



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년02월21일

(11) 등록번호 10-1365854

(24) 등록일자 2014년02월14일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 401/12 (2006.01) **A61K 31/4427** (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 **10-2012-7000996**

(22) 출원일자(국제) **2010년07월12일**
심사청구일자 **2012년01월13일**

(85) 번역문제출일자 **2012년01월13일**

(65) 공개번호 **10-2012-0024964**

(43) 공개일자 **2012년03월14일**

(86) 국제출원번호 **PCT/US2010/041645**

(87) 국제공개번호 **WO 2011/008663**
국제공개일자 **2011년01월20일**

(30) 우선권주장
09382114.8 2009년07월15일
유럽특허청(EPO)(EP)
61/245,445 2009년09월24일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌
WO2009038974 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포
레이트 센터

(72) 발명자
바레트, 데이빗, 진
미국 46285 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레
이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니

부에노 펠렌도, 아나, 벨렌
스페인 마드리드 28108 알코벤다스 아베니다 데
라 인더스트리아 30 릴리 에스.에이.
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김영, 양영준

전체 청구항 수 : 총 10 항

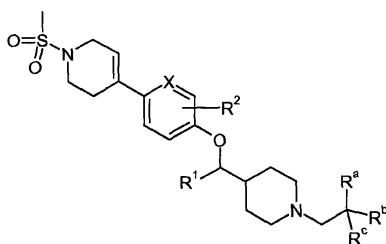
심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 G P R119 효능제

(57) 요약

당뇨병 및 비만의 치료를 위한 하기 화학식 I의 GPR119 효능제 화합물 및 제약 조성물.

<화학식 I>



(72) 발명자

프란시스코비치, 제프리, 버나드

미국 46285 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레
이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니

루, 빈

미국 46285 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레
이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니

다케우치, 쿠미코

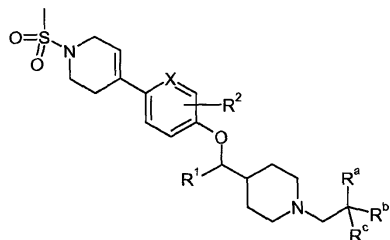
미국 46285 인디애나 인디애나폴리스 릴리 코포레
이트 센터 일라이 릴리 앤드 캄파니

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

X는 N 및 CH로부터 선택되고;

R^a는 F 및 CF₃으로부터 선택되고;

R^b 및 R^c는 독립적으로 F 및 메틸로부터 선택되거나 또는 결합되어 C₃₋₅ 시클로알킬 고리를 형성하고;

R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

R²는 H 및 F로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, R^b 및 R^c가 독립적으로 F 및 메틸로부터 선택되거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 3

제1항에 있어서, R^b 및 R^c가 메틸이거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하는 것인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, R^a가 CF₃인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 5

제4항에 있어서, R²가 H인 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 6

제1항에 있어서, 5-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리딘 및 1-메탄술포닐-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, 당뇨병 또는 비만의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 메트포민 또는 시타글립틴을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 시타글립틴을 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 10

삭제

청구항 11

제7항에 있어서, 제2형 당뇨병의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

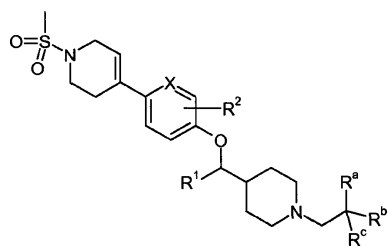
삭제

명세서

기술분야

- [0001] GPR119는 인간에서 췌장 (β -세포) 및 장 조직 (장내분비 세포)에 대체로 국한된 G-단백질-커플링된 수용체이고, SNORF25, RUP3, GPCR2, 19AJ, OSGPR116 및 글루코스-의존 인슐린분비 수용체를 포함하는 다양한 동의어를 사용하여 연구되고 기재되었다.
- [0002] GPR119에 대한 약리학 및 치료적 잠재력은 최근에 검토되었으며 (문헌 [Br. J. Pharmacol. 2008, 153, S76-S81]), GPR119를 당뇨병 및 비만의 치료에 대한 관심의 표적으로서 개시하였다.
- [0003] GPR119의 수많은 합성 효능제는 당뇨병 및 비만의 치료에 대해 개시되었으며, 예를 들면 WO 09/038974에 개시된 것들이 있다. 항당뇨병성 및 항비만 요법으로서의 대체 GPR119 효능제에 대한 필요성이 남아있다.
- [0004] 경구 투여는 전형적으로 항당뇨병성 및 항비만 요법에 대한 투여의 바람직한 경로이다. 화합물이 좋은 경구 생체이용율을 나타내기 위해, 화합물은 전형적으로 흡수가 되기 위한 충분한 수성 용해도 및 간에서의 일차 통과 분해를 최소화시키기 위한 충분한 대사성 안정성을 가져야 한다.
- [0005] 화학식 I의 화합물은 시험관내에서 GPR119의 효능제인 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 특정 화합물은 생체내에서 GIP 분비를 자극시키는 것으로 나타났다. 본 발명의 특정 화합물은 기존의 효능제보다 더 큰 효능을 나타낸다. 본 발명의 특정 화합물은 좋은 경구 생체이용율을 갖는다.
- [0006] 본 발명은 G-단백질-커플링된 수용체 GPR119의 효능제인 화학식 I의 화합물, 활성 성분으로서 그를 함유하는 제약 조성물, 및 당뇨병 또는 비만, 특히 제2형 당뇨병의 치료 또는 예방에서의 그의 사용에 관한 것이다.
- [0007] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다.

[0008] <화학식 I>



[0009]

[0010] 상기 식에서,

[0011] X는 N 및 CH로부터 선택되고;

[0012] R^a는 F 및 CF₃으로부터 선택되고;

[0013] R^b 및 R^c는 독립적으로 F 및 메틸로부터 선택되거나 또는 결합되어 C₃₋₅ 시클로알킬 고리를 형성하고;

[0014] R¹은 H 및 메틸로부터 선택되고;

[0015] R²는 H 및 F로부터 선택된다.

[0016] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

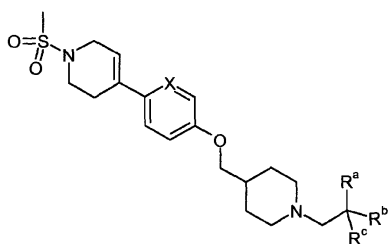
[0017] 본 발명은 요법에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 또한 당뇨병 및 비만의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명은 추가로 당뇨병 또는 비만의 치료에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 제공한다. 본 발명의 또다른 측면은, 당뇨병 및 비만의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다. 본 발명은 추가로 당뇨병 또는 비만의 치료용 의약의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0018] 본 발명은 또한 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병 및 비만의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로 유효량의 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염을 그를 필요로 하는 인간 또는 동물에게 투여하는 것을 포함하는, 당뇨병 또는 비만의 치료 방법을 제공한다.

[0019] 본 발명의 화합물이 당뇨병 또는 비만, 특히 제2형 당뇨병의 치료에서 사용되는 것이 바람직하다.

[0020] 화학식 I의 화합물의 바람직한 종은 하기 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0021] <화학식 II>



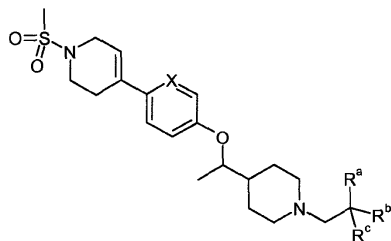
[0022]

[0023] 상기 식에서,

[0024] X, R^a, R^b 및 R^c는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0025] 화학식 I의 화합물의 바람직한 종은 하기 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다:

[0026] <화학식 III>



[0027]

[0028] 상기 식에서,

[0029] X, R^a, R^b 및 R^c는 본원에서 정의된 바와 같다.

[0030] 화학식 I, II 또는 III의 화합물의 특정 클래스가 바람직하다. 다음 열거된 선택은 상기 바람직한 클래스를 기재한다:

[0031] 1) X는 N이고;

[0032] 2) X는 CH이고;

[0033] 3) R^a는 H이고;

[0034] 4) R^a는 F이고;

[0035] 5) R^a는 CF₃이고;

[0036] 6) R^b 및 R^c는 독립적으로 F 및 메틸로부터 선택되거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0037] 7) R^b 및 R^c는 메틸이거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0038] 8) X는 N이고, R^b 및 R^c는 메틸이거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0039] 9) X는 CH이고, R^b 및 R^c는 메틸이거나 또는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하고;

[0040] 10) R^b 및 R^c는 메틸이고, R^a는 F이고;

[0041] 11) R^b 및 R^c는 결합되어 C₃ 시클로알킬을 형성하고, R^a는 CF₃이다.

[0042] 본 발명의 각각의 화합물의 제약상 허용되는 염은 본원의 범위 내인 것으로 고려된다.

[0043] 본 발명의 바람직한 화합물은 5-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐 및 1-메탄술포닐-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘을 포함한다.

[0044] 본 명세서에 걸쳐 사용된 바와 같이, 기가 "본원에 정의된 (defined herein)" 또는 "본원에 정의된 (herein defined)"에 의해 수식되는 경우, 상기 기는 첫 번째로 나타나는 정의 및 가장 넓은 정의, 및 상기 기의 각각 및 모든 특정 정의를 포함한다는 것이 이해되어야 한다.

[0045] 상기 및 본 발명의 설명에 걸쳐 사용된 바와 같이, 다음 용어는 달리 언급하지 않는 한, 다음 의미를 갖는다:

[0046] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "C₃-C₅ 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸 및 시클로펜틸을 의미하는 것으로 여겨진다. 바람직한 C₃-C₅ 시클로알킬기는 시클로프로필 및 시클로부틸을 포함하고; 또다른 바람직한 기는 시클로프로필이다.

[0047] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "이성질체 1" 및 "이성질체 2"는 최종 화합물 또는 중간체의 특정 거울상이성질체와 관련되고, 여기서 "이성질체 1"은 기재된 크로마토그래피 절차로부터 용출되는 제1 화합물과 관련되고, "

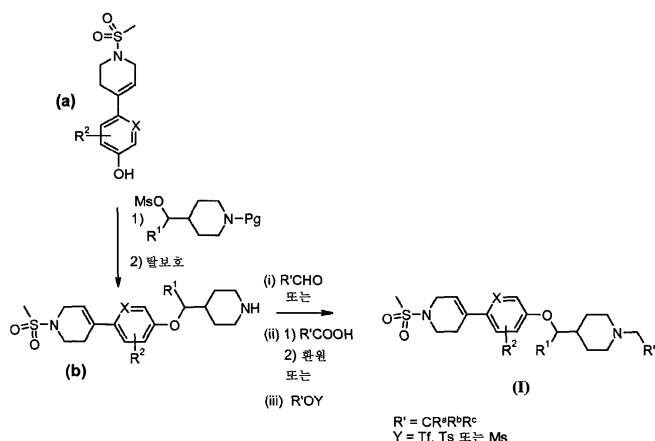
이성질체 2"는 제2 화합물과 관련된다. 용어 "이성질체 1" 또는 "이성질체 2"는 초기에 중간체를 가리키지만, 상기 용어는 최종 화합물에 이르기까지 보유된다.

