(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0088808
(43) 공개일자 2007년08월29일

(21) 출원번호 10-2007-7016787
(22) 출원일자 2007년07월20일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2007년07월20일
(86) 국제출원번호 PCT/US2005/046599
국제출원일자 2005년12월22일
(87) 국제공개번호 WO 2006/069242
국제공개일자 2006년06월29일

(30) 우선권주장 60/638,668 2004년12월23일 미국(US)
60/676,521 2005년04월29일 미국(US)

(71) 출원인 아레나 파마슈티칼스, 인크.
미국 92121 캘리포니아주 산 디에고 낸시 릿지 드라이브 6166

(72) 발명자 보트만, 더글라스, 피.
미국 92126 캘리포니아주 샌 디에고 멘카 로드 8839
슈래더, 토마스, 오.
미국 92122 캘리포니아주 샌 디에고 제1720호 샤르망 드라이브7556
셈플, 그래메
미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 카미노 코도니즈 15920
스키너, 필립, 제이.
미국 92107 캘리포니아주 샌 디에고 #C 웨스트 포인트 로마불러바드 4588
정, 재-규
미국 92127 캘리포니아주 샌 디에고 카멜라스 워크 16478

(74) 대리인 김영
양영준

전체 청구항 수 : 총 67 항

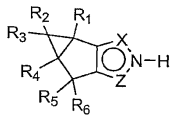
(54) 융합된 피라졸 유도체 및 대사 관련 장애의 치료방법에서의 그의 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 Ia의 특정 융합된 피라졸 유도체, 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이며, 이는 예를 들어 RUP25 수용체에 대한 효능제로서 유용한 약리학적 특성을 나타낸다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물, 및 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 제2형 당뇨병 및 증후군 X 등을 비롯한 대사 관련 장애의 치료에서의 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 또한 기타 활성

제, 예컨대 α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 인슐린 분비 증강제 및 DP 수용체 길항제 등의 부류에 속하는 것들과 함께 본 발명의 화합물의 사용을 제공한다.

<화학식 Ia>

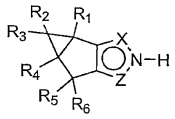


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 Ia의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

<화학식 Ia>



식 중,

X는 N이며 Z는 CR_7이거나, 또는 X는 CR_7이며 Z는 N이고;

R_1 및 R_4는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 아릴티오, 카르밤이미도일, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, C_{1-6}-디알킬아미도, C_{1-6}-디알킬티오아미도, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭-옥시, 헤테로시클릭술포닐, 헤테로시클릭-카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴카르보닐, 히드록실, 니트로, C_{4-7} 옥소-시클로알킬, 페녹시, 페닐, 술폰아미드, 술폰산 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R_2 및 R_3은 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 C_{3-6} 시클로알킬을 형성하고;

R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7은 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복시 또는 테트라졸-5-일이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 아릴티오, 카르밤이미도일, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, C_{1-6}-디알킬아미도, C_{1-6}-디알킬티오아미도, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭-옥시, 헤테로시클릭술포닐, 헤테로시클릭-카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴카르보닐, 히드록실, 니트로, C_{4-7} 옥소-시클로알킬, 페녹시, 페닐, 술폰아미드, 술폰산 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 단 R_1 및 R_4가 서로 시스인 화합물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 카르보-C_{1-6}-알콕시 또는 카르복시인 화합물.

청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 카르복시인 화합물.

청구항 6.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 테트라졸-5-일인 화합물.

청구항 7.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR_7이고, R_7이 카르보-C_{1-6}-알콕시 또는 카르복시이고, Z가 N인 화합물.

청구항 8.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR_7이고, R_7이 카르복시이고, Z가 N인 화합물.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, X가 CR_7이고, R_7이 테트라졸-5-일이고, Z가 N인 화합물.

청구항 10.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1이 H 또는 할로겐인 화합물.

청구항 11.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1이 H인 화합물.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 H 또는 할로겐인 화합물.

청구항 13.

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, R_4가 H인 화합물.

청구항 14.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1 및 R_4가 모두 H인 화합물.

청구항 15.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_5가 H 또는 할로겐인 화합물.

청구항 16.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_5가 H인 화합물.

청구항 17.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_6이 H 또는 할로겐인 화합물.

청구항 18.

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R_6이 H인 화합물.

청구항 19.

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, R_5 및 R_6이 모두 H인 화합물.

청구항 20.

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H인 화합물.

청구항 21.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 22.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{1-6} 알킬 또는 할로겐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 23.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로겐 또는 페닐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R_2 또는 R_3이 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 24.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, 할로겐 또는 페닐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 것인 화합물.

청구항 25.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, CH_3 또는 벤질인 화합물.

청구항 26.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물.

청구항 27.

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐, 페녹시메틸, 메틸술파닐메틸, 에톡시메틸, 시클로프로필, 1-부트-2-에닐 또는 알릴이거나; 또는

R_2 및 R_3은 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기를 형성하는 것인 화합물.

청구항 28.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 N이고, Z가 CR_7이며, 여기서 R_7은 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸-5-일이거나; 또는

X가 CR_7이고, 여기서 R_7은 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸릴이며, Z는 N이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_6은 각각 H이고;

R_2는 H 또는 CH_3이고;

R_3은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물, 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 29.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서.

X가 N이고, Z가 CR_7이며, R_7이 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸-5-일이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고;

R_2가 H 또는 CH_3이고;

R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 30.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

X가 N이고, Z가 CR_7이며, R_7이 카르복실이거나; 또는

X가 CR_7이고, R_7이 카르복실 또는 테트라졸-5-일이며, Z가 N이고;

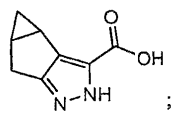
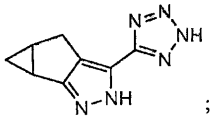
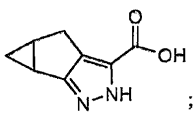
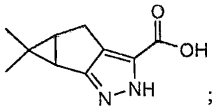
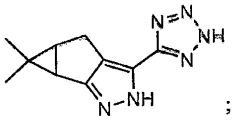
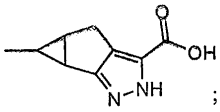
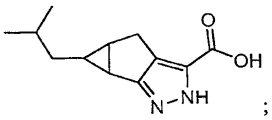
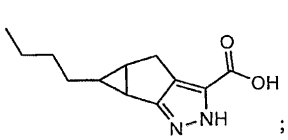
R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고;

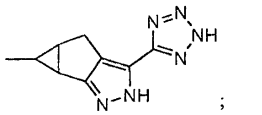
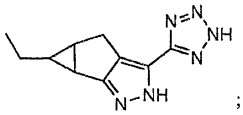
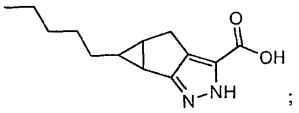
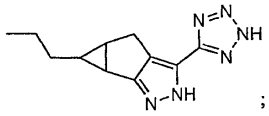
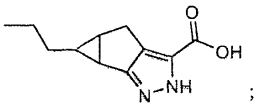
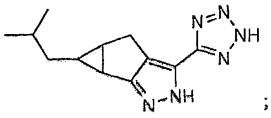
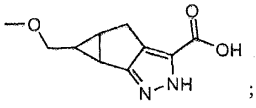
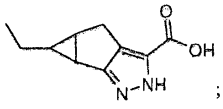
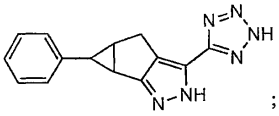
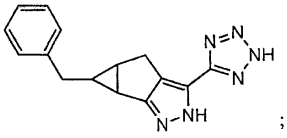
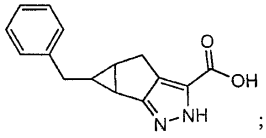
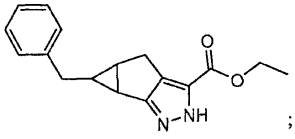
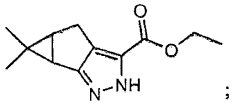
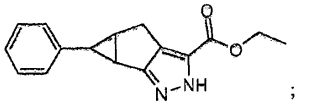
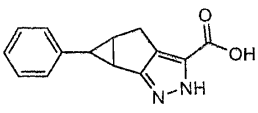
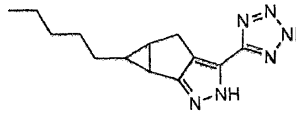
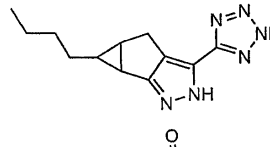
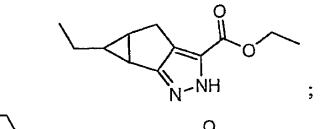
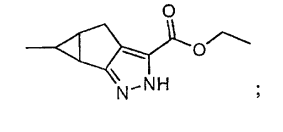
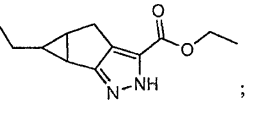
R_2가 H 또는 CH_3이고;

R_3이 H, CH_3 또는 벤질인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 31.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,


;

;

;

;

;

;

;

;

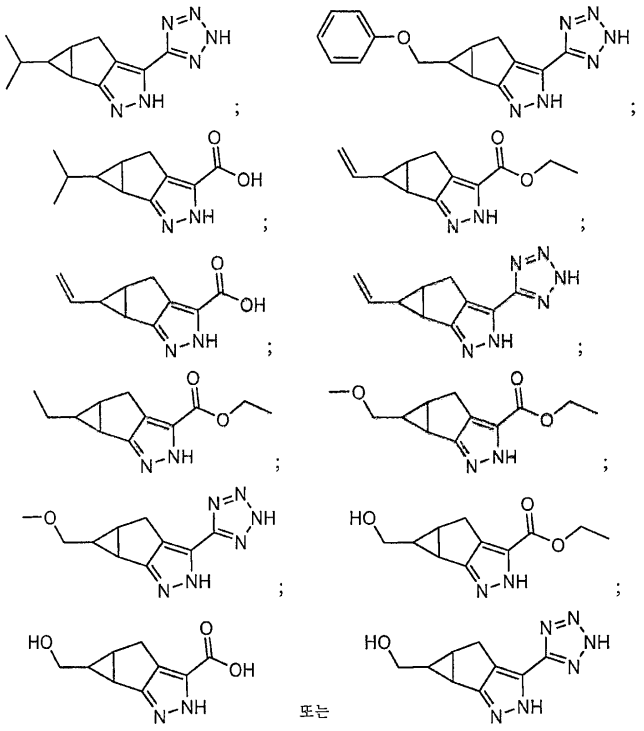

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

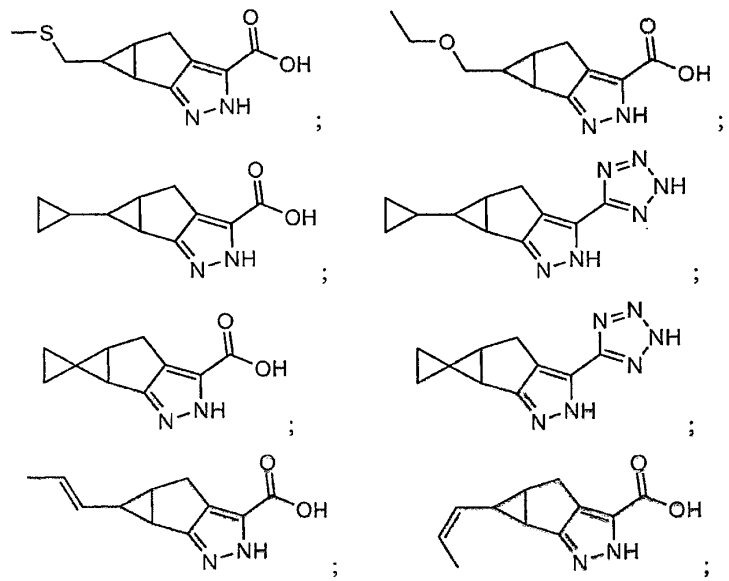


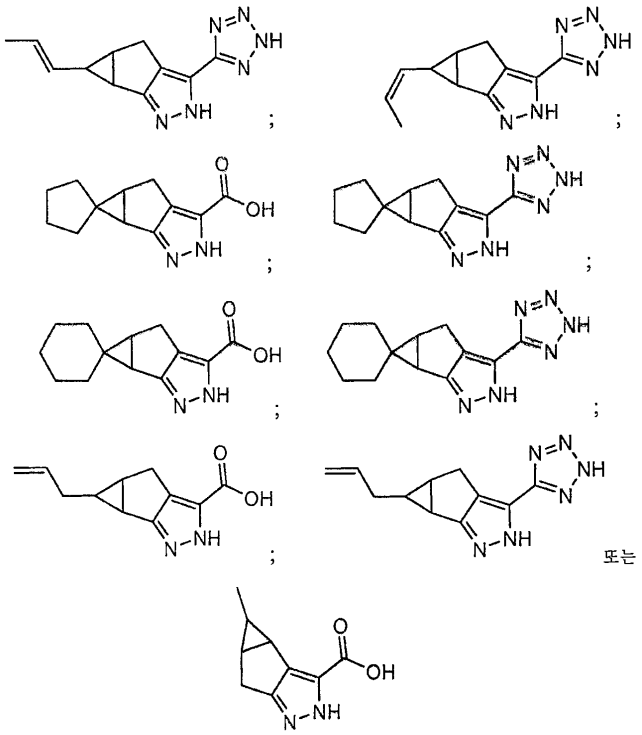
또는

의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 32.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,





의 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 33.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산;

1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산; 및

4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 34.

제33항에 있어서, 3b 및 4a 또는 1a 및 5a로 지정된 2개 탄소에 대한 입체화학이 모두 R인 화합물.

청구항 35.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌; 및

1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 36.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르;

1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르; 및

1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 37.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1-메틸술파닐메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-에톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

(E)-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

(Z)-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

1-페녹시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산;

스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산;

1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산;

4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산; 및

1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 38.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-이소부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-메톡시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌; 및

[4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1-일]-메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 39.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

1-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

1-스피로시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

(E)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

(Z)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌;

5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-일)-1H-테트라졸;

5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-일)-1H-테트라졸; 및

1-알릴-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물.

청구항 40.

제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 1a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 R이며, 5a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 S인 화합물.

청구항 41.

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 1로 지정된 탄소에 결합된 우선순위 기에 대한 입체화학이 엔도인 화합물.

청구항 42.

제31항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 1로 지정된 탄소에 결합된 우선순위 기에 대한 입체화학이 엑소인 화합물.

청구항 43.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 44.

제43항에 있어서, α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 인슐린 분비 증강제, 티아졸리딘디온 및 DP 수용체 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된 작용제를 더 포함하는 제약 조성물.

청구항 45.

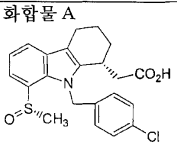
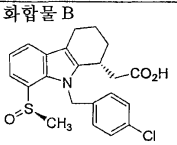
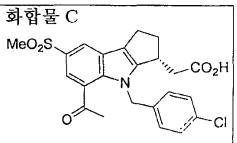
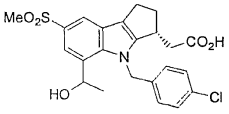
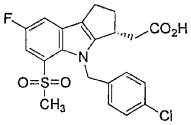
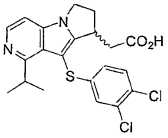
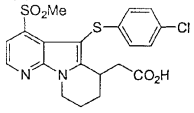
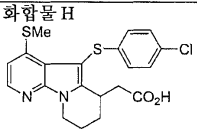
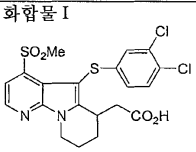
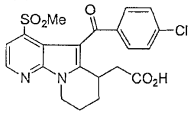
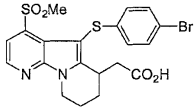
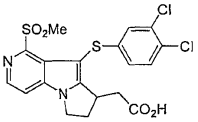
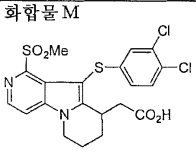
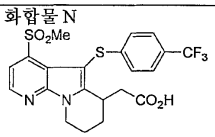
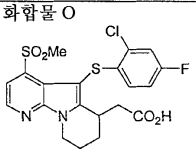
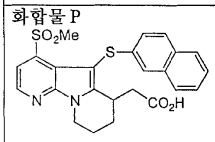
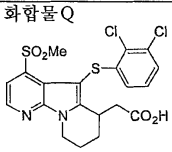
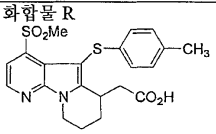
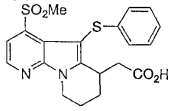
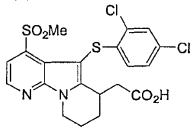
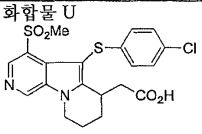
치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 또는 제43항에 따른 제약 조성물을 대사 관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료 방법.

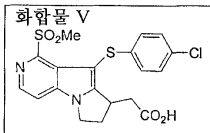
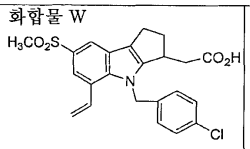
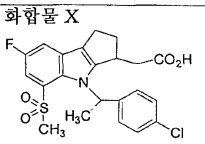
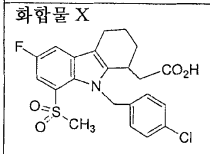
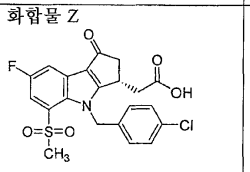
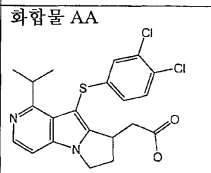
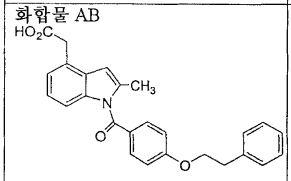
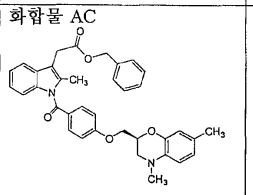
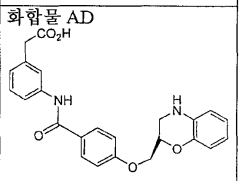
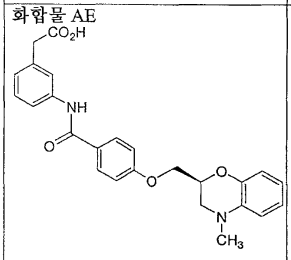
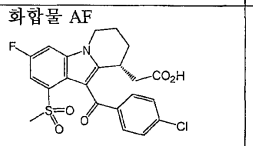
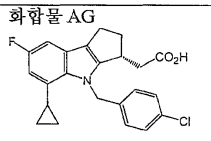
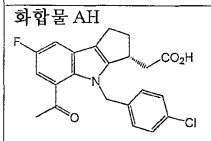
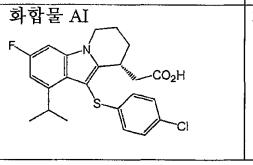
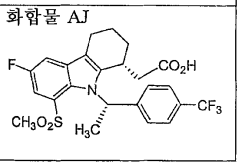
청구항 46.

치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물, 및 DP 수용체 길항제를 대사 관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, 상기 DP 수용체 길항제가

화합물 A 	화합물 B 	화합물 C 
화합물 D 	화합물 E 	화합물 F 
화합물 G 	화합물 H 	화합물 I 
화합물 J 	화합물 K 	화합물 L 
화합물 M 	화합물 N 	화합물 O 
화합물 P 	화합물 Q 	화합물 R 
화합물 S 	화합물 T 	화합물 U 

화합물 V 	화합물 W 	화합물 X 
화합물 X 	화합물 Z 	화합물 AA 
화합물 AB 	화합물 AC 	화합물 AD 
화합물 AE 	화합물 AF 	화합물 AG 
화합물 AH 	화합물 AI 	화합물 AJ 

로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물.

청구항 48.

RUP25 수용체를 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RUP25 수용체의 조절 방법.

청구항 49.

RUP25 수용체를 치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물과 접촉시키는 것을 포함하는, RUP25 수용체의 조절이 필요한 개체에서 대사 관련 장애를 치료하기 위한 RUP25 수용체의 조절 방법.

청구항 50.

제48항 또는 제49항에 있어서, 상기 화합물이 효능제인 방법.

청구항 51.

제50항에 있어서, 상기 효능제가 부분 효능제인 방법.

청구항 52.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 아테롬성 동맥 경화증의 치료에 유효한 양으로 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 아테롬성 동맥 경화증의 치료가 필요한 인간 환자에서의 아테롬성 동맥 경화증의 치료 방법.

청구항 53.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 이상지질혈증의 치료에 유용한 양으로 인간 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이상지질혈증의 치료가 필요한 인간 환자에서의 이상지질혈증의 치료 방법.

청구항 54.

치료 유효량의 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서의 HDL의 증가 방법.

청구항 55.

제45항 내지 제47항, 및 제49항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 개체가 포유동물인 방법.

청구항 56.

제55항에 있어서, 상기 포유동물이 인간인 방법.

청구항 57.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 58.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 59.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 60.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 61.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 동물 신체의 아테롬성 동맥 경화증의 치료 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 62.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 HDL 증가 방법에서 사용하기 위한 화합물.

청구항 63.

대사 관련 장애의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 64.

이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 관련 질환의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 65.

아테롬성 동맥 경화증의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 66.

개체에서 HDL을 증가시키는데 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 용도.

청구항 67.

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 예를 들어 니코틴산 수용체인 RUP25에 대한 효능제로서, 유용한 약리학적 특성을 나타내는 특정 융합된 피라졸 유도체 및 그의 제약상 허용되는 염에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 1종 이상의 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물, 및 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 제2형 당뇨병 및 증후군 X 등을 비롯한 대사 관련 장애의 치료에서 본 발명의 화합물 및 조성물의 사용 방법을 제공한다. 추가적으로, 본 발명은 또한 기타 활성제, 예컨대 α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제, 인슐린 분비 증강제, 티아졸리딘디온 및 DP 수용체 길항제 등의 유형에 속하는 것들과 함께 본 발명의 화합물의 용도를 제공한다.

배경기술

지방 분해 억제제로서의 본 발명의 화합물

아테롬성 동맥 경화증 및 뇌졸중은 미국에서 남성 및 여성 모두의 사망 원인 순위의 1위 및 3위이다. 제2형 당뇨병은 심각하고, 일반적이며 증가하는 공중 보건 문제이다. 저밀도 지질단백질 (LDL) 콜레스테롤의 증가된 수준 또는 고밀도 지질단백질 (HDL) 콜레스테롤의 감소된 수준은 독립적으로 아테롬성 동맥 경화증 및 관련된 심혈관 병리학에 대한 위험 인자이다. 추가적으로, 높은 수준의 혈장 유리 지방산은 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병과 관련되어 있다. LDL-콜레스테롤을 감소시키고, HDL-콜레스테롤을 증가시키고, 혈장 유리 지방산을 감소시키기 위한 한 전략은 지방 조직에서 지방 분해를 억제하는 것이다. 이러한 방법은 지방 분해에서의 속도 제한 효소인 호르몬 민감성 리파제의 조절을 포함한다. 지방 분해제는 cAMP의 세포적 수준을 증가시키며, 이는 지방 세포 내에서의 호르몬 민감성 리파제의 활성화를 유발한다. 반면, 세포내 cAMP 수준을 보다 낮추는 작용제는 지방 분해 억제제일 것이다.

cAMP의 세포내 수준에서의 증가가 지방 세포로부터의 아디포넥틴의 분비를 하향 조절한다는 것 또한 주목할만한 가치가 있다 (문헌 [Delporte, ML et al. Biochem J (2002) July] 침조). 혈장 아디포넥틴의 감소된 수준은 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병을 비롯한 대사 관련 장애와 관련되어 있다 (문헌 [Matsuda, M et al. J Biol Chem (2002) July] 및 상기 문헌에서 검토된 문헌 참조).

니코틴산 (니아신, 피리딘-3-카르복실산)은 건강, 성장 및 생식을 위해 인간 체내에 의해 요구되는 수용성 비타민이며, 비타민 B 복합체의 일부이다. 또한, 니코틴산은 이상지질혈증의 치료를 위해 가장 오래전부터 사용된 약물 중 하나이다. 실질적으로 상기 열거된 모든 지질 파라미터에 유리하게 영향을 미치는 점에 있어서 가치있는 약물이다 (문헌 [Goodman and Gilman's Pharmacological Basis of Therapeutics, editors Harmon JG and Limbird LE, Chapter 36, Mahley RW and Bersot TP (2001) pages 971-1002] 참조). 아테롬성 동맥 경화성 심혈관 질환의 치료 또는 예방에서의 니코틴산의 이점은 6개 주요 임상 시험에서 상세히 기록되어 있다 (문헌 [Guyton JR (1998) Am J Cardiol 82:18U-23U] 침조). 니코틴산 및 관련 유도체, 예컨대 아시피목스가 최근에 논의되고 있다 (문헌 [Lorenzen, A et al (2001) Molecular Pharmacology 59:349-357] 참조). 니코틴산의 추가의 유사체 또는 유도체의 구조 및 합성은 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Merck Index, An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals, Tenth Edition (1983)]을 통해 논의된다.

니코틴산은 아데닐릴 시클라제의 억제, 세포내 cAMP 수준의 감소 및 호르몬 민감성 리파제 활성의 동시 감소를 통해서와 같이 지방 조직으로부터 유리 지방산의 생성 및 배출을 억제한다. 혈장 유리 지방산 수준의 감소를 유발하는 호르몬 민감성 리파제 활성을 하향 조절하는 효능제는 치료 가치를 갖기 쉬울 것이다. 혈장 유리 지방산 감소의 결과는 2배이다. 먼저, 궁극적으로는 독립적 위험 인자인 LDL-콜레스테롤을 낮추고 HDL-콜레스테롤 수준을 증가시키며, 이에 의해 아테롬 형성에 이은 심혈관 발병으로 인한 사망의 위험을 감소시킬 것이다. 두번째로, 인슐린 저항증 또는 제2형 당뇨병을 갖는 개체에서 인슐린 민감성의 증가를 제공할 것이다. 불행히도, 치료제로서의 니코틴산의 사용은 여러 관련된 부작용에 의해 부분적으로 제한된다. 이러한 부작용에는 홍조, 유리 지방산 반동 및 간 독성이 포함된다.

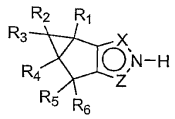
보다 적은 부작용을 갖는 신규 니코틴산 수용체 효능제의 합리적인 개발은 가치있을 것이지만, 지금까지 니코틴산 수용체를 분자적으로 확인할 수 없었기 때문에 지체되고 있다. 게다가, 동일한 유형의 다른 수용체는 지방 세포의 표면에 존재하며, 홍조와 같은 부작용의 유도 없이 세포내 cAMP의 수준의 감소를 통해 호르몬 민감성 리파제 활성을 유사하게 감소시켜, 이에 의해 가망있는 신규 치료 표적을 나타낼 수 있다. 최근의 연구는 니코틴산이 특정 GPCR을 통해 작용할 수 있음을 시사한다 (문헌 [Lorenzen A, et al. (2001) Biochemical Pharmacology 59:349-357] 및 상기 문헌에서 검토된 문헌 참조). 최근 연구는 대식세포, 비장 및 아마 지방 세포에서의 니코틴산의 효과가 상기 특정 GPCR을 통해 매개된다는 것을 시사한다 (문헌 [Lorenzen A, et al. (2002) Biochemical Pharmacology 64:645-648] 및 상기 문헌에서 검토된 문헌 참조).

발명의 개요

본 발명은 RUP25 수용체에 결합하여 활성화시키는 화합물 및 그의 용도에 관한 것이다. 본원에서 사용되는 것과 같은 용어 RUP25 수용체는 뉴클레오티드에 대하여 진뱅크 등록번호 (GeneBank Accession) 제NM_177551호, 폴리펩티드에 대하여 진뱅크 등록번호 제NP_808219호로 알려진 인간 서열, 및 천연 대립 유전자 변형체, 포유동물 동등 유전자 및 그의 재조합 돌연변이체를 포함한다.

본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 표시되는 것과 같은 특정 융합된 피라졸 유도체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

화학식 Ia



식 중,

X는 N이며 Z는 CR_7이거나, 또는 X는 CR_7이며 Z는 N이고;

R_1 및 R_4는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 아릴티오, 카르밤이미도일, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, C_{1-6}-디알킬아미도, C_{1-6}-디알킬티오아미도, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭-옥시, 헤테로시클릭술포닐, 헤테로시클릭-카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴카르보닐, 히드록실, 니트로, C_{4-7} 옥소-시클로알킬, 페녹시, 페닐, 술폰아미드, 술폰산 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되거나; 또는

R_2 및 R_3은 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 C_{3-6} 시클로알킬을 형성하고;

R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시

아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7은 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복시 또는 테트라졸-5-일이다.

몇몇 실시양태에서, R_1 및 R_4는 서로 시스이다.

본 발명의 또 다른 측면은 본 발명의 화합물을 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 인슐린 분비 증강제, 티아졸리딘디온 및 DP 수용체 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 더 포함하는, 본원에 기재된 것과 같은 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 대사 관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 VLDL 또는 LDL 수준의 감소 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 VLDL 또는 LDL 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈청 트리글리세리드 수준의 감소 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 혈청 트리글리세리드 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 또는 그의 제약 조성물을 혈청 Lp(a) 수준의 감소 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 혈청 Lp(a) 수준을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물 및 DP 수용체 길항제를 대사 관련 장애의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 RUP25 수용체와 본 발명의 화합물의 접촉을 포함하는, RUP25 수용체의 조절 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 RUP25 수용체와 치료 유효량의 본 발명의 화합물의 접촉을 포함하는, RUP25 수용체의 조절이 필요한 개체에서 대사 관련 장애의 치료를 위한 RUP25 수용체의 조절 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 효능제인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 부분 효능제인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 아테롬성 동맥 경화증의 치료에 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 아테롬성 동맥 경화증의 치료가 필요한 인간 환자에서 아테롬성 동맥 경화증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 이상지질혈증의 치료에 유효한 양으로 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 이상지질혈증의 치료가 필요한 인간 환자에서 이상지질혈증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HDL을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 본 발명의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 대사 관련 장애의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군 중 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 아테롬성 동맥 경화증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 관상동맥 심질환이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 인슐린 저항증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 제2형 당뇨병이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 개체가 포유동물인 방법에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 포유동물이 인간인 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 하나 이상의 본 발명의 화합물과 제약상 허용되는 담체 또는 부형제의 혼합을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

본 출원은 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는, 2004년 12월 23일부로 출원된 미국 일련 번호 제60/638,668호 및 2005년 4월 29일부로 출원된 미국 일련 번호 제60/676,521호와 관련된다.

본원에 개시된 본 발명의 상기 및 기타 측면은 특허 공보 절차에서와 같이 보다 상세하게 설명할 것이다.

발명의 상세한 설명

과학 문헌은 일관성 및 명확성을 위해 여러 용어를 채택하였으며, 본 특허 문헌을 통해 하기 정의를 사용할 것이다.

효능제는 수용체, 예컨대 RUP25 수용체와 상호작용하며 활성화시키고, 예를 들어 잔기가 수용체에 결합시 세포내 반응을 활성화시키거나, 또는 막에 대한 GTP 결합을 강화시키는 경우 상기 수용체의 생리학적 또는 약리학적 반응 특성을 개시하는 잔기를 의미할 것이다.

아테롬성 동맥 경화증은 평활근세포 및 지질의 내막 내에서 진행성 축적을 유발하는 대형 및 중형 동맥의 장애를 본원에서 포함하는 것으로 한다.

화학적 기, 잔기 또는 라디칼:

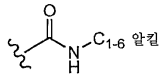
용어 "C_{1-6} **아실**"은 카르보닐에 결합된 C_{1-6} 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬의 정의는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 몇몇 예에는 아세틸, 프로피오닐, n-부타노일, 이소-부타노일, sec-부타노일, t-부타노일 (즉, 피발로일) 및 펜타노일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "C_{1-6} **아실옥시**"는 산소 원자에 결합된 아실 라디칼을 의미하며, 여기서 아실 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 몇몇 예에는 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 이소-부타노일옥시, sec-부타노일옥시 및 t-부타노일옥시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

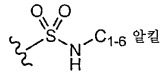
용어 "C_{2-6} **알케닐**"은 하나 이상의 탄소-탄소 2중 결합이 존재하는 2 내지 6개 탄소를 함유하는 라디칼을 의미하고, 몇몇 실시양태는 2 내지 4개 탄소이고, 몇몇 실시양태는 2개 탄소를 갖는다. E 및 Z 이성질체 모두 용어 "알케닐"에 포함된다. 추가적으로, 용어 "**알케닐**"에는 디-엔이 포함된다. 따라서, 하나 이상의 2중 결합이 존재하는 경우, 결합은 모두 E 또는 Z, 또는 E 및 Z의 혼합일 수 있다. 알케닐의 예에는 비닐, 프로페닐, 알릴, 이소프로페닐, 2-메틸-프로페닐1-메틸-프로페닐, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐, 부트-3-에닐 및 부타-1,3-디에닐 등이 포함된다.

용어 "**C_{1-6} 알콕시**"는 산소 원자에 직접 결합된 본원에서 정의된 것과 같은 알킬 라디칼을 의미한다. 예에는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시, 이소-부톡시 및 sec-부톡시 등이 포함된다.

용어 "**C_{1-6} 알킬**"은 명시된 것과 같은 탄소 개수를 함유하는 직쇄 또는 분지쇄 탄소 라디칼을 의미하며, 예를 들어 몇몇 실시양태에서, 알킬은 "C_{1-4} 알킬"이며, 기는 1 내지 4개 탄소를 함유한다. 몇몇 실시양태에서, 알킬은 1 내지 13개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태는 1 내지 2개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태는 1개 탄소를 함유한다. 알킬의 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, t-부틸 및 sec-부틸이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

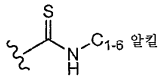
용어 "**C_{1-6} 알킬카르복스아미드**"는 아미드기의 질소에 결합된 하나의 C_{1-6} 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 알려진 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 알킬카르복스아미드는  로 표시할 수 있다. 예에는 N-메틸카르복스아미드, N-에틸카르복스아미드, N-n-프로필카르복스아미드, N-이소-프로필카르복스아미드, N-n-부틸카르복스아미드, N-sec-부틸카르복스아미드, N-이소-부틸카르복스아미드 및 N-t-부틸카르복스아미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 알킬술피닐**"은 화학식 -S(0)-의 술폭시드 라디칼에 결합된 C_{1-6} 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술피닐, 에틸술피닐, n-프로필술피닐, 이소-프로필술피닐, n-부틸술피닐, sec-부틸술피닐, 이소-부틸술피닐 및 t-부틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 알킬술폰아미드**"는  기를 의미하며, 여기서 C_{1-6} 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

용어 "**C_{1-6} 알킬술포닐**"은 화학식 -S(O)$_2$-의 술폰 라디칼에 결합된 C_{1-6} 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술포닐, 에틸술포닐, n-프로필술포닐, 이소-프로필술포닐, n-부틸술포닐, sec-부틸술포닐, 이소-부틸술포닐 및 t-부틸술포닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 알킬티오**"는 화학식 -S-의 술파이드기에 결합된 C_{1-6} 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 예에는 메틸술파닐 (즉, CH_3S-), 에틸술파닐, n-프로필술파닐, 이소-프로필술파닐, n-부틸술파닐, sec-부틸술파닐, 이소-부틸술파닐 및 t-부틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

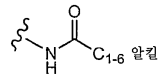
용어 "**C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드**"는 티오아미드기의 질소에 결합된 하나의 C_{1-6} 알킬기를 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 알려진 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드는  로 표시할 수 있다. 예에는 N-메틸티오카르복스아미드, N-에틸티오카르복스아미드, N-n-프로필티오카르복스아미드, N-이소-프로필티오카르복스아미드, N-n-부틸티오카르복스아미드, N-sec-부틸티오카르복스아미드, N-이소-부틸티오카르복스아미드 및 N-t-부틸티오카르복스아미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

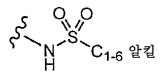
용어 "**C_{1-6} 알킬티오우레일**"은 화학식 -NC(S)N-의 기를 의미하며, 여기서 질소 중 하나 또는 모두는 동일하거나 상이한 C_{1-6} 알킬기로 치환되며, 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 알킬티오우레일의 예에는 $CH_3NHC(S)NH$-, $NH_2C(S)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NH$-, $(CH_3)_2N(S)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(S)NH$- 및 $CH_3CH_2NHC(S)NCH_3$- 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

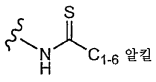
용어 "**C_{1-6} 알킬우레일**"은 화학식 -NC(O)N-의 기를 의미하며, 여기서 질소 중 하나 또는 모두는 동일하거나 상이한 C_{1-6} 알킬로 치환되며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 알킬우레일의 예에는 $CH_3NHC(O)NH$-, $NH_2C(O)NCH_3$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NH$-, $(CH_3)_2N(O)NCH_3$-, $CH_3CH_2NHC(O)NH$- 및 $CH_3CH_2NHC(O)NCH_3$-이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{2-6} 알키닐**"은 2 내지 6개 탄소 및 하나 이상의 탄소-탄소 3중 결합을 함유하는 라디칼을 의미하며, 몇몇 실시양태는 2 내지 3개 탄소이며, 몇몇 실시양태는 2개 탄소를 갖는다. 알키닐의 예에는 에티닐, 프로프-1-이닐, 3-프로프-2-이닐, 부트-1-이닐, 1-메틸-프로프-2-이닐 및 부타-1,3-디이닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 용어 "알키닐"에는 디-인이 포함된다.

