(건조 물질)
티탄 디옥사이드	0.4mg
철 옥사이드(황색)	1.1mg

상기 활성 성분을 다른 성분의 용용물에 용해시키고 혼합물을 적절한 크기의 연질 젤라틴 캡슐에 충전시켰다. 충전된 연질 젤라틴 캡슐을 일반적 방법으로 처리하였다.

**실시예 E**

하기 성분을 함유하는 사켓(sachet)을 통상적인 방법으로 제조할 수 있다:

화학식 I의 화합물	50.0mg
락토즈(미세분말)	1015.0mg
미세결정 셀룰로즈(아비셀(AVICEL PH 102))	1400.0mg
나트륨 카복시메틸 셀룰로즈	14.0mg
폴리비닐피롤리돈 K 30	10.0mg
마그네슘스테아레이트	10.0mg
부향 첨가제	1.0mg

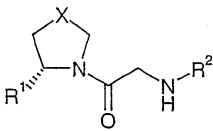
상기 활성 성분을 락토즈, 미세결정 셀룰로즈 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈와 혼합하고 수 중의 폴리비닐피롤리돈 혼합물로 과립화시켰다. 과립물을 마그네슘스테아레이트 및 부향 첨가제와 혼합하고 사켓에 충전시켰다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 I



상기 식에서,

R<sup>1</sup>은 H 또는 CN이고;

R<sup>2</sup>는 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>, 또는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 테트라리닐, 테트라하이드로퀴놀리닐 또는 테트라하이드로이소퀴놀리닐이고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-7</sub> 알킬, 벤질, 하이드록시벤질 또는 인돌릴메틸렌이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬이고; 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고(이 때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다);

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오페닐, 피라지닐, 피리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 페닐(이 때, 피리디닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 벤질옥시, 할로젠, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-O, CN 및 NH-CO-C<sub>1-7</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아자-인돌릴, 인돌리닐, 아미노페닐 또는 카바졸릴이고;

R<sup>6</sup>은 (a) 독립적으로 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 페닐(이 때, 옥사디아졸릴은 C<sub>1-7</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, 페닐, 벤조일, 페닐이속사졸릴 및 피리딜(이 때, 피리딜은 C<sub>1-7</sub> 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴; 또는 (c) 8H-인데노[1,2-d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴 또는 1H-벤조이미다졸릴(이 때, 1H-벤조이미다졸릴은 C<sub>1-7</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리디닐은 C<sub>1-7</sub> 알킬-카보닐 또는 C<sub>1-7</sub> 알콕시-카보닐로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)이고;

R<sup>7</sup>은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고;

X는 -CH<sub>2</sub>-이고;

n은 0, 1 또는 2이며,

단, (S)-1-[2-(2-퀴녹살리닐아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-{2-[2-(4-피리딜)-4-퀴나졸리닐아미노]에틸아미노}아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디메탄설포네이트, (S)-1-[2-(2-퀴놀릴아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-(4-메틸-2-퀴놀릴아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-(4-퀴놀릴아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-(1-이소퀴놀릴아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-(2-벤조티아졸릴아미노)에틸아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-메틸-1-(2-퀴녹살리닐아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-메틸-1-(2-퀴놀릴아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트, (S)-1-[1-(1-이소퀴놀릴아미노)-2-메틸-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 디하이드로클로라이드, (S)-1-[2-메틸-1-(4-퀴놀릴아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트, (S)-1-[2-메틸-1-(2-티아졸릴아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트, (S)-1-[2-메틸-1-(1,3,4-티아디아졸-2-일아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트, (S)-1-[2-메틸-1-(4-페닐-2-티아졸릴아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트, (S)-1-[2-메틸-1-(5-메틸-2-티아졸릴아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트 및 (S)-1-[2-메틸-1-(1-프탈라지닐아미노)-2-프로필아미노]아세틸-2-피롤리딘카보니트릴 푸마레이트를 제외한다.

## 청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 H 또는 CN이고;

R<sup>2</sup>는 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>, -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>, 또는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라릴리닐이고;

R<sup>3</sup>은 수소, C<sub>1-7</sub> 알킬, 벤질, 하이드록시벤질 또는 인돌릴메틸렌이고;

R<sup>4</sup>는 수소 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬이고; 또는

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하고(이 때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다);

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오펜일 및 페닐(이 때, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 벤질옥시, 할로젠, CF<sub>3</sub> 및 CN으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아자-인돌릴, 인돌리닐, 아미노페닐 또는 카바졸릴이고;

R<sup>6</sup>은 (a) 독립적으로 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 페닐(이 때, 옥사디아졸릴은 C<sub>1-7</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, 페닐, 벤조일, 페닐이속사졸릴 및 피리달(이 때, 피리달은 C<sub>1-7</sub> 알킬 또는 할로젠으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴이고;

R<sup>7</sup>은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀릴이고;

X는 -CH<sub>2</sub>-인,

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

### 청구항 3.

제 1 항에 있어서,

R<sup>1</sup>이 CN인 화합물.