- [0048] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약상 허용되는 염"은 살아있는 유기체에 실질적으로 비독성인 본 발명의 화합물의 염을 가리킨다. 상기 염 및 이들의 일반적인 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [P. Stahl, et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties Selection and Use, (VCHA/Wiley-VCH, 2002); and J. Pharm. Sci. 66, 2-19 (1977)]을 참조한다. 바람직한 제약상 허용되는 염은 히드로클로라이드, 메실레이트 및 푸메레이트를 포함하고; 더욱 바람직한 염은 히드로클로라이드 및 메실레이트이다.
- [0049] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 다양한 경로에 의해 투여되는 제약 조성물로서 제제화된다. 가장 바람직하게는, 상기 조성물은 경구 투여를 위한 것이다. 상기 제약 조성물 및 그의 제조 방법은 당업계에 공지되어 있다. 예를 들면, 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy (A, Gennaro, et al., eds., 19th ed., Mack Publishing Co., 1995)]을 참조한다. 바람직한 제약 조성물은 0.5M 인산 (100 mg/ml 최대 농도); 히드록시에틸셀룰로스 (1% w/v), 폴리소르베이트 80 (0.25% v/v), 항소포제 (0.05% v/v) 및 탈이온수 (110 mg/ml 최대 농도); 및 비타민 E TPGS (d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트) (10% v/v), 항소포제 (0.05% v/v) 및 탈이온수 (250 mg/ml 최대 농도)로 이루어진 군으로부터 선택되는 비히클과 함께 혼합된 본 발명의 화합물을 포함한다.
- [0050] 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명의 화합물은 하나 이상의 치료적 성분과 조합되어 투여된다. 상기 치료적 성분은 예를 들면, 메트포민 또는 DPPIV 억제제, 예를 들면 시타글립틴을 포함한다.
- [0051] 조합된 투여는 동시 투여, 별도 투여 또는 순차적 투여를 포함한다.
- [0052] 당뇨병의 치료를 위한 조합된 투여를 위해 본 발명의 화합물이 메트포민과 함께 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는 것이 바람직하다. 비만의 치료를 위한 조합된 투여를 위해 본 발명의 화합물이 시타글립틴과 함께 동시에, 별도로 또는 순차적으로 투여되는 것이 바람직하다.
- [0053] 다음 반응식, 제조예 및 실시예는 본 발명의 실행을 더 잘 설명하기 위해 제공된다. 이들 반응식, 제조예 및 실시예의 단계를 위한 적합한 반응 조건은 당업계에 공지되어 있고, 용매 및 공-시약의 대체를 포함하는 반응 조건의 적절한 변형은 당업자의 능력 내에 있다. 다음 제조예 및 실시예에 나타나는 온도는 달리 언급하지 않는 한 외부 조 온도에 상응한다.
- [0054] 게다가, 당업자는 일부 경우에, 잔기가 혼입되는 순서는 중요하지 않다는 것을 인정할 것이다. 화학식 I의 화합물을 생성하기 위해 요구되는 단계의 특정 순서는 숙련된 화학자에 의해 인정되는 바와 같이 합성되는 특정 화합물, 출발 화합물 및 치환된 잔기의 상대적 불안정성에 의존한다. 당업자는 반드시 모든 치환기가 모든 반응 조건과 호환되는 것은 아니라는 것을 인지할 것이다. 이들 화합물은 합성의 편리한 시점에서 당업계에 공지된 방법에 의해 보호되거나 또는 변형될 수 있다.
- [0055] 적합한 보호기는 문헌 [T.W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, N.Y., 1991] (이하 "그린 (Greene)"이라고 함)에 기재된 것들을 포함한다. 그린은 당업자에 의해 사용되는 적합한 보호기의 "보호" 및 "탈보호"를 위한 적절한 조건을 나타낸다.
- [0056] 본 발명의 중간체 및 최종 생성물은 원하는 경우 일반적인 기술, 예를 들면 재결정화 또는 고체 지지체, 예를 들면 실리카겔 또는 알루미나 상의 크로마토그래피에 의해 추가로 정제될 수 있다.
- [0057] 본 발명의 실시예에 대한 화합물명은 오토놈 (AutoNom) 2000을 사용하여 생성되었다.
- [0058] 본원에 사용된 약어는 다음과 같이 정의된다:
- [0059] "h"는 시간을 의미하고; "min"은 분을 의미하고; "cAMP"는 시클릭 아데노신 모노포스페이트를 의미하고; "DME M"은 돌베코의 변형된 이글스 배지 (Dulbecco's Modified Eagle's Medium)를 의미하고; "HTRF"는 균질의 시간-해결 형광 (Homogenous Time-Resolved Fluorescence)을 의미하고; "PBS"는 포스페이트 완충 식염수 (Phosphate Buffered Saline)를 의미하고; "IBMX"는 이소부틸메틸크산틴을 의미하고; "BSA"는 소 혈청 알부민을 의미하고; "FBS"는 소 태아 혈청을 의미하고; "EBSS"는 얼스 밸런스드 염 용액 (Earle's Balanced Salt Solution)을 의미하고; "EDTA"는 에틸렌 디아민 테트라아세트산을 의미하고; "NADPH"는 니코틴아미드 아데노신 디뉴클레오타이드 포스페이트를 의미하고; "HEC"는 히드록시에틸 셀룰로스를 의미하고; "LC-ESI/MS"는 액체 크로마토그래피 - 전자분무 이온화 질량 분광측정법을 의미하고; "Pg"는 보호기를 의미하고; "Tf"는 트리플루오로메틸 술포닐을 의

미하고; "Ts"는 파라-톨루엔 술포닐을 의미하고; "Ms"는 메틸 술포닐을 의미한다.

[0060]

<반응식 A>



[0061]

[0062]

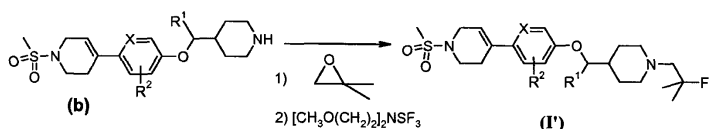
출발 히드록실 (a)는 적절한 보호기, 예를 들면 카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 적합한 염기, 예를 들면 탄산칼륨을 갖는 피페리딘을 갖는 메실레이트와 적합한 용매, 예를 들면 아세토니트릴 중에서 상승된 온도에서 반응한다. 단리된 생성물은 당업자에게 공지된 조건하에 탈보호되어 화합물 (b)를 수득한다. 화합물 (b)는 표준 환원성 아미노화 조건하에 적합한 환원제, 예를 들면 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 함께 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 알데히드와 반응하여 최종 화합물 (I)을 수득한다. 별법으로 화합물 (b)는 커플링 시약, 예를 들면 o-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 및 적합한 염기, 예를 들면 디이소프로필에틸아민을 사용하여 적합한 용매, 예를 들면 디메틸포름아미드 중에서 상승된 온도에서 적절하게 치환된 산과 반응한다. 단리된 생성물은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 상승된 온도에서 적합한 환원제, 예를 들면 리튬 알루미늄 수소화물과 반응하여 최종 화합물 (I)을 수득한다. 별법으로 화합물 (b)는 적합한 용매, 예를 들면 아세토니트릴 중에서 상승된 온도에서 R'OY 및 적합한 염기, 예를 들면 탄산칼륨과 반응하여 최종 화합물 (I)을 수득한다.

[0063]

별법으로, R^a 가 F이고, R^b 및 R^c 모두가 메틸인 경우, 화합물 I'은 하기 반응식 B에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0064]

<반응식 B>



[0065]

[0066]

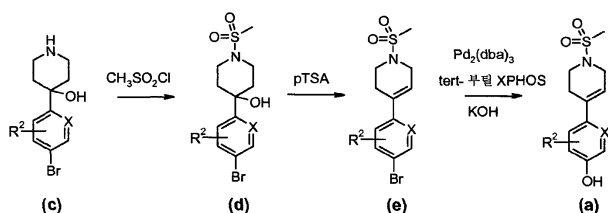
출발 피페리딘 (b)는 불활성 분위기, 예를 들면 질소하에 적합한 용매, 예를 들면 메탄올 중에서 2,2-디메틸옥시란과 반응한다. 단리된 생성물은 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 적합한 불소화제, 예를 들면 비스(2-메톡시에틸)아미노화 트리플루오라이드와 반응하여 최종 화합물 (I')을 수득한다.

[0067]

필요한 히드록실 (a)는 하기 반응식 C에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0068]

<반응식 C>



[0069]

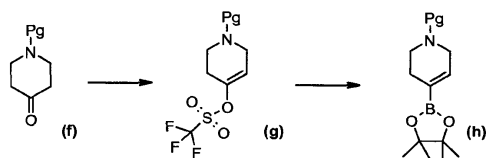
[0070]

출발 피페리딘-4-올 (c)는 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 또는 테트라히드로푸란 중에서 메탄술포닐 클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민 또는 피리딘과 반응하여 화합물 (d)를 수득한다. 화합물

(d)는 적합한 용매, 예를 들면 톨루엔 중에서 상승된 온도에서 p-톨루엔술폰산과 반응하여 테트라히드로-피리딘 (e)를 수득한다. 화합물 (e)는 수산화칼륨, 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐 및 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐을 사용하여 적합한 용매, 예를 들면 디옥산/물 중에서 상승된 온도에서 문헌 [J. Am. Chem. Soc 2006, 128, 10694-10695]에 기재된 방법에 의해 반응하여 테트라히드로-피리딘 화합물 (a)를 수득한다.

[0071] 별법으로, 필요한 브로모 (e) 및 히드록실 (a)는 반응식 D 및 E에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

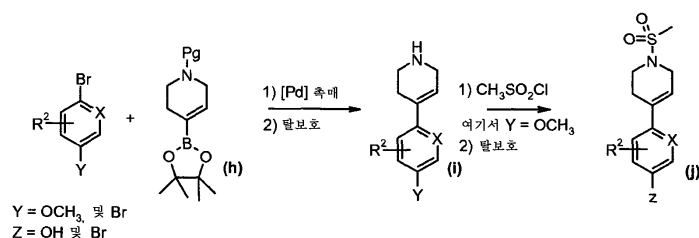
[0072] <반응식 D>



[0073]

[0074] 출발 피페리돈 (f)는 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 감소된 온도에서 적합한 염기, 예를 들면 리튬 디이소프로필아미드와 혼합되고, N-페닐비스(트리플루오로메탄술포네이미드)와 반응하여 화합물 (g)를 수득한다. 테트라히드로-피리딘 화합물 (g)는 적합한 용매, 예를 들면 1,4-디옥산 중에서 상승된 온도에서 비스(피나콜라토)디붕소, (1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센)팔라듐(II) 클로라이드, 1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센 및 칼륨 아세테이트와 반응하여 화합물 (h)를 수득한다.