용어 "**아미노**"는 $-NH_2$ 기를 의미한다.

용어 "**C_{1-6} 알킬아미도**"는 본원에서 정의된 것과 같이 NH기에 결합된 C_{1-6} 아실기를 의미한다. C_{1-6} 알킬아미도기는 화학식  로 표시할 수 있다. 알킬아미도기의 예에는 -NHCOMe 및 -NHCOEt 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**아미노-C_{1-6}-알킬술포닐**"은 본원에서 정의된 것과 같이 NH기에 결합된 알킬술포닐기를 의미한다. 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐기는 화학식  으로 표시할 수 있다. 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐기의 예에는 $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$ 및 $-NHSO_2$프로필 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 알킬티오아미도**"는 본원에서 정의된 것과 같이 NH기에 결합된 C_{1-6} 티오아실기를 의미한다. C_{1-6} 알킬티오아미도기는 화학식  로 표시할 수 있다. 알킬티오아미도기의 예에는 -NHCSMe 및 -NHCSEt 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

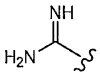
용어 "**C_{1-6} 알킬아미노**"는 아미노 라디칼에 결합된 하나의 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다. 몇몇 예에는 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노, 이소-프로필아미노, n-부틸아미노, sec-부틸아미노, 이소-부틸아미노 및 t-부틸아미노 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태는 "**C_{1-2} 알킬아미노**"이다.

용어 "**아릴**"은 6 내지 10개 고리 탄소를 함유하는 방향족 고리 라디칼을 의미한다. 예에는 페닐 및 나프틸이 포함된다.

용어 "**아릴술피닐**"은 화학식 -S(O)-의 술폭시드 라디칼에 결합된 아릴기를 의미하며, 여기서 아릴 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

용어 "**아릴술포닐**"은 화학식 $-S(O)_2$-의 술포닐 라디칼에 결합된 아릴기를 의미하며, 여기서 아릴 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

용어 "**아릴티오**"는 화학식 -S-의 티오 라디칼에 결합된 아릴기를 의미하며, 여기서 아릴 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

용어 "**카르밤이미도일**"은 화학식  의 기를 의미하며, 몇몇 실시양태에서 수소 1개 또는 모두는 또 다른 기로 치환된다. 예를 들어, 1개 수소가 히드록실기로 치환되어 N-히드록시카르밤이미도일기를 얻거나, 또는 1개 수소가 알킬기로 치환되어 N-메틸카르밤이미도일, N-에틸카르밤이미도일, N-프로필카르밤이미도일 및 N-부틸카르밤이미도일 등을 얻을 수 있다.

용어 "**카르보-C_{1-6}-알콕시**"는 카르복실산의 C_{1-6} 알킬 에스테르를 의미하며, 여기서 알킬기는 본원에서 정의된 것과 같다. 예에는 카르보메톡시, 카르보에톡시, 카르보프로폭시, 카르보이소프로폭시, 카르보부톡시, 카르보-sec-부톡시, 카르보-이소-부톡시 및 카르보-t-부톡시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

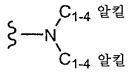
용어 "**카르복스아미드**"는 **-$CONH_2$**기를 의미한다.

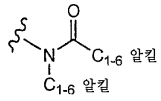
용어 "**카르복시**" 또는 "**카르복실**"은 **-CO_2H**를 의미하며, 이는 또한 카르복실산기로도 지칭된다.

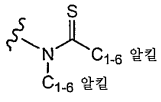
용어 "**시아노**"는 **-CN**기를 의미한다.

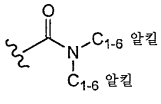
용어 "**C_{3-7} 시클로알킬**"은 3 내지 6개 탄소를 함유하는 포화된 고리 라디칼을 의미하며, 몇몇 실시양태는 3 내지 5개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태에는 3 내지 4개 탄소를 함유한다. 예에는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실이 포함된다.

용어 "**C_{3-7} 시클로알킬옥시**"는 산소 원자에 직접 결합된 본원에서 정의된 것과 같은 시클로알킬 라디칼을 의미한다. 예에는 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시 및 시클로펜톡시 등이 포함된다.

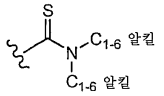
용어 "**C_{2-8} 디알킬아미노**"는 동일하거나 또는 상이한 알킬 라디칼 2개로 치환된 아미노를 의미하며, 여기서 알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{2-8} 디알킬아미노는  기로 표시할 수 있다. 몇몇 실시양태에는 C_{2-6} 디알킬아미노, 예컨대 $-N(C_{1-3}$ 알킬$)_2$이 포함된다. 디알킬아미노의 예에는 디메틸아미노, 메틸에틸아미노, 디에틸아미노, 메틸프로필아미노 및 메틸이소프로필아미노 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 디알킬아미도**"는 아미도기에 결합된, 동일하거나 상이한 2개 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 디알킬아미도는  기로 표시할 수 있으며, 여기서 C_{1-6}은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬아미도의 예에는 $-N(CH_3)COCH_3$ 및 $-N(CH_3)COCH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 디알킬티오아미도**"는 티오아미도기에 결합된, 동일하거나 상이한 2개 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 디알킬티오아미도는  기로 표시할 수 있으며, 여기서 C_{1-6}은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬티오아미도에는 $-N(CH_3)CSCH_3$ 및 $-N(CH_3)CSCH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 디알킬카르복스아미드**"는 아미드기에 결합된, 동일하거나 상이한 2개 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 디알킬카르복스아미도는  기로 표시할 수 있으며, 여기

서 C_{1-6}은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. 디알킬카르복스아미드의 예에는 N,N-디메틸카르복스아미드, N-메틸-N-에틸카르복스아미드, N,N-디에틸카르복스아미드 및 N-메틸-N-이소프로필카르복스아미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드**"는 티오아미드기에 결합된, 동일하거나 상이한 2개 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다. C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미도는 

기로 표시할 수 있다. 디알킬티오카르복스아미드의 예에는 N,N-디메틸티오카르복스아미드 및 N-메틸-N-에틸티오카르복스아미드 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 할로알콕시**"는 산소 원자에 직접 결합된, 본원에서 정의된 것과 같은 할로알킬을 의미한다. 예에는 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시 및 펜타플루오로에톡시 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 할로알킬**"은 1개 내지 완전히 치환되는 범위로 할로겐으로 치환되는 알킬기를 의미하며, 여기서 완전히 치환된 할로알킬은 화학식 C_hL_{2h+1} (여기서, L은 할로겐이고, "h"는 탄소 원자의 개수를 나타냄)로 표시할 수 있으며, 1개 이상의 할로겐이 존재하는 경우, 할로겐들은 동일하거나 상이할 수 있으며, F, Cl, Br 및 I로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 용어 "알킬" 및 "할로겐"은 본원에서 알려진 것과 동일한 정의를 갖는다고 이해된다. 몇몇 실시양태에서, 할로알킬은 "**C_{1-4} 할로알킬**"이며, 상기 기는 1 내지 4개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태는 1 내지 3개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태는 1 내지 2개 탄소를 함유하며, 몇몇 실시양태는 1개 탄소를 함유한다. 할로알킬이 할로겐 원자로 완전히 치환되는 경우, 이러한 기는 본원에서 퍼할로알킬로 지칭되며, 한 예는 불소 원자로 완전히 치환된 알킬이며, 본원에서 "퍼플루오로알킬"로 지칭된다. 몇몇 실시양태에서, 할로알킬의 예에는 디플루오로메틸, 플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로-에틸, 2,2-디플루오로-에틸, 2-플루오로-에틸, 1,2,2-트리플루오로-에틸, 1,2-디플루오로-에틸, 1,1-디플루오로-에틸, 1,1,2-트리플루오로-에틸, 3,3,3-트리플루오로-프로필, 2,2-디플루오로-프로필, 3,3-디플루오로-프로필, 3-플루오로-프로필, 2,3,3-트리플루오로-프로필, 2,3-디플루오로-프로필, 2,2,3,3,3-펜타플루오로-프로필, 2,2,3,3-테트라플루오로-프로필, 2,2,3-트리플루오로-프로필, 1,2,3,3-테트라플루오로-프로필, 1,2,3-트리플루오로-프로필, 3,3-디플루오로-프로필, 1,2,2,3-테트라플루오로-프로필, 4,4-디플루오로-부틸, 3,3-디플루오로-부틸, 4,4,4-트리플루오로-부틸 및 3,3-디플루오로-부틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 퍼플루오로알킬에는 트리플루오로메틸, 펜타플루오로에틸, 헵타플루오로프로필 및 1,2,2,2-테트라플루오로-1-트리플루오로메틸-에틸 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**C_{1-6} 할로알킬술피닐**"은 화학식 -S(O)-의 술폭시드기에 결합된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬 라디칼은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

용어 "**C_{1-6} 할로알킬술포닐**"은 화학식 $-S(O)_2-$의 술폰기에 결합된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

용어 "**C_{1-6} 할로알킬티오**"는 황 원자에 직접 결합된 할로알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 할로알킬은 본원에서 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

용어 "**할로겐**" 또는 "**할로**"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도기를 의미한다.

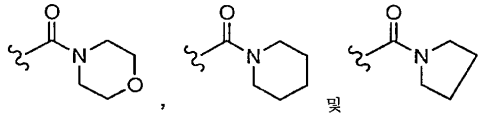
용어 "**헤테로아릴**"은 단일 고리, 2개 융합된 고리 또는 3개 융합된 고리일 수 있는 방향족 고리계를 의미하며, 여기서 고리 탄소 1개 이상은 O, S 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택된 (이에 제한되지는 않음) 헤테로원자로 치환되며, 여기서 N은 H, C_{1-4} 아실 또는 C_{1-4} 알킬로 임의로 치환될 수 있다. 헤테로아릴기의 예에는 피리딜, 벤조푸라닐, 피라지닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 트리아지닐, 퀴놀리닐, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 1H-벤즈이미다졸릴, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐 및 퀴녹살리닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로아릴 원자는 O, S, NH이며, 예에는 피롤릴 및 인돌릴 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**헤테로시클릭**"은 비-방향족 탄소 고리 (즉, 본원에서 정의된 것과 같은 시클로알킬 또는 시클로알케닐)를 의미하며, 여기서 1개, 2개 또는 3개 고리 탄소는 O, S, N으로 이루어진 군으로부터 선택된 (이에 제한되지는 않음) 헤테로원자에 의

해 치환되며, 여기서 N은 임의로 H, C_{1-4} 아실 또는 C_{1-4} 알킬로 치환되며, 고리 탄소 원자는 임의로 옥소 또는 티오옥소로 치환되어, 카르보닐 또는 티오카르보닐기를 형성할 수 있다. 헤테로시클릭기는 3, 4, 5, 6 또는 7원 함유 고리이다. 헤테로시클릭기의 예에는 아지리딘-1-일, 아지리딘-2-일, 아제티딘-1-일, 아제티딘-2-일, 아제티딘-3-일, 피페리딘-1-일, 피페리딘-4-일, 모르폴린-4-일, 피페르진-1-일, 피페르진-4-일, 피롤리딘-1-일, 피롤리딘-3-일 및 [1,3]-디옥솔란-2-일 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

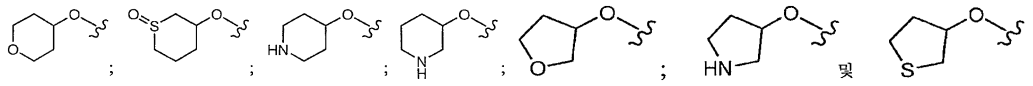
용어 "**헤테로아릴카르보닐**"은 카르보닐기 (즉, C=O)의 탄소에 직접 결합된 본원에서 정의된 것과 같은 헤테로아릴기를 의미한다. 헤테로아릴카르보닐기의 예에는 피리딜-카르보닐, 벤조푸라닐-카르보닐, 피라지닐-카르보닐, 피리다지닐-카르보닐, 피리미디닐-카르보닐, 트리아지닐-카르보닐, 퀴놀리닐-카르보닐, 벤즈옥사졸릴-카르보닐, 벤조티아졸릴-카르보닐, 1H-벤즈이미다졸릴-카르보닐, 이소퀴놀리닐-카르보닐, 퀴나졸리닐-카르보닐, 퀴녹살리닐-카르보닐, 피롤-카르보닐 및 인돌릴-카르보닐 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**헤테로시클릭-카르보닐**"은 카르보닐기 (즉, C=O)의 탄소에 직접 결합된 본원에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릭기를 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 헤테로시클릭기의 고리 질소는 카르보닐기에 결합되어, 아미드를 형성한다. 예에는



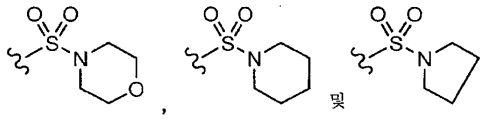
등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**헤테로시클릭-옥시**"는 산소 원자에 직접 결합된 것인, 본원에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릭기를 나타낸다. 예에는



등이 포함된다.

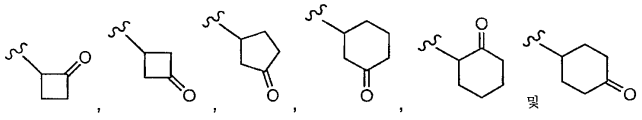
용어 "**헤테로시클릭술포닐**"은 SO_2기에 직접 결합하여 술폰아미드를 형성하는 고리 질소를 갖는, 본원에서 정의된 것과 같은 헤테로시클릭기를 의미한다. 예에는



등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 "**히드록실**"은 -OH기를 의미한다.

용어 "**C_{4-7} 옥소-시클로알킬**"은 본원에서 정의된 것과 같은 C_{4-7} 시클로알킬을 나타내며, 여기서 1개의 고리 탄소 원자는 카르보닐로 치환된다. C_{4-7} 옥소-시클로알킬의 예에는 2-옥소-시클로부틸, 3-옥소-시클로부틸, 3-옥소-시클로펜틸 및 4-옥소-시클로헥실 등이 포함되며 (이에 제한되지는 않음), 각각 화학식



으로 표시할 수 있다.

용어 "**니트로**"는 $-NO_2$기를 의미한다.

용어 "**페녹시**"는 C_6H_5O-기를 나타낸다.

용어 "**페닐**"은 C_6H_5-기를 나타낸다.

용어 "**술폰아미드**"는 $-SO_2NH_2$기를 나타낸다.

용어 "**술폰산**"은 $-SO_3H$기를 나타낸다.

용어 "**티올**"은 -SH기를 의미한다.

용어 "**C_{1-6} 티오아실**"은 티오카르보닐에 결합된 C_{1-6} 알킬 라디칼을 의미하며, 여기서 알킬의 정의는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 가지며, 몇몇 예에는 $-CSCH_3$, $-CSCH_2CH_3$ 및 $-CSCH_2CH_2CH_3$ 등이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

용어 **조성물**은 2종 이상의 화합물 또는 2종 이상의 성분을 포함하는 물질을 의미할 것이며, 예로써 및 제한 없이 제약 조성물은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물이다.

용어 **화합물 효능**은 수용체 결합 친화도에 반대되는, 수용체 기능성을 억제하거나 또는 자극하는 화합물의 능력의 척도를 의미할 것이다.

용어 **구성적으로 활성화된 수용체**는 구성적 수용체 활성화에 대한 수용체 대상을 의미할 것이다.

용어 **구성적 수용체 활성화**는 수용체와 그의 내인성 리간드 또는 그의 화학적 등가물의 결합 이외의 수단에 의한 활성 상태에서의 수용체의 안정화를 의미할 것이다.

용어 **접촉하다** 또는 **접촉**은 시험관 내 계 또는 생체 내 계 중 하나에서 언급된 잔기들이 접합하는 것을 의미할 것이다. 이에 따라, RUP25 수용체와 본 발명의 화합물의 "접촉"에는 본 발명의 화합물을 RUP25 수용체를 갖는 개체, 예를 들어 인간에게 투여하는 것, 및 또한 예를 들어 본 발명의 화합물을 RUP25 수용체를 함유하는 세포 제제 또는 보다 정제된 제제를 함유하는 샘플로 도입하는 것을 포함한다.

관상동맥 심질환은 본원에서 심장에 혈액 및 산소를 공급하는 소혈관의 축소를 포함하는 장애를 포함하는 것으로 한다. 보통, 관상동맥 심질환은 지방 물질 및 플라그의 형성으로부터 기인한다. 관상동맥이 축소하기 때문에, 심장으로의 혈류는 느려지거나 또는 멈춰질 수 있다. 관상동맥 심질환은 흉부 통증 (안정형 협심증), 호흡 곤란, 심장 마비 또는 다른 증상들을 유발할 수 있다.

감소는 측정가능한 양의 감소를 나타내는데 사용되며, 용어 "축소", "저하" 및 "적어짐"과 동의어로 사용된다.

본원에서 사용된 것과 같은 **당뇨병**은 당뇨병의 징후 (예를 들어, 다뇨증, 다음다갈증, 다식증)에 더하여 취식 또는 취음 시점과 무관하게 하루 중 임의 시간에서 정의되는, 200 mg/dl 이상의 평상 혈당치; 126 mg/dl 이하의 8시간 공복 혈당치; 및 물에 용해된 무수 글루코스 75 g의 경구 투여 2시간 이후 200 mg/dl 이상의 혈당치를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 임의의 방법으로부터 이루어진 당뇨병의 보통의 진단을 포함하는 것으로 한다.

어구 **지질 대사의 장애**는 본원에서 이상지질혈증을 포함하는 것으로 한다 (이에 제한되지는 않음).

용어 **이상지질혈증**은 본원에서 혈장 유리 지방산의 상승된 수준, 혈장 콜레스테롤의 상승된 수준, LDL-콜레스테롤의 상승된 수준, HDL-콜레스테롤의 감소된 수준 및 혈장 트리글리세리드의 상승된 수준 중 임의의 하나를 포함하는 장애를 포함하는 것으로 한다.

본원에서 사용된 것과 같은 어구 **치료가 필요한**은 개체 또는 동물이 치료가 필요하거나 또는 치료로부터 유익할 것이라는, 의료인 (예를 들어, 인간인 경우 의사, 간호사, 전문간호사 등; 비-인간 동물을 비롯한 동물인 경우 수의사)에 의해 이루어진 판단을 나타낸다. 이러한 판단은 본 발명의 화합물에 의해 치료가능한 질환, 증상 또는 장애의 결과로서 개체가 아프거나 또는 아프게 될 것이라는 지식을 포함하는, 의료인의 전문적 지식의 범위 내에 있는 여러 요소를 기준으로 이루어진다. 추가적으로, 어구 "치료가 필요한"은 또한 개체가 아프게 될 것이라고 의료인에 의해 이루어진 판단이 있는 개체의 "예방"을 나타낸다. 본 발명에서, 본 발명의 화합물은 보호 또는 예방 방법으로 사용된다. 따라서, "치료가 필요한"은 개체가 이미 아프거나 또는 아프게 될 것이며, 본 발명의 화합물을 질환, 증상 또는 장애의 완화, 억제, 개선 또는 예방에 사용할 수 있다는 의료인의 판단을 나타낸다.

본원에서 사용된 것과 같은 용어 **개체**는 포유동물, 예를 들어 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류를 비롯한 임의의 동물, 및 한 실시양태에서는 인간을 나타낸다.

용어 "반응"과 관련하여 용어 **억제** 또는 **억제하는**은 화합물의 부재와는 반대로 화합물의 존재시 반응이 감소하거나 또는 예방된다는 것을 의미할 것이다.

본원에서 사용되는 것과 같은 **인슐린 저항증**은 정맥내 글루코스 내성 시험 또는 공복 인슐린 수준의 측정을 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 임의의 여러 방법에 의해 이루어진 인슐린 저항증의 보통의 진단을 포함하는 것으로 한다. 공복 인슐린 수준의 높이와 인슐린 저항증의 정도 사이에 매우 큰 상관관계가 있음이 잘 알려져 있다. 이에 따라, 하나는 정상 글루코스 내성 (NGT) 개체가 인슐린 저항증을 갖는다는 것을 확인하려는 목적을 위해 인슐린 저항증에 대한 대리 마커로서 상승된 공복 인슐린 수준에 사용할 수 있다. 또한, 인슐린 저항증의 진단은 정상혈당 (euglycemic) 글루코스 클램프 시험을 사용하여 이룰 수 있다.

용어 "**역 효능제**"는 수용체의 내인성 형태, 또는 수용체의 구성적으로 활성화된 형태에 결합하며, 효능제 또는 부분 효능제의 부재시 관찰되는 활성도의 정상 기저 수준 미만의 수용체의 활성 형태에 의해 개시되는 기준 세포내 반응을 억제하거나, 또는 막에 대한 GTP 결합을 감소시키는 잔기를 의미할 것이다. 몇몇 실시양태에서, 기준 세포내 반응은 역 효능제의 부재시의 기준 반응과의 비교시 30% 이상, 다른 실시양태에서 50% 이상, 또 다른 실시양태에서 75% 이상 역 아고니스트의 존재시 억제된다.

용어 **리간드**는 내인선 천연 수용체에 대해 특이적인 내인성 천연 분자를 의미할 것이다.

어구 **대사 관련 장애**는 본원에서 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병을 포함하는 것으로 할 것이다 (이에 제한되지는 않음).

본원에서 사용되는 것과 같은, 용어 **조절하다** 또는 **조절**은 특정 활성, 기능 또는 분자의 양, 질, 반응 또는 효과에서의 증가 또는 감소를 나타내는 것을 의미할 것이다.

본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "**부분 효능제**"는 수용체 (예를 들어, RUP25 수용체)에 결합하는 경우 세포내 반응을 활성화시키지만, 완전 효능제에 비해 보다 적은 수준/정도로 활성화시키는 잔기이다. 부분 효능제가 완전 효능제에 비해 부분적인 반응을 생성하기 때문에 용어 부분 효능제는 상대적인 용어이다. 새로운 화합물이 시간에 걸쳐 발견되고 있기 때문에, 일단 완전 효능제로서 기재된 화합물은 이후 새로운 완전 효능제의 발견을 기준으로 부분 효능제로 변할 수 있다는 것이 이해된다.

용어 **제약 조성물**은 하나 이상의 활성 화합물, 예를 들어 그의 제약상 허용되는 염, 제약상 허용되는 용매화물 및/또는 수화물을 비롯한 본 발명의 화합물, 및 하나 이상의 제약상 허용되는 담체를 포함하는, 질환 상태 또는 증상의 예방, 치료 또는 조절을 위한 조성물을 의미할 것이다.

용어 **제약상 허용되는 담체** 또는 **부형제**는 본 발명의 화합물에 대한 희석제 또는 비히클로서 사용되는 임의의 실질적으로 불활성인 물질을 의미할 것이다.

본원에서 사용된 것과 같은 어구 **치료 유효량**은 연구원, 수의사, 의학 박사 또는 기타 임상의에 의해 추구되는, 조직, 계, 동물, 개체 또는 인간에서 생물학적 또는 의학적 반응을 유발하는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미하며, 이에는 하기 중 하나 이상이 포함된다.

(1) 질환의 예방, 예를 들어 질환, 증상 또는 장애에 걸리기 쉬울 수 있으나, 아직 질환의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내지 않는 개체에서의 질환, 증상 또는 장애의 예방,

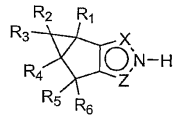
(2) 질환의 억제, 예를 들어 질환, 증상 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 증상 또는 장애의 억제 (즉, 병리 및/또는 징후의 추가적인 심화의 정지), 및

(3) 질환의 완화, 예를 들어 질환, 증상 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 나타내는 개체에서 질환, 증상 또는 장애의 완화 (즉, 병리 및/또는 징후의 역전).

본 발명의 화합물

본 발명의 한 측면은 하기 화학식 Ia로 표시되는 특정 융합된 피라졸 유도체 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

<화학식 Ia>



식 중, X, Z, R_1, R_2, R_3, R_4, R_5 및 R_6은 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

본 발명의 한 측면은 화학식 Ia로 표시되는 특정 융합된 피라졸 유도체, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이며,

식 중,

X는 N이며 Z는 CR_7이거나, 또는 X는 CR_7이며 Z는 N이고;

R_1 및 R_4는 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_2 및 R_3은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, C_{1-6}-알킬아미도, 아미노-C_{1-6}-알킬술포닐, C_{1-6}-알킬티오아미도, 아릴술피닐, 아릴술포닐, 아릴티오, 카르밤이미도일, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, C_{1-6}-디알킬아미도, C_{1-6}-디알킬티오아미도, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 헤테로시클릭-옥시, 헤테로시클릭술포닐, 헤테로시클릭-카르보닐, 헤테로아릴, 헤테로아릴카르보닐, 히드록실, 니트로, C_{4-7} 옥소-시클로알킬, 페녹시, 페닐, 술폰아미드, 술폰산 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되며; 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 니트로, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되고;

R_5 및 R_6은 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 아실, C_{1-6} 아실옥시, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬카르복스아미드, C_{1-6} 알킬티오카르복스아미드, C_{2-6} 알키닐, C_{1-6} 알킬술폰아미드, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, C_{1-6} 알킬티오우레일, C_{1-6} 알킬우레일, 아미노, 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복스아미드, 카르복시, 시아노, C_{3-7} 시클로알킬, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 디알킬카르복스아미드, C_{1-6} 디알킬티오카르복스아미드, 할로겐, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 헤테로시클릭, 히드록실, 니트로, 술폰아미드 및 티올로 이루어진 군으로부터 선택되고;

R_7은 카르보-C_{1-6}-알콕시, 카르복시 또는 테트라졸-5-일이다.

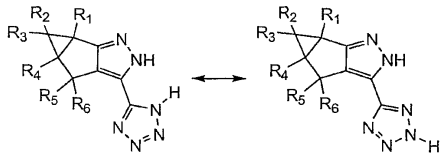
본 발명은 본원에서의 각 화합물 및 화학식을 포함하며, 여기서 R_1 및 R_4기는 서로에 대하여 시스라고 이해된다.

명확성을 위해 별도의 실시양태의 문맥에서 기재되는 본 발명의 특정 특징이 단일 실시양태에서의 조합으로도 제공될 수 있다는 것을 알 것이다. 반대로, 간결함을 위하여 단일 실시양태의 문맥에서 기재되는 본 발명의 여러 특징이 별도로 또는 임의의 적합한 하위조합으로도 제공될 수 있다.

본원에서 사용되는 것과 같은 "치환된"은 화학기의 1개 이상의 수소 원자가 비-수소 치환체 또는 기로 치환되는 것을 나타낸다. 본원에서의 화학기가 "치환되는" 경우, 전체 원자가 이하의 치환을 가질 수 있으며, 예를 들어 메틸기는 1, 2 또는 3개 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 메틸렌기는 1개 또는 2개 치환체에 의해 치환될 수 있으며, 페닐기는 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환체에 의해 치환될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개 치환체를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1, 2, 3, 4 또는 5개 치환체를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1, 2, 3 또는 4개 치환체를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1, 2 또는 3개 치환체를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1개 또는 2개 치환체를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 용어 "치환된"은 1개 치환체를 나타낸다.

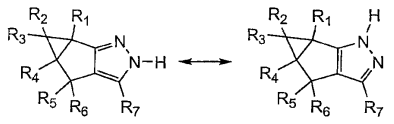
화학식 Ia의 화합물이 1개 이상의 키랄 중심을 가질 수 있으며, 이에 따라 거울상이성질체 및/또는 부분입체이성질체로서 존재할 수 있다는 것이 이해되며 알 것이다. 본 발명은 이러한 모든 거울상이성질체, 부분입체이성질체 및 라세미체를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 그의 혼합물로 확장하며 포함한다고 이해된다. 따라서, 본 발명의 한 실시양태는 화학식 Ia 및 R 거울상이성질체인 본 개시내용을 통해 사용되는 화학식의 화합물에 관한 것이다. 추가적으로, 본 발명의 한 실시양태는 S 거울상이성질체인 화학식 Ia 및 본 개시내용을 통해 사용되는 화학식의 화합물에 관한 것이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2개의 입체화학적 중심을 가지며, 둘 모두 R이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물을 2개의 입체화학적 중심을 가지며, 둘 모두 S이다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 모두 R인 3개의 입체화학적 중심을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2개는 R이고 1개는 S인 3개의 입체화학적 중심을 갖는다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 2개는 S이고 1개는 R인 3개의 입체화학적 중심을 갖는다. 달리 언급하거나 나타내지 않는다면, 화학식 Ia 및 본 개시내용을 통해 사용되는 화학식의 화합물이 모든 개개의 거울상 이성질체 및 그의 혼합물을 나타내려고 한다고 이해된다.

본 발명의 화합물은 다양한 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다. 예를 들어, 테트라졸이 2개 이상의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것이 당업자들에게 잘 알려져 있으며, 비록 본원에서 기재된 특정 화학식이 한 형태를 나타내더라도 모든 호변이성질체 형태가 본 발명에 포함된다고 이해된다. 예로서, X가 N이며 Z가 CR_7이고, 여기서 R_7이 테트라졸-5-일인 경우, 테트라졸 고리에 대한 2가지 가능한 호변이성질체는 하기와 같이 나타낸다.



유사하게, X가 CR_7이고, 여기서 R_7이 테트라졸-5-일이고, Z가 N인 경우, 호변이성질체가 테트라졸 고리에 대하여 또한 존재할 수 있다고 이해된다.

추가적으로, 피라졸 헤테로사이클이 또한 2개의 호변이성질체 형태로 존재할 수 있다는 것이 당업자들에게 잘 알려져 있으며, 비록 본원에서 기재된 화학식이 한 형태를 나타내더라도 모든 호변이성질체 형태가 본 발명에 포함된다고 이해된다. 예로서, 피라졸 고리에 대한 2가지 가능한 호변이성질체 (X가 N이고 Z가 CR_7인 경우)를 하기에 나타낸다.



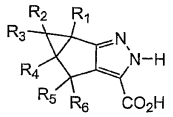
유사하게, X가 CR_7이고, Z가 N인 경우, 호변이성질체가 존재할 수 있다. 추가적으로, R_7이 테트라졸-5-일 고리인 경우, 호변이성질체가 피라졸 고리 및 또한 테트라졸 고리 모두에 대해 조합하여 존재할 수 있다. 본원에서 개시된 화합물에 대해 존재할 수 있는 모든 호변이성질체가 본 발명의 범주 내에 있다는 것이 이해된다.

또한, 호변이성질체 형태가 각각의 호변이성질체에 대하여 상응하는 명칭을 가질 수 있다는 것이 추가적으로 이해된다. 이에 따라, 본 발명은 모든 호변이성질체 및 모든 호변이성질체에 대한 다양한 명칭 표시를 포함한다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 카르보-C_{1-6}-알콕시 또는 카르복시인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 카르복시인 화합물에 관한 것이다. 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같은 화학식 Ic로 표시할 수 있다.

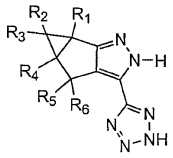
화학식 Ic



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 N이고, Z가 CR_7이고, R_7이 테트라졸-5-일인 화합물에 관한 것이다. 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같은 화학식 Ie로 표시할 수 있다.

화학식 Ie

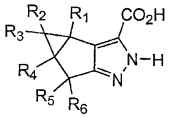


식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 CR_7이고, R_7이 카르보-C_{1-6}-알콕시 또는 카르복시이고, Z가 N인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 CR_7이고, R_7이 카르복시이고, Z가 N인 화합물에 관한 것이다. 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같이 화학식 Ig로 표시할 수 있다.

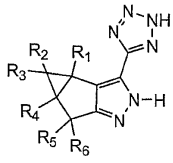
화학식 Ig



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 X가 CR_7이고, R_7이 테트라졸-5-일이고, Z가 N인 화합물에 관한 것이다. 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같이 화학식 Ii로 표시할 수 있다.

화학식 Ii



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_1이 H 또는 할로겐인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_1이 H인 화합물에 관한 것이다.

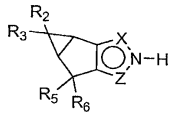
본 발명의 몇몇 실시양태는 R_4가 H 또는 할로겐인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_4가 H인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_1 및 R_4가 모두 H인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같이 화학식 Ik로 표시되는 화합물에 관한 것이다.

화학식 Ik



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_5가 H 또는 할로겐인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_5가 H인 화합물에 관한 것이다.

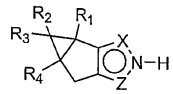
본 발명의 몇몇 실시양태는 R_6이 H 또는 할로겐인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_6이 H인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_5 및 R_6이 모두 H인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같이 화학식 Im으로 표시되는 화합물에 관한 것이다.

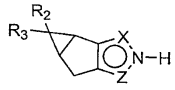
화학식 Im



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H인 화합물에 관한 것이다. 몇몇 실시양태는 하기 예시되는 것과 같이 화학식 Io로 표시할 수 있다.

화학식 Io



식 중, 각각의 가변기는 본원에서 상기 및 하기에 기재된 것과 동일한 의미를 갖는다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2 및 R_3이 각각 독립적으로 H, C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2 및 R_3이 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 C_{3-6} 시클로알킬을 형성하는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{1-6} 알킬 및 할로겐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 아실옥시, C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬아미노, C_{1-6} 알킬술피닐, C_{1-6} 알킬술포닐, C_{1-6} 알킬티오, 아미노, C_{3-7} 시클로알킬옥시, C_{2-6} 디알킬아미노, C_{1-6} 할로알콕시, C_{1-6} 할로알킬술피닐, C_{1-6} 할로알킬술포닐, C_{1-6} 할로알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, 할로겐 또는 페닐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시, C_{1-6} 알킬티오, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되거나, 또는

R_2 및 R_3이 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실을 형성하는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐, 페녹시메틸, 메틸술파닐메틸, 에톡시메틸, 시클로프로필, 1-부트-2-에닐 또는 알릴이거나, 또는

R_2 및 R_3이 이들 둘 모두가 결합된 탄소와 함께 시클로프로필, 시클로펜틸 또는 시클로헥실기를 형성하는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 C_{1-6} 알킬이고, R_3이 H, C_{2-6} 알케닐, C_{1-6} 알킬, 할로겐 또는 페닐이며, 여기서 상기 C_{1-6} 알킬은 C_{1-6} 알콕시, 히드록실, 페녹시 및 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체로 임의로 치환되는 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, CH_3 또는 벤질인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 R_2가 H 또는 CH_3이고, R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는

X가 N이며, Z가 CR_7이며, R_7이 카르복실이거나; 또는

X가 CR_7이며, R_7이 카르복실 또는 테트라졸릴이며, Z가 N이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고;

R_2가 H 또는 CH_3이고;

R_3이 H, CH_3 또는 벤질인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는

X가 N이며, Z가 CR_7이며, 여기서 R_7은 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸-5-일이거나; 또는

X가 CR_7이며, 여기서 R_7은 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸릴이며, Z가 N이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고;

R_2는 H 또는 CH_3이고;

R_3은 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는

X가 N이며, Z가 CR_7이며, R_7이 카르복실, $-CO_2Et$ 또는 테트라졸-5-일이고;

R_1, R_4, R_5 및 R_6이 각각 H이고;

R_2가 H 또는 CH_3이고;

R_3이 H, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 또는 페녹시메틸인 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산, 1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 및 1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌으로 이루어진 군으로부터 선택된 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 3b 및 4a, 또는 1a 및 5a로 지정된 2개 탄소에 대한 입체화학이 모두 R인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 3b 및 4a, 또는 1a 및 5a로 지정된 2개 탄소에 대한 입체화학이 모두 S인 화합물에 관한 것이다.