### 청구항 4.

삭제

### 청구항 5.

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sup>5</sup>이고;

R<sup>5</sup>는 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN, CF<sub>3</sub>, 트리플루오로아세틸, 티오펜일, 피라지닐, 피리디닐, 모르폴리닐, 피페리디닐 및 페닐(이 때, 피리디닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 벤질옥시, 할로

겐, CF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>-O, CN 및 NH-CO-C<sub>1-7</sub> 알킬로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 옥사졸릴, 티아졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 인돌릴, 아자-인돌릴, 인돌리닐, 아미노페닐 또는 카바졸릴이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-7</sub> 알킬이거나, 또는 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소 원자와 함께 고리를 형성하는(이때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다), 화합물.

**청구항 6.**

삭제

**청구항 7.**

제 5 항에 있어서,

R<sup>5</sup>가 5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일, 5-시아노-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 2,3-디메틸-인돌-1-일, 3-메틸-인돌-1-일, 5-브로모-인돌-1-일, 5-브로모-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 7-아자-인돌-1-일, 2-아자-인돌-1-일, 5-페닐-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 5-시아노-2-메틸-인돌-1-일, 2-페닐-인돌-1-일, 카바졸-9-일, 6-브로모-인돌-1-일, 7-메틸-인돌-1-일, 7-브로모-인돌-1-일, 4-클로로-인돌-1-일, 5,6-디메톡시-인돌-1-일, 5,6-디메톡시-3-트리플루오로아세틸인돌-1-일, 6-(4-메톡시-페닐)-2,3-디하이드로-인돌-1-일, 4-N,N-디메틸아미노-페닐, 3-N,N-디메틸아미노-페닐, 5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일, 2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(2-에톡시-4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-티아졸-4-일, 2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-플루오로-3-메틸-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(3-메틸-페닐)-5-메틸-티아졸-4-일, 2-(2-에틸-피리딘-4-일)-5-메틸-티아졸-4-일, 5-메틸-2-(5-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-티아졸-4-일, 5-메틸-2-(6-메틸-피리딘-3-일)-티아졸-4-일, 2-(3-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(2-클로로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-페닐-옥사졸-4-일, 2-페닐-티아졸-4-일, 2-모르폴린-4-일-티아졸-4-일, 2-피페리딘-1-일-티아졸-4-일, 5-메틸-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-피라졸-1-일, 5-에틸-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 3-메틸-5-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 3-(3-클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일, 3-(3,4-디클로로-페닐)-5-메틸-피라졸-1-일, 3-페닐-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 5-이소프로필-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-티오펜-2-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-4-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-(6-메틸-피리딘-3-일)-피라졸-1-일, 5-사이클로프로필-3-페닐-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일, 3-(5-클로로-피리딘-3-일)-5-메틸-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-2-일-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 3-피리딘-3-일-5-트리플루오로메틸-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-메틸-벤조이미다졸-1-일, 2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 4-페닐-이미다졸-1-일, 4-피리딘-2-일-이미다졸-1-일, 4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 3-페닐-피라졸-1-일, 3-(4-메톡시-페닐)-피라졸-1-일, 3-(4-메톡시-페닐)-[1,2,4]트리아졸-1-일, 5-메틸-3-페닐-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-4-일-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-3-일-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-피리딘-2-일-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-플루오로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(4-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-m-톨릴-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-클로로페닐)-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 1-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 1,5-디메틸-2-페닐-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-에톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디플루오로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 2-(3,5-디메톡시-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-(3-트리플루오로메톡시-페닐)-1H-이미다졸-4-일, 2-(4-클로로-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일, 5-메틸-2-p-톨릴-1H-이미다졸-4-일, 2-(3-클로로-4-메틸-페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일 및 2-(3-아세트아미도페닐)-5-메틸-1H-이미다졸-4-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸이거나, 서로 결합하여 이들이 연결된 탄소원자와 함께 고리를 형성하는(이 때, -R<sup>3</sup>-R<sup>4</sup>-는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-5</sub>-이다), 화합물.