[0075] <반응식 E>

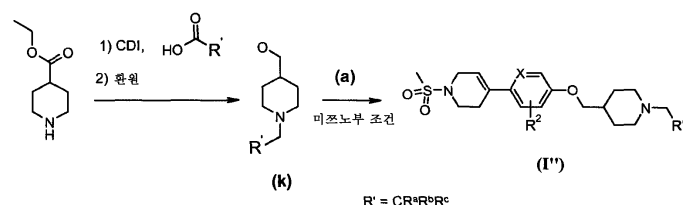


[0076]

[0077] 출발 브로마이드는 적합한 용매, 예를 들면 디옥산/물 중에서 상승된 온도에서 적절한 보호기, 예를 들면 카르복실산 tert-부틸 에스테르, 적합한 팔라듐 촉매, 예를 들면 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 및 적합한 염기, 예를 들면 탄산세슘을 갖는 보로네이트 화합물 (h)와 반응한다. 단리된 생성물은 당업자에게 공지된 조건하에 탈보호되어 화합물 (i)를 수득한다. 화합물 (i)는 적합한 용매, 예를 들면 디클로로메탄 중에서 메탄술포닐 클로라이드 및 적합한 염기, 예를 들면 트리에틸아민과 반응하여 화합물 (j)를 수득한다. 치환기 Y가 OCH₃인 경우, 화합물 (j)를 수득하기 위해 당업자에게 공지된 조건을 사용한 추가의 탈보호 단계가 요구된다.

[0078] 별법으로, R¹이 H인 화합물은 하기 반응식 F에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0079] <반응식 F>



[0080]

[0081] 적절하게 치환된 산은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 1,1'-카르보닐디이미다졸과 반응하고, 이에 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르가 첨가된다. 단리된 생성물은 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 적합한 환원제, 예를 들면 리튬 알루미늄 수소화물과 반응하여 화합물 (k)를 수득한다. 화합물 (k)는 표준 미쯔노부 (Mitsunobu) 조건, 예를 들면 디이소프로필 아조디카르복실레이트 및 트리페닐포스핀을 사용하여, 감소된 온도에서, 적합한 용매, 예를 들면 테트라히드로푸란 중에서 화합물 (a)와 반응하여 최종 화합물 (I'')를 수득한다.

- [0082] 제조예 1
- [0083] 4-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페놀
- [0084] 1: 4-(4-브로모-페닐)-1-메탄술포닐-피페리딘-4-올.
- [0085] 메탄술포닐 클로라이드 (21.91 g, 14.81 mL, 191.30 mmol)를 테트라히드로푸란 (575 mL) 중의 4-(4-브로모페닐)-4-피페리디놀 (50.00 g, 191.30 mmol) 및 트리에틸아민 (29.04 g, 40.00 mL, 286.95 mmol)의 용액에 23℃ (내부 온도)에서 질소 분위기하에 천천히 (10분) 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반하였다. 500 mL의 1M 수성 염산을 첨가하고, 혼합물을 10분 동안 교반하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 500 mL)로 추출하고, 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 제거하여 60.0 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 333, 335 (M+1).
- [0086] 2: 4-(4-브로모-페닐)-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.
- [0087] 톨루엔 (1.08 L) 중의 4-(4-브로모-페닐)-1-메탄술포닐-피페리딘-4-올 (60.00 g, 179.51 mmol) 및 p-톨루엔술포산 (9.37 g, 53.85 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 23℃로 냉각시키고, pH 10이 되도록 2M 수성 수산화나트륨으로, 그리고 물로 연속적으로 세척하였다. 상을 분리하고 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 제거하였다. 메틸 tert-부틸 에테르 (200 mL)를 첨가하고, 고체를 여과하고 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하여 35.0 g의 표제 화합물을 옅은 갈색 고체로서 수득하였다. MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 315, 317 (M+1).
- [0088] 3: 4-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페놀.
- [0089] 4-(4-브로모-페닐)-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 (23.50 g, 74.32 mmol), 수산화칼륨 (14.72 g, 222.95 mmol), 2-디-tert-부틸포스포노-2',4',6'-트리-i-프로필-1,1'-비페닐 (2.52 g, 5.95 mmol) 및 트리스 (디벤질리덴아세톤)디팔라뮴 (0) (1.36 g, 1.49 mmol)의 혼합물을 질소로 정화시키고, 이어서 탈산소화된 1,4-디옥산 (150 mL) 및 탈산소화된 물 (150 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 100℃에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 23℃로 냉각시키고, pH 2-3이 될 때까지 1M 수성 염산을 첨가하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여 적색 고체를 수득하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 고체를 여과하여 16 g의 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 254 (M+1).
- [0090] 제조예 2
- [0091] 1-메탄술포닐-4-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘
- [0092] 1: 4-메탄술포닐옥시메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.
- [0093] 메탄술포닐 클로라이드 (29.26 g, 19.77 mL, 255.47 mmol)를 질소 분위기하에 무수 디클로로메탄 (700 mL) 중의 tert-부틸 4-(히드록시메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (50.00 g, 232.24 mmol) 및 트리에틸아민 (35.25 g, 48.56 mL, 348.36 mmol)의 용액에 9℃ (내부 온도)에서 천천히 (10분) 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 16시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 1M 수성 염산, 물 및 염수로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여 60 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 316 (M+23).
- [0094] 2: 4-[4-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.
- [0095] 아세트니트릴 (120 mL) 중의 4-메탄술포닐옥시메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (17.95 g, 61.19 mmol), 제조예 1 (15.50 g, 61.19 mmol) 및 탄산칼륨 (16.91 g, 122.37 mmol)의 혼합물을 환류하에 18시간 동안 가열하였다. 반응물을 23℃로 냉각시키고 용매를 제거하였다. 잔류물을 1L의 디클로로메탄 및 500 mL의 물의 혼합물로 용해시키고, 상을 분리하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 수득된 고체를 250 mL의 메틸 tert-부틸 에테르로 처리하여 22.0 g의 표제 생성물을 수득하였다. MS (m/z) 473 (M+23).
- [0096] 3: 1-메탄술포닐-4-[4-(피페리딘-4-일메톡시)-페닐]-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.
- [0097] 트리플루오로아세트산 (2.98 g, 1.97 mL, 26.10 mmol)을 디클로로메탄 (13 mL) 중의 4-[4-(1-메탄술포닐-

1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.20 g, 2.61 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 23℃에서 30분 동안 교반하고, 2M 수성 수산화나트륨을 첨가하였다. 생성된 백색 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 모액을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하여 초기의 침전물과 조합된 백색 고체를 수득하고, 진공하에 16시간 동안 건조시켰다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 고체를 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하여 0.810 g의 회백색 고체를 수득하였다. MS (m/z) 351 (M+1).

[0098] 제조예 3

[0099] 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0100] 1: 4-트리플루오로메탄술폰닐옥시-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

[0101] 적하 깔때기, 온도 프로브 및 자석 교반기가 있는 3구 플라스크 중에서, 테트라히드로푸란 (160 mL) 중의 디이소프로필아민 (32.30 g, 44.93 mL, 319.20 mmol)의 용액을 -10℃ (내부 온도)로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (133.0 mL, 332.50 mmol, hexan 중 2.5M)을 첨가하였다 (10분, -10℃에서 1℃로의 온도 변화). 혼합물을 -10℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 -60℃로 냉각시켰다 (내부 온도, -75℃ 중탕). 테트라히드로푸란 (160 mL) 중의 N-tert-부톡시카르보닐-4-피페리돈 (53.00 g, 266.00 mmol)의 용액을 첨가하였다 (10분). 혼합물을 -60℃에서 1.5시간 동안 교반하고, 테트라히드로푸란 (160 mL) 중의 N-페닐비스(트리플루오로메탄술폰이미드) (99.78 g, 279.30 mmol)의 용액을 -60℃에서 첨가하였다 (5분). 테트라히드로푸란 (40 mL)을 더 첨가하고, 혼합물을 16시간 동안 23℃로 가온되도록 하였다. 포화 수성 중탄산나트륨 (400 mL)을 혼합물에 첨가하고, 이어서 이어서 에틸 아세테이트 (3 x 400 mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 생성된 혼합물을 hexan:에틸 아세테이트 4:1로 용출하는 실리카겔 플러그 (plug)를 통해 통과시켜 78.00 g의 표제 화합물을 황색 오일로서 수득하였다. 물질을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다.

[0102] ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.47 (s, 9H), 2.43-2.47 (m, 2H), 3.63 (t, 2H), 4.03-4.11 (m, 2H), 5.76 (s, 1H).

[0103] 2: 4-(4,4,5,5-테트라메틸-[1,3,2]디옥사보롤란-2-일)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0104] 4-트리플루오로메탄술폰닐옥시-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (235.43 mmol; 78.00 g)를 1,4-디옥산 (1170 mL) 중에 용해시키고, 용액을 5분 동안 탈가스화시켰다. 비스(피나콜라토)디붕소 (65.76 g, 258.97 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 (6.53 g, 11.77 mmol), (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 클로라이드 (9.61 g, 11.77 mmol) 및 칼륨 아세테이트 (69.32 g, 706.28 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 질소하에 85℃에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 23℃로 냉각시키고, 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하고, 진공하에 농축시켰다. 조 생성물을 용출액이 hexan:에틸 아세테이트 (12:1 내지 4:1)인 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 72.00 g의 표제 화합물을 수득하고, 이를 다음 단계에서 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z) 254 (M-55).

[0105] 제조예 4

[0106] 4-(1-메탄술폰닐옥시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0107] 1: 4-(1-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0108] 테트라히드로푸란 중의 N-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딘카르복스알데히드 (32.20 g, 151.45 mmol)의 용액에 메틸 마그네슘 브로마이드 (디에틸 에테르 중 2M, 100.96 mL, 302.89 mmol)를 -78℃에서 첨가하였다. 반응물을 -78℃에서 4.5시간 동안 교반하고, 이어서 30분 동안 -50℃로 가온시켰다. 반응물을 물로 -50℃에서 퀀칭하고, 16시간 동안 실온이 되도록 하였다. 용매를 제거하고, 물질을 디에틸 에테르 및 0.1M 염산 사이에서 분할하였다. 혼합물을 디에틸 에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 0.1M 염산, 포화 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 조물질을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 16.90 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 229 (M+1).