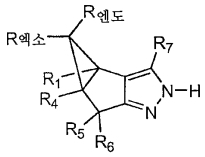
본 발명의 몇몇 실시양태는 1a 및 5a로 지정된 2개 탄소에 대한 입체화학이 모두 R인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 1a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 R이고 5a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 S인 화합물에 관한 것이다.

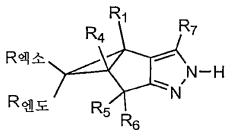
본 발명의 몇몇 실시양태는 1a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 S이고 5a로 지정된 탄소에 대한 입체화학이 R인 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 1로 지정된 탄소에 결합된 우선순위 기에 대한 입체화학이 엔도인 화합물에 관한 것이다. 용어 "우선순위 기"는 순위 결정 규칙의 적용에 의해 "챤, 인골드 및 프레로그 시스템 (The Cahn, Ingold and Prelog System)"으로 정의되는 것과 동일한 의미를 갖는다고 이해되며, CIP 시스템의 일반적인 검토에 대해서는 문헌 [R.S. Cahn, C.K. Ingold and V. Prelog, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 5, 385-415, (1966); and V. Prelog and G. Helmchen, Angew. Chem. Internat. Ed. Eng. 21, 567-583 (1982)]을 참조한다.

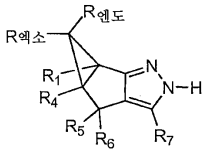
본 발명의 몇몇 실시양태는 1로 지정된 탄소에 결합된 우선순위 기에 대한 입체화학이 엑소인 화합물에 관한 것이다.

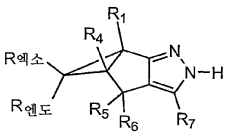


일반적으로, 엔도 및 엑소 술어는 R_2 및 R_3에 적용하며, 예를 들어 X가 CR_7 이고 Z가 N인 경우



로 표시하거나, 또는 X가 N이고 Z가 CR_7인 경우

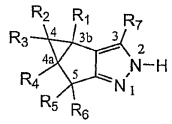




로 표시할 수 있다.

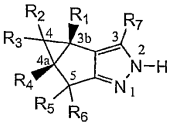
일반적으로, X가 CR_7이고 Z가 N인 경우, 3b 및 4a로 지정된 2개 탄소는 하기 화학식 IIa로 나타낸 것과 같다.

화학식 IIa

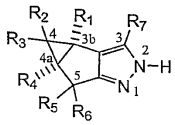


R_1 및 R_4 기가 각각에 대하여 시스인 경우 본 발명의 화합물은 입체화학을 갖는다고 이해된다. 포괄적으로, 이러한 화합물을 하기 화학식 IIc 및 화학식 IId로 표시할 수 있다.

화학식 IIc

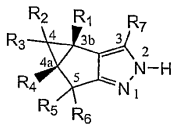


화학식 IId



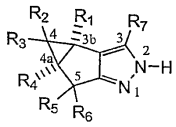
몇몇 실시양태에서, 3b 및 4a로 지정된 탄소는 하기 화학식 IIc로 표시되는 것과 같은 입체화학적 표시를 갖는다.

<화학식 IIc>



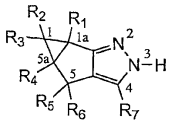
몇몇 실시양태에서, 3b 및 4a로 지정된 탄소는 하기 화학식 IId로 표시되는 것과 같은 입체화학적 의미를 갖는다.

<화학식 IId>



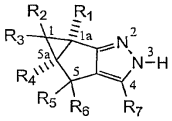
유사하게, X가 N이고, Z가 CR_7인 경우, 1a 및 5a로 지정된 2개 탄소는 하기 화학식 IIe에서 나타낸 것과 같다.

화학식 IIe

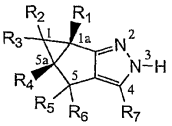


R_1 및 R_4기가 각각에 대하여 시스인 경우 본 발명의 화합물은 입체화학을 갖는다고 이해된다. 포괄적으로, 이러한 화합물을 하기 화학식 IIg 및 화학식 IIh로 표시할 수 있다.

화학식 IIg

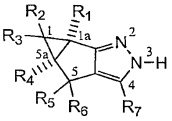


화학식 IIh



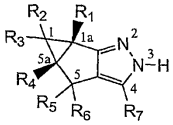
몇몇 실시양태에서, 1a 및 5a로 지정된 탄소는 하기 화학식 IIg로 표시되는 것과 같은 입체화학적 의미를 갖는다.

<화학식 IIg>



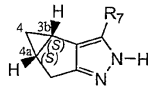
몇몇 실시양태에서, 1a 및 5a로 지정된 탄소는 하기 화학식 IIh로 표시되는 것과 같은 입체화학적 의미를 갖는다.

<화학식 IIh>

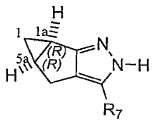


화학식 IIc 및 IId에서의 C(3b) 및 C(4a), 및 화학식 IIg 및 IIh에서의 C(1a) 및 (5a)에 대한 실제 "R" 및 "S" 표시는 존재하는 여러 기에 따라서 다양할 것이라고 이해된다. 예를 들어, 몇몇 실시양태에서 R_1 내지 R_6이 모두 수소인 경우, 입체화학은 하기 화학식 IIj 및 IIk로 나타낸 것과 같이 정의된다.

화학식 IIj

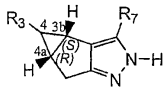


화학식 IIk

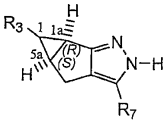


몇몇 실시양태에서, R_1, R_2, R_4, R_5 및 R_6이 모두 수소이고, R_3이 기의 탄소가 C(4) 또는 C(1)에 직접 결합되도록 하는 기인 경우, 입체화학은 하기 화학식 IIm 및 IIm으로 나타낸 것과 같이 정의된다. R_3에 대한 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐 및 페녹시메틸로부터 선택될 수 있거나, 또는 R_3은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, 이소부틸, n-부틸, n-펜틸, 비닐, 히드록시메틸, 메톡시메틸, 벤질, 페닐, 페녹시메틸, 메틸술파닐메틸, 에톡시메틸, 시클로프로필, 1-부트-2-에닐 및 알릴로부터 선택될 수 있다.

화학식 IIm



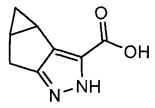
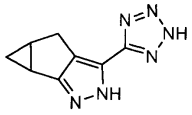
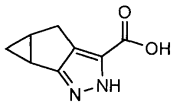
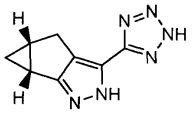
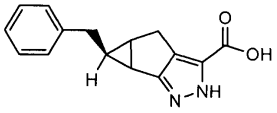
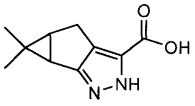
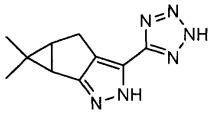
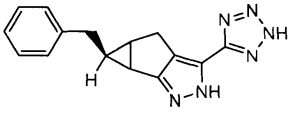
화학식 IIn



모든 다른 가능한 입체화학적 설명 및 표시가 본 발명에 포함된다고 이해된다.

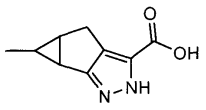
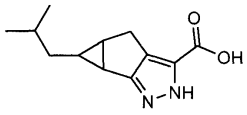
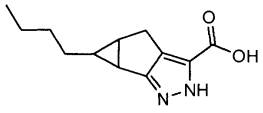
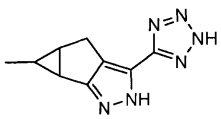
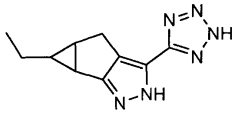
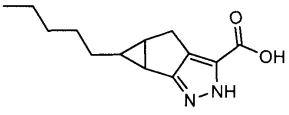
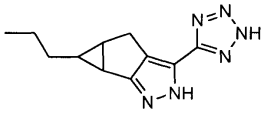
본 발명의 몇몇 실시양태는 하기 표 1에서 표시되는 것과 같은 화합물에 관한 것이다.

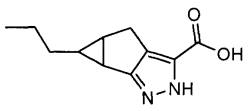
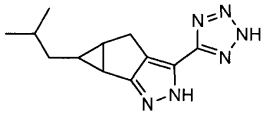
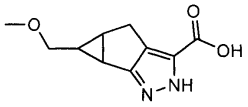
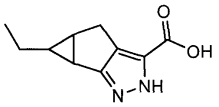
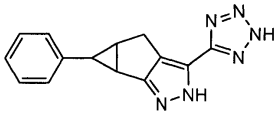
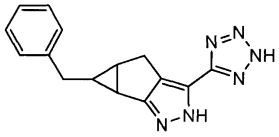
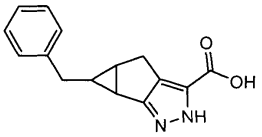
[표 1]

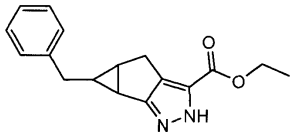
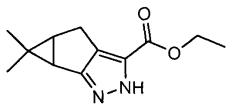
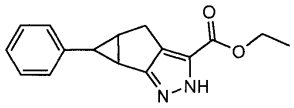
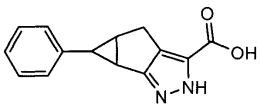
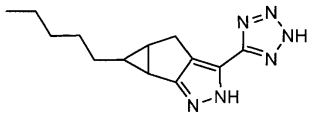
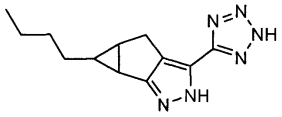
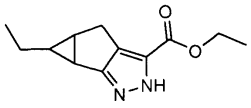
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
1		3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산
2		4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
3		1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
4		(1aR,5aR)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
5		엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
6		1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
7		1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
8		엑소-1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌

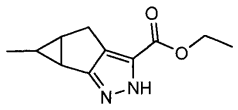
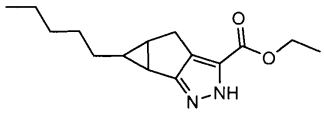
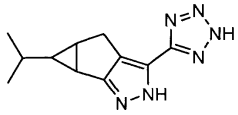
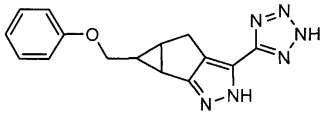
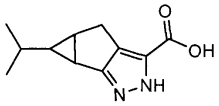
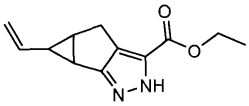
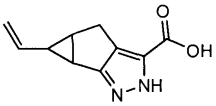
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 2에서의 화합물에 관한 것이다.

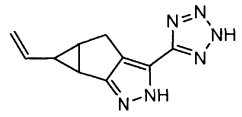
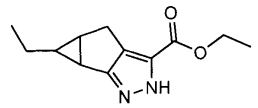
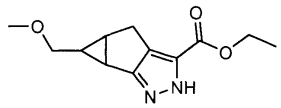
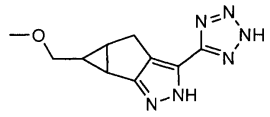
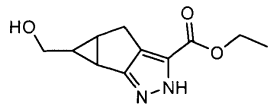
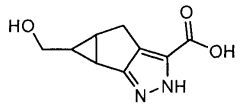
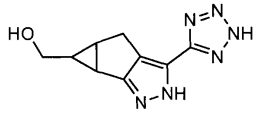
[표 2]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
9		1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
10		1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
11		1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
12		1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
13		1-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
14		1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
15		1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
16		1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
17		1-이소부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
18		1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
19		1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
20		1-페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
21		1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
22		1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산

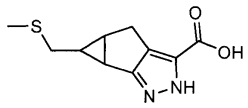
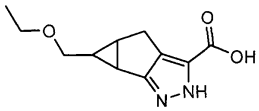
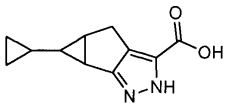
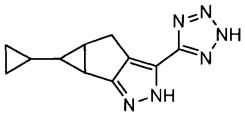
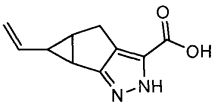
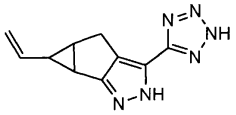
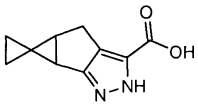
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
23		1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
24		1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
25		1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
26		1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
27		1-펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
28		1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
29		1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르

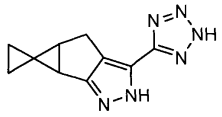
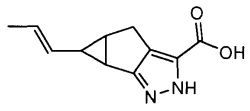
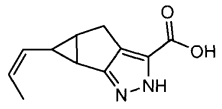
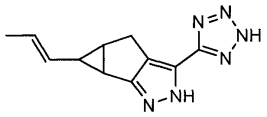
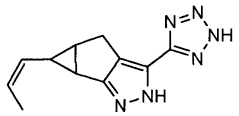
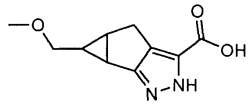
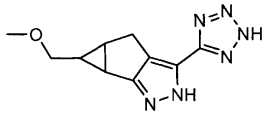
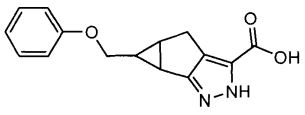
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
30		1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
31		1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
32		1-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
33		1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
34		1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
35		1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
36		1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산

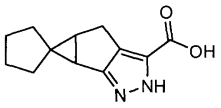
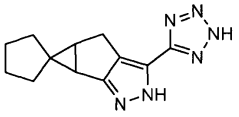
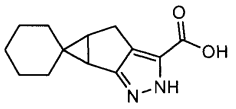
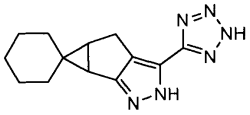
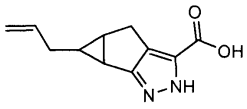
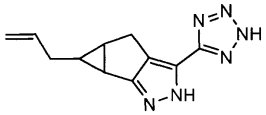
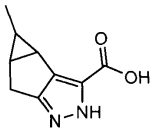
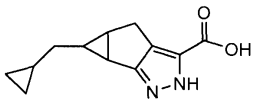
화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
37		4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
38		1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
39		1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
40		1-메톡시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
41		1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르
42		1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
43		[4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1-일]-메탄올

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 하기 표 3에서의 화합물에 관한 것이다.

[표 3]

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
44		1-메틸술파닐메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
45		1-에톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
46		1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
47		1-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
48		1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
49		4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
50		1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
51		1-스피로시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
52		(E)-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
53		(Z)-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
54		(E)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
55		(Z)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
56		1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
57		1-메톡시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
58		1-페녹시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산

화합물 번호	화학적 구조	화학적 명칭
59		스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산
60		5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-일)-1H-테트라졸
61		스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산
62		5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-일)-1H-테트라졸
63		1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산
64		1-알릴-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌
65		4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산
66		1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산

추가적으로, 본 발명의 화합물, 예를 들어 그의 부분입체이성질체 및 거울상이성질체를 포함하는 표 1, 2 및 3에서 발견되는 화합물은 그의 모든 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 특히 수화물을 포함한다.

본 발명이 각각의 키랄 탄소에 대한 특정한 입체화학 표시와 함께 각각 개별적으로 개시된 경우와 같이 본원에서 기재된 각각의 화합물 및 화학식의 각각의 부분입체이성질체, 각각의 거울상이성질체 및 그의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다.

예를 들어, 본 발명의 한 실시양태에는 (3bS, 4aS) 또는 (1aS, 5aS) 입체화학을 갖는 화합물이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태는 (3bS, 4aS)-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산, (1aS, 5aS)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 및 (1aS, 5aS)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

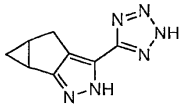
유사하게, 본 발명의 한 실시양태에는 (3bR, 4aR) 또는 (1aR, 5aR) 입체화학을 갖는 화합물이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태는 (3bR, 4aR)-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산, (1aR, 5aR)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 및 (1aR, 5aR)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

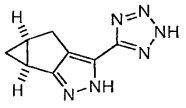
또 다른 실시예에서, 본 발명의 한 실시양태에는 엔도-(1aR, 5aS) 입체화학을 갖는 화합물이 포함된다. 본 발명의 한 실시양태는 엔도-(1aR, 5aS)-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-이소부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS) 엔도-(1aR, 5aS)-1-페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메톡시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르, 엔도-(1aR, 5aS)-1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 엔도-(1aR, 5aS)-[4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1-일]-메탄올로 이루어진 군으로부터 선택된다.

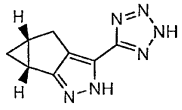
본 발명의 또 다른 실시양태는 엔도-(1aR, 5aS)-1-메틸술파닐메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-에톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-스피로시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-(E)-1-부트-2-에닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-(Z)-1-부트-2-에닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-(E)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-(Z)-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-메톡시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌, 엔도-(1aR, 5aS)-1-페녹시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-

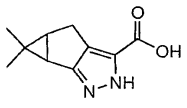
(1aR, 5aS)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-일)-1H-테트라졸, 엔도-(1aR, 5aS)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-일)-1H-테트라졸, 엔도-(1aR, 5aS)-1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산, 엔도-(1aR, 5aS)-1-알릴-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 및 엔도-(1aR, 5aS)-1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

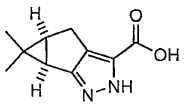
엑소-(1aR, 5aS), 엔도-(1aS, 5aR) 및 엑소-(1aS, 5aR) 입체화학을 갖는 본원에서 기재된 것과 같은 화합물은 유사한 방법으로 기재될 수 있다고 이해된다.

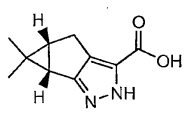
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

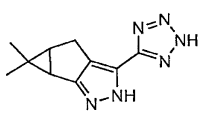
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

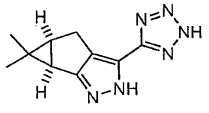
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

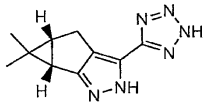
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

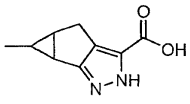
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

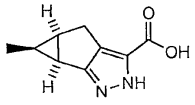
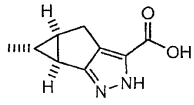
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

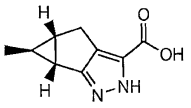
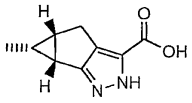
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

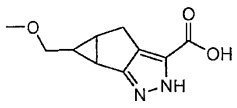
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

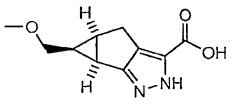
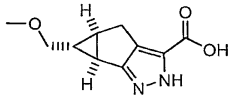
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

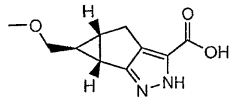
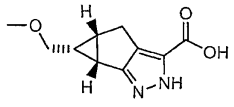
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

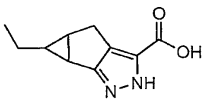
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

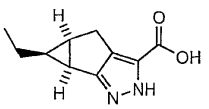
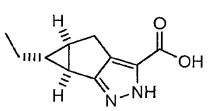
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

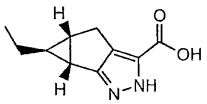
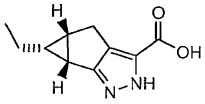
몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식  또는  , 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 또는 수화물을 갖는다.

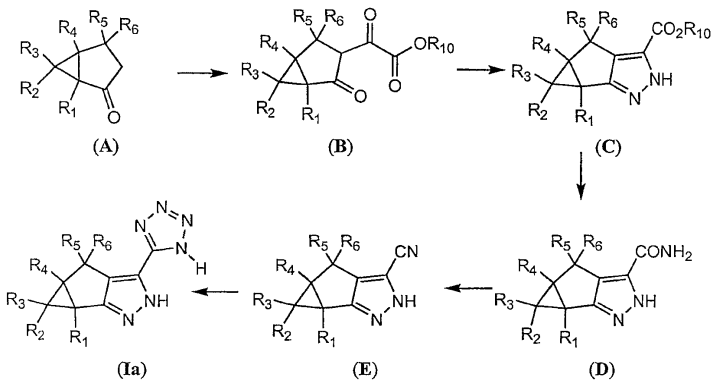
본 발명의 화학

본 발명의 화합물의 제조를 위한 합성 절차

본 발명의 몇몇 실시양태는 화학식 Ia의 신규 융합된 피라졸의 제조를 위한 합성 방법에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 시판되거나, 또는 당업자들에게 친숙한 합성 방식에 의해 용이하게 제조되는 여러 출발 물질을 이용하는 이러한 신규 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다. 하기 개략된 예시된 합성에서, 달리 언급하지 않는다면, 표지된 치환체는 본원에서 기재된 것과 동일한 정의를 갖는다.

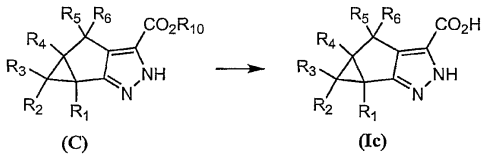
X가 N이며, Z가 C-테트라졸-5-일인 본 발명의 화합물의 제조에 사용될 수 있는 한 방법은 하기 반응식 I에서 예시되는 것과 같이 화학식 (A)의 시클릭 케톤으로부터 유래된 중간체를 이용한다.

반응식 I



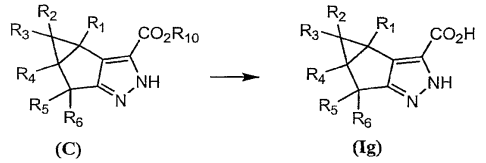
화학식 Ia의 화합물은 염기 및 극성 용매, 예컨대 C_{1-6} 알칸올, 메탄올, 에탄올, 부탄올, 펜탄올, 헥산올, 2-메톡시에탄올, 이소프로판올, THF 및 DMF 등 (이에 제한되지는 않음)의 존재 하에 화학식 (A)의 시클릭 케톤과 화학식 $(C(O)OR_{10})_2$ (식 중, R_{10}은 C_{1-6} 알킬임)의 디알킬옥살레이트 반응에 의해 제조하여, 화학식 (B)의 케토에스테르를 얻을 수 있다. 적합한 염기에는 알칼리 금속 알콕시드, 예를 들어 나트륨 메톡시드, 나트륨 에톡시드, 칼륨 에톡시드 및 칼륨 t-부톡시드 등; 알칼리 금속 아미드 (즉, 알칼리 금속-NR_{11}, 여기서 R_{11}은 C_{1-6} 알킬 또는 실릴-C_{1-6}-알킬임), 예를 들어 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라지드, 나트륨 헥사메틸디실라지드 및 칼륨 헥사메틸디실라지드, 및 유사 염기가 포함된다. 케토에스테르 (B)를 적합한 조건 하에 히드라진 (보호되거나 또는 보호되지 않은 히드라진 중 하나를 사용할 수 있음)과 반응시켜, 화학식 (C)의 피라졸 에스테르를 얻을 수 있다. 임의로, 피라졸을 예를 들어 벤질기 등으로 보호할 수 있다. 후속적으로, 에스테르를 당업자에게 알려진 방법을 사용하여, 예를 들어 실온 내지 용매의 비점의 온도에서 극성 용매 중 암모니아로 처리하여 화학식 (D)의 아미드로 변환시킨다. 아미드 (D)를 순수하게 또는 비양성자성 용매, 예컨대 아세토니트릴 및 DMF 등의 존재 하에 탈수 시약, 예컨대 옥시염화인, 오산화인, 티오닐 클로라이드 및 트리플루오로아세트산 무수물 등과 반응시켜, 니트릴 (E)를 얻는다. 니트릴 (E)를 아지드 (즉, N_3) 또는 아지드 등가물, 예컨대 나트륨 아지드, 칼륨 아지드 및 트리메틸실릴 아지드 (즉, $(CH_3)SiN_3$)와 반응시켜, 화학식 Ia (식 중, X는 N이고, Z는 C-테트라졸-5-일임)를 얻는다. 몇몇 상황에서, 적합한 용매, 예컨대 DMF 등 중 루이스산, 예를 들어 $AlCl_3$ 및 $ZnBr_2$ 등의 존재를 포함하는 것이 유리할 수 있다.

본 발명의 다른 화합물은 중간체 C로부터 수산화리튬, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 칼륨 트리메틸실라노에이트 등에 의해 화학식 Ic의 상응하는 산으로 가수분해하여 제조할 수 있다. 이 방법은 X가 N이고 Z가 C-CO_2H인 실시양태에 대하여 하기에 예시된다.



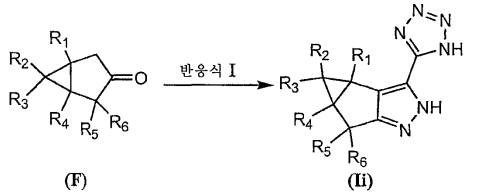
(C) (Ic)

또한, 유사한 방법을 X가 C-CO_2H이고 Z가 N인 본 발명의 실시양태에 대하여 예시할 수 있다.



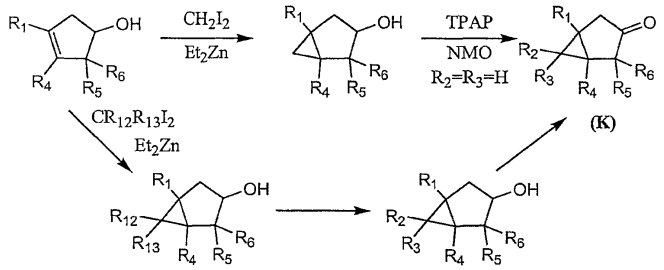
(C) (Ig)

상기 반응식 I에 기재된 것과 유사한 방법에서, Z가 N이고, X가 C-테트라졸릴 또는 C-CO_2H 또는 C-CO_2-C-$_{1-6}$-알킬인 본 발명의 화합물은 케톤 (F)를 사용하여 제조할 수 있다.



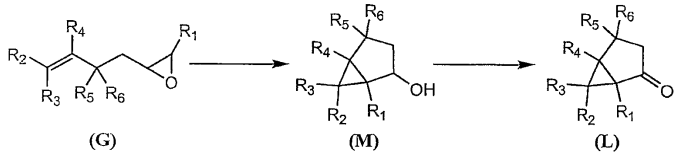
(F) (Ii)

케톤 (F)의 화합물은 적절한 카르벤 또는 카르베노이드 생성 시약, 예컨대 디요오도에탄, 디에틸아연, 디브로모메탄 및 수산화나트륨 등 (이에 제한되지는 않음)으로 처리하여 적절한 시클로펜텐올의 시클로프로판화에 의해 제조할 수 있다. 카르벤 또는 카르베노이드 생성 시약은 직접 R_2 및 R_3에 케톤 (F)을 도입하거나, 또는 기 (즉, R_{12} 및 R_{13}으로 표시됨)를 도입하고, 이를 후속적으로 당업계에 알려진 방법을 사용하여 R_2 및 R_3기로 변환시키기 위한 적절한 치환과 함께 선택될 수 있다. 시클로펜틸 알콜을 산화제, 예컨대 피리디늄 클로로크로메이트, 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 및 유사 산화제에 의해 시클릭 케톤으로 산화시킬 수 있다. 이러한 방법은 하기에 예시된다.



(K)

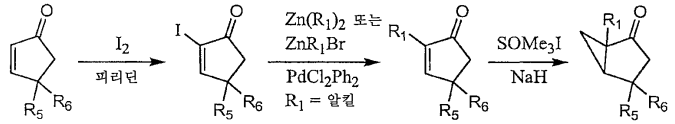
화합물은 적절하게 치환된 적합한 1,2-에폭시-5,6-알켄을 강염기, 예컨대 리튬 테트라메틸피페라진, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라잔, 나트륨 헥사메틸디실라잔, 칼륨 헥사메틸디실라잔 및 유사 염기로 처리하여 제조하여, 알콜 (M)을 얻을 수 있다 (문헌 [Hodson, et al. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664] 참조). 후속적으로, 알콜을 피리디늄 클로로크로메이트 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 등 (이에 제한되지는 않음)과 같은 산화제를 사용하여 케톤 (L)로 변환시킬 수 있다.



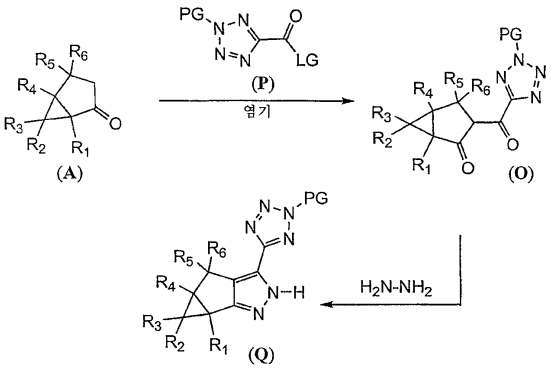
(G) (M) (L)

본 발명의 키랄 (비-라세미) 화합물은 공지된 방법을 사용하여 에폭시드 (G)의 동력학적 가수분해성 분해에 의해 제조할 수 있다 (문헌 [Schaus, S. E.; Brandes, B. D.; Larrow, J. F.; Tokunga, M.; Hansen, K. B.; Gould, A. E.; Furrow, M. E.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307] 참조).

별법으로, 기타 치환된 케톤 (L)은 트리메틸술폭소늄 요오다이드, 및 수소화나트륨 및 수소화칼륨 등과 같은 적합한 염기의 반응에 의해 생성된 음이온을 적절한 시클로펜텐온에 첨가하여 제조할 수 있다.

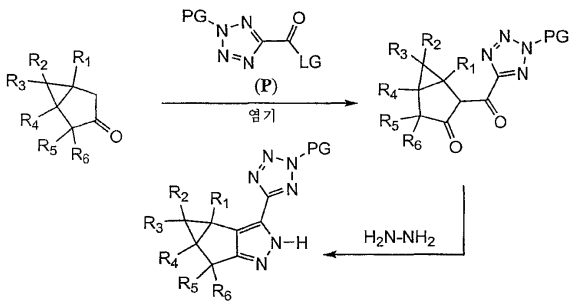


X 또는 Z가 C-테트라졸-5-일인 본 발명의 화합물의 제조에 사용할 수 있는 또 다른 방법이 본원에 기재된다. 이러한 방법은 여러 단계 또는 아지드 시약을 사용할 필요 없이 테트라졸-5-일기를 직접 도입하는 것의 선택을 가능하게 한다. 상기 방법은 하기 반응식에서 예시되며, 여기서 X는 N이고, Z는 C-테트라졸-일이다.



적합하게 치환된 케톤 (A)는 염기의 존재 하에 테트라졸 (P)를 사용하여 디케톤 (O)로 변환시킬 수 있으며, 여기서 PG는 적합한 보호기 또는 금속 양이온이다. 반응에서 사용하기에 적합한 염기는 용매 중 가용성이며 시클로펜탄온으로부터 양성자를 제거할 수 있으나 반응에는 달리 참여하지 않는 것이다. 강한 유기 염기, 예컨대 DBU, DBN, 테트라메틸구아니딘, 또는 알칼리 또는 알칼리 토금속 염기, 예컨대 나트륨 또는 마그네슘 알콕시드, 및 특히 칼륨 부톡시드가 특히 유용하다. 적합한 이탈기 (즉, LG)에는 테트라졸 (P)의 안정성에 영향을 미치거나 또는 디케톤 (O)를 얻지 않고 치환될 수 있는 기가 포함되며, 몇몇 예에는 에스테르 (C_{1-4} 알콕시 또는 치환된 벤질옥시)가 포함된다. 적합한 용매에는 디메틸포름아미드 (DMF), 디메틸아세트아미드 (DMAC), 디메틸술폭시드 (DMSO), N-메틸피롤리디논 (NMP) 및 HMPT, 및 또한 테트라히드로푸란 (THF)이 포함된다. 동일한 반응에서 또는 단리 이후 추가의 단계로서, 히드라진을 사용하여 디케톤 (O)를 테트라졸 (Q)로 변환시킨다. 후속적으로, 보호기를 제거하여, 본 발명의 화합물을 제공한다.

또한, 유사한 방법을 X는 C-테트라졸-5-일이고, Z는 N인 본 발명의 실시양태에 대해 예시할 수 있다.



본원에서 이용되는 여러 유기기 변환 및 기의 보호를 상기 기재된 것 이외의 여러 절차에 의해 수행할 수 있다. 본원에서 개시된 중간체 또는 화합물의 제조를 위해 이용될 수 있는 다른 합성 절차에 대한 참고 문헌은 그의 전문이 모두 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Smith, M. B.; and March, J., Advanced Organic Chemistry, 5th Edition, Wiley-Interscience

(2001)], [Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, VCH Publishers, Inc. (1999)] 또는 [Wuts, P. G. M.; Greene, T. W.; Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, John Wiley and Sons, (1999)]에서 발견될 수 있다.

라세미 혼합물은 예를 들어 광학적으로 활성인 산으로 그의 부분입체이성질체 염을 분리하고, 염기로 처리하여 광학적으로 활성인 아민 화합물을 방출시키거나, 또는 광학적으로 활성인 염기로 부분입체이성질체 염을 분리하고, 후속적으로 산으로 처리하여 산을 방출시키는 알려진 방법에 의해 광학적으로 순수한 거울상이성질체로 분리할 수 있다. 라세미체를 광학적으로 순수한 거울상이성질체로 분리하기 위한 또 다른 방법은 광학적으로 활성인 메트릭스 또는 키랄 지지체 상에서의 크로마토그래피에 바탕을 두고 있다. 이에 따라, 본 발명의 특정 라세미 화합물은 예를 들어 d- 또는 l-(타르트레이트, 만델레이트 또는 캄포르술포네이트) 염의 분별 결정화에 의해 그의 광학 대칭체로 분리할 수 있다. 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물과 광학적으로 활성인 아민 또는 알콜, 예컨대 (+) 또는 (-)α-메틸벤질아민, (+) 또는 (-)α-메틸벤질알콜 등 (이에 제한되지는 않음)을 반응시키고, 분별 재결정화, 키랄 크로마토그래피 또는 유사한 방법을 통해 분리하고, 후속적으로 가수분해하여, 부분입체이성질체 아미드 또는 에스테르의 형성에 의해 분리될 수 있다.

당업자에게 알려진 광학 이성질체의 분리를 위한 추가적인 방법을 사용할 수 있으며, 당업계의 일반적인 연구자들에게는 명백할 것이다. 이러한 방법에는 문헌 ["Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)]에서 제이. 자퀘 (J. Jaques), 에이. 콜렛 (A. Collet) 및 에스. 윌렌 (S. Wilen)에 의해 논의된 것들이 포함된다.

본원에서 기재된 화학은 대표적이며, 임의의 방식으로 제한하려고 하지 않는다라고 이해된다.

방법 및 용도

본 발명의 화합물은 유리 지방산의 생성의 억제에 유용하다. 추가적으로, 본 발명의 화합물은 유리 지방산의 생성을 억제하면서 실질적으로 보다 적은 또는 몇몇 상황에서는 측정가능한 홍조 부작용을 유발하지 않는 것에 유용하다. 홍조는 니아신의 투여와 통상적으로 관련된 부작용이다. 전형적으로, 본 발명의 화합물은 당업계에 알려진 방법, 예컨대 실시예 7에서 나타낸 방법을 사용하여 측정된 것과 같이 약 300 mpk만큼의 높은 용량에서 혈관확장을 유발하지 않는다.

몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 필수적으로 동일하게 유효한 용량의 니아신에 비해 개체에서 측정 가능한 홍조를 필수적으로 유발하지 않는다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 필수적으로 동일하게 유효한 용량의 니아신에 비해 개체에서 약 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 5% 또는 1% 미만의 측정가능한 홍조를 유발한다.