### 청구항 8.

제 7 항에 있어서,

R<sup>5</sup>가 5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일, 2-메틸-인돌-1-일, 2,3-디메틸-인돌-1-일, 5-시아노-2-메틸-인돌-1-일, 2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일, 5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일, 3-피리딘-3-일-피라졸-1-일, 5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일, 2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일, 4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일 및 5-시아노-인돌-1-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물.

### 청구항 9.

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-NH-R<sup>6</sup>이고;

R<sup>6</sup>은 (a) 독립적으로 피리디닐, 옥사디아졸릴 및 페닐(이 때, 옥사디아졸릴은 C<sub>1-7</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환된, 피리디닐 또는 피리미디닐; 또는 (b) 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, 페닐, 벤조일, 페닐이속사졸릴 및 피리딜(이 때, 피리딜은 C<sub>1-7</sub> 알킬 또는 할로겐으로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 페닐은 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않을 수 있는, 티아졸릴 또는 옥사디아졸릴; 또는 (c) 8H-인데노[1,2-d]티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸릴, 4,5,6,7-테트라하이드로티아졸로[5,4-c]피리디닐, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴 또는 1H-벤조이미다졸릴(이 때, 1H-벤조이미다졸릴은 C<sub>1-7</sub> 알킬로 치환되거나 치환되지 않을 수 있고, 4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리디닐은 C<sub>1-7</sub> 알킬-카보닐 또는 C<sub>1-7</sub> 알콕시-카보닐로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다)이고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-7</sub>알킬인, 화합물.

### 청구항 10.

삭제

### 청구항 11.

제 9 항에 있어서,

R<sup>6</sup>이 5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 6-페닐-피리딘-2-일, 5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 3-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 4,5-디메틸-티아졸-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-티아졸-

2-일, 4-(4-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 5-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, [3,3']비피리디닐-6-일, 5-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 6-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(4-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(2-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, 6-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피리딘-2-일, [2,3']비피리디닐-6-일, 6-(2,4-디메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 6-m-톨릴-피리딘-2-일, 5-페닐-피리미딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리미딘-2-일, 5-(3-시아노-페닐)-피리미딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리미딘-2-일, 4-(2,4-디메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-(2-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 4-페닐-티아졸-2-일, 4-(3-메톡시-페닐)-티아졸-2-일, 8H-인데노[1,2-d]티아졸-2-일, 5-메틸-4-페닐-티아졸-2-일, 4,5-디페닐-티아졸-2-일, 4-벤조일-티아졸-2-일, 4-(4-플루오로-페닐)-티아졸-2-일, 4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일, 4-피리딘-2-일-티아졸-2-일, 4-피리딘-4-일-티아졸-2-일, 5-메틸-4-(4-트리플루오로메틸-페닐)-티아졸-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-5-메틸-티아졸-2-일, 4-피리딘-3-일-티아졸-2-일, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티아졸-2-일, 6-에톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 벤조티아졸-2-일, 벤조옥사졸-2-일, 1-메틸-1H-벤조이미다졸-2-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-(2-클로로-피리딘-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 및 3-(3,5-디클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물.

## 청구항 12.

제 11 항에 있어서,

R<sup>6</sup>이 5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일, 5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일, 5-페닐-피리딘-2-일, 5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일, 4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일, 4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일, 6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일, 벤조티아졸-2-일, 5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일, 3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일, 3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일 및 3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물.

## 청구항 13.

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 -C(R<sup>3</sup>,R<sup>4</sup>)-CH<sub>2</sub>-O-R<sup>7</sup>이고; R<sup>7</sup>이 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은, 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 제 1 항에서 정의한 바와 같은, 화합물.

## 청구항 14.

제 13 항에 있어서,

R<sup>7</sup>이 1 내지 3개의 메틸-치환기로 치환되거나 치환되지 않은 아미노페닐, 나프틸 또는 퀴놀리닐이고; R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가 서로 독립적으로 수소 또는 메틸인, 화합물.

**청구항 15.**

제 1 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 독립적으로 C<sub>1-7</sub> 알킬, C<sub>1-7</sub> 알콕시, 할로젠, CN 및 CF<sub>3</sub>으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환기로 치환되거나 치환되지 않은 테트라리닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐인 화합물.

**청구항 16.**

제 15 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 테트라리닐 또는 테트라하이드로퀴놀리닐인, 화합물.