[0109] 2: 4-(1-메탄술폰닐옥시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

- [0110] 디클로로메탄 (400 mL) 및 트리에틸아민 (12.20 mL, 87.49 mmol) 중의 4-(1-히드록시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (18.24 g, 79.54 mmol)의 용액에 0℃에서 메탄술폰닐 클로라이드 (9.23 mL, 119.30 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 16시간에 걸쳐 실온이 되도록 하였다. 혼합물을 0.1M 염산, 포화 수성 중탄산 나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 물질을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 조 물질을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 22.65 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.
- ¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 1.19-1.30 (m, 2H), 1.39 (d, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.6-1.8 (m, 3H), 2.66 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 4.16 (m, 2H), 4.62 (t, 1H).
- [0111]
- [0112] 제조예 5
- [0113] 4-{1-[4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘
- [0114] 1: 4-{1-[4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.
- [0115] 아세트니트릴 (93.00 mL) 중의 제조예 1 (2.35 g, 9.27 mmol) 및 제조예 4 (2.85 g, 9.27 mmol)의 용액에 탄산 세슘 (3.02 g, 9.27 mmol) 및 18-크라운-6 (0.49 g, 1.85 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 72시간 동안 80℃로 가열하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고, 남은 물질을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 1M 수산화나트륨 및 염수로 세척하였다. 물질을 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 생성된 물질을 10 mL의 디에틸 에테르로 희석하고, 3분 동안 초음파 처리하고, 남은 고체를 여과하고, 진공하에 건조시켜 2.02 g의 표제 생성물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 487 (M+32), 365 (M-55).
- [0116] 2: 4-{1-[4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘.
- [0117] 디클로로메탄 (25 mL) 중의 4-{1-[4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시]-에틸}-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (1.16 g, 2.50 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 (1.32 mL, 17.48 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 진공하에 농축시키고 3 mL의 에틸 아세테이트로 희석하였다. 2M 수성 수산화나트륨을 첨가하여 백색 고체를 생성하였다. 고체를 여과하고 건조시켜 0.86 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z) 365 (M+1). 표제 화합물 (0.320 g, 0.88 mmol)을 1 mL/분에서 4.6 x 150 mm 키랄셀 (Chiralcel) AD-H 컬럼 상에서 2:3 아세트니트릴:메탄올 중의 0.2% 디메틸에틸아민의 용출액을 사용하여 그의 거울상이성질체로 분리하여 0.115 g의 이성질체 1 (100%ee, RT = 5.27분). MS (m/z) 365 (M+1) 및 0.112 g의 이성질체 2 (100%ee, RT = 8.59분)를 수득하였다. MS (m/z) 365 (M+1).
- [0118] 제조예 6
- [0119] 4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리디늄 디히드로클로라이드 염
- [0120] 1: 5-브로모-3',6'-디히드로-2'H-[2,4']비피리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르.
- [0121] 1,4-디옥산 (633 mL) 중의 2,5-디브로모피리딘 (50.00 g, 211.07 mmol), 제조예 3 (71.79 g, 232.17 mmol), 2M 수성 탄산나트륨 (158.30 mL, 316.60 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (7.32 g, 6.33 mmol)의 혼합물을 100℃에서 질소 분위기하에 밤새 가열하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, 규조토를 통해 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하였다. 유기층을 500 mL의 물로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켰다. 조 물질을 헥산:에틸 아세테이트 6:1로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 55 g의 백색 고체를 수득하였다. MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 339, 341 (두 동위원소의 M+1).
- [0122] 2: 5-브로모-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-1'-이움; 디히드로클로라이드 염.
- [0123] 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소 (170.24 g, 162.13 mL, 648.52 mmol)를 디클로로메탄 (810 mL) 중의 5-브로모-3',6'-디히드로-2'H-[2,4']비피리디닐-1'-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (55.00 g, 162.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반하고, 40℃에서 6시간 동안 가열하였다. 혼합물을 증발시키고 고체를 여과하고, 메틸 t-부틸 에테르로 세척하였다. 고체를 오븐에서 40℃에서 12시간 동안 건조시켜 50 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (⁷⁹Br/⁸¹Br) 238/240 (M+1).

- [0124] 3: 5-브로모-1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐.
- [0125] 표제 화합물을 5-브로모-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-1'-이음; 디히드로클로라이드 염을 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 1 (단계 1)의 방법에 의해 제조하였다. MS m/e ($^{79}\text{Br}/^{81}\text{Br}$) 316/318 (M+1).
- [0126] 4: 1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-올.
- [0127] 표제 화합물을 5-브로모-1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐을 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 1 (단계 3)의 방법에 의해 제조하였다. MS (m/z) 255 (M+1).
- [0128] 5: 4-(1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.
- [0129] 표제 화합물을 1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-올을 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 2 (단계 2)의 방법에 의해 제조하였다. MS (m/z) 452 (M+1).
- [0130] 6: 4-(1'-메탄술포닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘; 디히드로클로라이드 염.
- [0131] 표제 화합물을 본질적으로 이 제조예의 단계 2에서와 같이 제조하였다. MS (m/z) 352 (M+1)
- [0132] 실시예 1
- [0133] 4-{4-[1-(1-플루오로-시클로펜틸메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘
-
- [0134]
- [0135] 1: 1-옥사-스피로[2.4]헵탄-2-카르보니트릴.
- [0136] tert-부틸 알콜 (184.4 mL, 184.4 mmol) 중의 칼륨 ter-부톡시드의 1M 용액을 무수 t-부틸 알콜 (33 mL) 중의 클로로아세토니트릴 (10.8 mL, 167.6 mmol) 및 시클로펜타논 (15.0 mL, 167.6 mmol)의 용액에 천천히 첨가하였다. 반응물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 규조토를 통해 여과하고, 용매를 제거하고, 잔류물을 물로 희석하였다. 혼합물을 30% 수성 나트륨 디수소 포스페이트 용액으로 중성화시키고, 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 용매를 제거하였다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 14.1 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0137] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 3.46 (s, 1H), 1.65–2.20 (m, 8H).
- [0138] 2: (1-플루오로-시클로펜틸)-히드록시-아세토니트릴.
- [0139] 피리딘 중의 무수 디클로로메탄 (3 mL) 및 수소 플루오라이드 (2.68 mL, 20.44 mmol)의 70% w/w 용액을 폴리에틸렌 병 중에서 0°C에서 질소 분위기하에 혼합하였다. 무수 디클로로메탄 (3.2 mL) 중의 1-옥사-스피로[2.4]헵탄-2-카르보니트릴 (3.30 g, 26.76 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 반응물을 0°C에서 1시간 동안, 그리고 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0°C에서 냉각시키고, 탄산나트륨의 포화 용액을 조심스럽게 첨가하였다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물과 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 헥산:디에틸 에테르 (100:0 대 80:20)로 용출하는 20 g 실리카겔 카트리지 중의 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.7 g의 원하는 화합물을 무색 오일로서 수득하였다.
- [0140] $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ (ppm): 4.47 (d, 1H), 3.50 (bs, 1H), 2.12–1.67 (m, 8H).
- [0141] 3: 1-플루오로-시클로펜탄카르브알데히드.
- [0142] 물 중의 수산화나트륨 (7.00 mL, 72.8 mmol)의 25% 용액을 에탄올 (10 mL) 중의 (1-플루오로-시클로펜틸)-히드록시-아세토니트릴 (0.50 g, 3.5 mmol)의 용액에 첨가하고, 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 혼합물을 물 및 디에틸 에테르로 희석하고, 수성층을 디에틸 에테르로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물과 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공하에 제거하여 430 mg의 황색 오일을 수득

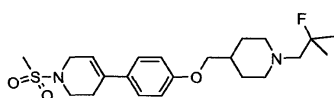
하였고, 이를 추가 정제없이 사용하였다.

[0143] 4: 4-{4-[1-(1-플루오로-시클로펜틸메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.

[0144] 아세트산 (0.024 mL, 0.42 mmol) 및 1-플루오로-시클로펜탄카르브알데히드 (0.367 mL, 3.70 mmol)를 디클로로메탄 (4 mL) 중의 제조예 2의 현탁액 (150 mg, 0.427 mmol)에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 45분 동안 교반하였다. 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드 (236.22 mg, 1.07 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 포화 수용액을 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 합하고, 물과 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄:에틸 아세테이트 20%, 50% 및 100%로 용출하는 10 g 실리카겔 카트리지 상에서 크로마토그래피 분석하여 얻은 황색 고체를 수득하였다. 화합물을 디에틸 에테르로 연화처리하고, 여과하여 25 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 451 (M+1).

[0145] 실시예 2

[0146] 4-{4-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘



[0147]

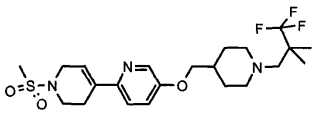
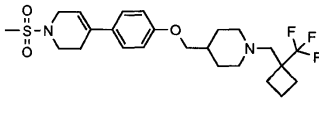
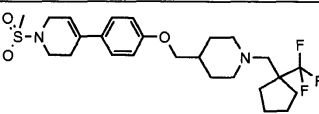
[0148] 1: 2-플루오로-1-{4-[4-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온.

[0149] 디이소프로필에틸아민 (1.60 g, 2.16 mL, 12.40 mmol)을 무수 디메틸포름아미드 (20 mL) 중의 제조예 2 (1.60 g, 4.13 mmol), o-벤조트리아졸-1-일-N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (1.99 g, 6.20 mmol) 및 2-플루오로-2-메틸-프로피온산 (0.48 g, 0.54 mL, 4.55 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1M 염산 수용액, 물 및 2M 수성 수산화나트륨으로 연속적으로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄:에틸 아세테이트 0%, 5% 이어서 10%로 용출하는 실리카겔 카트리지 상의 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하여 1.0 g의 표제 화합물을 얻은 갈색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 439 (M+1).

[0150] 2: 4-{4-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.

[0151] 테트라히드로푸란 (23 mL) 중의 2-플루오로-1-{4-[4-(1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-일}-2-메틸-프로판-1-온 (1.00 g, 2.28 mmol)의 용액에 테트라히드로푸란 (7.18 g, 7.98 mL, 7.98 mmol) 중의 리튬 알루미늄 수소화물의 1M 용액을 실온에서 캐놀라를 통해 첨가하였다. 1시간 후, 황산나트륨 데카수화물을 조심스럽게 첨가하였다. 혼합물을 15분 동안 교반하고, 고체를 여과하고, 디클로로메탄으로 세척하였다. 용매를 제거하고, 잔류물을 디클로로메탄:에틸 아세테이트 5.6:1 대 2:1로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피를 통해 정제하여 고체를 수득하였다. 디에틸 에테르를 첨가하고, 고체를 여과하고, 디에틸 에테르 및 에틸 아세테이트로 세척하여 0.245 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 425 (M+1).