본 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 활성을 조절할 수 있다. 용어 "조절"은 수용체의 활성을 증가시키거나 또는 감소시키는 능력을 나타내는 것을 의미한다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 수용체와 본원에서 기재된 것과 같은 임의의 하나 이상의 화합물의 접촉에 의해 RUP25 수용체를 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 수용체와 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물의 접촉을 포함하는, RUP25 수용체의 조절이 필요한 개체에서 대사 관련 장애의 치료를 위한 RUP25 수용체를 조절하는 방법의 방법에서 사용될 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 활성을 증가시킨다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 효능제이다. 본원에서 사용되는 것과 같은 용어 "효능제"는 RUP25 수용체와 같은 수용체의 활성을 자극 (즉, 활성화)할 수 있는 작용제를 나타낸다. 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 화합물은 RUP25 수용체의 부분 효능제이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 대사 관련 장애의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 HDL을 증가시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 대사 관련 장애의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이며, 여기서 상기 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의한 인간 또는 동물 신체의 아테롬성 동맥 경화증의 치료 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 요법에 의해 인간 또는 동물 신체의 HDL을 증가시키는 방법에서 사용하기 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 대사 관련 장애의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군으로부터 선택된 대사 관련 장애의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 아테롬성 동맥 경화증의 치료에서 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 측면은 개체에서 HDL을 증가시키는데 사용하기 위한 의약의 제조를 위한, 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 몇몇 실시양태는 대사 관련 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증, 비만증, 손상된 글루코스 내성, 죽종 질환, 고혈압, 뇌졸중, 증후군 X, 심질환 및 제2형 당뇨병으로 이루어진 군 중 하나이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증, 아테롬성 동맥 경화증, 관상동맥 심질환, 인슐린 저항증 및 제2형 당뇨병이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 이상지질혈증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 아테롬성 동맥 경화증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 관상동맥 심질환이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 인슐린 저항증이다. 몇몇 실시양태에서, 대사 관련 장애는 제2형 당뇨병이다.

본 발명의 방법과 관련된 몇몇 실시양태에서, 개체는 포유동물이다. 추가의 실시양태에서, 포유동물은 인간이다.

본 발명의 또 다른 측면은 본원에서 기재된 것과 같은 화학식 Ia의 화합물과 제약상 허용되는 담체의 혼합 또는 배합을 포함하는, 제약 조성물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 조성물

본 발명의 몇몇 실시양태에는 제약상 허용되는 담체와 함께 화학식 Ia에 따른 화합물을 포함하는 제약 조성물이 포함된다.

본 발명의 몇몇 실시양태에는 본원에 개시된 임의의 화합물 실시양태에 따른 1종 이상의 화합물과 제약상 허용되는 담체의 혼합을 포함하는 제약 조성물의 제조 방법이 포함된다.

제제는 임의의 적합한 방법, 전형적으로는 활성 화합물과 액체 또는 미분된 고체 담체, 또는 둘 모두를 원하는 비율로 균일하게 혼합하고, 이후 필요하다면 얻어진 혼합물을 원하는 형태로 형성하여 제조할 수 있다.

통상적인 부형제, 예컨대 결합제, 충전제, 허용되는 습윤제, 정제화 윤활제 및 붕해제를 경구 투여용 정제 및 캡슐제에서 사용할 수 있다. 경구 투여용 액상 제제는 용액, 에멀션, 수성 또는 오일상 현탁액 및 시럽의 형태일 수 있다. 별법으로, 경

구 제제는 사용 전에 물 또는 또 다른 적합한 액상 비히클과 함께 재구성될 수 있는 건조 분말의 형태일 수 있다. 현탁화제 또는 유화제, 비-수성 비히클 (식용 오일을 포함함), 보존제, 및 착향제 및 착색제와 같은 추가의 첨가제를 액상 제제에 첨가할 수 있다. 비경구 투여 형태는 본 발명의 화합물을 적합한 액상 비히클에 용해시키고, 용액을 여과 멸균하고, 이후 적절한 바이알 또는 앰플에 충전 및 밀봉하여 제조할 수 있다. 이들은 투여 형태 제조를 위해 당업계에 잘 알려진 여러 적절한 방법 중 단지 일부 예일 뿐이다.

본 발명의 화합물은 당업계에 잘 알려진 기법을 사용하여 제약 조성물로 제제화될 수 있다. 본원에서 언급된 것들 이외의 적합한 제약상 허용되는 담체는 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 문헌 [Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, 2000, Lippincott Williams & Wilkins, (Editors: Gennaro, A. R., et al.)]을 참조한다.

별법 사용에서, 본 발명의 치료에서 사용하기 위한 화합물이 가공하지 않은 또는 순수한 화학물질로서 투여할 수 있지만, 바람직하게는 제약상 허용되는 담체를 더 포함하는 제약 제제 또는 조성물로서 화합물 또는 "활성 성분"을 제공하는 것이 바람직하다. 이에 따라, 본 발명의 한 측면은 화학식 Ia에 따른 1종 이상의 화합물과 함께 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 포함한다.

본 발명은 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 함께 본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제약 제제를 제공한다. 담체는 제제의 기타 성분과의 상용성이 있으며, 그의 수용자에게 매우 해롭지 않아야 한다는 뜻에서 "허용가능"해야 한다.

제약 제제에는 경구, 직장내, 비내, 국소 (협측 및 설하를 포함함), 질내 또는 비경구 (근육내, 피하 및 정맥내를 포함함) 투여에 적합한 것들, 또는 흡입, 취입에 의한, 또는 경피 패치에 의한 투여에 적합한 형태가 포함된다. 경피 패치는 약물이 최소로 분해하면서 효율적인 방법으로의 흡수를 위해 약물을 제공하여 제어된 속도로 약물을 분배한다. 전형적으로 경피 패치는 불투과성 지지체층, 단일 감압 접착층 및 방출 라이너를 갖는 제거가능한 보호층을 포함한다. 당업자들은 당업자의 필요를 기준으로 목적하는 효능있는 경피 패치를 제조하기에 적절한 기법을 이해하며 알 것이다.

이에 따라, 통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께 본 발명의 화합물은 제약 제제 및 그의 단위 투여 형태로 둘 수 있으며, 이러한 형태는 모두 경구 사용을 위한 고형, 예컨대 정제 또는 충전된 캡슐제, 또는 액상, 예컨대 용액제, 현탁제, 에멀션제, 엘릭시르제, 겔제, 또는 동일한 것으로 충전된 캡슐제, 직장내 투여용 좌약제 형태, 또는 비경구 (피하를 포함함) 사용을 위한 멸균 주사액제 형태로서 사용할 수 있다. 이러한 제약 조성물 및 그의 단위 투여 형태는 추가의 활성 화합물 또는 성분과 함께 또는 없이 통상적인 비율로 통상적인 성분을 포함할 수 있으며, 이러한 단위 투여 형태는 사용되는 원하는 일일 투여량 범위에 상응하는 임의의 적합한 유효량의 활성 성분을 함유할 수 있다.

경구 투여를 위하여, 제약 조성물은 예를 들어 정제, 캡슐제, 현탁제 또는 액제 형태일 수 있다. 바람직하게는, 제약 조성물은 특정 양의 활성 성분을 함유하는 투여 단위의 형태로 제조된다. 이러한 투여 단위의 예는 통상적인 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아라비아 검, 옥수수 전분 또는 젤라틴; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 나트륨 카르복시메틸-셀룰로스; 및 윤활제, 예컨대 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트를 갖는 캡슐제, 정제, 산제, 입제 또는 현탁제이다. 또한, 활성 성분은 조성물로서 주사에 의해 투여할 수 있으며, 여기서 염수, 덱스트로스 또는 물을 적합한 제약상 허용되는 담체로서 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물은 제약 조성물에서 활성 성분으로서, 특히 RUP25 수용체 효능제/부분 효능제로서 사용될 수 있다. 용어 "활성 성분"은 문맥상 "제약 조성물"로서 정의되며, 필수적으로 제약상 이점을 제공하지 않는다고 일반적으로 인정되는 "비활성 성분"에 비해 주요 약리학적 효과를 제공하는 제약 조성물의 성분을 의미할 것이다.

본 발명의 화합물을 사용하는 경우, 용량은 광범위한 한도 내에서 변할 수 있으며, 통상적이고 내과의사에게 알려져 있는 바와 같이 각각의 개개의 경우에서 개개의 상태에 맞추어진다. 예를 들어, 이는 치료되는 병의 성질 및 중증도, 환자의 상태, 사용되는 화합물, 급성 또는 만성 질환 상태 치료를 수행하는지, 또는 본 발명의 화합물 이외에 추가의 활성 화합물이 투여되는지에 따른다. 본 발명의 대표적인 용량에는 약 0.001 mg 내지 약 5000 mg, 약 0.001 내지 약 2500 mg, 약 0.001 내지 약 1000 mg, 0.001 내지 약 500 mg, 0.001 mg 내지 약 250 mg, 약 0.001 mg 내지 100 mg, 약 0.001 mg 내지 약 50 mg, 및 약 0.001 mg 내지 약 25 mg이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 특히 상대적으로 다량, 예를 들어 2, 3 또는 4회 용량이 필요하다고 생각되는 경우, 다중 용량을 1일에 걸쳐 투여할 수 있다. 개체에 따라서, 및 환자의 의사 또는 의료인으로부터 적절하다고 생각되는 것과 같이, 본원에서 기재된 용량으로부터 상하로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

치료에서 사용하기 위해 요구되는 활성 성분, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물 또는 용매화물의 양은 선택된 특정 염뿐만이 아니라 투여 경로, 치료되는 상태의 성질, 및 환자의 연령 및 상태에 따라 변할 것이다. 이에 따라, 사용되는 양은 궁극적으로는 담당 의사 또는 임상의의 자유 재량에 있을 것이다. 일반적으로, 당업자들은 모델계에서 얻어진 생체내 데이터를 또 다른 모델계로, 예를 들어 동물 모델에서 인간으로 추론하는 방법을 이해한다. 전형적으로, 동물 모델에는 하기 실시예 1에서 기재된 것과 같은 설치류 당뇨병 모델, 하기 실시예 2에서 기재된 것과 같은 마우스 아테롬성 동맥 경화증 모델, 또는 하기 실시예 5에서 기재된 것과 같은 생체내 동물 아테롬성 동맥 경화증 모델이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 몇몇 상황에서, 이러한 추론은 단순히 또 다른 것, 예를 들어 포유동물 및 바람직하게는 인간과 비교하여 동물 모델의 중량을 기초로 할 수 있다. 그러나, 보다 종종, 이러한 추론은 단순히 중량 차이를 기초로 하지는 않으며, 그보다는 다양한 인자를 포함한다. 대표적인 인자에는 형태, 연령, 체중, 성별, 환자의 식이 및 의학 상태, 질환의 중증도, 투여 경로, 약리학적 고려 사항, 예컨대 사용된 특정 화합물의 활성, 효능, 약동학 및 독성 프로파일, 약물 전달 시스템을 사용하는지의 여부, 급성 또는 만성 질환 상태가 치료되는지의 여부, 조합 요법의 일부로서 본 발명의 화합물 이외에 추가의 활성 화합물을 투여하는지의 여부가 포함된다. 본 발명의 화합물 및/또는 조성물로 질환 상태를 치료하기 위한 투여 요법은 다양한 인자, 예를 들어 상기 언급된 것들에 따라 선택된다. 이에 따라, 사용되는 실제 투여 요법은 광범위하게 변할 것이며, 이에 따라 바람직한 투여 요법으로부터 벗어날 수 있으며, 당업자들은 전형적 범위 외부의 투여량 및 투여 요법을 시험할 수 있으며, 적절한 경우 본 발명의 방법에서 사용할 수 있음을 인식할 것이다.

원하는 용량은 알맞게는 단일 용량, 또는 적절한 간격에서 투여되는 분할 용량, 예를 들어 1일 당 2회, 3회, 4회 또는 보다 많은 하위용량으로서 제공될 수 있다. 하위 용량 자체를 예를 들어 여러 분할된 느슨한 간격의 투여로 추가로 분할할 수 있다. 적절하다고 생각되는 것으로서, 1일 용량은 특히 상대적으로 다량을 투여하는 경우에 여러, 예를 들어 2회, 3회 또는 4회 부분 투여로 분할할 수 있다. 적절한 경우, 개체의 거동에 따라서, 언급된 1일 용량으로부터 상하로 벗어나는 것이 필요할 수 있다.

본 발명의 화합물은 광범위한 경구 및 비경구 투여 형태로 투여할 수 있다. 당업자들에게는 하기 투여 형태가 활성 성분으로서 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 제약상 허용되는 염 중 하나를 포함할 수 있다는 것이 명백할 것이다.

본 발명의 화합물로부터 제약 조성물을 제조하기 위하여, 제약상 허용되는 담체는 고체 또는 액체 중 하나일 수 있다. 고체 형태 제제에는 산제, 정제, 환제, 캡슐제, 카세제, 좌약제 및 분산성 입제가 포함된다. 고체 담체는 희석제, 착향제, 가용화제, 윤활제, 현탁화제, 결합제, 보존제, 정제 붕해제 또는 캡슐화 물질로서 작용할 수 있는 1종 이상의 물질일 수 있다.

산제에서, 담체는 미분된 활성 성분과의 혼합물인 미분된 고체이다.

정제에서, 활성 성분을 필요한 결합 능력을 갖는 담체와 적합한 비율로 혼합하고, 원하는 형태 및 크기로 압축한다.

산제 및 정제는 다양한 백분율 양의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 산제 또는 정제에서의 대표적인 양은 약 0.5 내지 약 95%의 활성 화합물을 함유할 수 있으나, 당업자들은 이 범위 외부의 양이 필요한 경우를 알 것이다. 산제 및 정제를 위한 적합한 담체는 탄산마그네슘, 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 당, 락토스, 펙틴, 덱스트린, 전분, 젤라틴, 트라가칸스, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 저융점 왁스 및 코코아 버터 등이다.

용어 "제제"는 활성 화합물과 활성 성분이 캡슐제를 제공하는 담체로서의 캡슐화 물질의 제제화를 포함하는 것으로 하며, 여기서 담체의 존재 또는 부재 하의 활성 성분은 담체에 의해 둘러쌓여 이에 의해 이는 그와 관련된다. 유사하게는, 카세제 및 로렌지제가 포함된다. 정제, 산제, 캡슐제, 환제, 카세제 및 로렌지제는 경구 투여에 적합한 고체 형태로서 사용될 수 있다.

좌약제 제조를 위하여, 저융점 왁스, 예컨대 지방산 글리세리드 또는 코코아 버터의 혼합물을 먼저 용융시키고, 활성 성분을 교반에 의해 균질하게 분산시킨다. 이후, 용융된 균질한 혼합물을 알맞은 크기의 주형에 붓고, 냉각시키며, 이에 의해 고화된다.

질내 투여에 적합한 제제는 활성 성분 이외에 당업계에 적절하다고 알려져 있는 이러한 담체를 함유하는 패서리, 탐폰, 크림, 젤, 페이스트, 폼 또는 스프레이로서 제공할 수 있다.

액체 형태 제제에는 용액제, 현탁제 및 에멀션제, 예를 들어 물 또는 물-프로필렌 글리콜 용액이 포함된다. 예를 들어, 비경구 주사 액상 제제는 폴리에틸렌 글리콜 수용액 중 용액제로서 제제화될 수 있다. 주사용 액제, 예를 들어, 멸균 주사용 수성 또는 유성 현탁액은 적합한 분산 또는 습윤제 및 현탁화제를 사용하여 당업계에 알려진 것에 따라 제제화할 수 있다. 또

한, 멸균 주사용 제제는 예를 들어 1,3-부탄디올 중 용액으로서 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중 멸균 주사용 용액제 또는 현탁제일 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비히클 및 용매는 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 추가적으로, 용매 또는 현탁화 매질로서 멸균 불휘발유가 알맞게 사용된다. 이러한 목적을 위하여, 합성 모노글리세리드 또는 디글리세리드를 비롯한 임의의 저자극성 불휘발유를 사용할 수 있다. 추가적으로, 지방산, 예컨대 올레산을 주사물의 제조에 사용할 수 있다.

이에 따라, 본 발명에 따른 화합물은 비경구 투여 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼루스 주사 또는 연속 주입)를 위해 제제화할 수 있으며, 앰플, 미리-충전된 주사기, 소용량 주입액 또는 첨가된 보존제를 갖는 다중 용량 용기의 단위 투여 형태로 제공할 수 있다. 조성물은 오일 또는 수성 비히클 중 현탁제, 용액제 또는 에멀션제 형태를 취할 수 있으며, 제형화 첨가제, 예컨대 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제를 함유할 수 있다. 별법으로, 사용 전에 적합한 비히클, 예를 들어 멸균, 무발열원 물로 구성하기 위하여, 활성 성분은 멸균 고체의 무균 단리에 의해, 또는 용액으로부터 동결건조에 의해 얻어진 분말 형태일 수 있다.

경구 용도에 적합한 수용액은 활성 성분을 물에 용해시키고, 적합한 착색제, 착향제, 안정화제 및 증점제를 원하는 만큼 첨가하여 제조할 수 있다.

경구 용도에 적합한 수성 현탁액은 미분된 활성 성분을 점성 물질, 예컨대 천연 또는 합성 검, 수지, 메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스 또는 기타 잘 알려진 현탁화제와 함께 물에 분산시켜 제조할 수 있다.

경구 투여를 위해 사용 직전에 액체 형태 제제로 전환시키려고 하는 고체 형태 제제 또한 포함된다. 이러한 액체 형태에는 용액제, 현탁제 및 에멀션제가 포함된다. 이러한 제제는 활성 성분 이외에 착색제, 착향제, 안정화제, 완충액, 인공 및 천연 감미료, 분산제, 증점제 및 가용화제 등을 함유할 수 있다.

표피에의 국소 투여를 위하여, 본 발명에 따른 화합물을 연고, 크림 또는 로션으로, 또는 경피 패치로 제제화할 수 있다.

연고 및 크림은 예를 들어 적합한 증점 및/또는 겔화제의 첨가와 함께 수성 또는 오일성 기재로 제제화될 수 있다. 로션은 수성 또는 오일상 기재로 제제화될 수 있으며, 일반적으로 또한 1종 이상의 유화제, 안정화제, 분산제, 현탁화제, 증점제 또는 착색제를 함유할 것이다.

구강에서의 국소 투여에 적합한 제제에는 착향 기재, 보통 수크로스 및 아라비아 검 또는 트라가칸스 중 활성제를 포함하는 로젠지제, 불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린 또는 수크로스 및 아라비아 검 중 활성 성분을 포함하는 파스틸, 및 적합한 액체 담체 중 활성 성분을 포함하는 구강 세척제가 포함된다.

용액제 또는 현탁제는 통상적인 방식, 예를 들어 드로퍼 (dropper), 피펫 또는 스프레이에 의해 비강에 직접 적용된다. 제제는 단일 또는 다중 용량 형태로 제공될 수 있다. 드로퍼 또는 피펫의 다중 용량 형태의 경우, 절적한 미리 측정된 부피의 용액 또는 현탁액을 환자에 투여하여 달성할 수 있다. 스프레이의 경우, 예를 들어 계량 분무 스프레이 펌프의 방법에 의해 달성될 수 있다.

또한, 호흡기로의 투여는 에어로졸 제제에 의해 달성될 수 있으며, 여기서 활성 성분은 적합한 추진제를 갖는 가압 팩으로 제공된다. 화학식 Ia의 화합물 또는 그를 포함하는 제약 조성물을 에어로졸, 예를 들어 비내 에어로졸로, 또는 흡입에 의해 투여하는 경우, 이는 예를 들어 스프레이, 네뷸라이저, 펌프 네뷸라이저, 흡입 장비, 계량된 흡입기 또는 건조 분말 흡입기를 사용하여 수행될 수 있다. 에어로졸과 같은 화학식 Ia의 화합물의 투여용 제약 형태는 당업자들에게 잘 알려진 방법에 의해 제조할 수 있다. 그의 제조를 위하여, 통상적인 첨가제, 예를 들어 벤질 알콜 또는 기타 적합한 보존제, 생체이용률의 증가를 위한 흡수 증진제, 가용화제, 분산제 및 기타, 및 적절하게는 예를 들어 이산화탄소, CFC, 예컨대 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄 또는 다클로로테트라플루오로에탄을 비롯한 통상적인 추진체 등을 사용하여, 예를 들어 물, 물/알콜 혼합물 또는 적합한 염수 용액 중 화학식 Ia의 화합물의 용액제 또는 분산액을 사용할 수 있다. 또한, 에어로졸은 알맞게는 계면활성제, 예컨대 레시틴을 함유할 수 있다. 약물의 용량은 계량된 밸브의 공급에 의해 제어될 수 있다.

비내 제제를 비롯한, 호흡기로의 투여를 목적으로 하는 제제에서, 화합물은 일반적으로 예를 들어 10 마이크로미터 이하의 차수의 작은 입자 크기를 가질 것이다. 이러한 입자 크기는 당업자들에게 알려져 있는 방법, 예를 들어 미세화에 의해 얻을 수 있다. 원하는 경우, 활성 성분의 지속 방출을 얻도록 변형된 제제를 사용할 수 있다.

별법으로, 건조 분말, 예를 들어 적합한 분말 기재, 예컨대 락토스, 전분, 전분 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 중 화합물의 분말 믹스 형태로 활성 성분을 제공할 수 있다. 알맞게는, 분말 담체는 비강에서 겔을 형성할 것이다. 예를 들어, 분말 조성물은 예를 들어 젤라틴의 캡슐 또는 카트리지에서, 또는 분말이 흡입기에 의해 투여될 수 있는 블리스터 팩으로부터 단위 투여 형태로 제공할 수 있다.

바람직하게는, 제약 제제는 단위 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 용량으로 세분화된다. 단위 투여 형태는 포장된 제제일 수 있으며, 분리된 양의 제제를 함유하는 포장, 예컨대 바이알 또는 앰플 내의 패킷화된 정제, 캡슐제 및 산제일 수 있다. 또한, 단위 투여 형태는 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 자체이거나, 또는 이는 포장된 형태의 적절한 수의 임의의 캡슐제, 정제, 카세제 또는 로젠지제 일 수 있다.

경구 투여용 정제 또는 캡슐제, 및 정맥내 투여용 액제가 바람직한 조성물이다. 전형적으로, 이러한 정제 및 캡슐제는 약 0.001 mg 내지 약 1000 mg, 약 0.001 mg 내지 약 500 mg, 또는 약 0.001 mg 내지 약 250 mg의 화학식 Ia의 화합물을 함유한다.

본 발명의 화합물은 "전구약물"로 전환될 수 있다. 용어 "전구약물"은 당업계에 알려진 특정 화학기로 변형되며, 개체에 투여한 경우 이러한 기가 생물학적 변환을 겪어 모 화합물을 얻는 화합물을 나타낸다. 이에 따라, 전구약물은 화합물의 특성을 변경하거나 또는 제거하기 위해 일시적인 방법으로 사용되는 1종 이상의 특수화된 비독성 보호기를 함유하는 본 발명의 화합물로서 검토될 수 있다. 일반적으로, "전구약물" 방법을 이용하여 경구 흡수를 촉진할 수 있다. 그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series] 및 [Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에서 완전한 논의가 제공된다.

조합 요법

본 발명의 화합물을 단독 활성 약제 (즉, 단일 요법)로서 투여할 수 있지만, 이들은 또한 예컨대 본원에서 기재된 질환/상태/장애의 치료를 위하여 다른 약제와 조합하여 (즉, 조합 요법) 사용할 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 또 다른 측면에는 본원에서 기재된 것과 같은 1종 이상의 추가의 약제와 함께 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 대사 관련 질환의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 대사 관련 질환의 치료 방법이 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 아포지질단백질-B 분비/마이크로좀 트리글리세리드 전달 단백질 (apo-B/MTP) 억제제, MCR-4 효능제, 콜레스시스토키닌-A (CCK-A) 효능제, 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (예를 들어, 시부트라민), 교감신경 흥분제, β_3 아드레날린성 수용체 효능제, 도파민 효능제 (예를 들어, 브로모크립틴), 멜라닌 세포-자극 호르몬 수용체 유사체, 칸나비노이드 1 수용체 길항제 (예를 들어, SR141716: N-(피페리딘-1-일)-5-(4-클로로페닐)-1-(2,4-디클로로페닐)-4-메틸-1H-피라졸-3-카르복스아미드), 멜라닌 농축 호르몬 길항제, 렙톤 (OB 단백질), 렙틴 유사체, 렙틴 수용체 효능제, 갈라닌 길항제, 리파제 억제제 (예컨대, 테트라히드로립스타틴, 즉 오를리스타트), 식욕 감퇴제 (예컨대 봄베신 효능제), 신경펩티드-Y 길항제, 갑상선 유사작용제, 데히드로에피안드로스테론 또는 그의 유사체, 글루코코르티코이드 수용체 효능제 또는 작용제, 오렉신 수용체 길항제, 우로코르틴 결합 단백질 길항제, 글루카곤-유사 펩티드-1 수용체 효능제, 섬모 신경영양성 인자 (예컨대, 악소킨™ (레제네론 파마수티칼스, 인크. (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.; 뉴욕주 태리타운 (Tarrytown, NY) 소재) 및 프록터 앤 갬블 컴퍼니 (Procter & Gamble Company; 오하이오주 신시내티 (Cincinnati, OH) 소재)에서 시판됨), 인간 아구티 관련 단백질 (AGRP), 그렐린 수용체 길항제, 히스타민 3 수용체 길항제 또는 역 효능제, 뉴로메딘 U 수용체 효능제, 노르아드레날린성 식욕 감퇴제 (예를 들어, 펜터민 및 마진돌 등), 및 식욕 억제제 (예를 들어, 부프로피온)과 같은 항비만제가 포함된다.

상기 설명한 작용제를 비롯한 기타 항비만제는 당업자들에게 잘 알려져 있거나, 또는 본 개시내용에 비추어 용이하게 알 것이다.

몇몇 실시양태에서, 항비만제는 오를리스타트, 시부트라민, 브로모크립틴, 에페드린, 렙틴 및 유사에페드린으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 추가의 실시양태에서, 본 발명의 화합물 및 조합 요법은 운동 및/또는 합당한 식이요법과 함께 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물과 다른 항비만제, 식욕 감퇴제, 식욕 억제제 및 관련된 작용제의 조합 요법의 범주는 상기 열거된 것에 제한되지 않으며, 원칙적으로는 과체중 및 비만인 개체의 치료에 유용한 임의의 약제 또는 제약 조성물과의 임의의 조합을 대체적으로 포함한다는 것이 이해된다.

항비만제 이외에, 본 발명의 화합물과 함께 사용할 수 있는 기타 적합한 약제에는 수반성 장애의 치료에 유용한 작용제가 포함된다. 이러한 장애의 치료에는 술포닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드, α-글루코시다제 억제제, 페록시솜 증식제-활성화 수용체-γ (즉, PPAR-γ) 효능제, 인슐린, 인슐린 유사체, HMG-CoA 환원효소 억제제, 콜레스테롤-저하 약물 (예를 들어, 페노피브레이트, 벤자피브레이트, 겜피브로질 및 클로피브레이트 등을 비롯한 피브레이트; 콜레스티라민 및 콜레스티폴 등을 비롯한 담즙산 격리제; 및 니아신), 항혈소판제 (예를 들어, 아스피린, 및 클로피도그렐 및 티클로피딘 등을 비롯한 아데노신 디포스페이트 수용체 길항제), 안지오텐신-전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 아디포넥틴으로 지칭되는 (이에 제한되지는 않음) 유형의 약물에 속하는, 당업계에 알려진 1종 이상의 약제가 포함된다. 본 발명의 한 측면에 따르면, 본 발명의 화합물은 1종 이상의 본원에서 언급된 유형의 약물에 속하는 약제 또는 약제들과 함께 사용할 수 있다.

본 발명의 화합물과 다른 약제의 조합 요법의 범주는 본원에서 열거된 것들에 제한되지 않으며, 원칙적으로는 대사 관련 장애와 연계된 질환, 상태 또는 장애의 치료에 유용한 임의의 약제 또는 제약 조성물과의 임의의 조합을 포함한다고 이해된다.

본 발명의 몇몇 실시양태에는 치료 유효량 또는 용량의 본 발명의 화합물을 술포닐우레아, 메글리티니드, 비구아니드, α-글루코시다제 억제제, 페록시솜 증식제-활성화 수용체-γ (즉, PPAR-γ) 효능제, 인슐린, 인슐린 유사체, HMG-CoA 환원효소 억제제, 콜레스테롤-저하 약물 (예를 들어, 페노피브레이트, 벤자피브레이트, 겜피브로질 및 클로피브레이트 등을 비롯한 피브레이트; 콜레스티라민 및 콜레스티폴 등을 비롯한 담즙산 격리제; 및 니아신), 항혈소판제 (예를 들어, 아스피린, 및 클로피도그렐 및 티클로피딘 등을 비롯한 아데노신 디포스페이트 수용체 길항제), 안지오텐신-전환 효소 억제제, 안지오텐신 II 수용체 길항제 및 아디포넥틴으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 약제와 조합하여 본원에서 기재된 질환, 장애 또는 증상의 치료가 필요한 개체에게 투여하는 것을 포함하는, 본원에서 기재된 질환, 장애 또는 증상의 치료 방법이 포함된다. 몇몇 실시양태에서, 제약 조성물은 α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 인슐린 분비 증강제, 티아졸리딘디온 및 DP 수용체 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 더 포함한다.

본 발명의 한 측면은 본원에서 기재된 것과 같은 1종 이상의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 제약 조성물은 α-글루코시다제 억제제, 알도스 환원효소 억제제, 비구아니드, HMG-CoA 환원효소 억제제, 스쿠알렌 합성 억제제, 피브레이트, LDL 이화작용 증강제, 안지오텐신 전환 효소 억제제, 인슐린 분비 증강제 및 티아졸리딘디온으로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 작용제를 더 포함한다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 α-글루코시다제 억제제가 포함된다. α-글루코시다제 억제제는 췌장 및/또는 소장에서 소화 효소, 예컨대 α-아밀라제, 말타제, α-덱스트리나제, 수크라제 등을 경쟁적으로 억제하는 유형의 약물에 속한다. α-글루코시다제 억제제에 의한 가역적 억제는 전분 및 당의 소화를 지연시켜 혈당치를 지연, 감소 또는 달리 줄인다. α-글루코시다제 억제제의 몇몇 대표적인 예에는 아카보스, N-(1,3-디히드록시-2-프로필)발리올아민 (일반명; 보글리보스), 미글리톨 및 당업계에 알려진 α-글루코시다제 억제제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 술포닐우레아가 포함된다. 술포닐우레아 (SU)는 세포막에서 SU 수용체를 통한 인슐린 분비의 전달 시그널에 의해 췌장 β 세포로부터 인슐린의 분비를 촉진하는 약물이다. 술포닐우레아의 예에는 글리부리드, 글리피지드, 글리메피리드 및 당업계에 알려진 기타 술포닐우레아가 포함된다.

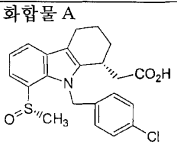
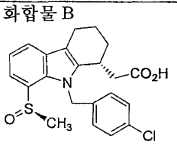
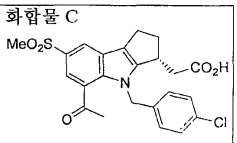
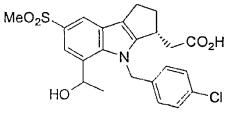
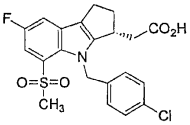
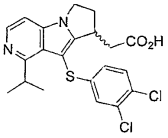
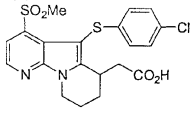
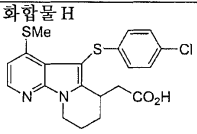
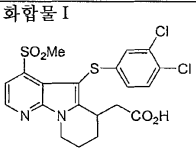
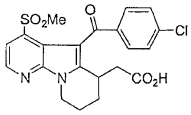
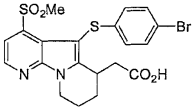
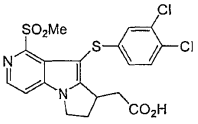
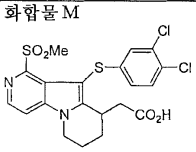
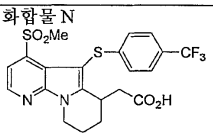
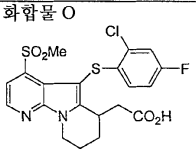
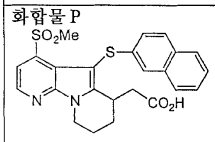
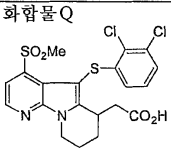
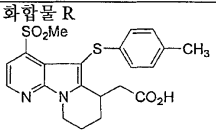
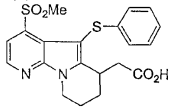
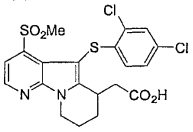
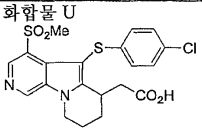
본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 메글리티니드가 포함된다. 메글리티니드는 신규 유형의 인슐린 분비촉진제에 해당하는 벤조산 유도체이다. 이러한 작용제는 식사후 고혈당증을 표적으로 하며, HbA_{1c} 감소에서의 술포닐우레아에 대한 유사한 효능을 나타낸다. 메글리티니드의 예에는 레파글리니드, 나테글리니드 및 당업계에 알려진 기타 메글리티니드가 포함된다.

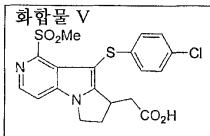
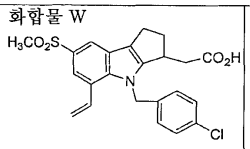
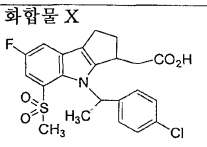
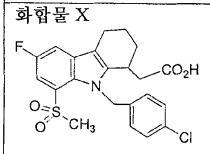
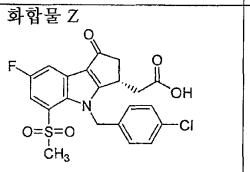
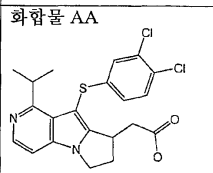
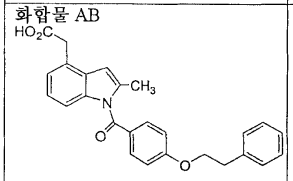
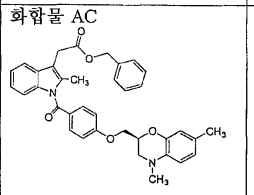
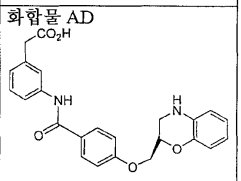
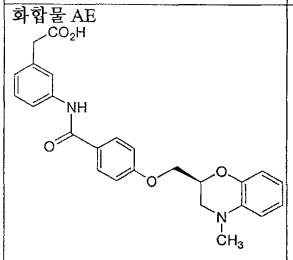
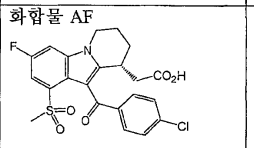
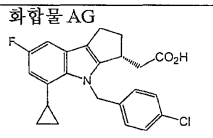
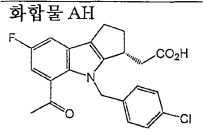
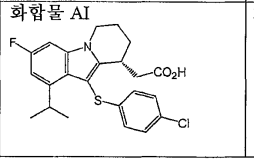
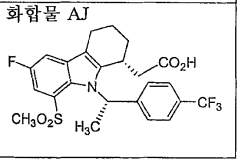
본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 비구아니드가 포함된다. 비구아니드는 무산소성 해당을 자극하고, 말초 조직에서 인슐린에 대한 민감성을 증가시키고, 장으로부터 글루코스 흡수를 억제하며, 간내 글루코스 신합성을 저해하고, 지방산 산화를 억제하는 유형의 약물에 해당한다. 비구아니드의 예에는 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 및 당업계에 알려진 비구아니드가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 α-글루코시다제 억제제가 포함된다. α-글루코시다제 억제제는 췌장 및 소장에서 소화 효소, 예컨대 α-아밀라제, 말타제, α-덱스트리나제, 수크라제 등을 경쟁적으로 억제한다. α-글루코시다제 억제제에 의한 가역적 억제는 전분 및 당의 소화를 지연시켜 혈당치를 지연, 감소 또는 달리 줄인다. α-글루코시다제 억제제의 예에는 아카보스, N-(1,3-디히드록시-2-프로필)발리올아민 (일반명 : 보글리보스), 미글리톨 및 당업계에 알려진 α-글루코시다제 억제제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 페록시솜 증식제-활성화 수용체-γ (즉, PPAR-γ) 효능제가 포함된다. 페록시솜 증식제-활성화 수용체-γ 효능제는 핵 수용체 PPAR-γ를 활성화시키며, 이에 따라 글루코스 생성, 운반 및 이용의 조절에 관여하는 인슐린-반응성 유전자의 전사를 조절하는 유형의 화합물에 해당한다. 또한, 상기 유형의 작용제는 지방산 대사의 조절을 용이하게 한다. PPAR-γ 효능제의 예에는 로시글리타존, 피오글리타존, 테사글리타자르, 네토글리타존, GW-409544, GW-501516 및 당업계에 알려진 PPAR-γ 효능제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 DP 수용체 길항제가 포함된다. DP 수용체 길항제에는 WO01/79169, WO03/062200 WO01/66520, WO03/022814, WO03/078409, WO2004/103370, EP 1305286 및 WO02/094830 등에서 기재된 것들이 포함된다. 기타 대표적인 DP 길항제 화합물은 WO04/103370에서 발견될 수 있다. DP 수용체의 선택적 길항작용에 특히 유용한 화합물의 예에는 하기 화합물이 포함된다.