**청구항 17.**

제 16 항에 있어서,

R<sup>2</sup>가 6-메톡시-테트라린-2-일인 화합물

**청구항 18.**

제 1 항에 있어서,

(2S)-1-((2-[5-(5-메틸-[1,3,4]옥사디아졸-2-일)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-(((1S)-2-(5-시아노-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-([2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노]-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-(((2R/S)-6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-2-일아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[2-(4-플루오로-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-1,1-디메틸-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-((2-[4-(4-시아노-페닐)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노)-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴, 및

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

**청구항 19.**



제 1 항에 있어서,

(2S)-1-({2-[5-(3-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{(1S)-2-(5-메톡시-2-메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[5-(4-시아노-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[5-페닐-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[4-(3-페닐-이속사졸-5-일)-티아졸-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{(1S)-1-메틸-2-(2-메틸-인돌-1-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[5-(4-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[2-(4-벤질옥시-페닐)-5-메틸-옥사졸-4-일]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{(1S)-2-(2,3-디메틸-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-({2-[5-(2-메톡시-페닐)-피리딘-2-일아미노]-에틸아미노}-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{(1S)-2-(5-시아노-인돌-1-일)-1-메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴, 및

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물.

## 청구항 20.

제 1 항에 있어서,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피라진-2-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(3-피리딘-3-일-피라졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(5-메틸-3-피리딘-3-일-[1,2,4]트리아졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(2-메틸-4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(6-아세틸-4,5,6,7-테트라하이드로-티아졸로[5,4-c]피리딘-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

(2S)-1-{{2-(벤조티아졸-2-일아미노)-1,1-디메틸-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,

- (2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(5-페닐-[1,3,4]옥사디아졸-2-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴,  
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보  
니트릴,  
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보  
니트릴,  
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-(3-피리딘-4-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보  
니트릴,  
(2S)-1-{{1,1-디메틸-2-[3-(6-메틸-피리딘-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일아미노]-에틸아미노}-아세틸}-피롤리  
딘-2-카보니트릴, 및

이의 약학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된, 화합물.

**청구항 21.**

삭제

**청구항 22.**

삭제

**청구항 23.**

삭제

**청구항 24.**

삭제

**청구항 25.**

삭제

**청구항 26.**

삭제

**청구항 27.**

삭제

**청구항 28.**

삭제

**청구항 29.**

삭제

**청구항 30.**

삭제

**청구항 31.**

삭제

**청구항 32.**

제 1 항에 있어서,

(2S)-1-{{2-(5-메틸-2-페닐-옥사졸-4-일)-에틸아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 33.**

제 1 항에 있어서,

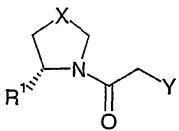
(2S)-1-{{1,1-디메틸-3-(4-피리딘-3-일-이미다졸-1-일)-프로필아미노}-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 화합물.

**청구항 34.**

하기 화학식 II의 화합물을 화학식 R<sup>2</sup>-NH<sub>2</sub>(여기서, R<sup>2</sup>는 제 1 항에서 정의한 바와 같다)의 화합물과 반응시켜 제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계, 및 임의적으로 화학식 I의 화합물을 약학적으로 허용가능한 염으로 전환시키는 단계를 포함하는,

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조방법:

화학식 II



상기 식에서, R<sup>1</sup> 및 X는 제 1 항에서 정의한 바와 같고, Y는 할로젠, 메실레이트 및 토실레이트로 구성된 군에서 선택된 이 탈기이다.

**청구항 35.**

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 34 항에 따른 방법으로 제조된 화합물.

**청구항 36.**

당뇨, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만, 대사증후군 또는 고혈압을 치료 또는 예방하거나, 이노제로서 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 보조제를 포함하는 약학 조성물.

**청구항 37.**

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 인간을 제외한 동물에게 투여함을 포함하는, 당뇨, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만, 대사증후군 또는 고혈압을 치료 및/또는 예방하기 위한 방법.

### 청구항 38.

제 36 항에 있어서,

당뇨, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 손상된 글루코즈 내성, 장 질환, 궤양성 대장염, 크론병, 비만 및/또는 대사증후군을 치료 및/또는 예방하기 위한 약학 조성물.

### 청구항 39.

제 1 항 내지 제 3 항, 제 5 항, 제 7 항 내지 제 9 항, 제 11 항 내지 제 20 항, 제 32 항 및 제 33 항 중 어느 한 항의 화합물을 인간을 제외한 동물에게 투여함을 포함하는, 상기 화합물을 이노제로서 사용하는 방법.