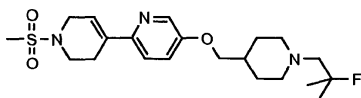
[0152] 다음 화합물을 실시예 2에 요약된 바와 본질적으로 동일한 방법에 의해 제조하였다.

실시예	화학명 / 구조	MS (m/z)
3	 1'-(메탄술폰닐)-5-[1-(3,3,3-트리플루오로-2,2-디메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐	476 (M+1)
4	 1-(메탄술폰닐)-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로부틸메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘	487 (M+1)
5	 1-(메탄술폰닐)-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로펜틸메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘	501 (M+1)

[0153]

[0154] 실시예 6

[0155] 5-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐



[0156]

[0157] 1: 4-(1'-(메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페라이드.

[0158] 제조예 6 (47 g, 114.5 mmol)을 2M 수산화나트륨 수용액 (500 mL) 중에 용해시키고, 디클로로메탄 (2 x 500 mL)으로 추출하였다. 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 증발시켜 40 g의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 352 (M+1).

[0159] 2: 1-[4-(1'-(메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-일]-2-메틸-프로판-2-올

[0160] 메탄올 (230 mL) 중의 4-(1'-(메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페라이드 (40 g, 113.81 mmol)의 용액에 25℃에서 질소 분위기하에 2,2-디메틸옥시란 (15.18 mL; 170.71 mmol)을 한번에 첨가하고, 반응물을 25℃에서 16시간 동안 교반하였다. 물 (500 mL)을 첨가하고, 침전물을 여과하고, 메틸 t-부틸 에테르 (250 mL)로 세척하고 건조시켜 33 g의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 424 (M+1).

[0161] 3: 5-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐

[0162] 디클로로메탄 (155 mL) 중의 2-메틸-1-[4-[[6-(1-메틸술폰닐-3,6-디히드로-2H-피리딘-4-일)-3-피리딜]옥시메틸]-1-피페리딘]프로판-2-올 (33 g; 77.91 mmol)의 용액에 비스(2-메톡시에틸)아미노황 트리플루오라이드 (16.63 mL; 85.70 mmol)를 22-23℃의 내부 온도에서 첨가하였다. 반응물을 25℃에서 2시간 동안 교반하였다. 중탄산나트륨의 수성 포화 용액을 pH 7이 될 때까지 첨가하였다. 층을 분리하고, 수성층을 디클로로메탄 (2 x 500 mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 마그네슘 술페이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 조 물질을 98:2 디클로로메탄:메탄올로 용출하는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 고체를 500 mL의 메틸 t-

부틸 에테르로 연화처리하고, 여과하였다. 고체를 오븐에서 40℃에서 3일 동안 건조시켜 24 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 426 (M+1).

[0163] 실시예 6의 제조를 위한 대안 방법은 다음과 같다:

[0164] 1: 4-[4-(1'-메탄술폰닐-1,2,3,6'-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0165] 기계 교반기가 있는 3구 플라스크에 4-(1'-히드록시-메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (350 g, 1.63 mol), 트리에틸아민 (247 g, 2.44 mol) 및 디클로로메탄 (1750 mL)을 첨가하였다. 용액을 0℃에서 30분 동안 교반하였다. 메탄술폰닐 클로라이드 (223.5 g, 1.95 mol)를 0~5℃에서 천천히 첨가하였다. 혼합물을 ~5℃에서 1.5시간 동안 교반하였다. 1050 mL의 수성 히드록시클로라이드의 0.5N 용액을 혼합물에 0~15℃에서 적가하고, 생성된 용액을 30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 유기층을 1050 mL의 물로 세척하고, 농축시켜 건조시켰다. 700 mL의 메틸 tert-부틸 에테르를 첨가하고, 혼합물을 0.5시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 ~5℃로 천천히 냉각시킨 후, 현탁액을 여과하였다. 고체를 500 mL의 메틸 tert-부틸 에테르로 교반하고, 여과하여 건조시켜 98.6% HPLC 순도의 434 g의 회백색 고체를 수득하였다.

[0166] 2: 4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르

[0167] 3구 플라스크에 1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-올 (254.3 g, 1.0 mol)을 첨가하고, 이어서 4-(1'-메탄술폰닐옥시-에틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (396.1 g, 1.34 mol) 및 탄산 칼륨 (248.8 g, 1.8 mol)을 첨가하였다. 디메틸포름아미드 (3800 mL)를 첨가하고, 혼합물을 80~90℃에서 6시간 동안 가열하였다. 3810 mL의 물을 70~80℃에서 적가하였다. 혼합물을 20~30℃로 천천히 냉각시키고, 여과하였다. 케이크 (cake)를 1000 mL의 물로 슬러리화하고, 진공하에 농축 및 건조시켜 97.13% HPLC 순도의 407 g의 고체를 수득하였다.

[0168] 3: 4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘

[0169] 기계 교반기가 있는 3구 플라스크에 4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 (407 g, 0.90 mol)를 첨가하고, 6N 수성 염화수소 (2000 mL, 12.0 mol)를 25℃에서 적가하였다. 혼합물을 기계적으로 25℃에서 0.5시간 동안 교반하였다. 1000 mL의 디클로로메탄을 25℃에서 첨가하고, 혼합물을 20~30분 동안 교반하였다. 층을 분리하고, 수성 NaOH (1500 mL, 11.6 mol)를 수용액에 pH=9~10이 될 때까지 25℃에서 적가하였다. 3200 mL의 디클로로메탄을 첨가하고, 혼합물을 25~30℃에서 40분 동안 교반하였다. NaOH의 수용액 (300 mL, 2.3 mol)을 pH >14가 될 때까지, 그리고 고체가 완전히 용해될 때까지 적가하고, 용액을 20 내지 30분 동안 교반하고, 층을 분리하였다. 수성층을 1700 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 900 mL의 물로 세척하고, 농축시켰다. 잔류물을 다음 단계를 위해 추가 정제없이 사용하였다.

[0170] 4: 1-[4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-일]-2-메틸-프로판-2-올

[0171] 4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘을 800 mL의 메탄올 중에 현탁시키고, 기계 교반기가 있는 오토클레이브에 첨가하였다. 1500 mL의 메탄올을 첨가한 다음, 디메틸옥시란 (117 g, 1.62 mol)을 첨가하였다. 혼합물을 60~70℃에서 88시간 동안 교반하고, 25~30℃로 냉각시키고, ~1000 mL로 농축시켰다. 혼합물을 60~70℃에서 가열하고, 4200 mL의 물을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 60~70℃에서 30분 동안 교반하고, 1.5~2시간 내에 0~5℃로 천천히 냉각시켰다. 이를 이 온도에서 30분 동안 교반하고, 여과하였다. 케이크를 H₂O:MeOH=3:1 (600 mL)로 슬러리화하고, 0~5℃로 예비-냉각시키고 농축시켰다 (2x). 생성물을 40~50℃에서 진공하에 건조시켜 98.3% HPLC 순도의 320 g의 회백색 고체를 수득하였다.

[0172] 5: 5-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐

[0173] 1-[4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리디닐-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-일]-2-메틸-프로판-2-올 (300 g, 0.58 mol)을 3000 mL의 디클로로메탄 중에 용해시키고, 용액을 <35℃에서 1 L 부피로 농축시켰다. 이 절차를 500 mL의 부피의 디클로로메탄으로 반복하고, 이어서 1000 mL의 부피의 디클로로메탄으로 반복하였다. <35℃에서 1 L 부피로 농축시킨 후, 용액을 1000 mL의 디클로로메탄으로 희석하였다. 또다른

플라스크에서 데옥소플루오르 (173 g, 0.74 mol)를 1250 mL의 디클로로메탄 중에 용해시키고, -30~-40℃로 냉각시켰다. 디클로로메탄 중의 1-[4-(1'-메탄술폰닐-1',2',3',6'-테트라히드로-[2,4']비피리딘-5-일옥시메틸)-피페리딘-1-일]-2-메틸-프로판-2-올의 용액을 이 용액에 첨가하되, 혼합물을 -30~-40℃로 유지시켰다. 반응물을 20~30℃로 천천히 가온하고, 이 온도에서 16시간 동안 교반하였다. 혼합물을 0~10℃로 냉각시키고, 중탄산나트륨의 포화 용액을 pH=6.0~6.5가 될 때까지 적가하였다. 혼합물을 30분 동안 교반하고 층을 분리하였다. 수성층을 1000 mL의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 1000 mL의 물로 세척하고, <50℃에서 ~1 L의 혼합물로 농축시켰다. 1750 mL의 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 <50℃에서 ~1 L의 혼합물로 농축시켰다. 500 mL의 아세토니트릴을 첨가하고, 혼합물을 80~82℃에서 30분 동안 가열하여 투명 용액을 수득하였다. 1250 mL의 물을 80~82℃에서 적가하고, 혼합물을 20~30℃로 천천히 냉각시켰다. 생성된 현탁액을 여과하였다. 케이크를 아세토니트릴 및 물의 500 mL의 1:1 혼합물로 슬러리화하고, 농축시켰다. 잔류물을 진공하에 건조시켜 210 g의 조 고체를 수득하였다. 조물질을 디클로로메탄/메탄올:98/2로 용출하는 실리카겔 상의 크로마토그래피에 의해 정제하여 165 g의 표제 화합물을 98% 순도로 수득하였다.

(DMSO-d₆, 400MHz), δ = 8.23

(dd, 1H, J=2.8 Hz), 7.49 (d, 1H, J=8.8Hz), 7.36 (dd, 1H, J=8.8, 2.8Hz), 6.56 (bs, 1H), 3.89-3.86 (m, 4H), 3.37-3.33 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.65-2.63 (m, 2H), 2.42-2.39 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.71-1.67 (m, 3H), 1.31 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) ppm.

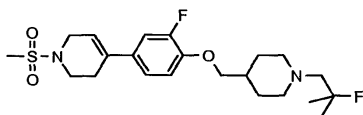
[0174]

[0175]

실시예 7

[0176]

4-{3-플루오로-4-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘



[0177]

[0178]

1: 4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

[0179]

4-브로모-2-플루오로아니솔 (2.68 g, 12.94 mmol), 제조예 3 (4.40 g, 14.23 mmol) 및 (1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센)팔라듐(II) 클로라이드 (528.40 mg, 0.647 mmol)를 개봉이 가능한 관에 넣고, 질소를 제거하였다. 디메틸포름아미드 (40 mL) 및 탄산나트륨 (23.71 mL, 38.82 mmol)의 2M 수용액을 첨가하고, 관을 밀봉하고, 90℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 잔류물을 헥산:에틸 아세테이트 (8:1)로 용출하며 20 g 실리카겔 카트리지를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 2.6 g의 표제 화합물을 백색 오일로서 수득하였다. MS (m/z) 252 (M-55).