화합물 A 	화합물 B 	화합물 C 
화합물 D 	화합물 E 	화합물 F 
화합물 G 	화합물 H 	화합물 I 
화합물 J 	화합물 K 	화합물 L 
화합물 M 	화합물 N 	화합물 O 
화합물 P 	화합물 Q 	화합물 R 
화합물 S 	화합물 T 	화합물 U 

화합물 V 	화합물 W 	화합물 X 
화합물 X 	화합물 Z 	화합물 AA 
화합물 AB 	화합물 AC 	화합물 AD 
화합물 AE 	화합물 AF 	화합물 AG 
화합물 AH 	화합물 AI 	화합물 AJ 

그의 제약상 허용되는 염, 용매화물 및 수화물이 포함된다. 화합물 AB는 2001년 9월 13일에 공개된 WO01/66520A1에서 설명된 명세서에 따라 합성할 수 있으며, 화합물 AC는 2003년 3월 20일에 공개된 WO03/022814A1에서 설명된 명세서에 따라 합성할 수 있으며, 화합물 AD 및 AE는 2003년 9월 25일에 공개된 WO03/078409에서 설명된 명세서에 따라서 합성할 수 있다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 HMG-CoA 환원효소 억제제가 포함된다. HMG-CoA 환원효소 억제제는 히드록시메틸글루탈릴 CoA (HMG-CoA) 환원효소의 억제에 의해 혈중 콜레스테롤 수치를 보다 낮추는 유형의 약물에 속하는 스타틴 화합물로도 지칭되는 작용제이다. HMG-CoA 환원효소는 콜레스테롤 생합성에서 속도 제한 효소이다. 스타틴은 LDL 수용체의 활성을 상향조절하여 혈청 LDL 농도를 낮추며, 혈액으로부터 LDL의 제거를 담당한다. 스타틴 화합물의 몇몇 대표적인 예에는 로수바스타틴, 프라바스타틴 및 그의 나트륨 염, 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴, BMS의 "슈퍼스타틴", 및 당업계에 알려진 HMG-CoA 환원효소 억제제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제가 포함된다. 안지오텐신 전환 효소 억제제는 안지오텐신 전환 효소의 억제에 의해 혈당치를 부분적으로 낮추고, 또한 혈압을 낮추는 유형의 약물에 속한다. 안지오텐신 전환 효소 억제제의 예에는 캅토프릴, 에날라프릴, 알라세프릴, 델라프릴; 라미프릴, 리시노프릴, 이미다프릴, 베나제프릴, 세로나프릴, 실라자프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 모벨토프릴, 페린도프릴, 퀴나프릴, 스피라프릴, 테모카프릴, 트란돌라프릴, 및 당업계에 알려진 안지오텐신 전환 효소 억제제가 포함된다.

본 발명의 화합물과 함께 사용될 수 있는 적합한 약제에는 안지오텐신 II 수용체 길항제가 포함된다. 안지오텐신 II 수용체 길항제는 안지오텐신 II 수용체 아형 1 (즉, AT1)을 표적으로 하며, 고혈압에 대한 유익한 효과를 증명한다. 안지오텐신 II 수용체의 예에는 로사르탄 (및 칼륨 염 형태), 및 당업계에 알려진 안지오텐신 II 수용체 길항제가 포함된다.

본원에서 언급된 1종 이상의 질환에 대한 기타 치료에는 아밀린 효능제 (예를 들어, 프람린티드), 인슐린 분비촉진제 (예를 들어, GLP-1 효능제; 엑센딘-4; 인슐리노트로핀 (NN2211)), 디펩틸 펩티다아제 억제제 (예를 들어, NVP-DPP-728), 아실 CoA 콜레스테롤 아세틸트랜스퍼라제 억제제 (예를 들어, 이제티미브, 에플루시미브 및 유사 화합물), 콜레스테롤 흡수 억제제 (예를 들어, 이제티미브, 파마퀘시드 및 유사 화합물), 콜레스테롤 에스테르 전달 단백질 억제제 (예를 들어, CP-529414, JTT-705, CETi-1, 톨세트라피브 및 유사 화합물), 마이크로좀 트리글리세리드 전달 단백질 억제제 (예를 들어, 임플리타피드 및 유사 화합물), 콜레스테롤 조절제 (예를 들어, NO-1886 및 유사 화합물), 담즙산 조절제 (예를 들어, GT103-279 및 유사 화합물), 스쿠알렌 신타제 억제제 및 11β-HSD1 억제제로 지칭되는 (이에 제한되지는 않음) 계열의 약물에 속하는 당업계에서 알려진 1종 이상의 약제의 사용이 포함된다.

스쿠알렌 합성 억제제는 스쿠알렌의 합성의 억제에 의해 혈중 콜레스테롤 수치를 낮추는 유형의 약물에 속한다. 스쿠알렌 합성 억제제의 예에는 (S)-α-[비스[2,2-디메틸-1-옥소프로폭시)메톡시]포스피닐]-3-페녹시벤젠부탄술폰산, 모노 칼륨 염 (BMS-188494) 및 당업계에 알려진 스쿠알렌 합성 억제제가 포함된다.

본 발명에 따라서, 조합을 각각의 활성 성분을 상기 본원에서 기재된 것과 같은 제약상 허용되는 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 모두 함께 또는 독립적으로 혼합하고, 혼합물 또는 혼합물들을 제약 조성물로서 경구 또는 비경구 투여하여 사용할 수 있다. 본 발명의 화합물을 또 다른 활성 화합물과의 조합 요법으로서 투여하는 경우, 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에서 주어지는 별도의 제약 조성물로서 제제화할 수 있거나, 또는 치료제는 단일 성분으로서 주어질 수 있다.

본 발명에 따라서, 본 발명의 화합물 및 약제의 조합을 각각의 활성 성분을 상기 본원에서 기재된 것과 같은 제약상 허용되는 담체, 부형제, 결합제, 희석제 등과 모두 함께 또는 독립적으로 혼합하고, 혼합물 또는 혼합물들을 제약 조성물로서 경구 또는 비경구 투여하여 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물 또는 화합물의 혼합물을 또 다른 활성 화합물과의 조합 요법으로서 투여하는 경우, 치료제는 동시에 또는 상이한 시간에서 주어지는 별도의 제약 조성물로서 제제화할 수 있거나, 또는 치료제는 단일 성분으로서 주어질 수 있다.

표지된 화합물 및 분석 방법

본 발명의 또 다른 목적은 방사선-영상화 뿐만 아니라 시험관 내 및 생체 내 모두에서 인간을 비롯한 조직 샘플에서 RUP25의 배치 및 정량, 및 방사선 표지된 화합물의 결합의 억제에 의해 RUP25 수용체 리간드를 확인하기 분석에서 유용한 화학식 Ia 및 이에 관련된 화학식의 방사선 표지된 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 추가의 목적은 이러한 방사선 표지된 화합물을 포함하는 신규 RUP25 분석을 포함하는 것이다.

본 발명은 화학식 Ia의 동위원소-표지된 화합물 및 본원에서의 임의의 하위 부류, 예컨대 화학식 Ia 내지 Io (이에 제한되지는 않음)을 포함한다. "동위원소" 또는 "방사선 표지된" 화합물은 1개 이상의 원자가 자연에서 통상적으로 발견되는 (즉, 천연) 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자에 의해 대체되거나 또는 치환된다는 사실을 제외하고는 본원에서 개시된 화합물과 동일한 것들이다. 본 발명의 화합물에 도입될 수 있는 적합한 방사성 핵종에는 ^{2}H (중수소에 대하여 D로도 표기됨), ^{3}H (삼중수소에 대하여 T로도 표기됨), ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{18}F, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{82}Br, ^{75}Br, ^{76}Br, ^{77}Br, ^{123}I, ^{124}I, ^{125}I 및 ^{131}I가 포함되나, 이에 제한되지는 않는다. 본 방사선 표지된 화합물에 도입되는 방사성 핵종은 그 방사선 표지된 화합물의 구체적인 적용에 따를 것이다. 예를 들어, 시험관 내 RUP25 표지 및 경쟁 분석을 위하여, ^{3}H, ^{14}C, ^{82}Br, ^{125}I , ^{131}I, ^{35}S를 도입하는 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사선-영상화 적용을 위하여, ^{11}C, ^{18}F, ^{125}I, ^{123}I, ^{124}I, ^{131}I, ^{75}Br, ^{76}Br 또는 ^{77}Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

"방사선 표지된" 또는 "표지된 화합물"은 1종 이상의 방사성 핵종을 도입하는 본 발명의 화합물이라고 이해되며, 몇몇 실시양태에서, 방사성 핵종은 ^{3}H, ^{14}C, ^{125}I, ^{35}S 및 ^{82}Br로 이루어진 군으로부터 선택된다.

본 발명의 특정 동위원소 표지된 화합물은 화합물 및/또는 기질 조직 분포 분석에 유용하다. 몇몇 실시양태에서, 방사성 핵종 ^{3}H 및/또는 ^{14}C 동위원소가 이들 연구에 유용하다. 추가적으로, 보다 무거운 동위원소, 예컨대 중수소 (즉, ^{2}H)로의 치환은 보다 큰 대사 안정성 (예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여 요구량)으로부터 기인한 특정 치료 이점을 얻을 수 있으며, 이에 따라 몇몇 상황에서 바람직할 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 동위원소 표지된 화합물은 동위원소 표지된 시약을 비-동위원소 표지된 시약 대신에 사용하여 본원의 상기 반응식 및 하기 실시예에서 개시된 것들과 유사한

하기 절차에 의해 제조할 수 있다. 유용한 기타 합성 방법은 상기에서 논의된다. 게다가, 본 발명의 화합물에 해당하는 모든 원자는 이러한 원자 중 가장 공통적으로 발생하는 동위원소, 또는 보다 적은 방사성 동위원소 또는 비방사선 동위원소 중 하나일 수 있다고 이해하여야 한다.

방사성 동위원소를 유기 화합물로 도입하기 위한 합성 방법은 본 발명의 화합물에 적용될 수 있으며, 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어 활성 수준의 삼중수소를 표적 분자로 도입하는 이러한 합성 방법은 하기와 같다.

A. 삼중수소 기체로의 촉매적 환원 - 상기 절차는 보통 높은 비활성 제품을 수득하며, 할로겐화된 또는 불포화된 전구체가 필요하다.

B. 나트륨 보로하이드라이드 [^{3}H]로의 환원 - 상기 절차는 보다 저렴하며, 환원가능한 관능기, 예컨대 알데히드, 케톤, 락톤 및 에스테르 등을 함유하는 전구체가 필요하다.

C. 리튬 알루미늄 하이드라이드 [^{3}H]로의 환원 - 상기 절차는 거의 이론적 비활성에서 생성물을 제공한다. 또한, 환원가능한 관능기, 예컨대 알데히드, 케톤, 락톤 및 에스테르 등을 함유하는 전구체가 필요하다.

D. 삼중수소 기체 노출 표지 - 상기 절차는 적합한 촉매의 존재 하에 교환가능한 양성자를 함유하는 전구체를 삼중수소 기체에 노출시키는 것을 포함한다.

E. 요오드화메틸 [^{3}H]를 사용한 N-메틸화 - 상기 절차는 보통 적절한 전구체를 높은 비활성 요오드화메틸 (^{3}H)로 처리하여 O-메틸 또는 N-메틸 (^{3}H) 생성물을 제조하는데 사용된다. 상기 방법은 예를 들어 약 70-90 Ci/mmol과 같은 일반적으로 보다 높은 비활성을 고려한다.

활성 수준의 ^{125}I를 표적 분자로 도입하기 위한 합성 방법에는 하기가 포함된다.

A. 샌드마이어 (Sandmeyer) 및 유사 반응 - 상기 절차는 아릴 또는 헤테로아릴 아민을 디아조늄 염, 예컨대 테트라플루오로보레이트 염으로, 후속적으로 Na^{125}I를 사용하여 ^{125}I 표지된 화합물로 변환시킨다. 나타낸 절차는 문헌 [Zhu, D.-G. and co-workers in J. Org. Chem. 2002, 67, 943-948]에 의해 보고되었다.

B. 페놀의 오르토 ^{125}요오드화 - 상기 절차는 문헌 [Collier, T. L. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 1999, 42, S264-S266]에 의해 보고된 것과 같이 페놀의 오르토 위치에서 ^{125}I의 도입을 고려한다.

C. ^{125}I와의 아릴 및 헤테로아릴 브로마이드 교환 - 상기 방법은 일반적으로 2 단계 과정이다. 제1 단계는 트리-알킬틴할라이드 또는 헥사알킬디틴 (예를 들어, $(CH_3)_3SnSn(CH_3)_3$)의 존재 하에, 예를 들어 Pd 촉매 반응 (즉, $Pd(Ph_3P)_4$)을 사용하거나, 또는 아릴 또는 헤테로아릴 리튬을 통해 아릴 또는 헤테로아릴 브로마이드에서 상응하는 트리-알킬틴 중간체로의 전환이다. 대표적인 절차는 문헌 [Bas, M.-D. and co-workers in J. Labeled Compd Radiopharm. 2001, 44, S280-S282]에서 보고되었다.

화학식 Ia의 방사선 표지된 RUP25 화합물은 화합물을 확인/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반 용어에서, 새롭게 합성되거나 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 RUP25 수용체에 대한 "화학식 Ia의 방사선 표지된 화합물"의 결합을 감소시키는 능력에 대해 평가할 수 있다. 따라서, RUP25 수용체와 결합하기 위해 "화학식 Ia의 방사선 표지된 화합물"과 경쟁하는 시험 화합물의 능력은 그의 결합 친화도와 직접적으로 상관된다.

본 발명의 표지된 화합물은 RUP25 수용체에 결합한다. 한 실시양태에서, 표지된 화합물은 약 500 μM 미만의 IC_{50}을 가지며, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 100 μM 미만의 IC_{50}을 가지며, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 10 μM 미만의 IC_{50}을 가지며, 또 다른 실시양태에서 표지된 화합물은 약 1 μM 미만의 IC_{50}을 가지며, 또 다른 실시양태에서 표지된 억제제는 약 0.1 μM 미만의 IC_{50}을 갖는다.

개시된 수용체의 기타 용도 및 방법은 특히 본 개시내용의 검토에 기초하여 당업계에 명백할 것이다.

인식될 것과 같이, 본 발명의 방법의 단계를 임의의 특정 횟수 또는 임의의 특정 순서로 수행할 필요는 없다. 본 발명의 추가의 목적, 장점 및 신규 특성은 예시적이되 제한하려고 하지는 않는 본원의 하기 실시예의 검토시 당업자들에게 명백하게 될 것이다.

실시예

하기 실시예는 예시 목적으로 제공되며, 제한을 목적으로 하지는 않는다. 당업자들은 모두 본 발명의 일부를 형성하는 본원에서의 개시내용을 기초로 동등한 분석 및 방법을 설계할 수 있을 것이다.

실시예 1

설치류 당뇨병 모델

비만증 및 인슐린 저항증과 관련된 제2형 당뇨병의 설치류 모델이 개발되었다. 질환의 병리생리학을 이해하며 후보 치료 화합물을 시험하기 위해 마우스에서의 db/db 및 ob/ob (문헌 [Diabetes (1982) 31:1-6] 참조), 및 주커 (zucker) 래트에서의 fa/fa와 같은 유전적 모델을 개발하였다 (문헌 [Diabetes (1983) 32:830-838; Annu Rep Sankyo Res Lab (1994) 46:1-57] 참조). 잭슨 래보라토리 (Jackson Laboratory)에 의해 개발된 동형 접합 동물인 C57 BL/KsJ-db/db 마우스는 비만, 고혈당, 고인슐린혈증 및 인슐린 저항증이 있는 반면 (문헌 [J Clin Invest (1990) 85:962-967] 참조), 이형 접합은 야위고 정상혈당이다. db/db 모델에서, 마우스는 당 수준이 불충분하게 제어되는 경우 인간 제2형 당뇨병의 최종 단계에서 공통적으로 관찰되는 특징인, 나이에 따라 인슐린감소증이 점진적으로 발병한다. 상기 모델이 인간 제2형 당뇨병과 닮았기 때문에, 본 발명의 화합물을 혈장 글루코스 및 트리글리세리드의 저하를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 활성에 대해 시험한다. 주커 (fa/fa) 래트는 심한 비만, 고인슐린혈증 및 인슐린 저항증을 가지며 (문헌 [Coleman, Diabetes (1982) 31:1; E Shafrir in Diabetes Mellitus, H Rifkin and D Porte, Jr, Eds (Elsevier Science Publishing Co, New York, ed. 4, (1990), pp. 299-340)] 참조), fa/fa 돌연변이는 쥐 db 돌연변이의 래트 등가물일 수 있다 (문헌 [Friedman et al, Cell (1992) 69:217-220], [Truett et al, Proc Natl Acad Sci USA (1991) 88:7806] 참조). 뚱뚱한 (tub/tub) 마우스는 유의한 고혈당증 없는 비만증, 적당한 인슐린 저항증 및 고인슐린혈증을 특징으로 한다 (문헌 [Coleman et al, Heredity (1990) 81:424] 참조).

본 발명은 임의의 또는 모든 상기 설치류 당뇨병 모델, 제2형 당뇨병 또는 이전에 기재된 기타 바람직한 대사 관련 장애, 또는 지질 대사 장애를 갖는 인간, 또는 기타 포유동물을 기준으로 하는 모델에서 인슐린 저항증 및 고혈당증의 감소를 위한 본 발명의 화합물의 용도를 포함한다. 혈장 글루코스 및 인슐린 수준, 및 또한 혈장 유리 지방산 및 트리글리세리드를 비롯한 (이에 제한되지는 않음) 기타 인자를 시험할 것이다.

본 발명의 화합물의 항-고혈당 활성에 대한 생체 내 분석

유전적으로 변경된 비만 당뇨병 마우스 (db/db) (수컷, 생후 7 내지 9주)를 22℃ 및 50% 상대 습도에서 표준 실험 조건 하에 사육 (7 내지 9마리 마우스/우리)하고, 푸리나 (Purina) 설치류 음식 및 물의 자유 식이에서 유지시킨다. 치료 전에, 혈액을 각 동물의 꼬리 정맥으로부터 수집하고, 원 터치 베이직 글루코스 모니터 시스템 (One Touch Basic Glucose Monitor System; 라이프스캔 (Lifescan))을 사용하여 혈당 농도를 측정한다. 250 내지 500 mg/dl의 혈장 글루코스 수준을 갖는 마우스를 사용한다. 각 치료 군은 평균 글루코스 수준이 연구의 출발시 각 군에서 동일하도록 분배된 7마리 마우스로 이루어진다. db/db 마우스를 미세-삼투 펌프에 의해 투여하고, 이소플루란 마취를 사용하여 삽입하여, 본 발명의 화합물, 염수 또는 관계없는 화합물을 마우스에 피하 (s.c.) 제공한다. 이후 간격을 두고 혈액을 꼬리 정맥으로부터 샘플링하고, 혈당 농도에 대하여 분석하였다. 스튜던트 t-시험 (Student t-test)을 사용하여 군 사이의 유의한 차이 (본 발명의 화합물과 염수-처리된 군의 비교)를 평가하였다.

실시예 2

마우스 아테롬성 동맥 경화증 모델

아디포넥틴 유전자의 녹아웃을 통해 생성된 아디포넥틴-결핍 마우스는 아테롬성 동맥 경화증에 걸리기 쉬우며, 인슐린 저항성이 된다고 나타났다. 또한, 마우스는 허혈성 심질환에 적합한 모델이다 (그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Matsuda, M et al. J Biol Chem (2002) July] 및 상기 문헌에서 언급된 참고 문헌).

아디포넥틴 녹아웃 마우스를 22℃ 및 50% 상대 습도에서 표준 실험 조건 하에 사육 (7 내지 9마리 마우스/우리)하였다. 마우스를 미세-삼투 펌프에 의해 투여하고, 이소플루란 마취를 사용하여 삽입하여, 본 발명의 화합물, 염수 또는 관계없는 화합물을 마우스에 피하 (s.c.) 제공하였다. 신생내막 비대 및 허혈성 심질환을 상이한 시간 간격에서 희생된 상이한 군의 마우스에 대해 측정하였다. 스튜던트 t-시험을 사용하여 군 사이의 유의한 차이 (본 발명의 화합물과 염수-처리된 군의 비교)를 평가하였다.

실시예 3

시험관 내 생물학적 활성

변형된 플래시 플레이트 (Flash Plate™) 아데닐릴 시클라제 키트 (뉴 잉글랜드 뉴클리어 (New England Nuclear; 카다로그 제SMP004A호)를 하기 프로토콜에 따라서 hRUP25에 대한 효능제로서의 후보 화합물을 직접 확인하기 위해 이용하였다. 용어 hRUP25에는 뉴클레오티드에 대하여 진뱅크 등록번호 제NM_177551호 및 폴리펩티드에 대하여 진뱅크 등록번호 제NP 808219호로 알려진 인간 서열, 및 그의 천연 대립 유전자 변이체, 포유동물 동등 유전자 및 재조합 돌연변이체가 포함된다.

hRUP25를 코딩하는 발현 벡터로 안정적으로 형질감염시키며, 코딩된 hRUP25 수용체의 세포 표면 발현이 허용되는 조건 하에 배양된 CHO 세포를 비 효소적 수단을 통해 플라스크로부터 수확하였다. 세포를 PBS에서 세척하고, 제조자의 분석 완충액에 재현탁하였다. 살아 있는 세포를 헤마사이토메터 및 트리판 블루 배제를 사용하여 계수하고, 세포 농도를 2×10^6 세포/ml로 조절하였다. cAMP 표준 및 검출 완충액 (2 μCi의 트레이서 [^{125}I]-cAMP (100 μl) 내지 분석 완충액 11 ml를 포함함)을 제조하고, 제조자의 지시에 따라 유지시켰다. 상기와 같이 확인된 후보 화합물 (동결된 경우, 실온에서 해동함)을 농도를 증가시키면서 (3 μl/웰; 12 μM 최종 분석 농도) 각각의 웰 (바람직하게는, 96웰 플레이트의 웰)에 첨가하였다. 이들 웰에, 분석 완충액 50 μl 중 100,000개 세포를 첨가하고, 이후 혼합물을 실온에서 30분 동안 부드럽게 진탕하면서 인큐베이션하였다. 인큐베이션 이후, 검출 완충액 100 μl를 각 웰에 첨가하고, 이어서 2 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 "Prot. #31" (제조자 지시와 같이)을 사용하여 왈락 마이크로베타 (Wallac MicroBeta™) 플레이트 판독기에서 계수하였다.

본 발명의 특정 화합물은 약 25 μM 이하의 cAMP 전체 세포 방법에서의 EC^{50}을 갖는다.

실시예 4 : 시험관 내 생물학적 활성

^{35}S-GTPγS 결합 분석:

니아신 수용체 또는 벡터 대조군 (7 μg/분석)을 안정적으로 발현하는 중국 햄스터 난소 (CHO)-K1 세포로부터 제조된 막을 왈락 신티스트립 (Wallac Scintistrip) 플레이트에서 분석 완충액 (100 mM HEPES, 100 mM NaCl 및 10 mM $MgCl_2$, pH 7.4)에 희석시키고, 약 10분 동안 40 μM GDP (최종 [GDP]는 10 μM)를 함유하는 분석 완충액에 희석된 시험 화합물과 함께 미리 인큐베이션하고, 이후 ^{35}S-GTPγ를 0.3 nM까지 첨가하였다. 잠재적 화합물 침전을 피하기 위해, 모든 화합물을 먼저 100% DMSO 중 제조하고, 이후 분석 완충액으로 희석시켜, 분석 중 3% DMSO의 최종 농도를 얻었다. 결합을 1시간 동안 진행시키고, 이후 플레이트를 실온에서 15분 동안 4000 rpm에서 원심분리하고, 후속적으로 탑카운트 (TopCount) 섬광 계수기에서 계수하였다. 결합 곡선의 비선형 회귀 분석을 그래프패드 프리즘 (GraphPad Prism)에서 수행하였다.

막 제조

재료:

CHO-K1 세포 배지 : 10% FBS, 2 mM L-글루타민, 1 mM 나트륨 피루베이트 및 400 μg/mL G418을 갖는 F-12 카인즈 (Kaighns)의 변형된 세포 배지

막 스크레이프 완충액 : 20 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4

막 세척 완충액 : 20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4

프로테아제 억제제 칵테일 : P-8340, (시그마 (Sigma; 미주리주 세인트루이스 (St. Louis, MO) 소재)

절차 :

o 세포 배지로부터 15 cm^2 플레이트를 흡인하고, 냉 PBS 5 mL로 세정하고, 흡인한다.

o 막 스크레이프 완충액 5 mL를 첨가하고, 세포를 스크레이프한다. 스크레이프를 50 mL 원심분리관으로 옮긴다. 프로테아제 억제제 칵테일 50 μL를 첨가한다.

o 4℃에서 17분 동안 20,000 rpm에서 회전시킨다.

o 상층액을 흡인하고, 펠렛을 막 세척 완충액 30 mL에 재현탁한다. 프로테아제 억제제 칵테일 50 μL를 첨가한다.

o 4℃에서 17분 동안 20,000 rpm에서 회전시킨다.

o 상층액으로부터 막 펠렛을 흡인한다. 펠렛을 이후 사용을 위해 -80℃에서 동결시키거나, 또는 이를 즉시 사용할 수 있다.

분석

재료 :

구아노신 5'-디포스페이트 나트륨 염 (GDP, 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich) 카다로그 #87127)

구아노신 5'-[γ^{35}S] 티오트리포스페이트, 트리에틸암모늄 염 ([^{35}S]GTPγS, 아머샴 바이오사이언시즈 (Amersham Biosciences) 카다로그 #SJ1320, 약 1000 Ci/mmol)

96 웰 신티플레이트 (퍼킨엘머 (Perkin-Elmer) #1450-501)

결합 완충액 : 20 mM HEPES, pH 7.4, 100 mM NaCl, 10 mM $MgCl_2$

GDP 완충액 : 결합 완충액 + GDP, 0.4 내지 40 μM 범위, 분석 전에 신선하게 제조한다.

절차

(총 분석 부피 = 100 μ 웰)

화합물을 갖거나 또는 갖지 않는 GDP 완충액 25 μL (최종 10 μM GDP - 따라서 40 μM 원료 사용)

결합 완충액 중 막 50 μL (0.4 mg 단백질/mL)

결합 완충액 중 25 μL [^{35}S]GTPγS. 이는 [^{35}S]GTPγS 원료 5 μL를 결합 완충액 10 mL에 첨가하여 제조된다 (상기 완충액은 GDP가 없음).

o 화합물 플레이트를 해동시켜 스크리닝한다 (100% DMSO 중 2 mM에서 화합물 5 μL를 갖는 딸 플레이트).

o 2 mM 화합물을 GDP 완충액 245 μL와 2% DMSO 중 40 μM으로 1:50 희석시켰다. 동결된 막 펠렛을 얼음에서 해동시켰다.

o 막을 폴리트론 (Polytron) PT3100 (7000 rpm 설정에서 프로브 PT-DA 3007/2)을 사용하여 현탁액이 될 때까지 간단히 균질화한다. 브래드포드 분석에 의해 막 단백질 농도를 측정한다. 막을 결합 완충액 중 0.40 mg/ml의 단백질 농도로 희석시킨다 (비고 : 최종 분석 농도는 20 μg/웰임)

o 웰 당 GDP 완충액 중 화합물 25 μL를 신티플레이트에 첨가한다.

o 웰 당 막 50 μL를 신티플레이트에 첨가한다.

o 실온에서 5 내지 10분 동안 미리 인큐베이션한다.

o 25 μL의 희석된 [^{35}S]GTPγS를 첨가한다. 실온에서 60분 동안 진탕기 (랩-라인 (Lab-Line) 모델 #1314, 4의 설정으로 진탕시킴)에서 인큐베이션한다.

o 22℃에서 20분 동안 2500 rpm에서 플레이트 덮개로 밀봉된 플레이트를 회전시켜 분석을 중지시킨다.

o 탑카운트 NTX 섬광 계수기에서 판독한다 - 35S 프로토콜.

본 발명의 특정 화합물은 약 10 내지 100 μM 범위 내의 기능 시험관 내 GTPγS 결합 분석에서의 EC_{50}을 갖는다. 보다 유리한 화합물은 약 1 내지 10 μM 범위 내의 상기 분석에서의 EC_{50} 값을 갖는다. 보다 더 유리한 화합물은 약 1 μM 미만의 상기 분석에서의 EC_{50} 값을 갖는다.

실시예 5

생체 내 동물 모델

높은 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비 및 이에 관련하는 상태의 예방 및 치료에서의 의학 작용제로서의 본 발명의 화합물의 한 이용은 총 콜레스테롤 대 HDL-콜레스테롤의 비의 저하, HDL-콜레스테롤의 상승, 또는 생체 내 돼지 모델에서의 아테롬성 동맥 경화증으로부터의 보호에서의 화합물의 활성에 의해 증명된다. 돼지는 그들은 대부분의 다른 동물 모델에 비해 인간 생리학, 특히 지질 대사를 보다 가깝게 반영하기 때문에 동물 모델로서 사용된다. 예시적이되 제한하려고 하지 않는 생체 내 돼지 모델을 제공한다.

요크셔 알비노 (Yorkshire albino) 돼지 (체중 25.5±4 kg)를 50일 동안 2% 콜레스테롤 및 20% 우지로 보강된 표준 식사로 구성된 포화 지방산이 풍부하고 콜레스테롤이 풍부한 (SFA-CHO) 식이를 먹였다 (그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Royo T., et al., European Journal of Clinical Investigation (2000) 30:843-52] 참조). 포화 대 불포화 지방산 비율을 정상 돼지 식사에서의 0.6으로부터 SFA-CHO 식이에서의 1.12로 조절하였다. 동물을 2개 군으로 나누고, 한 군 (n = 8)은 SFA-CHO 식이를 먹이고, 위약 (placebo)으로 처리하였으며, 한 군 (n = 8)은 SFA-CHO 식이를 먹이고, 화합물로 처리하였다 (3.0 mg kg^{-1}). 대조 동물은 50일 동안 표준 식사를 먹였다. 혈액 샘플을 기준일 (동물의 수령 2일 이후) 및 식이 개시 50일 이후에서 수집하였다. 혈액 지질을 분석하였다. 동물을 희생시키고, 검시하였다.

별법으로, 상기 분석은 각각 상이한 용량의 화합물로 처리된 다수의 군을 포함한다. 바람직한 상기 용량은 0.1 mg kg^{-1}, 0.3 mg kg^{-1}, 1.0 mg kg^{-1}, 3.0 mg kg^{-1}, 10 mg kg^{-1}, 30 mg kg^{-1} 및 100 mg kg^{-1}으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 별법으로, 상기 분석은 다수의 시간점에서 수행한다. 바람직한 상기 시간점은 10주, 20주, 30주, 40주 및 50주로 이루어진 군으로부터 선택된다.

HDL-콜레스테롤

혈액을 시트르산삼나트륨 (3.8%, 1:10)에서 수집한다. 원심분리 이후 혈장을 얻으며, 즉시 가공한다. 자동 분석기 코닥 엑타켐 (Kodak Ektachem) DT 시스템 (이스트만 코닥 컴퍼니 (Eastman Kodak Company; 미국 뉴욕주 로체스터 (Rochester, NY, USA) 소재)을 사용하여 총 콜레스테롤, HDL-콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 측정한다. 범위 밖의

수치 파라미터를 갖는 샘플은 제조자에 의해 공급된 용액으로 희석시키고, 이후 재분석한다. 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비를 측정한다. 군 사이의 HDL-콜레스테롤의 수준을 비교한다. 군 사이의 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비를 비교한다.

화합물의 투여시 HDL-콜레스테롤의 상승 또는 총 콜레스테롤/HDL-콜레스테롤 비의 감소를 상기 용도를 갖는 화합물을 나타내는 것으로서 취한다.

아테롬성 동맥 경화증

가슴 및 복부 대동맥을 온전히 제거하고, 복부 표면을 따라 세로로 개봉하고, 중성-완충 포르말린으로 고정시키고, 이후 샘플을 조직학적 검사 및 지질 조성 및 합성 연구를 위해 가슴 및 복부 대동맥에서의 표준 부위로부터 절제하였다. 고정 이후, 전체 대동맥을 수단 (Sudan) IV로 염색하고, 평평하게 핀으로 고정하고, 컴퓨터화된 영상 분석 시스템 (이미지 프로 플러스 (Image Pro Plus; 메릴랜드주 실버 스프링 메디아 사이버네틱스 (Media Cybernetics, Silver Spring, MD) 소재)에 연결된 TV 카메라로 디지털 영상을 얻어, 아테롬성 동맥 경화성 병변을 포함하는 대동맥 표면의 백분율을 측정한다 (그의 전문이 본원에 참고로 포함되는 문헌 [Gerrity RG et al, Diabetes (2001) 50:1654-65] 및 [Cornhill JF et al, Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology (1985) 5:415-26] 참조). 군 사이의 아테롬성 동맥 경화성 병변을 포함하는 대동맥 표면의 백분율을 비교하였다.

화합물의 투여시 아테롬성 동맥 경화성 병변을 포함하는 대동맥 표면의 백분율의 감소를 상기 언급된 용도를 갖는 화합물을 나타내는 것으로서 취한다.

실시예 6

수용체 결합 분석

본원에서 기재된 방법 이외에, 시험 화합물의 평가를 위한 또 다른 방법은 RUP25 수용체에 대한 결합 친화도의 측정에 의한 것이다. 일반적으로, 이러한 형태의 분석은 RUP25 수용체에의 방사성표지된 리간드를 요구한다. RUP25 수용체에 대한 알려진 리간드 및 그의 방사성표지를 사용하지 않고, 화학식 Ia의 화합물을 방사성 동위원소로 표지할 수 있으며, RUP25 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도를 평가하기 위한 분석에서 사용할 수 있다.

화학식 Ia의 방사성표지된 RUP25 화합물은 화합물의 확인/평가를 위한 스크리닝 분석에 사용할 수 있다. 일반적인 용어에서, 새롭게 합성되거나 또는 확인된 화합물 (즉, 시험 화합물)은 "화학식 Ia의 방사성표지된 화합물"을 RUP25 수용체로 결합하는 것을 감소시키는 그의 능력에 대해 평가할 수 있다. 따라서, RUP25 수용체에의 결합에 대한 "화학식 Ia의 방사성표지된 화합물" 또는 방사성표지된 RUP25 리간드와 경쟁하는 능력은 RUP25 수용체에 대한 시험 화합물의 결합 친화도에 직접 상관한다.

RUP25에 대한 수용체 결합 측정을 위한 분석 프로토콜

A. RUP25 수용체 제조

인간 RUP25 수용체 10 ug 및 리포펙타민 60 μL (15 cm 접시 당)로 일시적으로 형질감염된 293개 세포 (인간 신장, ATCC)를 배지를 교체하면서 24시간 동안 접시에서 성장시키고 (75% 전면 배양), 접시 당 Hepes-EDTA 완충액 (20 mM Hepes + 10 mM EDTA, pH 7.4) 10 ml로 제거한다. 세포를 17,000 rpm에서 20분 동안 베크만 콜터 (Beckman Coulter) 원심분리기 (JA-25.50 로터)에서 원심분리한다. 후속적으로, 펠렛을 20 mM Hepes + 1 mM EDTA, pH 7.4에 재현탁하고, 50 ml 도운스 (Dounce) 균질화기로 균질화시키고, 다시 원심분리시킨다. 상층액을 제거한 이후, 결합 분석에서 사용할 때까지 펠렛을 -80℃에서 저장한다. 분석에서 사용하는 경우, 막을 20분 동안 얼음에서 해동시키고, 이후 인큐베이션 완충액 (20 mM Hepes, 1 mM $MgCl_2$, 100 mM NaCl, pH 7.4) 10 mL를 첨가한다. 막을 볼텍싱하여 조질의 막 펠렛을 재현탁하고, 설정 6에서 15초 동안 브린크만 (Brinkmann) PT-3100 폴리트론 균질화기로 균질화시켰다. BRL 브래드포드 (Bradford) 단백질 분석을 사용하여 막 단백질의 농도를 측정하였다.