[0180]

2: 4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 히드로클로라이드 염.

[0181]

4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-3,6-디히드로-2H-피리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 6 (단계 2)에 따라 제조하였다. MS (m/z) 208 (M+1).

[0182]

3: 4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.

[0183]

4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 히드로클로라이드 염 (462.00 mg, 1.90 mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중에 현탁시켰다. 트리에틸아민 (479.58 mg, 660.57 μL, 4.74 mmol) 및 메탄술폰닐 클로라이드 (260.59 mg, 176.07 μL, 2.27 mmol)를 첨가하고, 반응물에 마개를 덮고, 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 반응물을 디클로로메탄 및 물 사이에서 분할하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 조 물질을 디클로로메탄으로 용출하며 5 g 실리카겔 카트리지를 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 349 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 286 (M+1).

[0184]

4: 4-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-1-메탄술폰닐-피페리딘-4-올.

[0185]

4-(3-플루오로-4-메톡시-페닐)-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 (1.12 g, 3.93 mmol)을 건조 디클로로메탄 (20 mL) 중에 질소하에 용해시켰다. 용액을 -78℃로 냉각시키고, 삼브롬화붕소 (11.52 g, 7.85 mL,

7.85 mmol)를 주사기에 의해 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온하고, 1시간 동안 교반하고, 이어서 5% 수성 중탄산나트륨 및 디클로로메탄을 첨가하였다. 불용성 고체를 형성하고 여과하여 729 mg의 표제 화합물을 분홍색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR

(CDCl₃) δ (ppm): 7.21 (dd, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.18 (td, 2H), 2.88 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.80 (m, 2H).

[0186]

[0187]

[0188]

5: 2-플루오로-4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페놀.

4-(3-플루오로-4-히드록시-페닐)-1-메탄술폰닐-피페리딘-4-올 (726.00 mg, 2.51 mmol)을 1,4-디옥산 (10.36 g, 10.04 mL, 117.57 mmol) 중에 용해시켰다. p-톨루엔술폰산 (43.65 mg, 250.93 μmol)을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 가열하였다. 고체 탄산나트륨을 첨가하고, 반응물을 농축시켰다. 잔류물을 물 및 에틸 아세테이트 사이에서 분할하고, pH를 1M 염화수소로 7로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켜 714 mg의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 272 (M+1).

[0189]

6: 4-[2-플루오로-4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르.

[0190]

4-메탄술폰닐옥시메틸-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르 및 2-플루오로-4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페놀을 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 2 (단계 2)에 따라 제조하였다. MS (m/z) 414 (M-55).

[0191]

7: 4-[3-플루오로-4-(피페리딘-4-일메톡시)-페닐]-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 히드로클로라이드 염.

[0192]

4-[2-플루오로-4-(1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘-4-일)-페녹시메틸]-피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 출발 물질로서 사용하여 본질적으로 제조예 6 (단계 2)에 따라 제조하였다. MS (m/z) 369 (M+1).

[0193]

8: 4-{3-플루오로-4-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘.

[0194]

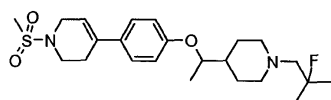
4-[3-플루오로-4-(피페리딘-4-일메톡시)-페닐]-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘 히드로클로라이드 염 및 2-플루오로-2-메틸-프로피온산으로부터 출발하여 본질적으로 실시예 2에 따라 제조하였다. MS (m/z) 443 (M+1).

[0195]

실시예 8

[0196]

4-(4-{1-[1-(2-플루오로-2-메틸-프로필)-피페리딘-4-일]-에톡시}-페닐)-1-메탄술폰닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘



[0197]

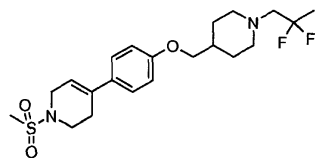
[0198]

출발 물질로서 제조예 5 (라세미체)를 사용하여 본질적으로 실시예 2에 따라 제조하여 표제 화합물을 수득하였다. 표제 화합물 (0.194 g)을 8 ml/분에서 420 x 250 mm 키랄팩 (Chiralpak) OJ 상에서 100% 메탄올 중의 0.2% 디메틸에틸아민의 용출액을 사용하여 그의 거울상이성질체로 분리하여 77 mg의 이성질체 1 (96% ee, RT = 10.7분)을 수득하였다.

[0199]

실시예 9

[0200] 4-{4-[1-(2,2-디플루오로-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘



[0201]

[0202] 1: 톨루엔-4-술포산 2,2-디플루오로-프로필 에스테르.

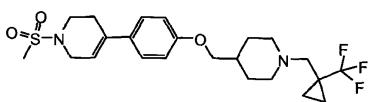
[0203] 디클로로메탄 (52.0 mL) 및 트리에틸아민 (0.50 g, 0.73 mL, 5.20 mmol) 중의 2,2-디플루오로프로판올 (0.50 g, 5.20 mmol)의 용액에 0℃에서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 (0.99 g, 5.20 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 24 시간에 걸쳐 실온으로 천천히 가온되도록 하였다. 혼합물을 농축시키고 디에틸 에테르 및 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 물질을 실리카겔 상에서 정제하여 1.0 g의 표제 화합물을 투명 결정으로서 수득하였다. MS (m/z) 250 (M+1).

[0204] 2: 4-{4-[1-(2,2-디플루오로-프로필)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1-메탄술포닐-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘

[0205] 제조예 2 (0.25 g, 0.71 mmol) 및 톨루엔-4-술포산 2,2-디플루오로-프로필 에스테르 (0.25 g, 0.91 mmol)의 혼합물에 1,3-디메틸-2-이미다졸리딘 (7 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 바이오테지 (Biotage) 마이크로파 반응기에 넣고, 175℃로 1시간 동안 가열하고, 이어서 180℃로 1시간 동안 가열하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 및 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 물과 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 조 물질을 실리카겔 상에서 정제하여 0.03 g의 표제 화합물을 백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 429 (M+1).

[0206] 실시예 10

[0207] 1-메탄술포닐-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘



[0208]

[0209] 1: 1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로판카르보닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0210] 1,1'-카르보닐디이미다졸 (77.36 g; 467.52 mmol)을 테트라히드로푸란 (600 mL) 중의 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산 (72.04 g; 467.52 mmol)의 용액에 내부 온도를 30℃ 미만으로 유지하며 첨가하였다. 피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (50 g; 311.68 mmol)를 10분 후 첨가하고, 반응물을 질소 분위기하에 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 용매를 조절된 진공하에 제거하고, 잔류물을 2M 수산화나트륨 수용액 (200 mL) 및 디클로로메탄 (300 mL) 사이에서 분할하였다. 유기층을 염수 (100 mL)로 세척하고, 마그네슘 술포이트 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켜 93.45 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z) 294 (M+1).

[0211] 2: [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올

[0212] 테트라히드로푸란 (350 mL) 중의 1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로판카르보닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (50 g; 170.48 mmol)를 테트라히드로푸란 중의 1M 리튬 알루미늄 수소화물 (170.48 mL; 170.48 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온이 되도록 하고 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 냉각시키고, 물/2M 수산화나트륨 수용액/물 (1:3:1)을 순차적으로 첨가하였다 (8.5 mL : 12 mL : 8.5 mL). 생성된 슬러리를 셀라이트 (celite)(등록상표) 패드 상에서 여과하고, 테트라히드로푸란 (200 mL)으로 세척하였다. 유기층을 조절된 진공하에 농축시켜 17 g의 휘발성 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 조 물질을 추가 정제없이 사용하였다. MS (m/z) 238 (M+1).

[0213] 3: 1-메탄술포닐-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘

[0214] 디이소프로필 아조디카르복실레이트 (27.43 g; 128.87 mmol)를 0℃에서 건조 테트라히드로푸란 (330 mL) 중의 트리페닐포스핀 (33.80 g; 128.87 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응물을 20분 동안 교반하였다. 건조 테트라히드로푸란 (200 mL) 중의 [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올 (24 g; 99.13

mmol), 제조예 1 (25.89 g; 99.13 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 반응물을 0℃에서 10분 동안 교반하고, 실온이 되도록 하고 밤새 반응시켰다. 용매를 증발시키고 생성된 슬러리를 디클로로메탄 (350 mL)으로 희석하고, 2M 수산화나트륨 수용액 (2 x 30 mL) 및 염수 (2 x 30 mL)로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 분홍색 고체를 헥산/아세톤: 100%; 95:5; 90:10; 80:20 및 70:30로 용출하는 실리카겔 상에서 정제하여, 16 g의 표제 화합물을 약 80% 순도로 수득하였다. 고체를 2N 수성 염화수소로 처리하였다. 백색 고체가 침전되고, 이를 여과하고 건조시켰다. 고체를 물 (150 mL) 중에 용해시키고, 수산화나트륨 펠렛으로 pH 12로 염기성화하였다. 생성된 고체를 여과하고, 건조시키고, 메틸 t-부틸 에테르 (100 mL)로 결정화하고, 여과하고 50℃에서 오븐에서 건조시켜 8 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z) 473 (M+1).

[0215] 실시예 10의 제조를 위한 대안 방법은 다음과 같다:

[0216] 1: 1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로판카르보닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르

[0217] 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실산 (400 g, 2.6 mol)을 3.2 L의 테트라히드로푸란 중에 용해시키고, 10~20℃로 냉각시켰다. 카르보닐디이미다졸 (462.4 g, 1.1 당량)을 조금씩 첨가하였다. 혼합물을 25~30℃에서 20분 동안 교반하였다. 이어서 피페리딘-4-카르복실산 메틸 에스테르 (445.6 g, 1.2 당량)를 < 30℃에서 적가하였다. 혼합물을 25~30℃에서 18~20시간 동안 교반하였다. 3.2 L의 물을 < 30℃에서 적가하고, 용액을 ~1 L의 부피로 농축시켜 대부분의 테트라히드로푸란을 제거하였다. 생성된 용액을 디클로로메탄으로 추출하였다 (2x). 합한 유기층을 3 부피의 0.5M 염산으로 세척하고, 농축시켰다. 500 mL의 메틸 tert-부틸 에테르를 첨가하고, 용액을 농축시켰다. 이 절차를 2회 수행하였다. 유기층을 농축시켜 567g의 표제 화합물을 95% 순도로 수득하였다.

[0218] 2: [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올

[0219] 리튬 알루미늄 수소화물 (208 g, 5.0 당량)을 3.9 L의 메틸 tert-부틸 에테르 중에 현탁시키고, 현탁액을 10분 동안 교반하였다. 1.3 L의 메틸 tert-부틸 에테르 중의 1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로판카르보닐)-피페리딘-4-카르복실산 에틸 에스테르 (260 g, 0.93 mol)의 용액을 < 30℃에서 적가하였다. 혼합물을 20시간 동안 환류시키고, 0~10℃로 냉각시켰다. 500 mL의 물을 0~10℃에서 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 현탁액을 여과하고 케이크를 1.8 L의 메틸 tert-부틸 에테르로 세척하였다. 여과물을 <35℃에서 진공하에 ~3 L의 부피로 농축시켰다. 용매를 테트라히드로푸란 (1.0 L × 2)으로 대체하고, 농축시켜 212 g의 표제 화합물을 96.8% 순도로 수득하였다.

[0220] 3: 1-메탄술포닐-4-{4-[1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일메톡시]-페닐}-1,2,3,6-테트라히드로-피리딘

[0221] [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올 (371 g, 1.56 mol)을 1.85 L의 디클로로메탄 및 트리에틸아민 (237.3 g, 2.34 mol) 중에 용해시키고, 혼합물을 0~10℃로 냉각시켰다. 메탄술포닐 클로라이드 (215 g, 1.2 당량)를 적가하였다. 반응물을 20~25℃로 가온하고, 1시간 동안 교반하였다. 1.85 L의 물을 적가하였다. 층을 분리하고 수성층을 1 L의 디클로로메탄으로 추출하였다. 합한 유기층을 1.85 L의 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 491 g의 오일을 수득하고, 이를 다음 단계를 위해 2개의 배치 (batch)로 사용하였다.

[0222] 제조예 1 (197.8 g, 0.781 mol)을 1.8 L의 디메틸포름아미드 중에 용해시키고, 0~10℃로 냉각시켰다. 1.6 L의 디메틸포름아미드 중에 용해된 칼륨 tert-부톡사이드 (87.6 g, 0.781 mol)의 용액을 용액에 적가하고, 혼합물을 20~30℃에서 30분 동안 교반하였다. 0.5 L의 디메틸포름아미드 중의 [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올 (246 g, 0.781 mol)의 용액을 용액에 적가하였다. 혼합물을 ~60℃에서 가열하고, 1.5시간 동안 교반하였다. 이를 30~40℃로 냉각시키고, 4.4 L의 물을 적가하였다. 혼합물을 30℃에서 1시간 동안 교반하고, 여과하였다. 이 절차를 2개의 배치의 [1-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필메틸)-피페리딘-4-일]-메탄올로 수행하고, 생성된 케이크를 정제를 위해 합하였다. 케이크를 디메틸포름아미드 및 물의 800 mL의 1:1 혼합물로 세척하였다. 고체를 4 L의 디클로로메탄으로 교반하고, 여과하였다. 여과물을 농축시키고, 디클로로메탄으로 용출하는 크로마토그래피에 의해 정제하여 180 g의 표제 화합물을 99% 순도로 수득하였다.

(CDCl₃, 400MHz),

δ = 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.88 (d, 2H, J= 8.8 Hz), 6.00-5.98 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.55-3.52 (m, 2H), 3.04-3.01 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.70-2.60 (m, 4H), 2.06-2.03 (m, 2H), 1.85-1.82 (m, 3H), 1.48-1.45 (m, 2H), 1.03-1.01 (m, 2H), 0.74-0.71 (m, 2H) ppm.

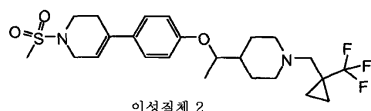
[0223]

실시예 11

[0224]

[0225]

1-(메틸술포닐)-4-(4-(1-(1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)에톡시)페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘



이성질체 2

[0226]

[0227]

1. (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올

[0228]

디에틸 에테르 (90 mL) 중의 리튬 알루미늄 수소화물 (33.91 mmol; 1.29 g)의 아주 찬가운 현탁액에 25분에 걸쳐 30 mL의 디에틸에테르 중의 메틸 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복실레이트 (16.95 mmol; 3.00 g)를 적가하였다. 반응물을 0℃에서 2시간 동안 교반하였다. 혼합물을 7.5 mL의 물, 이어서 15 mL의 5M 수산화나트륨 및 9 mL의 물을 천천히 첨가함으로써 켄칭하였다. 두꺼운 슬러리를 실온에서 3시간 동안 강하게 교반하였다. 혼합물을 분별 깔때기에 전달하고, 물로 희석하고, 디에틸에테르로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 건조시켰다. 2.37 g의 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다. 2.37 g.

[0229]

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.762-0.807 (m, 2H), 1.018-1.055 (m, 2H), 3.732 (s, 2H).

[0230]

2. (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸 메탄술포네이트

[0231]

출발 물질로서 (1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-메탄올을 사용하여 본질적으로 제조예 2 (단계 1)에 따라 제조하였다.

[0232]

¹H NMR (CDCl₃) δ (ppm): 0.921-0.975 (m, 2H), 1.182-1.223 (m, 2H), 3.057 (s, 3H), 4.296 (s, 2H).

[0233]

3. 1-(메틸술포닐)-4-(4-(1-(1-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)에톡시)페닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘

[0234]

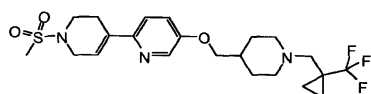
바이알 중의 제조예 5 (이성질체 2) (62 mg, 0.169 mmol), 탄산칼륨 (70 mg, 0.506 mmol) 및 아세토니트릴 (1.12 mL, 21.46 mmol)에 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸 메탄술포네이트 (147 mg, 0.675 mmol)를 첨가하였다. 바이알을 밀봉하고 110℃에서 16시간 동안 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켜 회백색 고체를 수득하였다. 고체를 실리카겔 상의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.057 g의 백색 고체를 수득하였다. MS (m/z) 487.2 (M+1).

[0235]

실시예 12

[0236]

2-(1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-5-((1-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘



[0237]

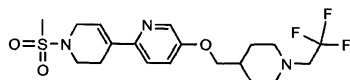
[0238]

마이크로파 바이알 중의 제조예 6 (206 mg, 0.586 mmol), 탄산칼륨 (243 mg, 1.76 mmol) 및 아세토니트릴 (2.93 mL, 56 mmol)에 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸 메탄술포네이트 (256 mg, 1.17 mmol)를 첨가하였다. 마이크로파 바이알을 밀봉하고, 바이오테지 마이크로파 중에서 140℃에서 2시간 동안 가열하고, 이어서 150℃에서 30분 동안 가열하였다. 반응물을 디클로로메탄 및 물로 희석하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 진공하에 농축시켰다. 잔류물을 디에틸에테르로 연화처리하

고, 표제 생성물을 진공 여과를 통해 수집하여 0.181 g의 표제 화합물을 수득하였다. MS (m/z) 474 (M+1).

[0239] 실시예 13

[0240] 2-(1-(메틸술포닐)-1,2,3,6-테트라히드로피리딘-4-일)-5-((1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-4-일)메톡시)피리딘



[0241]

[0242] 아세트니트릴 (1.50 mL) 중의 제조예 6 (0.05 g, 0.14 mmol)의 용액에 탄산칼륨 (0.07 g, 0.56 mmol) 및 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄술포네이트 (0.06 g, 0.28 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 85℃에서 1시간 동안 마이크로파 중에서 가열하고, 실온으로 냉각시키고 물로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고, 합한 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 상의 플래쉬 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 30 mg의 표제 화합물을 회백색 고체로서 수득하였다. MS (m/z) 433 (M+1).

[0243] 인간 GPR119 활성 검정

[0244] 유도가능한 프로모터로부터 인간 GPR119를 발현하는 안정적인 세포주를 293 T-REx(상표명) 세포 (인비트로젠 (Invitrogen)) 중에서 생성하였다. T-REx(상표명) (테트라사이클린-조절된 발현) 세포주는 테트라사이클린 억제 단백질을 안정적으로 발현하고, 따라서 독시사이클린으로 관심의 유전자 (GPR119)의 유도가능한 발현을 가능하게 한다. 인간 GPR119 수용체에 대한 효능제는 hGPR119를 발현하는 293 T-REx(상표명) 세포에서 cAMP 수준의 증가를 측정함으로써 특징지어진다. 10,000개 세포/웰을 96-웰 플레이트에 시딩 (seed)하고, 10% 소 태아 혈청, 15 µg/mL 블라스티시딘 및 200 µg/mL 히그로마이신 B로 보충된 DMEM 중에서 24시간 동안 배양하였다. 다음 날, 세포를 히그로마이신 B 및 블라스티시딘의 추가 없이 DMEM 중의 1 ng/mL 독시사이클린으로 자극시켰다. cAMP 검정을 18시간의 인큐베이션 후 독시사이클린으로 수행하였다. cAMP를 cAMP 하이레인지 (HiRange) HTRF 검정 (시스보 인터내셔널 (Cisbo International))을 사용하여 결정하였다. 세포를 PBS로 세척하고, 15분 동안 2mM 글루코스, 0.25mM IBMX 및 0.1% BSA로 보충된 PBS로 예비-인큐베이션하였다. 예비-인큐베이션 완충제 중에 희석된 시험 화합물을 첨가하고, 세포를 실온에서 1시간 동안 추가로 인큐베이션하였다. 인큐베이션을 용균 완충제 중에 희석된 HTRF 시약의 첨가에 의해 중단하였고, 이어서 1시간 동안 인큐베이션하고, 620 및 655 nm에서 형광을 측정하였다. 효능제의 효능을 hGPR119 매개된 cAMP 증가의 50% 활성화를 제공하는 효능제 농도 (EC50)로서 결정하였다.

[0245] 모든 예시된 화합물을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 각각은 <10 nM의 EC50 값을 갖는 것으로 나타났다. 실시예 1은 4.61 nM의 EC50 값을 갖고; 실시예 6은 0.95 nM의 EC50 값을 갖고; 실시예 7은 2.13 nM의 EC50 값을 갖고; 실시예 8은 1.10 nM의 EC50 값을 갖고; 실시예 10은 0.95 nM의 EC50 값을 갖는다.

[0246] 따라서, 본 발명의 특정 화합물은 시험관내에서 GPR119의 효능제로서 활성을 갖는 것으로 나타났다.