B. 결합 분석

총 결합에 대하여, 50 μL의 총 부피의 적절하게 희석된 막 (50 mM 트리스 HCl (pH 7.4), 10 mM $MgCl_2$ 및 1 mM EDTA를 함유하는 분석 완충액으로 희석됨; 단백질 5-50 ug)을 96-웰 폴리프로필렌 마이크로타이터 플레이트에 첨가하고, 이어서 분석 완충액 100 μL 및 방사성표지된 RUP25 리간드 50 μL를 첨가한다. 비특이적 결합에 대하여, 분석 완충액 50 μL를 100 μL 대신 첨가하고, 추가로 10 μM 냉 RUP25 50 μL를 첨가하고, 이후 방사성표지된 RUP25 리간드 50 μL를 첨가한다. 이후, 플레이트를 실온에서 60 내지 120분 동안 인큐베이션한다. 브랜델 (Brandell) 96-웰 플레이트 수확기를 갖는 마이크로플레이트 디바이시스 (Microplate Devices) GF/C 유니필터 여과 플레이트를 통한 여과 분석 플레이트에 의해 결합 반응을 종결시키고, 이어서 0.9% NaCl을 함유하는 pH 7.4인 냉 50 mM 트리스 HCl로 세척한다. 이후, 여과 플레이트의 하부를 밀봉하고, 옵티페이즈 수퍼믹스 (Optiphase Supermix) 50 μL를 각 웰에 첨가하고, 플레이트의 상부를 밀봉하고, 플레이트를 트릴룩스 마이크로베타 (Trilux MicroBeta) 섬광 계수기에서 계수한다. 화합물 경쟁 연구에 대하여, 분석 완충액 100 μL의 첨가 대신, 적절하게 희석된 시험 화합물 100 μL를 적절한 웰에 첨가하고, 이어서 방사성표지된 RUP25 리간드 50 μL를 첨가한다.

C. 계산

시험 화합물을 먼저 1 및 0.1 μM에서 분석하고, 이후 중간 용량이 방사성-RUP25 리간드 결합의 약 50% 억제를 유발하도록 선택된 농도 (즉, IC_{50}) 범위에서 분석한다. 시험 화합물의 부재시의 특이적 결합 (B_O)은 총결합 (B_T) - 비특이적 결합 (NSB)의 차이이며, 유사하게 특이적 결합 (시험 화합물의 부재시) (B)는 치환 결합 (B_D) - 비특이적 결합 (NSB)의 차이이다. IC_{50}은 % B/BO 대 시험 화합물의 농도의 로짓-로그 플롯 (logit-log plot)인 억제 반응 곡선으로부터 결정된다.

K_i는 하기 챙 및 프루스토프 (Cheng and Prustoff) 변환에 의해 계산된다.

$$K_i = IC_{50}/(1+ [L]/K_d)$$

식 중, [L]은 분석에서 사용된 방사성-RUP25 리간드의 농도이고, K_d는 동일한 결합 조건 하에서 독립적으로 측정된 방사성-RUP25 리간드의 해리 상수이다.

D. 또 다른 결합 분석 절차

^{3}H-니코틴산 결합 경쟁 분석

니아신 수용체를 안정적으로 발현하는 CHO-KI 세포를 사용하여 결합 분석을 위한 막을 제조하였다. 세포를 성장 배지 (10% FBS (GIBCO, #10438-026), 1 mg/ml G418 (GIBCO, #10131-027) 및 1×펜-스트렙 (Pen-Strep; 시그마 P-0871)를 함유하는 F-12 카인즈의 변형된 배지 (ATCC, #30-2004))에서 약 80% 전면 배양으로 성장시키고, 스크래핑에 의해 수확하고, 12000×g, 4℃에서 10분 원심분리하였다. 세포 펠렛을 수확 완충액 (20 mM HEPES, 10 mM EDTA, pH 7.4)에 재현탁하고, 5로 설정한 12 mm 폴리트론 균질화기의 4×10초 버스트로 균질화시켰다. 용해물을 2000×g, 4℃에서 10분 원심분리하여, 비용해된 세포 및 핵을 제거하고, 얻어진 상층액을 39000×g, 4℃에서 45분 원심분리하여 막을 펠렛화하였다. 얻어진 펠렛을 세척 완충액 (20 mM HEPES, 0.1 mM EDTA, pH 7.4)에 재현탁하고, 4로 설정한 12 mm 폴리트론의 3×10초 버스트로 균질화시키고, 39000×g, 4℃에서 45분 재원심분리하였다. 얻어진 펠렛을 세척 완충액에 재현탁하고, 액체 질소에 저장하고, 이후 사용하였다. 상기 제조에서의 막 단백질의 농도를 표준으로서 BSA로 피어스 (Pierce) BCA 단백질 분석을 사용하여 측정하였다.

96-웰 폴리프로필렌 플레이트에서 ^{3}H-니코틴산의 평형 결합을 수행하였다. 반응물은 분석 완충액 (20 mM HEPES, pH 7.4, 1 mM $MgCl_2$ 및 0.01% CHAPS; 15-30 μg 막 단백질/분석)에 희석된 막 140 μL, 분석 완충액에 희석된 시험 화합물 20 μL (화합물 원료는 100% DMSO 내에 있음; 분석 중 최종 DMSO 농도는 0.25%임), 및 250 nM 삼중수소화 니아신 40 μL ([5,6-^{3}H] - 니코틴산: 아메리칸 라디오라벨드 케미칼스, 인크. (American Radiolabeled Chemicals, Inc.), 에탄올 중 20 μM; 분석 중 최종 에탄올 농도는 1.5%임)를 함유하였다. 250 μM 비표지된 니코틴산의 존재 하에 비-특이적 결합을 측정하였다. 실온에서 3 내지 4시간 혼합한 이후, 반응물을 패커드 수확기 (Packard Harvester)를 사용하여 패커드 유니필터 (Unifilter) GF/C 플레이트를 통해 여과하고, 빙-냉 결합 완충액 8×200 μL로 세척하였다. 플레이트를 밤새 건조시

키고, 그의 후면을 GF/C 플레이트에 대하여 설계된 퍼킨엘머 테이프를 사용하여 밀봉하였다. 퍼킨엘머 마이크로신트 (Microscint)-20 섬광액 40 μL을 각 웰에 첨가하고, 상부를 밀봉하고, 플레이트를 패커드 탑카운트 섬광 계수기에서 분석하였다.

상기 C에서와 같이 계산을 수행하였다.

본 발명의 특정 화합물은 약 10 내지 약 100 μM 범위 내의 ^{3}H-니코틴산 결합 경쟁 분석에서의 EC_{50}을 갖는다. 보다 유리하게는, 본 발명의 화합물은 약 1 내지 약 10 μM 범위 내의 상기 분석에서의 EC_{50} 값을 갖는다. 보다 더 유리하게는, 화합물은 약 1 μM 미만의 상기 분석에서의 EC_{50} 값을 갖는다.

실시예 7 : 레이저 도플러를 통한 홍조

절차 - 수컷 C57Bl6 마우스 (약 25 g)을 10 mg/ml/kg 넴뷰탈 (Nembutal) 나트륨을 사용하여 마취시켰다. 길항제를 투여하는 경우, 이들은 넴뷰탈 마취와 함께 공동-투여된다. 10분 이후, 동물을 레이저 하에 두고, 귀를 뒤로 접어 배면을 노출시킨다. 레이저를 귀의 중심에 두고, 8.4 내지 9.0 V 강도로 (일반적으로 귀의 약 4.5cm 위에서) 집중시켰다. 중 해상도로 15×15 영상형, 자동 간격, 60 영상 및 20초 시간 지연으로 데이터 수집을 개시한다. 시험 화합물을 복막 공간으로의 주사를 통해 10번째 영상에 이어서 투여한다. 영상 1 내지 10은 동물의 기준으로 여겨지며, 데이터를 기준 평균 강도의 평균값으로 표준화한다.

재료 및 방법 - 레이저 도플러 피리메드 핌II (Laser Doppler Pirimed PimII; 니아신 (시그마); 넴뷰탈 (애보트 랩스 (Abbott labs)).

실시예 8 : 카테터화된 수컷 스프래그-달리 래트에서의 생체 내 유리 지방산 생성의 억제

살아있는 자유롭게 움직이는 래트로부터 유래된 혈청에서 비-에스테르화된 유리-지방산 (NEFA) 분석을 수행한다. 경부 정맥 카테터를 경부 정맥으로 수술적으로 이식하고, 동물을 수술 이후 48시간 이상 회복시킨다. 대략 16시간 동물로부터 음식을 제거하고, 이후 분석한다. 혈액 약 200 μl를 카테터로부터 뽑고, 기준 NEFA 혈청 샘플을 나타낸다. 약물을 여러 농도로 각각의 래트에 복강내 (IP) 투여하고, 이후 혈액 약 200 μl를 추가의 NEFA 분석을 위해 명시된 시간 지점에서 카테터로부터 뽑는다. 제조자의 설명서 (와코 케미칼스 (Wako Chemicals; 미국); NEFA C)에 따라서 NEFA 분석을 수행하며, 알려진 표준 곡선 (알려진 유리 지방산의 범위)의 회귀 분석을 통해 유리 지방산 농도를 측정한다. 엑셀 (Excel) 및 프리즘 그래프 (PrismGraph)를 사용하여 데이터를 분석한다.

실시예 9

본 발명의 선택된 화합물의 합성

본 발명의 화합물 및 그의 합성을 하기 실시예에 의해 추가로 예시한다. 하기 실시예는 본 발명을 추가로 정의하기 위해 제공되나, 이들 특정 실시예에 제한되지 않는다. 본원에서 기재된 화합물은 씨에스 켐 드로우 울트라 버전 (CS Chem Draw Ultra Version) 7.0.1 또는 오토놈 (AutoNom) 2000에 따라 명명한다. 특정 경우, 통상 명칭을 사용하며, 이러한 통상 명칭은 당업자들에 의해 인정될 수 있을 것이라고 이해된다. 일반적으로, 하기 제공되는 실시예에서, 화학명에 직접 선행하는 표준 표시인 "(±)"는 라세미 혼합물을 나타내는데 사용된다. 실시예에서 나타낸 화학 구조는 예시 목적으로만 존재하며, 실시예에 대한 화학명을 달리 언급하지 않으면 제한하려고 하지는 않는다.

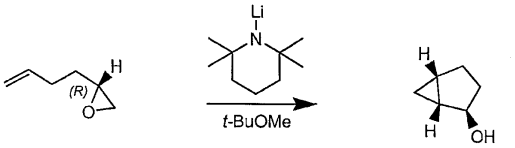
화학 : 4 핵 자동 전환가능 프로브 및 z축 경사를 장착한 바리안 머큐리 (Varian Mercury) Vx-400 또는 QNP (쿼드 핵 프로브 (Quad Nucleus Probe)) 또는 BBI (광대역 역수 (Broad Band Inverse)) 및 z축 경사를 장착한 브루커 아밴스 (Bruker Avance)-400에서 양성자 핵 자기 공명 (^{1}H NMR) 스펙트럼을 기록하였다. 화학 이동은 참고로서 사용되는 잔류 용매 신호와 함께 백만 당 부 (ppm)로 주어진다. NMR 약어는 하기와 같이 사용된다. s = 단일피크, d = 2중피크, dd = 2중피크의 2중피크, dt = 3중피크의 2중피크, t = 3중피크, q = 4중피크, m = 다중피크, br = 넓은피크. 에머스 합성기 (Emyrs Synthesizer; 퍼스널 케미스트리 (Personal Chemistry))를 사용하여 마이크로파 조사를 수행하였다. 실리카 겔 60 F254 (머크)에서 박층 크로마토그래피 (TLC)를 수행하였으며, PK6F 실리카 겔 60 A 1 mm 플레이트 (와트만

(Whatman))에서 정제용 박층 크로마토그래피 (prep TLC)를 수행하였으며, 키셀겔 (Kieselgel) 60, 0.063-0.200 mm (머크)를 사용하여 실리카 겔 컬럼에서 컬럼 크로마토그래피를 수행하였다. 부치 (Buchi) 회전 증발기에서 진공 하에 증발을 완료하였다. 셀라이트 545 ®를 팔라듐 여과 중에 사용하였다.

LCMS specs: 1) PC: HPLC-펌프 : LC-10AD VP, 시마주 인크. (시마주 인크.); HPLC 시스템 제어기 : SCL-10A VP, 시마주 인크; UV-검출기 : SPD-10A VP, 시마주 인크; 오토샘플러 : CTC HTS, PAL, 리프 사이언티픽 (Leap Scientific); 질량 분광계 : 터보 이온 스프레이 (Turbo Ion Spray) 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS 사이엑스 (Sciex); 소프트웨어: 애널리스트 (Analyst) 1.2. 2) Mac: HPLC-펌프 : LC-8A VP, 시마주 인크; HPLC 시스템 제어기 : SCL-10A VP, 시마주 인크. UV-검출기 : SPD-10A VP, 시마주 인크; 오토샘플러 : 215 리퀴드 핸들러 (Liquid Handler), 길손 인크 (Gilson Inc); 질량 분광계: 터보 이온 스프레이 (Turbo Ion Spray) 공급원을 갖는 API 150EX, AB/MDS 사이엑스 소프트웨어: 매스크롬 (Masschrom) 1.5.2.

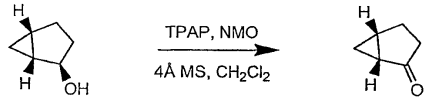
실시예 9.1 : (1aR, 5aR)-(+)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 4)의 제조

단계 A : 비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



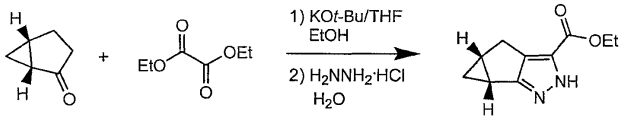
n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 143 mL, 358 mmol)를 -78℃에서 t-BuOMe (1.0 L) 중 TMP (50.7 g, 359 mmol)의 교반된 용액에 첨가하여 LiTMP를 생성하였다. 밝은 황색 LiTMP 용액을 45분에 걸쳐 0℃로 서서히 가온시켰다. 0℃에서 t-BuOMe (500 mL) 중 (R)-2-부트-3-에닐-옥시란 (17.6 g, 179 mmol, 문헌 [Schaus, S. E.; et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 1307] 참조)의 교반된 용액에 LiTMP 용액을 50분에 걸쳐 캐뉼러를 통해 적가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 이후 MeOH (40 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 총 60 mL의 부피로 농축시키고, 용액을 HCl (1 N 수성, 3×350 mL) 및 염수 (300 mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜 (90 mmHg, 25℃ 배치 온도), 밝은 황색 오일로서 비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 얻었다. 비시클로[3.1.0]헥산-2-올에 대한 스펙트럼 데이터는 문헌 [Hodgson, D. M.; Chung, Y. K.; Paris, J.-M. J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 8664]에서 보고된 데이터와 유사하였다.

단계 B : 비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



TPAP (1.88 g, 5.35 mmol)를 상온에서 CH_2Cl_2 (500 mL) 중 비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (10.5 g, 107 mmol), NMO (25.1 g, 214 mmol) 및 4 Å MS 분말 (20 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 2.5시간 동안 교반하고, 실리카 겔 (80 cm×12 cm)을 통해 여과하고, Et_2O/CH_2Cl_2 (1:1)로 용리시켰다. 유기 용매를 조심스럽게 진공 하에 증발시켜 (100 mmHg, 25℃ 배치 온도), 비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다. 스펙트럼 데이터는 rac-비시클로[3.1.0]헥산-2-온에 대해 이전에 보고된 것과 유사하였다 (문헌 [Newman-Evans, R. H.; Simon, R. J.; Carpenter, B. K. J. Org. Chem. 1990, 55, 695] 참조).

단계 C: 1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

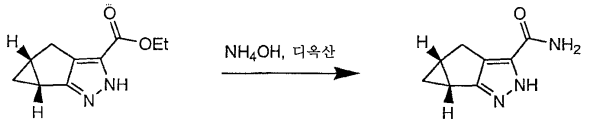


N_2 하에 실온에서 EtOH (250 mL) 중 비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (9.24 g, 96.1 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (14.7 g, 101 mmol)의 용액에 THF 중 KOt-Bu의 용액 (1 M 용액 106 mL, 106 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 3.5시간 동안 교반하고, 이 시간에 H_2O (40 mL) 중 히드라진 히드로클로라이드 (7.90 g, 115 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, HCl (6 N 수성)의 첨가에 의해 pH 약 3으로 산성화시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 얻어진 고체를 EtOAc (500 mL) 및 H_2O (500 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (300 mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수 (400 mL)로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, ^{1}H NMR에 의해 대략 75 내지 80% 순수한 (중량/중량) 에스테르로 측정되는 조질의 오일로 농축시켰다. 표제 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응 (가아민분해)에서 바로 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 10.55 (1H, bs), 4.32 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.96 (1H, dd, J = 16.8, 6.0 Hz), 2.80 (1H, d, J = 17.2 Hz), 2.23-2.13 (2H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.15 (1H, m), 0.34 (1H, m). **^{13}C APT NMR** (부분) (100 MHz, $CDCl_3$): δ 엽: 127.4, 61.2, 26.8, 16.8; 다운: 23.0, 15.4, 14.5.

HPLC/MS : 디스커버리® (Discovery®) C18 컬럼 (5μ, 50×2.1 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 0.75 mL/분, t_r = 1.62분, ESI^+ = 193.1 (M+ H).

단계 D : 1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



디옥산 (140 mL) 중 단계 C로부터의 에스테르 (14.2 g, 73.9 mmol)의 용액에 수산화암모늄 (H_2O 중 28% NH_3, 750 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 1000 mL 파이렉스 (pyrex) 병에 두고, 실온에서 22시간 동안 진탕기 플레이트에서 진탕시켰다. 혼합물을 진공 하에 총 100 mL의 부피로 농축시켰으며, 이 시간에 밝은 황색 침전물이 나타났다. 혼합물을 여과하고, 고체를 H_2O (2×100 mL)로 세척하였다. 추가로 고체를 진공 하에 건조시켜, 백색 고체로서 1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드를 얻었다 (HPLC/MS : 디스커버리® C18 컬럼 (5μ, 50×2.1 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 0.75 mL/분, t_r = 1.09분, ESI^+ = 164.0 (M+ H)).

단계 E : 2-벤질-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조

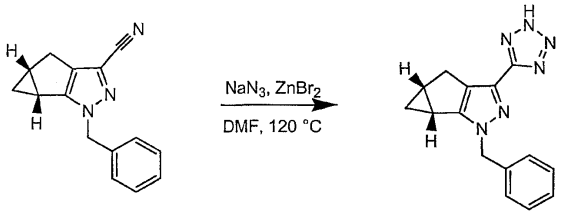
단계 D로부터의 아미드 (9.38 g, 57.9 mmol)를 디옥산 (150 mL)에 부분적으로 용해시키고, NaOH (5 N 수성, 23.0 mL, 115 mmol), 이어서 벤질 브로마이드 (10.3 g, 60.2 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 서서히 투명하게 되었으며, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (6 N, 수성)의 첨가에 의해 pH 약 2로 산성화시키고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 얻어진 밝은 황색 고체를 $NaHCO_3$ (포화 수성, 100 mL) 및 H_2O (100 mL)로 세척하였다. 고체를 진공 하에 더 건조시켜, 백색 고체로서 벤질화된 생성물인 2-벤질-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드를 얻었다.

N_2 분위기 하에 건조관이 장착된 플라스크를 무수 DMF (50 mL)로 충전하였다. 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (4.84 mL, 66.5 mmol)를 2분의 기간 동안 적가하였다. 추가로 10분 동안 교반한 이후, DMF (90 mL) 중 2-벤질-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드 (14.0 g, 55.3 mmol)의 현탁액을 적하 깔때기를 사용하여 5분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 20분 동안 교반하였으며, 이 시간에 추가의 티오닐 클로라이드 (3.05 mL, 41.9 mmol)를 DMF (20 mL) 중 미리 혼합된 용액으로서 첨가하였다. 혼합물을 추가로 20분 동안 교반하고, DMF (20 mL) 중 티오닐 클로라이드 (6.0 mL, 82.5 mmol)의 제2의 미리 혼합된 용액을 첨가하였다. 반응물을 추가로 15분 동안 교반하고, $NaHCO_3$ (포화 수성, 50 mL), 이어서 H_2O (100 mL)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 진공 하에 거의 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (350 mL) 및 H_2O (250 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (250 mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 $NaHCO_3$ (포화 수성, 400 mL) 및 염수 (400 mL)로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 고체로서 2-벤질-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, *C*DCl_3): δ 7.37 (3H, m), 7.25 (2H, m), 5.31 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 5.24 (1H, d, *J* = 14.8 Hz), 2.86, (1H, dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz), 2.72 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.19 (1H, m), 1.87 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.32 (1H, m). **^{13}C APT NMR** (100 MHz, *C*DCl_3): δ 업 : 154.4, 135.3, 130.0, 118.9, 114.3, 55.9, 26.2, 16.9; 다운 : 129.2, 128.6, 128.1, 24.2, 14.4.

HPLC/MS: 디스커버리® C18 컬럼 (5μ, 50×2.1 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 0.75 mL/분, t_r = 2.23분, ESI^+ = 236.1 (M+ H).

단계 F : 2-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

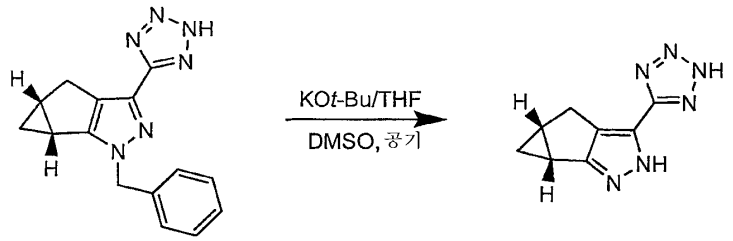


DMF (125 mL) 중 2-벤질-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴 (11.1 g, 47.2 mmol)의 용액에 $ZnBr_2$ (18.4 g, 70.6 mmol), 이어서 NaN_3 (12.2 g, 188 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 120℃로 가열하고, N_2 분위기 하에 18시간 동안 교반하였다. 반응물을 실온으로 냉각시키고, DMF를 진공 하에 제거하였다. 조질의 잔류물을 EtOAc (200 mL) 및 HCl (3 N 수성, 약 100 mL)로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 층을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc (150 mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 NaOH (1 M 수성, 2×250 mL)로 세척하고, 유기 층을 버렸다. 염기성 수성 상을 6 N HCl로 pH 약 2로 산성화시키고, EtOAc (2×250 mL)로 추출하였다. 추출물을 염수 (150 mL)로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 밝은 갈색 고체로서 2-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, Me*O*D): δ 7.33 (5H, m), 5.42 (1H , d, *J* = 14.8 Hz), 5.35 (1H, d, *J* = 15.2 Hz), 3.01 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.4 Hz), 2.88 (1H, d, *J* = 17.6 Hz), 2.28 (1H, m), 2.11 (1H, M), 1.14 (1H, m), 0.33 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 (Alltech® Prevail) C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.14분, ESI^+ = 279.3 (M+ H).

단계 G : (1aR,5aR)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 4)의 제조



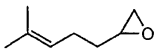
공기를 실온에서 20시간 동안 DMSO (300 mL) 중 2-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (10.4 g, 37.4 mmol) 및 KOt-Bu (THF 중 1 M 용액 374 mL, 374 mmol)의 용액을 교반하여 버블링하였다. 나머지 THF를 진공 하에 제거하고, 반응물을 HCl (3 M 수성)의 첨가에 의해 pH = 2로 산성화시켰다. 혼합물을 진공 하에 거의 농축 건조시켰다. 잔류물을 HCl (1 N 수성, 250 mL)에 용해시키고 EtOAc (5×250 mL)로 추출하였다. 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 생성물을 정제하고, 물질 (MeOH 중 용액으로서)을 본데실 (Bondesil) SCX SPE 수지 (약 250 g)를 함유하는 컬럼 상에 로딩하여 암모늄 염으로 전환시켰다. 컬럼을 MeOH (200 mL)로 플러싱하여 결합되지 않은 불순물을 제거하였다. 생성물을 2 N NH_3/MeOH (대략 200 mL)를 사용하여 용리시켰다. 염기성 용리액을 농축시켜, 백색 고체로서 화합물 4의 암모늄 염을 수득하였다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, MeO*D*): δ 3.02 (1H, dd, *J* = 16.4, 6.0 Hz), 2.90 (1H, d, *J* = 16.0 Hz), 2.19 (2H, m), 1.17 (1H, m), 0.33 (1H, m).

HPLC/MS : 디스커버리® C18 컬럼 (5μ, 50×2.1 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 0.75 mL/분, t_r = 1.21분, ESI^+ = 189.0 (M+H). $[\alpha]^{25}_D$ + 35.7 (c 0.39, MeOH).

실시예 9.2 : (±)-1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 7)의 제조

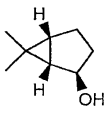
단계 A : (±)-2-(4-메틸펜트-3-에닐)옥시란



2-(부트-3-에닐)옥시란 (1.000 g, 10 mmol) 및 2-메틸부트-2-엔 (10 g, 102 mmol)을 잔 (Zhan) 촉매 1 (0.057 g, 0.086 mmol)과 함께 실온에서 24시간 동안 밀봉된 섬광 바이알에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 2-(4-메틸펜트-3-에닐)옥시란을 얻었다.

^{1}**H NMR** ($CDCl_3$): δ 5.2-5.1 (m, 1H), 2.95-2.88 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H J_1=5.0, J_2=4.1), 2.48 (dd, 1H J_1=5.0, J_2=2.8), 2.15 (2H, q, J=7.4), 1.70 (s, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60-1.50 (m, 2H).

단계 B : (±)-6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조

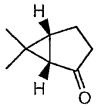


2,2,6,6-테트라메틸피페리딘 (9.70 g, 69 mmol)을 MTBE (100 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. n-부틸리튬 (43 mL, n-헥산 중 1.6 M, 69 mmol)을 조심스럽게 첨가하고, 얻어진 용액을 -78℃에서 30분 동안 교반시켰다. 담황색 용액을 캐뉼라 (cannular) 운반을 통해 30분에 걸쳐 MTBE (30 mL) 중 2-(4-메틸-펜트-3-에닐)-옥시란 (4.33 g, 34.3 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액에 첨가하고, 실온으로 서서히 가온시키고, 18시간 동안 아르곤 하에 교반하였다. 이후, 용액을

1 M 수성 염산 (50 mL)에 첨가하고, 추가로 MTBE (200 mL)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-40% EtOAc/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하였다. 황색 오일로서 (±)-6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 첨가하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.15-4.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.80-1.70 (m, 1H), 1.62 (br s, OH), 1.56 (ddd, 1H, J_1=12.9, J_2=9.5, J_3=2.9), 1.48 (br s, 1H), 1.14 (dd, 1H, J_1=6.3, J_2=1.2), 0.99 (s, 3H), 0.93 (s, 3H).

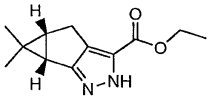
단계 C : (±)-6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



DCM (40 mL) 중 N-메틸모르폴린 N-옥시드 (3.11 g, 26.5 mmol) 및 테트라프로필암모늄 퍼루테네이트 (VII) (0.280 g, 0.796 mmol)의 냉각된 (0℃) 용액을 4 Å 분자체 (대략 0.3 g)를 함유하도록 제조하였다. DCM (10 mL) 중 (±)-6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (1.67 g, 13.3 mmol)의 용액을 적가하고, 용액을 실온으로 가온시키고, 아르곤 하에 1시간 동안 교반하였다. 용액을 실리카 플러그를 통해 여과하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-100% DCM/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하였다. 갈색 오일로서 6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.35-2.15 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 2H), 1.66 (d, 1H, J=4.7), 1.16 (s, 3H), 1.12 (s, 3H).

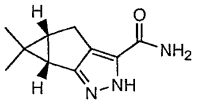
단계 D : (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



(±)-6,6-디메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (1.49 g, 12.0 mmol), 디에틸 옥살레이트 (2.46 g, 16.8 mmol) 및 칼륨 t-부톡시드 (18.0 mL, THF 중 1 M, 18.0 mmol)를 실온에서 2시간 동안 에탄올 (40 mL)에서 교반하였다. 목적 (6,6-디메틸-2-옥소-비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-옥소-아세트산 에틸 에스테르를 LCMS (m/z (ES^+): 247 $[M+Na]^+$, 225 $[M+H]^+$)에 의해 관찰하였으나, 단리하지는 않았다. 물 (2.0 mL) 중 히드라진 모노히드로클로라이드 (0.168 g, 24.4 mmol)를 첨가하고, 용액을 18시간 동안 80℃로 가열하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 오일을 0.1 M 수성 염산 (30 mL)에 붓고, DCM (200 mL)으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-50% EtOAc/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하여, 담황색 오일로서 방치시 응고되는 (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르를 얻었다.

m/z (ES$^+$): 243 $[M+Na]^+$, 221 $[M+H]^+$, 175 $[M-OEt]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 4.4-4.3 (m, 2H, OCH_2), 2.90 (dd, 1H, J_1=17.5, J_2=6.9), 2.65 (d, 1H, J=17.5), 2.1-2.0 (m, 1H), 1.95 (t, 1H, J=12.9), 1.37 (td, J_1=7.1, J_2=2.0), 1.13 (s, 3H, 엑소-CH_3), 0.74 (d, 3H, J=2.0, 엔도-CH_3).

단계 E : (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조

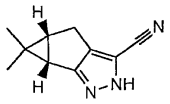


(±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르 (1.280 g, 5.81 mmol)를 밀봉된 관에서 7 M 메탄올성 암모니아 (60 mL)에 용해시키고, 18시간 동안 100℃로 가열하였

다. 얻어진 현탁액을 진공 여과에 의해 수집하여, 크림색 고체로서 1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드를 얻었다. 용매를 모액으로부터 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여, (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드를 더 얻었다.

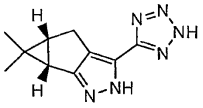
m/z (ES$^+$): 192 $[M+H]^+$, 175 $[M-NH_2]^+$; **^{1}H NMR** (CD_3OD): δ 2.9-2.65 (m, 1H), 2.55 (t, 1H, J=19.9), 2.0-1.8 (m, 2H), 1.03 (s, 3H), 0.63 (s, 3H).

단계 F : (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



(±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드 (0.532 g, 2.79 mmol)를 THF (150 mL)에 용해시키고, 트리플루오로아세트산 무수물 (0.936 g, 4.46 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 1시간 동안 아르곤 하에 실온에서 교반하였다. 에틸 아세테이트 (50 mL)를 첨가하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 담황색 오일을 DCM (100 mL)에 용해시키고, 포화 중탄산나트륨 수용액 (40 mL)으로 세척하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 백색 고체를 현탁액으로서 DCM (20 mL)에 용해시키고, 여과하여, 회백색 고체로서 (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴을 얻었다. m/z (ES$^+$): 174 $[M+H]^+$

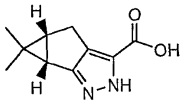
단계 G : (±)-1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 7)의 제조



(±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴 (0.184 g, 1.06 mmol)을 두꺼운 벽의 유리관에서 아연 디브로마이드 (0.500 g, 2.22 mmol) 및 나트륨 아지드 (0.300 g, 4.62 mmol)와 함께 1,4-디옥산 (10 mL)에 용해시켰다. 얻어진 용액을 마이크로파 조사 조건 하에 1시간 동안 200℃로 가열하였다. 용액을 1 M 수성 염산 (10 mL)에 붓고, 에틸 아세테이트 (50 mL)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 얻어진 오일을 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 백색 고체로서 (±)-1,1-디메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌을 얻었다.

m/z (ES$^+$):
217 $[M+H]^+$, 189 $[M-N_2+H]^+$; **^{1}H NMR** (CD_3OD): δ 2.87 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=5.6), 2.67 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=0.8), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 0.69 (s, 3H).

실시예 9.3 : (±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (화합물 6)의 제조



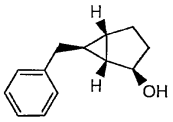
(±)-1,1-디메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르 (0.0390 g, 0.177 mmol)를 1:5:1 메탄올:THF:1 M 수성 수산화리튬(14 mL)의 용액 중 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 1 M 수성 염산 (5 mL)에 용해시키고, 에틸 아세테이트 (40 mL)로 추출하였다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류물을 정제용 HPLC에 의해 정제하여, 백색 고체를 얻었다.

m/z (ES$^+$): 215 $[M+Na]^+$, 193 $[M+H]^+$, 175 $[M-OH]^+$; ^{1}H NMR (CD_3CN): δ 2.91 (dd, 1H, J_1=17.4, J_2=6.8), 2.66 (d, 1H, J=17.4), 2.11 (dd, 1H, J_1=6.3, J_2=1.2), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.19 (s, 3H, 엑소-CH_3), 0.77 (d, 3H, J=2.0, 엔도-CH_3).

실시예 9.4 : (±)-엑소-1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 8)의 제조

(E)-2-(5-페닐-펜트-3-에닐)-옥시란으로 출발하여 실시예 9.2에서 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 8을 합성하였다. 중간체는 각각의 단계에 대하여 하기 나타낸 것과 같이 특성분석된다.

단계 A : (±)-엑소-6-벤질-비시클로[3.1.0]헥산-2-올

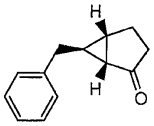


실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.35-7.25 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 3H), 4.25 (d, 1H, J=4.7), 2.54 (d, 2H, J=6.9), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.74 (dd, 1H, J_1=12.5, J_2=8.0), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 1H), 1.35-1.30 (m, 1H), 0.71 (7중피크,1H, J=3.3).

15%의 (±)-엔도-6-벤질-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 함유한다.

단계 B : (±)-엑소-6-벤질-비시클로[3.1.0]헥산-2-온

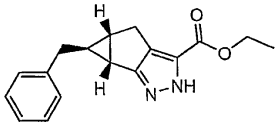


실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.35-7.28 (m, 2H), 7.25-7.20 (m, 3H), 2.78 (dd, 1H, J_1=14.9, J_2=6.1), 2.60 (dd, 1H, J_1=14.9, J_2=7.2), 2.20-2.10 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 4H), 1.74 (dd, 1H, J_1=5.2, J_2=2.4), 1.65-1.55 (m, 1H).

15%의 (±)-엔도-6-벤질-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 함유한다.

단계 C : (±)-엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르

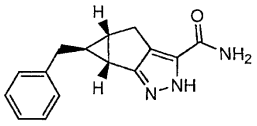


실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.35-7.10 (m, 5H), 4.31 (q, 2H, J=7.1, OCH_2), 2.97 (dd, 1H, J_1=17.2, J_2=6.2), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.59 (dd, 1H, J_1=15.0, J_2=7.5), 2.20-2.15 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.34 (t, 3H, J=7.1), 1.00 (7중선, 1H, J=3.5).

15%의 (±)-엔도-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르를 함유한다. MS m/z (ES^+): 305 $[M+Na]^+$, 283 $[M+H]^+$, 237 $[M-OEt]^+$.

단계 D : (±)-엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드

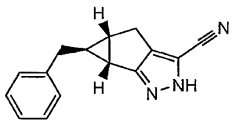


실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.4-7.1 (m, 5H), 2.95 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=5.4), 2.87 (d, 1H, J=15.6), 2.8-2.6 (m, 2H), 2.25-2.15 (m, 2H), 1.05-0.90 (m, 1H).

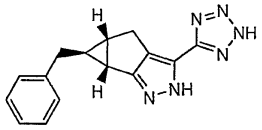
15%의 (±)-엔도-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드를 함유한다. MS m/z (ES^+) : 276 $[M+Na]^+$, 254 $[M+H]^+$, 237 $[M-NH_2]^+$

단계 E : (±)-엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 236 $[M+H]^+$. 15%의 (±)-엔도-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴을 함유한다.

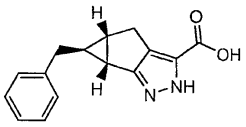
단계 F : (±)-엑소-1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 8)



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR (CD_3OD): δ 7.6-7.5 (m, 4H), 7.5-7.4 (m, 1H), 3.29 (dd, 1H, J_1=16.2, J_2=6.0), 3.18 (d, 1H, J=16.2), 3.01 (dd, 1H, J_1=14.7, J_2=6.6), 2.90 (dd, 1H, J_1=14.7, J_2=7.4), 2.55-2.45 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 1H). MS *m/z* (ES^+): 301 $[M+H]^+$, 279 $[M+H]^+$, 251 $[M-N_2+H]^+$.

실시예 9.5 : (±)-엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (화합물 5)의 제조



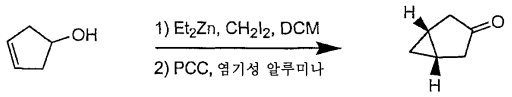
실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법을 사용하여 (±)-엑소-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르로부터 화합물 5를 합성하였다.

MS *m/z (ES$^+$):* 277 [M+Na]$^+$, 255 [M+H]$^+$, 237 [M-OH]$^+$; **^{1}H NMR** (CD_3CN): δ 7.3-7.1 (m, 5H), 2.83 (dd, 1H, J_1=17.0, J_2=5.8), 2.66 (d, 1H, J=17.0), 2.57 (dd, 2H, J_1=7.0, J_2=4.2), 2.05-1.95 (m, 2H), 0.82 (7중피크,1H, J=3.5).

15%의 (±)-엔도-1-벤질-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산을 함유한다.

실시예 9.6 : (±)-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산 (화합물 1)의 제조

단계 A : 비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 제조

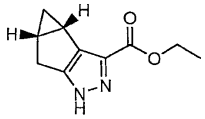


0℃에서 N_2 분위기 하에 DCM (25 mL) 중 시클로펜텐-4-올 (5.0 g, 59.5 mmol) 및 Et_2Zn (12.4 mL, 121 mmol)의 용액에 CH_2I_2 (9.76 mL, 121 mmol)를 시린지 펌프를 사용하여 30분에 걸쳐 첨가하였다. 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였으며, 이 시간에 혼합물을 공기에 개방하고, 묽은 HCl (50 mL)을 첨가하여 서서히 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (100 mL)로 희석시키고, 여과하였다. 유기 층을 분리시키고, H_2O (100 mL) 및 염수 (100 mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$에 건조시키고, 여과하고, 오일로 농축시켰으며, 이를 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 10% EtOAc 내지 헥산 중 30% EtOAc의 구배)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 시클로프로필 알콜을 얻었다.

알콜 (상기로부터의)을 DCM (250 mL)에 용해시키고, 실온에서 염기성 알루미나 (10 g) 및 PCC (15.2 g, 70.6 mmol)로 순서대로 처리하였다. 18시간 동안 교반한 이후, 용리액으로서 DCM/Et_2O (3:1)을 사용하여 셀라이트 아톱 (celite atop) 실리카 겔의 패드를 통해 용액을 여과하였다. 용매를 진공 하에 제거하고 (250 mbar, 20℃ 배치 온도), 생성물을 감압 (100 mbar)에서 벌브-투-벌브 (bulb-to-bulb) 증류에 의해 정제하여, 투명 오일로서 케톤을 얻었다.

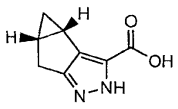
^{1}H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 2.60 (2H, m), 2.16 (2H, d, *J* = 20.0 Hz), 1.54 (2H, m), 0.90 (1H, dt, *J* = 6.0, 1.6 Hz), -0.05 (1H, dt, *J* = 6.0, 4.0 Hz).

단계 B : (±)-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



비시클로[3.1.0]헥산-3-온을 사용하여 실시예 9.1 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 에스테르를 제조하였다.

단계 C : (±)-3b,4,4a,5-테트라히드로-2H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산 (화합물 1)의 제조

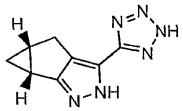


THF (2 mL) 및 H_2O (1 mL) 중 에스테르 (43 mg, 0.23 mmol)의 용액에 $LiOH·H_20$ (38 mg, 0.90 mmol)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 1.5시간 동안 55℃로 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 이후, 혼합물을 HCl (6 N, 수성)로 pH = 1로 산

성화시켰다. 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 (Phenomenex® Luna) C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 유리산을 얻었다.

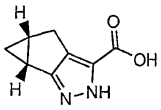
HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.24분, ESI^+ = 165.0 (M+ H).

실시예 9.7 : (±)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌 (화합물 2)의 제조



라세미 2-부트-3-에닐-옥시란을 사용하여 실시예 9.1에 기재된 것과 유사한 방법으로 화합물 2를 제조하였다.

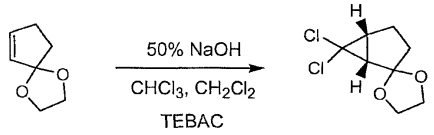
실시예 9.8 : (±)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (화합물 3)의 제조



디옥산 (1 mL) 중 상응하는 (±)-에스테르 (50 mg, 0.26 mmol)의 용액에 NaOH (1 N 수성, 2 mL)를 실온에서 첨가하였다. 반응물을 밤새 교반하고, HCl (6 N, 수성)로 pH = 1로 산성화시켰다. 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 유리산을 얻었다.

HPLC/MS : 디스커버리® C18 컬럼 (5μ, 50×2.1 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 0.75 mL/분, t_r = 1.09분, ESI^+ = 164.1 (M+ H).

실시예 9.9 : 중간체 (±)-6,6-디클로로-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조

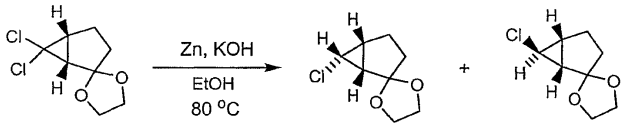


$CHCl_3$ (200 mL) 및 CH_2Cl_2 (200 mL) 중 1,4-디옥사-스피로[4.4]논-6-엔 (25.23 g, 0.20 mol)의 용액에 트리에틸벤질암모늄 클로라이드 (100 mg) 및 50% NaOH 용액 (200 mL)을 실온에서 첨가하였다. 상기 용액을 3일에 걸쳐 45℃에서 격렬하게 교반하였다. 반응 혼합물을 H_2O (300 mL)로 희석시키고, $CHCl_3$ (2×150 mL)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 진공 하에 농축시키고, 잔류물을 SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 0-50% CH_2Cl_2)에 의해 무색 액체로서 표제 화합물로 정제하였다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): *δ*

4.06-3.93 (m, 4 H), 2.25-2.01 (m, 5H), 1.89-1.83 (m, 1H).

실시예 9.10 : 중간체 (±)-엑소-6-클로로-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] 및 (±)-엔도-6-클로로-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



EtOH (200 mL) 중 (±)-6,6-디클로로-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (17.0 g, 81 mmol) 및 KOH (28.0 g, 0.5 mol)의 용액에 Zn (62.8 g, 0.96 mol)을 실온에서 첨가하였다. 반응 혼합물을 격렬한 교반 하에 밤새 80℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 이후, 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여액을 빙조 하에 아세트산 무수물 (47.27 mL, 0.5 mol)로 처리하였다. 진공 하에 농축시킨 이후, 잔류물을 헥산 (300 mL)으로 추출하고, H_2O (2×150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 20-70% CH_2Cl_2)하여, 엑소-클로라이드 및 엔도-클로라이드를 얻었다.

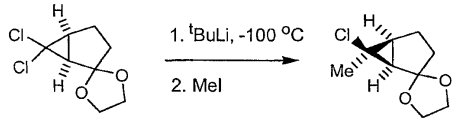
엑소-클로라이드:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07-3.90 (m, 4 H), 2.94 (t, 1H, J = 1.9 Hz) 1.95-1.90 (m, 2H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H).

엔도-클로라이드:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.02-3.91 (m, 4 H), 3.42 (t, 1H, J = 7.5 Hz) 2.22-2.12 (m, 1H), 2.05-1.74 (m, 5H).

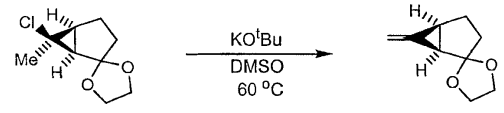
실시예 9.11 : 중간체 (±)-엔도-6-클로로-엑소-6-메틸-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



THF 140 mL 중 (±)-6,6-디클로로-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (6.50 g, 31.1 mmol)의 용액에 t-부틸 리튬 (37.32 mmol, 펜탄 중 1.7 M 용액 21.95 mL)을 -100℃에서 적가하였다. 20분 이후, 요오드화메틸 (2.33 mL, 37.32 mmol)을 용액에 적가하고, 이를 실온으로 서서히 가온시켰다. 생성물을 n-헥산으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/n-헥산)하여, 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.01-3.91 (m, 4 H), 2.20-2.07 (m, 2H), 1.96-1.82 (m, 2H). 1.63 (dd, 1H, J_1 = 6.8 Hz, J_2 = 5.3 Hz), 1.61 (s, 3 H), 1.54 (dd, 1H, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 1.0 Hz).

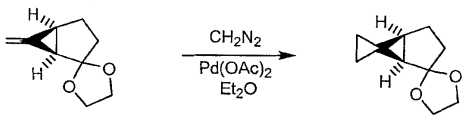
실시예 9.12 : 중간체 (±)-6-메틸렌-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



DMSO (40 mL) 중 (±)-6-클로로-6-메틸-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (2.50 g, 13.25 mmol)의 용액에 KO_tBu의 용액 (THF 중 1.0 M 15.9 mL)을 첨가하였다. 용액을 밤새 60℃에서 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 이후, 생성물을 n-헥산으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (14-25% EtOAc/n-헥산)하여, 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.55 (s, 1H), 5.42 (t, 1H, J = 1.0 Hz), 4.08-3.91 (m, 4H), 2.07-1.97 (m, 2H), 1.90-1.84 (m, 2H), 1.65-1.54 (m, 2H).

실시예 9.12a : 중간체 (±)-6-스피로시클로프로필-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



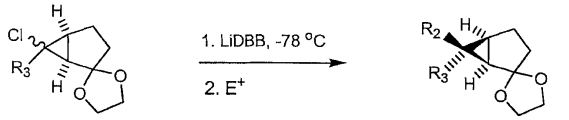
Et_2O (20 mL) 중 (±)-6-메틸렌-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (1.52 g, 10 mmol) 및 Et2O 중 CH_2N_2 (약 5 mmol)의 용액에 $Pd(OAc)_2$ (약 20 mg)를 첨가하였다. 추가의 Et2O 중 CH_2N_2 (약 45 mmol)을 실온에서 1시간에 걸쳐 용액에 적가하였다. 농축 이후, SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (헥산 중 50-90% CH_2Cl_2)하여, 생성물 (±)-6-스피로시클로프로필-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$):

δ 4.02-3.94 (m, 1H), 3.92-3.86 (m, 3H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.75-1.62 (m, 5H), 0.82-0.86 (m, 2H), 0.79-0.76 (m, 1H), 0.73-0.70 (m, 1H).

실시예 9.13 : 엔도-치환 중간체의 제조

일반 반응식:

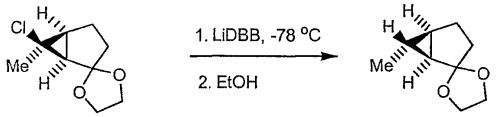


R_3 = H 또는 CH_3

R_2 = 친전자체
R_3 = H 또는 CH_3

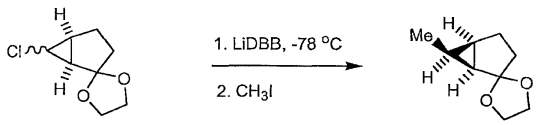
THF 중 4,4'-디-tert-부틸-비페닐 (5 eq.)의 용액에 작은 조각으로 절단된 리튬 선 (5 eq.)을 실온에서 첨가하였다. 용액을 0℃에서 6시간 동안 격렬하게 교반하고, -78℃로 냉각시켰다. (±)-엔도 또는 엑소 모노-클로라이드 (1 eq.)를 THF에 용해시키고, 암녹색 용액에 첨가하였다. 10분 이후, 친전자체 (5 eq.)을 용액에 적가하고, 이를 실온으로 서서히 가온시키고, 얻어진 용액을 빙조 하에 격렬하게 교반된 헥산/포화 NH_4Cl 용액 혼합물에 부었다. 분리된 유기 층을 농축시키고, SiO_2 컬럼 크로마토그래피하여, 엔도-치환 생성물을 얻었다.

실시예 9.13a : (±)-엑소-6-메틸-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]



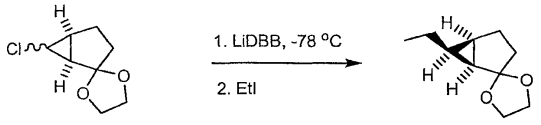
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.05-3.87 (m, 4H), 1.90-1.80 (m, 1H), 1.76 (dd, 1H, J_1 = 12.3 Hz, J_2 = 8.0 Hz), 1.61 (dd, 1H, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 8.4 Hz), 1.45 (ddd, 1H, J_1 = 13.8 Hz, J_2 = 11.8 Hz, J_3 = 8.2 Hz), 1.18-1.14 (m, 1H), 1.10 (ddd, 1H, J_1 = 6.1 Hz, J_2 = 2.9 Hz, J_3 = 1.1 Hz), 1.00 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.88 (qdd, 1H, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, J_3 = 3.0 Hz).

실시예 9.13b : (±)-엔도-6-메틸-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]



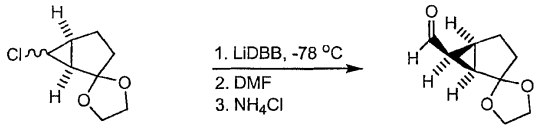
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.98-3.88 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.91 (dd, 1H, J_1 = 14.3 Hz, J_2 = 10.7 Hz), 1.69 (ddd, 1H, J_1 = 13.2 Hz, J_2 = 9.3 Hz, J_3 = 1.4 Hz), 1.59-1.45 (m, 2H), 1.38 (ddd, 1H, J_1 = 8.6 Hz, J_2 = 6.5 Hz, J_3 = 1.3 Hz), 1.15 (d, 3H, J = 6.6 Hz), 0.97 (qdd, 1H, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 7.5 Hz).

실시예 9.13c : (±)-엔도-6-에틸-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]



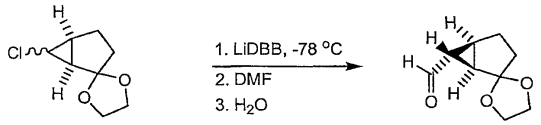
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99-3.88 (m, 4H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.45-1.35 (m, 2H), 1.15 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.78 (qdd, 1H, J_1 = 7.4 Hz, J_2 = 7.5 Hz, J_3 = 7.5 Hz).

실시예 9.13d : (±)-엔도-6-포르밀-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]



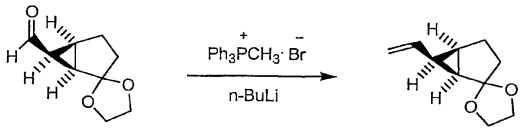
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.60 (d, 1H, J = 6.3 Hz), 4.05-3.93 (m, 4H), 2.34-2.19 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 3H), 1.91-1.76 (m, 2H).

실시예 9.13e : (±)-엑소-6-포르밀-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.27 (d, 1H, J = 4.0 Hz), 4.08-4.02 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 3H), 2.13-1.99 (m, 4H), 1.90 (dd, 1H, J_1 = 12.7 Hz, J_2 = 8.0 Hz), 1.72 (dd, 1H, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 8.7 Hz), 1.59-1.50 (m, 1H).

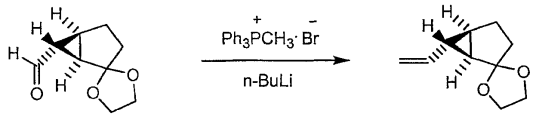
실시예 9.14 : 중간체 (±)-엔도-6-비닐-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



THF 40 mL 중 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드 (2.55 g, 7.14 mmol)의 용액에 n-부틸 리튬 (7.14 mmol, 헥산 중 1.6 M 용액 4.46 mL)을 실온에서 첨가하였다. 2시간 이후, THF 8 mL 중 엔도-6-포르밀-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (1.0 g, 5.95 mmol)의 용액을 실온에서 반응 혼합물에 첨가하고, 이를 밤새 교반하였다. 생성물을 n-헥산으로 추출하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. SiO_2 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/n-헥산)하여, 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.87 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 8.6 Hz), 5.30 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 2.0 Hz, J_3 = 1.0 Hz), 5.18 (ddd, 1H, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 2.0 Hz, J_3 = 1.0 Hz), 4.00-3.88 (m, 4H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.90 (dd, 1H, J_1 = 14.5 Hz, J_2 = 10.3 Hz), 1.80-1.56 (m, 5H).

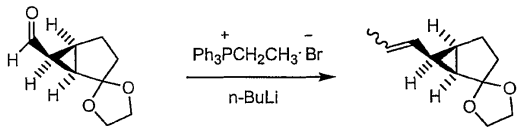
실시예 9.14a : 중간체 (±)-엑소-6-비닐-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



실시예 9.14에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.35 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 8.6 Hz), 5.05 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 1.5 Hz, J_3 = 0.4 Hz), 4.96 (dd, 1H, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.6 Hz), 4.06-4.00 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.84 (dd, 1H, J_1 = 12.1 Hz, J_2 = 8.1 Hz), 1.66 (dd, 1H, J_1 = 14.2 Hz, J_2 = 8.8 Hz), 1.56-1.43 (m, 4H).

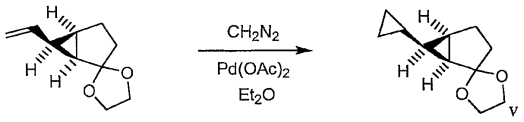
실시예 9.14b : 중간체 (±)-엔도-6-(1-프로페닐)-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



실시예 9.14에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.75-5.68 (m, 1H), 5.52-5.47 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 4H), 2.06-1.96 (m, 1H), 1.89-1.70 (m, 5H), 1.68-1.52 (m, 4H).

실시예 9.14c : 중간체 (±)-엔도-6-시클로프로필-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조

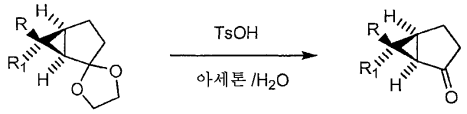


실시예 9.12a에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.02-3.88 (m, 4H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.91-1.50 (m, 3H), 1.48-1.39 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 1H), 0.78-0.71 (m, 1H), 0.65-0.52 (m, 2H), 0.33-0.26 (m, 2H).

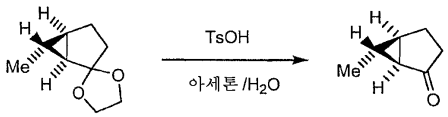
실시예 9.15 : 케톤 중간체의 제조

일반 반응식:



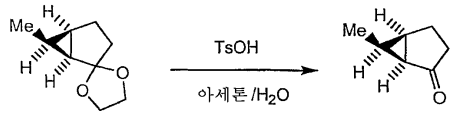
아세톤/H_2O (4/1) 중 보호된 케톤의 용액을 실온에서 촉매량의 TsOH로 처리하였다. 용액을 밤새 교반하였다. 아세톤을 진공 하에 제거하고, 생성물을 헥산으로 추출하였다 (3×). 합쳐진 유기 층을 5% $NaHCO_3$ 용액 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 진공 하에 농축시켜, 생성물 케톤을 수득하였다.

실시예 9.15a : (±)-엑소-6-메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



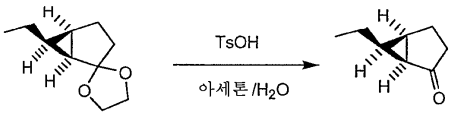
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.14-1.98 (m, 4H), 1.85 (q, 1H, J = 4.8 Hz), 1.52 (dd, 1H, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 2.5 Hz), 1.36-1.30 (m, 1H), 1.12 (d, 3H, J = 6.0 Hz).

실시예 9.15b : (±)-엔도-6-메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



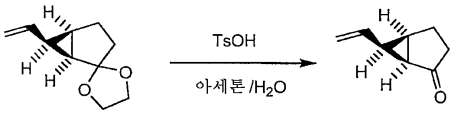
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.32-2.21 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 3H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.15 (d, 3H, J = 6.6 Hz).

실시예 9.15c : (±)-엔도-6-에틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



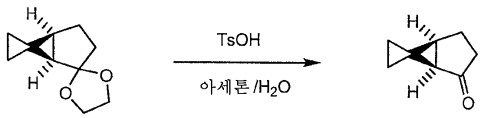
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.34-2.20 (m, 2H), 2.15 (q, 1H, J = 6.0 Hz), 2.00-1.87 (m, 3H), 1.48-1.36 (m, 3H), 1.04 (t, 3H, J = 6.5 Hz).

실시예 9.15d : (±)-엔도-6-비닐-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



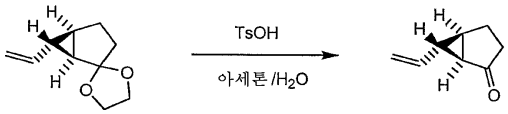
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.67 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.3 Hz, J_3 = 8.5 Hz), 5.37 (dt, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 1.4 Hz), 5.27 (dt, 1H, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.5 Hz), 2.32-2.21 (m, 3H), 2.20-2.14 (m, 1H), 2.10-2.07 (m, 1H), 2.03-1.93 (m, 2H).

실시예 9.15e : (±)-6-스피로시클로프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



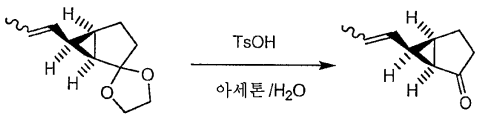
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.33 (t, 1H, J = 5.0 Hz), 2.26-2.04 (m, 4H), 1.99-1.91 (m, 1H), 1.03 (t, 2H, J = 7.2 Hz), 0.88-0.78 (m, 2H).

실시예 9.15f : (±)-엑소-6-비닐-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



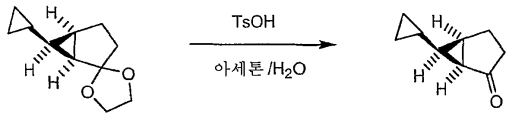
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.35 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 10.2 Hz, J_3 = 8.5 Hz), 5.15 (ddd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 1.2 Hz, J_3 = 0.4 Hz), 4.99 (dd, 1H, J_1 = 10.2 Hz, J_2 = 1.1 Hz), 2.20-2.05 (m, 5H), 1.95-1.91 (m, 1H), 1.83 (q, 1H, J_1 = 2.5 Hz).

실시예 9.15g : (±)-엔도-6-(1-프로페닐)-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



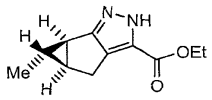
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.82-5.75 (m, 1H), 5.33-5.26 (m, 1H), 2.30-1.89 (m, 7H), 1.76-1.70 (m, 3H).

실시예 9.15h : (±)-엔도-6-시클로프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온



^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.32-2.09 (m, 5H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.16-1.09 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H), 0.61-0.56 (m, 2H), 0.39-0.29 (m, 2H).

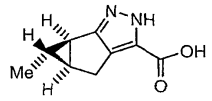
실시예 9.16 : (±)-엑소-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 207.2 $[M+H]^+$, 229.4 $[M+Na]^+$; ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.37-4.31 (m, 2H), 2.97 (dd, 1H, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 5.7 Hz), 2.86 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 2.01-1.97 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.13 (d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.78-0.72 (m, 1H).

실시예 9.17 : (±)-엑소-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

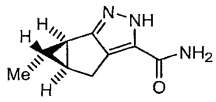


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 179.1 $[M+H]^+$, 201.5 $[M+Na]^+$; ^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.02 (dd, 1H, J_1 = 18.5 Hz, J_2 = 6.3 Hz), 2.91 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 2.09 (dd, 1H, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 2.2 Hz), 1.78 (dd, 1H, J_1 = 9.7 Hz, J_2 = 5.9 Hz), 1.17 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.74 (qdd, 1H, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, J_3 = 3.0 Hz).

실시예 9.18 : (±)-엑소-1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

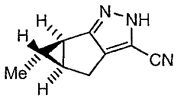
단계 A : (±)-엑소-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 178.1 $[M+H]^+$, 200.1 $[M+Na]^+$; ^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.84 (dd, 1H, J_1 = 18.0 Hz, J_2 = 6.4 Hz), 2.69 (d, 1H, J = 18.0 Hz), 1.97 (dd, 1H, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 2.3 Hz), 1.68 (dd, 1H, J_1 = 9.5 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 1.08 (d, 3H, J = 6.0 Hz), 0.63 (qdd, 1H, J_1 = 6.0 Hz, J_2 = 3.0 Hz, J_3 = 3.0 Hz).

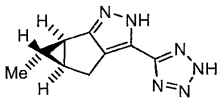
단계 B : (±)-엑소-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 160.2 $[M+H]^+$, 319.1 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.80 (dd, 1H, J_1 = 15.9 Hz, J_2 = 4.4 Hz), 2.71 (d, 1H, J = 15.9 Hz), 2.04-1.97 (m, 2H), 1.05 (d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.72-0.65 (m, 1H).

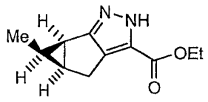
단계 C : (±)-엑소-1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 203.5 $[M+H]^+$, 225.4 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.89 (ddd, 1H, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 4.7 Hz, J_3 = 1.6 Hz), 2.81 (d, 1H, J = 16.2 Hz), 2.02-1.98 (m, 2H), 1.08 (d, 3H, J = 6.1 Hz), 0.70 (qdd, 1H, J_1 = 6.1 Hz, J_2 = 3.0 Hz, J_3 = 3.0 Hz).

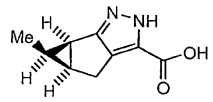
실시예 9.19 : (±)-엔도-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 207.1 $[M+H]^+$, 229.2 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.37-4.30 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 2.33 (t, 1H, J = 6.8 Hz), 2.33 (dd, 1H, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 1.38 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.39-1.30 (m, 1H), 0.71 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

실시예 9.20 : (±)-엔도-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

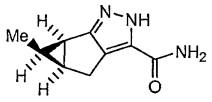


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 179.1 $[M+H]^+$, 357.1 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.89 (dd, 1H, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 2.64 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 2.30-2.18 (m, 2H)), 1.34 (qdd, 1H, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 7.0 Hz, J_3 = 7.0 Hz). 0.69 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

실시예 9.21 : (±)-엔도-1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

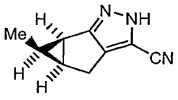
단계 A : (±)-엔도-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 178.1 $[M+H]^+$, 355.2 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.88 (dd, 1H, J_1 = 16.5 Hz, J_2 = 4.8 Hz), 2.66 (d, 1H, J = 16.8 Hz), 2.30-2.22 (m, 2H)), 1.32 (qdd, 1H, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 7.0 Hz, J_3 = 7.0 Hz). 0.69 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

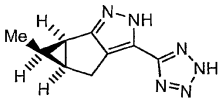
단계 B : (±)-엔도-1-메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 160.1 $[M+H]^+$, 319.4 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.84 (dd, 1H, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 2.59 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 2.36-2.27 (m, 2H)), 1.39 (qdd, 1H, J_1 = 6.4 Hz, J_2 = 7.0 Hz, J_3 = 7.0 Hz). 0.69 (d, 3H, J = 6.4 Hz).

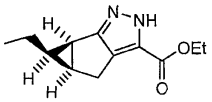
단계 C : (±)-엔도-1-메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 203.4 $[M+H]^+$, 405.4 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.18 (dd, 1H, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 6.5 Hz), 2.95 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 2.60-2.53 (m, 2H)), 1.67 (qdd, 1H, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 7.0 Hz, J_3 = 7.0 Hz). 0.82 (d, 3H, J = 6.5 Hz).

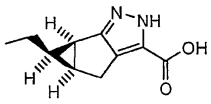
실시예 9.22 : (±)-엔도-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 221.3 $[M+H]^+$, 243.3 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38-4.30 (m, 2H), 2.92 (dd, 1H, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 6.9 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 2.35 (ddd, 1H, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 6.2 Hz, J_3 = 1.3 Hz), 2.21 (dd, 1H, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.23-1.17 (m, 1H), 1.11-1.01 (m, 1H), 0.91-0.83 (m, 4H).

실시예 9.23 : (±)-엔도-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

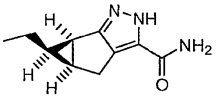


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 193.0 $[M+H]^+$, 215.0 $[M+Na]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.80 (dd, 1H, J_1 = 17.2 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 2.49 (d, 1H, J = 17.2 Hz), 2.24 (ddd, 1H, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 6.2 Hz, J_3 = 1.0 Hz), 2.15 (dd, 1H, J_1 = 14.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz), 1.18-1.11 (m, 1H), 1.03-0.93 (m, 1H), 0.81 (t, 3H, J = 6.9 Hz), 0.77-0.68 (m, 1H).

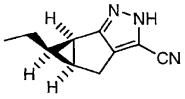
실시예 9.24 : (±)-엔도-1-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

단계 A : (±)-엔도-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



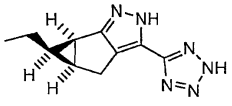
실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 192.0 $[M+H]^+$, 383.2 $[2M+H]^+$.

단계 B : (±)-엔도-1-에틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 174.1 $[M+H]^+$, 347.4 $[2M+H]^+$.

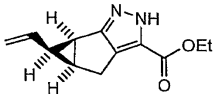
단계 C : (±)-엔도-1-에틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 217.1 $[M+H]^+$, 433.1 $[2M+H]^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.91 (dd, 2H, J_1 = 14.6 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.66-1.57 (m, 1H), 1.17 (dd, 1H, J_1 = 7.7 Hz, J_2 = 4.7 Hz), 1.09 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.56 (dd, 1H, J_1 = 4.2 Hz, J_2 = 3.2 Hz).

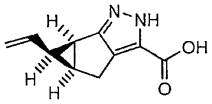
실시예 9.25 : (±)-엔도-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES⁺)*: 219.2 $[M+H]^+$, 241.1 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.31-5.23 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.39-4.31 (m, 2H), 2.99 (dd, 1H, J_1 = 17.5 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 2.76 (d, 1H, J = 17.5 Hz), 2.60 (ddd, 1H, J_1 = 7.6 Hz, J_2 = 6.0 Hz, J_3 = 1.2 Hz), 2.42 (dd, 1H, J_1 = 15.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 1.99 (ddd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 8.0 Hz, J_3 = 8.0 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz).

실시예 9.26 : (±)-엔도-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

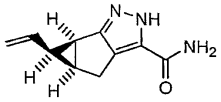


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES⁺)*: 191.2 $[M+H]^+$, 381.3 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.25 (dd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 2.3 Hz), 4.99 (dd, 1H, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz), 4.85 (ddd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 9.2 Hz), 2.88 (dd, 1H, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 6.6 Hz), 2.57-2.50 (m, 2H), 2.39 (dd, 1H, J_1 = 14.5 Hz, J_2 = 6.2 Hz), 1.94 (ddd, 1H, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, J_3 = 8.4 Hz).

실시예 9.27 : (±)-엔도-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

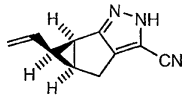
단계 A : (±)-엔도-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES⁺)*: 190.2 $[M+H]^+$, 379.2 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.25 (dd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 2.3 Hz), 4.98 (dd, 1H, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.4 Hz), 4.90-4.81 (m, 1H), 2.88 (bd, 1H, J = 13.6 Hz), 2.64-2.49 (m, 2H), 2.40 (dd, 1H, J_1 = 13.7 Hz, J_2 = 6.9 Hz), 1.92 (ddd, 1H, J_1 = 8.4 Hz, J_2 = 8.4 Hz, J_3 = 8.4 Hz).

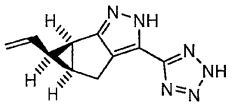
단계 B : (±)-엔도-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES⁺)*: 172.3 $[M+H]^+$, 343.3 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.30 (dd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 2.0 Hz), 5.08 (dd, 1H, J_1 = 10.4 Hz, J_2 = 2.0 Hz), 4.93 (ddd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 10.4 Hz, J_3 = 8.5 Hz), 2.96 (dd, 1H, J_1 = 16.9 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 2.73 (d, 1H, J = 16.9 Hz), 2.60-2.49 (m, 2H), 2.03 (ddd, 1H, J_1 = 8.3 Hz, J_2 = 8.3 Hz, J_3 = 8.3 Hz).

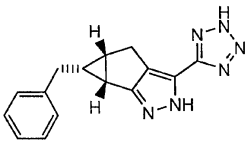
단계 C : (±)-엔도-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.1 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES⁺)*: 215.2 $[M+H]^+$, 429.3 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 5.30-5.25 (m, 1H), 5.07-4.99 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H, J_1 = 16.6 Hz, J_2 = 6.6 Hz), 2.82 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 2.62 (dd, 1H, J_1 = 7.5 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.55 (dd, 1H, J_1 = 13.5 Hz, J_2 = 7.0 Hz), 2.06-2.00 (m, 1H).

실시예 9.28 : (±)-엔도-1-벤질-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

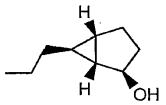


실시예 9.4 단계 F에 기재된 것과 같은 부분입체이성질체의 혼합물로부터 HPLC 정제에 의해 표제 화합물을 얻었다.

MS: m/z (ES+): 301 $[M+Na]^+$, 279 $[M+H]^+$, 251 $[M-N2+H]^+$;
^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.2-7.05 (m, 2H), 7.03 (t, 1H, J=6.8), 6.97 (d, 2H, J=7.4), 3.0-2.8 (m, 1H), 2.77 (d, 1H, J=16.7), 2.5-2.3 (m, 3H), 2.02 (dd, 1H, J_1=14.5, J_2=8.9), 1.55-1.45 (m, 1H).

실시예 9.29 : (±)-엑소-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

단계 A : (±)엑소-6-프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조

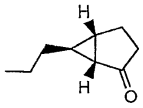


실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.21 (d, 1H, J=4.8), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.67 (dd, 1H, J_1=12.5, J_2=8.2),1.53 (d 1H, J_1=14.2, J_2=8.3), 1.48-1.28 (m, 4H), 1.20-1.05 (m, 3H), 0.88 (t, 3H, J=7.3), 0.37 (7중피크, 1H, J=3.3).

대략 30%의 (±)엔도-6-n-프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 함유한다.

단계 B : (±)-엑소-6-프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조

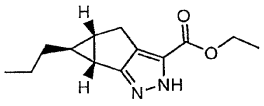


실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15-1.95 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.53 (d, 1H, J=5.0), 1.50-1.35 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 3H), 0.91 (t, 3H, J=7.3).

대략 30%의 (±)엔도-6-n-프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 함유한다.

단계 C : (±)-엑소-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

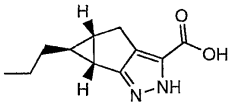


실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 257 $[M+Na]^+$, 235 $[M+H]^+$, 189 $[M-OEt]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.25 (q, 2H, J=7.1, OCH2), 2.86 (dd, 1H, J_1=17.1, J_2=6.2), 2.74 (d, 1H, J=17.1), 1.95-1.90 (m, 1H), 1.87-1.80 (m, 1H), 1.40-1.10 (m, 7H, 1.27을 포함함 (t, 3H, J=7.2)), 0.85 (t, 3H, J=7.2), 0.60 (7중피크, 1H, J=3.4).

대략 30%의 (±)-엔도-1-n-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르를 함유한다.

실시예 9.30 : (±)-엑소-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

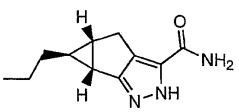


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 229 $[M+Na]^+$, 207 $[M+H]^+$, 189 $[M-OH]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.95-2.85 (m, 1H), 2.79 (d, 1H, J=16.8), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.47 (m, 2H, J=7.1), 1.40-1.25 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.63 (m, 1H, J=3.4).

실시예 9.31 : (±)-엑소-1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

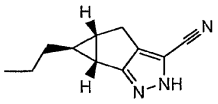
단계 A : (±)-엑소-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 206 $[M+H]^+$, 189 $[M-NH2]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.92 (dd, 1H, J_1=16.4, J_2=5.8), 2.82 (d, 1H, J=16.5), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.47 (5중피크, 2H, J=7.1), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.66 (7중피크, 1H, J=3.3).