[0247] GLUTag 세포에서의 글루카곤-유사 펩티드 1의 분비

[0248] 글루카곤-유사 펩티드 1 (GLP-1)의 분비에 대한 GPR119 효능제의 효과를 시험관내에서 GLUTag 세포에서 결정하였다. GLUTag 세포는 프리프로글루카곤 유전자를 발현하고, 조절된 방식으로 GLP-1을 분비하는 불멸화 무린 장장내분비 세포주이다 (문헌 [Brubaker PL, Schloos J, Drucker DJ. Regulation of glucagon-like peptide-1 synthesis and secretion in the GLUTag enteroendocrine cell line. Endocrinology. 1998 139:4108-14]). GLP-1 분비를 측정하기 위해, 15,000개 세포/웰을 96-웰-플레이트에 시딩하고, 10% FBS 및 1% 글루타민으로 보충된 DMEM 중에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 실험 당일에, 세포를 인큐베이션 완충제, 5mM 글루코스로 보충된 EBSS 및 0.1% BSA로 2회 세척하였다. 시험 화합물을 함유하는 150 µL의 인큐베이션 완충제를 각각의 웰에 첨가하고, 세포를 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 상등액을 수집하고, 96-웰-여과-플레이트를 사용하여 여과하였다. 여과물의 GLP-1 함량을 마우스/랫 토탈 (마우스/Rat Total) GLP-1 검정 (메소 스케일 디스커버리 (Meso Scale Discovery))으로 결정하였다. GLP-1 분비를 자극하기 위한 GPR119 효능제의 효능을 GLP-1의 50% 증가를 제공하는 효능제 농도로서 결정하였다 (EC50).

[0249] 실시예 6 및 9를 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 각각 62.7 및 36.8 nM의 EC50 값을 갖는 것으로 나타났다.

- [0250] 따라서, 본 발명의 특정 화합물은 시험관내에서 GPR119의 효능제로서 기능적 활성을 갖는 것으로 나타났다.
- [0251] 생체이용율
- [0252] 경구 생체이용율에의 접근 방법은 당업계에 인정되었다. 상기 참조 중 하나는 문헌 [Medicinal Research Reviews Vol 21 No. 5 382-396 (2001)]이다. 본 발명의 화합물의 경구 생체이용율은 본질적으로 다음과 같이 추정될 수 있다.
- [0253] 3개의 250-400 그램 수컷 스프라구-달리 (Sprague-Dawley) 래트 또는 대략 10 kg 비글 (Beagle) 개 (암컷 또는 수컷)의 코호트 (Cohort)를 사용하였다. 동물을 연구의 정맥내 (IV) 부분에 대해 금식시키지 않아도 되었다. 개에 캐놀러가 삽입된 두정맥을 통해 화합물을 IV 투여하고, 목정맥을 통해 혈액을 수집하였다. 동물에 먼저 1 mg/kg으로 IV 투여하고, 혈액 샘플 (0.1 내지 0.2 mL)을 이어서 0.0830, 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 8, 12 및 24시간에서 항응고제로서 EDTA를 사용하여 수집하였다. 최소 2일 및 밤새 금식 후, 동물에 3 mg/kg으로 경구 영양에 의해 투여하였다. 혈액 샘플 (0.1 내지 0.2 mL)을 이어서 0.25, 0.50, 1, 2, 4, 6, 8, 12 및 24시간에서 항응고제로서 EDTA를 사용하여 수집하였다. 수집된 총 혈액 (mL)은 연구에 걸쳐 그램으로 총 체중의 1%를 초과해서는 안되었다.
- [0254] 화합물 혈장 농도를 LC/MS/MS 검정에 의해 측정하였다. 테이터를 이어서 표준 비-구획 약동학 분석을 사용하여 분석하였다. 경구 생체이용율은 다음과 같이 계산하였다:
- [0255] $(AUC_{0-\infty, \text{경구}} / AUC_{0-\infty, \text{IV}}) \times (\text{투여량, IV} / \text{투여량, 경구}) \times 100\%$
- [0256] 실시예 6을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 비글 개에서 90%의 경구 생체이용율을 갖는 것으로 나타났다. 실시예 10을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 스프라구 달리 래트에서 53%의 경구 생체이용율을 갖는 것으로 나타났다.
- [0257] 따라서, 본 발명의 특정 화합물은 좋은 경구 생체이용율을 갖는 것으로 나타났다.
- [0258] 마우스 위 억제 폴리펩티드 (GIP) 검정
- [0259] 수컷 C57BL/6 마우스 (8-10주 됨, n=20/투여량 수준, n=5/시점)를 밤새 (16시간) 금식시키고, 다음날 아침 무게를 재고, 이어서 비히클 (1% HEC) 또는 5 mL/kg에서의 시험 품목의 다양한 투여량으로 경구적으로 투여하였다. 동물을 1분 동안의 CO₂ 질식에 의해 안락사시키고, 이어서 혈액을 다양한 시점 (화합물 투여 후 0.5, 1.5, 3 및 6시간)에서 심장 천자에 의해 10 μ L/mL DPP4 억제제 (밀리포어 (Millipore), DPP4-010) 및 1.1×10^5 KIU/mL 아프로티닌을 함유하는 EDTA 혈장 관에 수집하였다. 혈액 샘플을 5분 동안의 3000xg에서의 원심분리에 의해 혈장이 분리될 때까지 얼음에 놓아두었다. 생성된 혈장 샘플을 96-웰 플레이트에 넣고, 분석할 때까지 -20°C에서 보관하였다. 총 GIP (밀리포어 키트 EZRMGIP-55K에 의해 측정됨)의 측정을 각각의 시점에 대해 수행하였다. 각각의 치료군에 대해, GIP에 대한 AUC를 시점-특이적 평균 GIP 수준에 대해 사다리꼴 정리를 적용하여 결정하였다. 효력을 용량 반응 연구로부터 계산된 비히클 이상의 GIP AUC 수집에 걸쳐 구분적 선형 보간법을 사용하여 추정하였다. 화합물 효능은 실험 기간에 걸쳐 비히클군 GIP AUC에 비해 350 pg*hr/mL의 증가를 수득한 화합물의 투여량 및/또는 농도로서 정의되었다.
- [0260] 본질적으로 상기 기재된 바와 같은 절차를 사용하여, 실시예 3의 10 mg/kg 투여량은 비히클에 비해 GIP AUC의 762 pg*h/mL의 증가를 야기하였고; 실시예 10의 10 mg/kg 투여량은 비히클에 비해 GIP AUC의 762 pg*h/mL의 증가를 야기하였고; 실시예 6의 1.6 mg/kg 투여량은 비히클에 비해 GIP AUC의 422 pg*h/mL의 증가를 야기하였다.
- [0261] 본 발명의 특정 화합물은 생체내에서 인슐린 분비를 유도하는 GIP 분비를 자극하는 것으로 나타났으며, 상기 테이터는 당뇨병의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용에 대한 잠재력을 나타낸다.
- [0262] 마우스 경구 글루코스 내성 시험 (OGTT)
- [0263] 정상 C57BL/6 마우스를 밤새 금식시키고, 군 (n=6)으로 무작위화하고, 비히클 (1% HEC, 0.25% 트윈 (tween) 80, 0.05% 항소포제) 또는 비히클 중에 현탁된 0.9, 2, 6 및 18 mg/kg GPR119 효능제를 경구적으로 투여하였다. 화합물 투여 30분 후, 마우스를 3 g/kg에서 50% 텍스트로스 용액으로 경구적으로 투여하였다. 다양한 시점 (글루코스 후 0, 20, 40 또는 60분)에서, 마우스를 먼 장갑 또는 종이 수건 중에 구속하고, 꼬리의 1 mm 이하를 절단하였다. 혈액의 작은 방울을 아큐-체크 (Accu-Chek) (등록상표) 글루코미터 (로슈 (Roche) 모델

22-044217) 상에 글루코스 측정을 위해 놓았다. 각각의 수집된 샘플에서 글루코스를 판독하기 위해 3개의 글루코미터를 사용하였으며, 중위값은 최종 글루코스 값으로서 보고되었다. 혈장 글루코스 곡선 아래의 면적 (글루코스 AUC)을 각각의 군에 대해 계산하고, 글루코스 AUC 대 대조군에서의 백분율 감소를 혈장 글루코스를 감소시키는 화합물의 효능의 측정으로서 사용하였다.

[0264] 실시예 6을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 개선된 글루코스 내성을 보이는 것으로 나타났다. 실시예 6은 공복 혈장 글루코스에 영향을 주지 않았지만, 식후 혈장 글루코스를 의미있게 감소시켰다. 데이터는 글루코스 곡선 아래의 면적의 50% 감소를 생성하는 실시예 6의 투여량 (ED50)이 0.4 mg/kg와 동일하다는 것을 보여준다.

[0265] 따라서, 본 발명의 화합물은 생체내에서 혈장 글루코스 수준을 감소시키는 것으로 나타났으며, 당뇨병의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용에 대한 잠재력을 나타내었다.

[0266] 식단-유도된 비만 (DIO) 마우스의 만성 치료

[0267] DIO 수컷 C57/BL6 마우스를 칼로리-풍부 식단으로 유지하고, 체중에 따라 군으로 무작위화 (n=8) 및 치료하기 전에 최소 2주 동안 먹이 및 물을 자유롭게 허용하였다. 동물을 12시간 빛, 12시간 어둠 주기로 온도-조절된 (24°C) 시설에 개별적으로 보관하였다. 체중은 34-40 g의 범위였다. 마우스에 비히클 (1% HEC), 30 mg/kg GPR119 효능제, 30 mg/kg DPPIV 억제제 또는 30 mg/kg GPR119 효능제 및 30 mg/kg DPPIV 억제제의 조합물을 하루 1회 투여하였다. 치료를 3주 동안 계속하였다. 먹이 및 체중을 매일 어두운 광주기 전에 기록하였다. 누적된 체중 변화를 일일 체중에서 각각의 동물에 대한 치료 전의 체중을 뺀 차로서 계산하였고, 군에 대한 평균으로서 제시되었다. 먹이 섭취를 각각의 동물에 대해 매일 측정하고, 모든 이전의 날들로부터 그 동물에 의해 섭취된 먹이의 총 양과 합하여 누적된 먹이 섭취를 수득하였고, 군에 대해 그의 평균을 내었다. 연구의 마지막에, 밤새 금식 후 OGTT를 수행하였다.

[0268] 실시예 6을 본질적으로 상기 기재된 바와 같이 시험하였으며, 여기서 DPPIV 억제제가 시타글립틴이다. 시타글립틴은 단독으로 연구에서 체중 또는 먹이 섭취를 변경시키지 않았다. 실시예 6은 단독으로 치료 1주차 중에서만 관찰된 먹이 섭취 및 체중 모두에서 약간의 감소를 생성하였다. 시타글립틴 및 실시예 6의 조합물은 체중 및 먹이 섭취에서 심오한 감소를 나타냈고, 이는 연구에 걸쳐 유지되었다. 실시예 6은 단독으로 또는 시타글립틴과의 조합으로 이 모델에서 혈장 글루코스 수준을 의미있게 변형시키지 않았다.

[0269] 따라서, 본 발명의 화합물은 먹이 섭취 및 체중을 감소시키는 것으로 나타났으며, 비만의 치료에서 본 발명의 화합물의 사용에 대한 잠재력을 나타내었다.