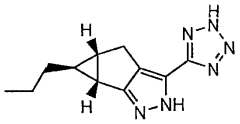
단계 B : (±)-엑소-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 188 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.88 (dd, 1H, J_1=16.3, J_2=6.0), 2.76 (d, 1H, J=16.2), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.47 (5중피크, 2H, J=7.3), 1.40-1.28 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3), 0.71 (7중피크, 1H, J=3.3).

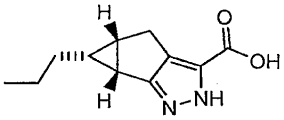
단계 C : (±)-엑소-1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 231 $[M+H]^+$, 203 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 3.00 (dd, 1H, J_1=10.1, J_2=6.1), 2.91(d, 1H, J=16.2), 2.07 (m, 2H), 1.50 (6중피크, 2H, J=7.3), 1.35(7중피크, 2H,J=7.0),0.99 (t, 3H, J=6.1), 0.74 (7중피크, 1H, J=3.3).

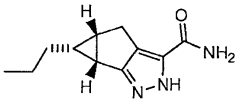
실시예 9.32 : (±)-엔도-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.29 단계 C에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS: m/z (ES^+): 229 $[M+Na]^+$, 207 $[M+H]^+$, 189 $[M-OH]^+$.

실시예 9.33 : (±)-엔도-1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

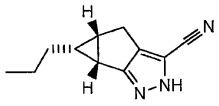
단계 A : (±)-엔도-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 206 $[M+H]^+$, 189 $[M-NH2]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 6.45 (br s, 1H), 5.95 (br s, 1H), 2.93 (dd, 1H, J_1=16.6, J_2=6.6), 2.68 (d, 1H, J=16.6), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.4-1.2 (m, 3H), 1.15-1.00 (m, 1H), 0.88-0.78 (m, 4H).

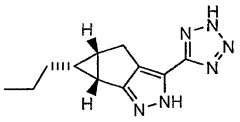
단계 B : (±)-엔도-1-프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 188 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.85 (dd, 1H, J_1=16.6, J_2=6.6), 2.60 (d, 1H, J=16.6), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.45-1.20 (m, 3H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.90-0.80 (m, 3H), 0.78-0.65 (m, 1H).

단계 C : (±)-엔도-1-프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

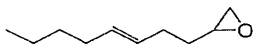


실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 231 $[M+H]^+$, 203 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.97 (dd, 1H, J_1=10.2, J_2=6.4), 2.72 (d, 1H, J=18.3), 2.40-2.34 (m, 2H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1.20-1.11 (m, 1H), 0.86-0.77 (m, 4H 0.85을 포함함 (t, 3H, J=7.4)).

실시예 9.34 : (±)-엑소-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

단계 A : (±)-(E)-2-(옥트-3-에닐)옥시란의 제조

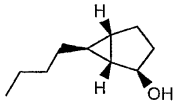


2-(부트-3-에닐)옥시란 (1.000 g, 10.2 mmol) 및 헥스-1-엔 (9.12 g, 102 mmol)을 실온에서 24시간 동안 잔 촉매-1 (0.057 g, 0.086 mmol)과 함께 밀봉된 섬광 바이알에서 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하고, 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 (±)-(E)-2-(옥트-3-에닐)옥시란을 얻었다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 5.5-5.4 (m, 2H), 3.0-2.9 (m, 1H), 2.8-2.7 (m, 1H), 2.5-2.45 (m, 1H), 2.2-2.1 (m, 2H), 1.99 (q, 2H, J=5.7), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 4H), 0.95-0.85 (m, 3H).

대략 20%의 (Z)-2-(옥트-3-에닐)옥시란을 함유한다.

단계 B : (±)-엑소-6-부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조

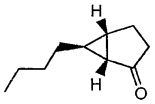


실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.21 (d, 1H, J=4.8), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.69 (dd, 1H, J_1=12.6, J_2=8.0),1.54 (dd, 1H, J_1=11.6, J_2=5.7), 1.48-1.25 (m, 6H), 1.25-1.05 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H), 0.36 (7중피크, 1H, J=3.3).

대략 20%의 (±)-엔도-6-n-부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 함유한다.

단계 C : (±)-엑소-6-부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조

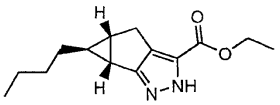


실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.15-1.95 (m, 4H), 1.9-1.8 (m, 1H), 1.54 (t, 1H, J=2.4), 1.45-1.20 (m, 7H), 0.95-0.85 (m, 3H).

대략 20%의 (±)-엔도-6-n-부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 함유한다.

단계 D : (±)-엑소-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

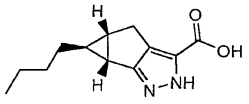


실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 249 $[M+H]^+$, 203 $[M-OEt]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.30 (q, 2H, J=7.2, OCH2), 2.91 (dd, 1H, J_1=17.0, J_2=6.2), 2.79 (d, 1H, J=17.0), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.89 (dd, 1H, J_1=9.8, J_2=6.0), 1.45-1.10 (m, 9H, 1.32를 포함함 (t, 3H, J=7.1)), 0.87 (t, 3H, J=6.8), 0.70-0.60 (m, 1H).

대략 30%의 (±)-엔도-1-n-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르를 함유한다.

실시예 9.35 : (±)-엑소-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

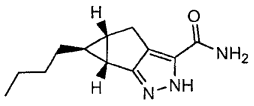


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 221 $[M+H]^+$, 203 $[M-OH]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.95-2.85 (m, 1H), 2.78 (d, 1H, J=16.9), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.5-1.25 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.62 (7중피크,1H, J=3.3).

실시예 9.36 : (±)-엑소-1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

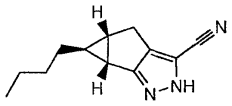
단계 A : (±)-엑소-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 220 $[M+H]^+$, 203 $[M-NH2]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.92 (dd, 1H, J_1=16.4, J_2=5.9), 2.82 (d, 1H, J=16.0), 2.05-1.90 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.65 (7중피크, 1H, J=3.3).

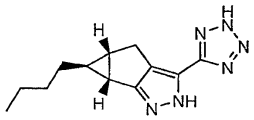
단계 B : (±)-엑소-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 202 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.89 (dd, 1H, J1=16.3, J_2=6.0), 2.76 (d, 1H, J=16.2), 2.1-2.0 (m, 2H), 1.50-1.30 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.70 (7중피크, 1H, J=3.3).

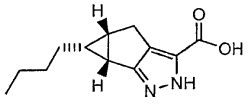
단계 C : (±)-엑소-1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 245 $[M+H]+$, 217 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.99 (dd, 1H, J_1=10.2, J_2=6.0), 2.90 (d, 1H, J=16.2), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 6H), 0.93 (t, 3H, J=7.0), 0.72 (7중피크, 1H, J=3.3).

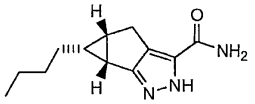
실시예 9.37 : (±)-엔도-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.34 단계 D에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS: m/z (ES^+): 221 $[M+H]^+$, 203 $[M-OH]^+$.

실시예 9.38 : (±)-엔도-1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

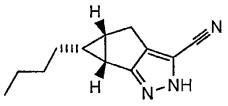
단계 A : (±)-엔도-1-n-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.36 단계 D에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 220
$[M+H]^+$, 203 $[M-NH2]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.87 (dd, 1H, J_1=16.7, J_2=6.3), 2.66 (d, 1H, J=16.7), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.35-1.15 (m, 5H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.85-0.70 (m, 4H).

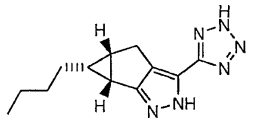
단계 B : (±)-엔도-1-부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 202 $[M+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.86 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=6.5), 2.60 (d, 1H, J=16.4), 2.4-2.3 (m, 2H), 1.4-1.1 (m, 6H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.78-0.68 (m, 1H).

단계 C : (±)-엔도-1-부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

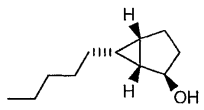


실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 245 $[M+H]^+$, 217 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.97 (dd, 1H, J_1=10.0, J_2=6.4), 2.78 (d, 1H, J=16.6), 2.38 (5중피크, 2H, J=5.4), 1.40-1.14 (m, 6H), 0.85-0.79 (m, 3H), 0.88-0.79 (m, 4H 0.81을 포함함 (t, 3H, J=7.2)).

실시예 9.39 : (±)-엔도-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

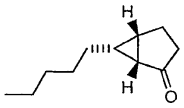
단계 A : (±)-엔도-6-n-펜틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.17 (dd, 1H, J_1=5.0, J_2=1.0), 2.15-2.00 (m, 1H), 1.80-1.45 (m, 3H),1.40-1.25 (m, 8H), 1.22-1.15 (m, 3H), 0.95-0.85 (m, 3H), 0.75 (5중피크, 1H, J=8.4).

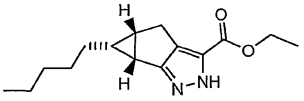
단계 B : (±)-엔도-6-펜틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.35-2.20 (m, 2H), 2.14 (dd, 1H, J_1=11.8, J_2=5.9), 2.05-1.85 (m, 3H), 1.50-1.20 (m, 9H), 0.95-0.85 (m, 3H).

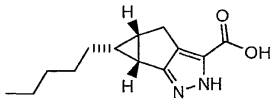
단계 C : (±)-엔도-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 263 $[M+H]^+$, 217 $[M-OEt]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.40-4.30 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H, J_1=17.5, J_2=6.8), 2.66 (d, 1H, J=17.5), 2.33 (ddd, 1H, J_1=7.7, J_2=6.2, J_3=1.2), 2.20 (dd, 1H, J_1=14.6, J_2=6.5), 1.35-1.15 (m, 10H), 1.10-0.95 (m, 1H), 0.87 (t, 3H, J=6.9).

실시예 9.40 : (±)-엔도-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

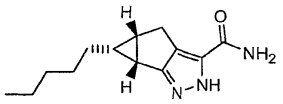


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 235 $[M+H]^+$, 217 $[M-OH]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.86 (dd, 1H, J_1=17.2, J_2=6.7), 2.40 (d, 1H, J=17.2), 2.33-2.28 (m, 1H), 2.28-2.20(m, 1H), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.13-1.05(m, 1H), 0.88-0.82 (m, 3H), 0.82-0.73(m, 1H).

실시예 9.41 : (±)-엔도-1-펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

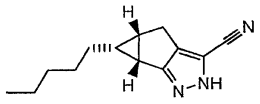
단계 A : (±)-엔도-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

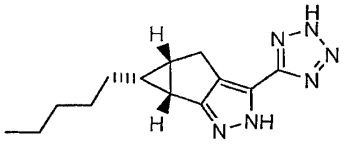
MS: m/z (ES+): 234 $[M+H]^+$, 217 $[M-NH2]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.89 (dd, 1H, J_1=16.8, J_2=6.2), 2.67 (d, 1H, J=16.8), 2.35-2.25 (m, 2H), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.15-1.05 (m, 1H), 0.90-0.70 (m, 4H).

단계 B : (±)-엔도-1-펜틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS: m/z (ES^+): 216 $[M+H]^+$.

단계 C : (±)-엔도-1-펜틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

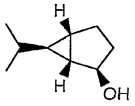


실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 260 $[M+H]^+$, 232 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.96 (dd, 1H, J_1 =16.5, J_2=6.4), 2.75 (d, 1H, J=16.5), 2.40-2.33 (m, 2H), 1.40-1.12 (m, 8H), 0.86-0.78 (m, 4H).

실시예 9.42 : (±)-엑소-1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

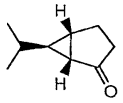
단계 A : (±)-엑소-6-이소프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.19 (d, 1H, J=4.8), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.65 (dd, 1H, J_1=12.5, J_2=8.2),1.53 (dd, 1H, J_1=14.2, J_2=8.4), 1.36-1.26 (m, 1H), 1.22-1.20 (m, 1H), 1.14-1.12(m, 1H), 0.95-0.87 (m, 7H), 0.37 (m, 1H).

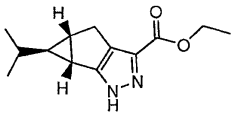
단계 B : (±)-엑소-6-이소프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 2.07-1.93 (m, 4H), 1.86-1.84 (m, 1H), 1.53 (d, 1H, J=5.2), 1.05-1.02 (m, 2H), 0.98(d, 3H, J= 5.1), 0.93(d, 3H, J= 5.7).

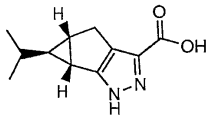
단계 C : (±)-엑소-1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 235 $[M+H]^+$, 189 $[M-OEt]^+$; ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.33 (q, 2H, J=5.9), 2.90 (dd, 1H, J_1=17.1, J_2=5.3), 2.77 (d, 1H, J=17.1), 1.91-1.89 (m, 1H), 1.30 (t, 3H, J= 10.1), 1.24-1.19 (m, 1H), 1.06-1.03 (m, 1H), 0.97 (d, 6H, J=11.5), 0.45 (m, 1H).

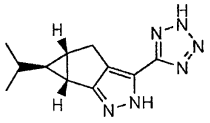
실시예 9.43 : (±)-엑소-1-이소프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS:
m/z (ES+): 207 $[M+H]^+$, 189 $[M-OH]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.95-2.93 (m, 1H), 2.90 (d, 1H, J=16.7), 2.00 (m, 2H), 1.08-1.03(m, 7H (d를 포함함; 6H, J=12.4)), 0.43 (7중피크, 1H, J=4.1).

실시예 9.44 : (±)-엑소-1-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

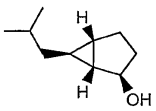


(±)-엑소-6-이소프로필-비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (0.200 g, 1.45 mmol) 및 1H-테트라졸-5-카르복실산 에틸 에스테르 나트륨 염 (0.238 mg, 1.45 mmol)을 DMF (5 mL)에 용해시키고, 0℃로 냉각시켰다. 칼륨 tert-부톡시드 (THF 중 1.0 M, 3.20 mL, 3.20 mmol)를 서서히 첨가하고, 얻어진 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이후, 염산 (3.0 N, 1.00 mL, 2.90 mmol)을 서서히 첨가하고, 이어서 히드라진 모노히드레이트 (0.080 mL, 1.67 mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. DMF를 감압 하에 제거하고, 반응 혼합물을 DMSO (5 mL)에 용해시키고, HPLC에 의해 정제하여, 회백색 고체로서 (±)-엑소-1-이소프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌을 얻었다.

MS: m/z (ES+): 231 $[M+H]^+$, 203 $[M-N2+H]^+$;
^1H NMR (CD_3OD): δ 2.83 (dd, 1H, J_1=14.6, J_2=5.6), 2.65(d, 1H, J=16.1), 1.95-1.86 (m, 2H), 0.81-0.88(m, 7H (d를 포함함, 6H, J=12.9)), 0.31(7중피크,1H, J=3.3).

실시예 9.45 : (±)-엑소-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

단계 A : (±)엑소-6-이소부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조

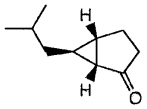


실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.22(m, 1H), 1.95-1.80 (m, 1H), 1.72-1.45 (m, 4H,),1.40-1.20 (m, 1H), 1.20-1.16(m, 1H), 1.15-1.00(m, 2H), 0.97-0.83 (m, 6H) 0.37 (7중피크, 1H).

대략 30%의 (±)엔도-6-이소부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 함유한다.

단계 B : (±)엑소-6-이소부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조

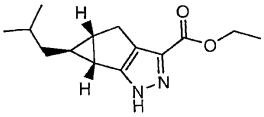


실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.13-1.97 (m, 4H), 1.88-1.82 (m, 1H), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.55-1.51(d, 1H, J=5.1), 1.32-1.23(m, 2H), 1.15-1.07(m, 1H) 0.95(d, 3H, J= 2.5), 0.92(d, 3H, J=2.5).

대략 30%의 (±)엔도-6-이소부틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 함유한다.

단계 C : (±)-엑소-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

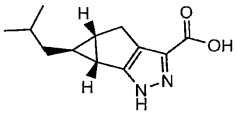


실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 249 $[M+H]^+$, 203 $[M-OEt]^+$; ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.30 (q, 2H, J=7.1), 2.91 (dd, 1H, J_1=17.0, J_2=6.2), 2.77 (d, 1H, J=17.0), 1.98-1.93 (m, 2H), 1.59-1.49 (m, 1H), 1.43-1.34(t, 3H, J=6.9), 1.24-1.15 (m, 1H), 0.85(m, 7H) , 0.64-0.57 (m, 1H).

대략 30%의 (±)-엔도-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르를 함유한다.

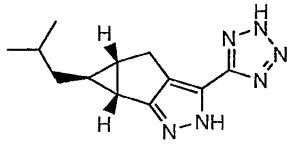
실시예 9.46 : (±)-엑소-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 221 $[M+H]^+$, 203 $[M-OH]^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 2.95-2.90 (m, 1H), 2.80 (d, 1H, J=16.9), 1.96(m, 2H), 1.78-1.72 (m, 1H),1.26-1.23(m, 2H), 0.98-0.94 (m, 6H), 0.62 (7중피크, 1H, J=3.3).

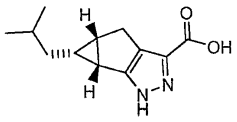
실시예 9.47 : (±)-엑소-1-이소부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 245 $[M+H]^+$, 217 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.99 (dd, 1H, J_1=16.2, J_2=5.6), 2.91 (d, 1H, J=16.0), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.78-1.71(m, 1H),1.30-1.23(m, 2H), 0.96 (m, 6H), 0.73(7중피크,1H, J=3.2).

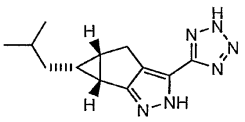
실시예 9.48 : (±)-엔도-1-이소부틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.45 단계 C에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 221 $[M+H]^+$, 203 $[M-OH]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.94-2.88 (dd, 1H, J=6.7), 2.65 (d, 1H, J=17.5), 2.35-2.24 (m, 2H), 1.63-1.54 (m, 1H),1.34-1.27(m, 1H), 1.07-0.98(m, 1H) 0.90(d, 3H, J=6.6), 0.84(d, 3H, J=6.6), 0.66 (7중피크, 1H, J=3.1).

실시예 9.49 : (±)-엔도-1-이소부틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

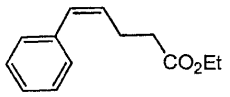


실시예 9.45 단계 B에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 245 $[M+H]^+$, 217 $[M-N2+H]^+$; ^1H NMR (CD_3OD): δ 2.84 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=6.6), 2.62 (d, 1H, J=16.6), 2.38 (m, 2H), 1.50-1.43(m, 1H), 1.22-1.18(m, 1H), 1.00-0.94(m, 1H), 0.76(d, 3H, J=6.6), 0.70(d, 3H, J= 6.6), 0.59-0.52(m, 1H).

실시예 9.50 : (±)-엔도-1-페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아조시클로프로판[a]펜탈렌의 제조

단계 A : (Z)-에틸 5-페닐펜트-4-에노에이트의 제조

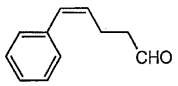


3-에톡시카르보닐프로필트리에틸포스포늄 브로마이드 (5.488 g, 12.00 mmol), 벤즈알데히드 (3.820 g, 36.00 mmol) 및 칼륨 tert-부톡시드 (4.040 g, 36.00 mmol)를 실온에서 MTBE (300 mL)에 용해시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 물 (1×100 mL)로 세척하고, 수성 상을 MTBE (3×100 mL)로 추출하였다. 용매를 감압 하에 합쳐진 유기 상으로부터 제거하고, 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하여, 담황색 오일로서 (Z)-에틸 5-페닐펜트-4-에노에이트를 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.36-7.31 (m, 2H), 7.28-7.21 (m, 3H), 6.47 (d, 1H, J=11.6, Ph-CH), 5.63 (dt, 1H, J_1=11.6, J_2=7.2), 4.14 (q, 2H, J=7.2), 2.66 (dq, 2H, J_1=7.3, J_2=1.7), 2.43 (t, 2H, J=7.6), 1.24 (t, 3H, J=7.1).

대략 33%의 (E)-에틸 5-페닐펜트-4-에노에이트를 함유한다.

단계 B : (Z)-5-페닐펜트-4-엔알의 제조

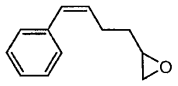


(Z)-에틸 5-페닐펜트-4-에노에이트 (1.600 g, 7.833 mmol)를 N_2 하에 디클로로메탄 (100 mL)에 용해시키고, -78℃로 냉각시켰다. DIBAL (헥산 중 1 M, 9 mL, 9.0 mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -78℃에서 3시간 동안 교반하였다. 메탄올 (25 mL)을 서서히 첨가하면서 잉여 DIBAL을 켄칭하였다. 얻어진 용액을 나트륨/칼륨 타르타르에이트 (400 mL)의 포화 용액에 부었다. 추가의 헥산 (150 mL)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온에서 교반하였다. 유기 상을 수집하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하여, 담황색 오일로서 (Z)-5-페닐펜트-4-엔알을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 9.77 (s, 1H), 7.36-7.29 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 3H), 6.49 (d, 1H, J=11.5), 5.62 (dt, 1H, J_1=11.6, J_2=7.2, Ph-CHCH), 2.70-2.62 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 2H).

대략 16%의 (E)-5-페닐펜트-4-엔알을 함유한다.

단계 C : (Z)-2-(4-페닐부트-3-에닐)옥시란의 제조

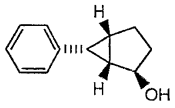


(Z)-5-페닐펜트-4-엔알 (0.475 g, 2.97 mmol) 및 디브로모메탄 (0.626 g, 3.60 mmol)을 THF (20 mL)에 용해시키고, 아르곤 하에 -78℃로 냉각시켰다. n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M, 2.0 mL, 3.20 mmol)을 5분에 걸쳐 적가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 포화 수성 NH_4Cl (20 mL)에 붓고, MTBE (2×30 mL)로 추출하고, 용매를 감압 하에 제거하였다. 얻어진 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/n-헥산, 실리카)에 의해 정제하여, 담황색 오일로서 (Z)-2-(4-페닐부트-3-에닐)옥시란을 얻었다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.32-7.27 (m, 2H), 7.25-7.19 (m, 3H), 6.47 (d, 1H, J=11.7), 5.68 (J_1=11.6, J_2=7.3), 2.97-2.93 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 2H), 1.76-1.67 (m, 2H).

대략 18%의 (E)-2-(4-페닐부트-3-에닐)옥시란을 함유한다.

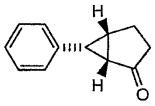
단계 D : (±)-엔도-6-페닐비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.2 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.31-7.17 (m, 5H), 4.20 (d, 1H, J=5.2), 2.20 (t, 1H, J=8.6), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.92-1.79 (m, 2H), 1.78-1.63 (m, 2H), 0.51-0.40 (m, 1H, Ph-CH).

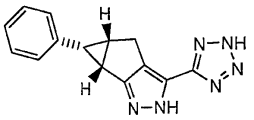
단계 E : (±)-엔도-6-페닐비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 7.32-7.24 (m, 5H), 2.80 (t, 1H, J=8.6), 2.45-2.36 (m, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.08-1.82 (m, 2H), 0.98-0.86 (m, 1H, Ph-CH)

단계 F : (±)-엔도-1-페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아조시클로프로판[a]펜탈렌의 제조

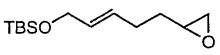


실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: m/z (ES+): 265 [M+H] +, 237 [M-N2+H]$^+$; ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 7.50-6.90 (m, 5H), 3.05-2.96 (dd, 1H, J_1=16.4, J_2=6.3), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.64 (t, 1H, J=8.1), 1.40-1.25 (m, 1H).

실시예 9.51 : (±)-엑소-1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

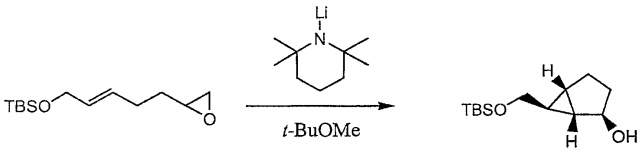
단계 A : tert-부틸-디메틸-(5-옥시라닐-펜트-2-에닐옥시)-실란



실시예 9.2 단계 A에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.65 (1H, dt, *J* = 15.3, 6.2 Hz), 5.57 (1H, dt, *J* = 15.3, 4.9 Hz), 4.11 (2H, m), 2.91 (1H, m), 2.73 (1H, m), 2.46 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz), 2.19 (2H, m), 1.61 (2H, m), 0.89 (9H, s), 0.05 (6H, s).

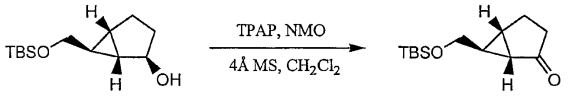
단계 B : (±)-엑소-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



-78℃에서 t-BuOMe (400 mL) 중 TMP (17.5 g, 124 mmol)의 교반된 용액에 n-BuLi (헥산 중 2.5 M, 51 mL, 124 mmol)를 첨가하여 LiTMP를 생성하였다. 밝은 황색 LiTMP 용액을 0℃로 서서히 가온시켰다. 0℃에서 t-BuOMe (200 mL) 중 tert-부틸-디메틸-(5-옥시라닐-펜트-2-에닐옥시)-실란 (15.0 g, 62 mmol)의 교반된 용액에 LiTMP 용액을 캐뉼러를 통해 적가하였다. 얻어진 혼합물을 상온에서 18시간 동안 교반하고, 이후 MeOH (20 mL)로 켄칭하였다. 반응물을 총 300 mL의 부피로 농축시키고, 용액을 NH_4Cl (포화 수성, 3×150 mL) 및 염수 (150 mL)로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시키고, 실리카 겔 컬럼 (헥산 중 5% EtOAc 내지 헥산 중 30% EtOAc 구배)에서 정제하여, 밝은 황색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 3.49 (1H, dd, J = 10.8, 6.2 Hz), 3.44 (1H, dd, J = 10.8, 6.4 Hz), 1.93 (1H, m), 1.72 (1H, dd, J = 12.6, 8.1 Hz), 1.57 (1H, dd, J = 14.5, 8.4 Hz), 1.38-1.24 (4H, m), 0.89 (9H, s), 0.71 (1H, m), 0.04 (6H, s).

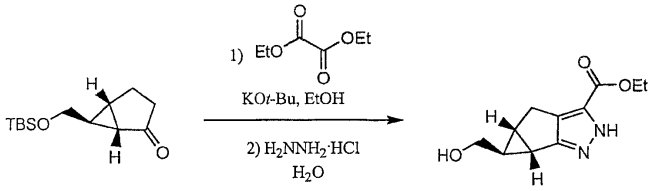
단계 C : (±)-엑소-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



TPAP (0.181 g, 0.52 mmol)를 상온에서 CH_2Cl_2 (50 mL) 중 (±)-엑소-6-(tert-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (2.5 g, 10.3 mmol), NMO (2.4 g, 20.6 mmol) 및 4 Å MS (3 g)의 교반 용액에 첨가하였다. 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 셀라이트를 통해 여과하고, 실리카 겔에 붓고, Et_2O/CH_2Cl_2 (1:1)로 용리시켰다. 유기 용매를 진공 하에 증발시켜, 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.69 (1H, dd, J = 10.8, 4.8 Hz), 3.58 (1H, dd, J = 10.8, 5.3 Hz), 2.15 (1H, m), 2.05 (4H, m), 1.72 (1H, m), 1.51 (1H, m), 0.87 (9H, s), 0.04 (6H, s).

단계 D : (±)-엑소-1-히드록시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

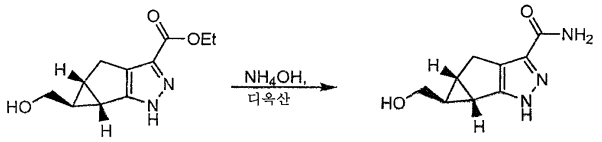


N_2 하에 실온에서 EtOH (35 mL) 중 케톤 (2.2 g, 9.2 mmol) 및 디에틸 옥살레이트 (1.35 g, 9.2 mmol)의 용액에 THF (1 M 용액 10.1 mL, 10.1 mmol) 중 KOt-Bu의 용액을 첨가하였다. 반응물을 4시간 동안 교반하였으며, 이 시간에 H_2O (4 mL) 중 히드라진 히드로클로라이드 (0.756 g, 11 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하고, HCl (6 N 수성)의 첨가에 의해 pH 약 3으로 산성화시켰다. 휘발성 물질을 진공 하에 제거하고, 얻어진 고체를 EtOAc (50 mL) 및 H_2O (50 mL)로 희석시켰다. 층을 분리시키고, 수성 상을 EtOAc로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 표제 화합물을 얻었다. 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 직접 사용하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.23 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.41 (1H, dd, J = 11.4, 5.9 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 11.4, 6.8 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, J = 16.9 Hz), 2.05 (2H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.78 (1H, m).

HPLC/MS: 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.54분, ESI^+ = 223.2 (M+ H).

단계 E : 1-히드록시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조

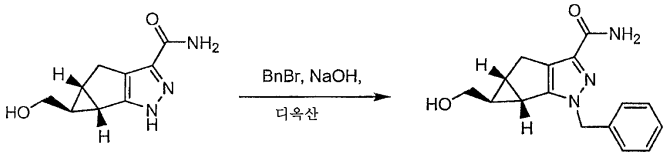


디옥산 (80 mL) 중 에스테르 (5.3 g, 23.9 mmol)의 용액에 수산화암모늄 (H_2O 중 28% NH_3, 400 mL)을 첨가하였다. 혼합물을 500 mL 파이렉스 병에 두고, 실온에서 22시간 동안 진탕기 플레이트에서 진탕하였다. 혼합물을 진공 하에 총 100 mL 부피로 농축시켰으며, 이 시간에 밝은 황색 침전물이 나타났다. 혼합물을 여과하고, 고체를 H_2O로 세척하였다. 추가로 고체를 건조시켜, 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 바로 사용하였다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.29 (1H, bs), 7.12 (1H, s), 4.62 (1H, bs), 3.39 (1H, dd, J = 11.4, 6.0 Hz), 3.28 (1H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.82 (1H, dd, J = 16.4, 5.3 Hz), 2.73 (1H, d, J = 17.8), 2.03 (2H, m), 1.75 (1H, s), 0.76 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.49분, ESI^+ = 194.0 (M+ H).

단계 F : (±)-엑소-2-벤질-1-히드록시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조

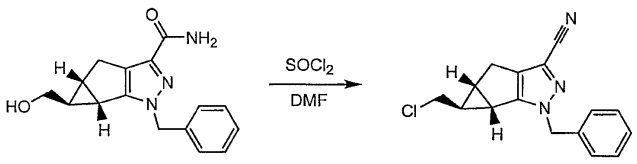


아미드를 디옥산 (60 mL)에 부분적으로 용해시키고, NaOH (5 N 수성, 10.0 mL, 50.0 mmol), 이어서 벤질 브로마이드 (4.25 g, 24.9 mmol)를 첨가하였다. 혼합물은 서서히 투명해지며, 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 HCl (6 N, 수성)의 첨가에 의해 pH 약 2로 산성화시키고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 얻어진 잔류물을 EtOAc에 용해시키고, $NaHCO_3$ (포화 수성, 50 mL) 및 H_2O (50 mL)로 세척하였다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산 중 40% EtOAc 내지 헥산 중 75% EtOAc 구배)에서 정제하여, 벤질화된 생성물을 얻었다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (3H, m), 7.26 (2H, m), 6.64 (1H, bs), 5.30 (1H, d, J = 15.0 Hz), 5.23 (1H, d, J = 15.0 Hz), 3.55 (1H, m), 3.19 (1H, m), 2.96 (1H, dd, J = 16.6, 6.2 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.07 (1H, m), 1.76 (1H, m), 1.05 (1H, bs), 0.90 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.81분, ESI^+ = 284.2 (M+ H).

단계 G : (±)-엑소-2-벤질-1-클로로메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



N_2 분위기 하에 무수 DMF (4 mL)로 충전된 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 티오닐 클로라이드 (0.77 mL, 10.6 mmol)를 적가하였다. 5분 동안 교반한 이후, DMF (4 mL) 중 아미드 (1.0 g, 3.5 mmol)의 현탁액을 적가하였다. 혼합물을 실온으

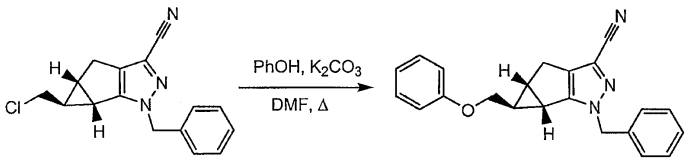
로 서서히 가온시키고, 20시간 동안 교반하고, $NaHCO_3$ (포화 수성, 10 mL) 이어서 H_2O (15 mL)를 첨가하였다 혼합물을 10분 동안 교반하고, 진공 하에 거의 농축 건조시켰다. 잔류물을 EtOAc (20 mL) 및 H_2O (20 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc (20 mL)로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 $NaHCO_3$ (포화 수성, 30 mL) 및 염수 (30 mL)로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 갈색 오일로서 표제 화합물을 얻었다. 화합물을 추가 정제 없이 다음 반응에서 바로 사용하였다.

^1H

NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (3H, m), 7.31 (2H, m), 5.30 (1H, d, J = 14.8), 5.26 (1H, d, J = 14.8 Hz), 3.47 (1H, dd, J = 11.4, 6.6 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 11.4, 8.1 Hz), 2.89 (1H, dd, J = 16.5, 6.4 Hz), 2.79 (1H, d, J = 16.5 Hz), 2.20 (1H, m), 1.92 (1H, m), 1.09 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN, 구배 3.5 mL/분, t_r = 3.02분, ESI^+ = 284.4 (M+H).

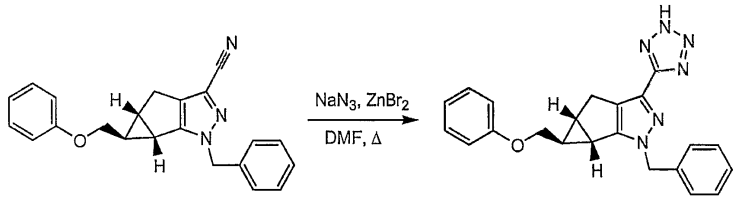
단계 H : (±)-엑소-2-벤질-1-페녹시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



니트릴 (0.300 g, 1.06 mmol), 페놀 (0.141 g, 1.5 mmol) 및 K_2CO_3 (0.277 g, 2.0 mmol)를 DMF (6 mL)에 용해시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 40분 동안 120℃로 반응기에서 마이크로파 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물로 1회, 염수로 1회 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 얻어진 잔류물을 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 3.50분, ESI^+ = 342.3 (M+H).

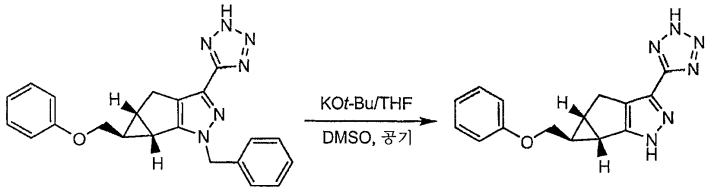
단계 I : (±)-엑소-2-벤질-1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



니트릴 (0.30 g, 0.88 mmol), $ZnBr_2$ (0.400 g, 1.76 mmol) 및 NaN_3 (0.345 g, 5.31 mmol)를 DMF (5 mL)에 용해시켰다. 반응 용기를 밀봉하고, 마이크로파 반응기에서 15분 동안 190℃로 가열하였다. 상온으로 냉각시킨 이후, 반응 혼합물을 HCl (1 N, 수성)의 첨가에 의해 산성화시키고, 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.71분, ESI^+ = 384.9 (M + H).

단계 J : (±)-엑소-1-페녹시메틸-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



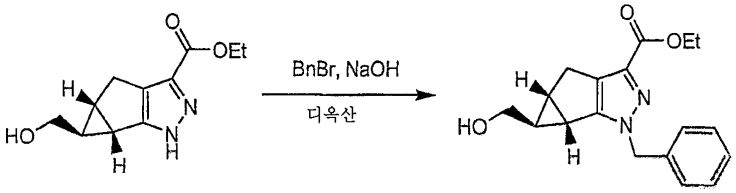
공기를 실온에서 2시간 동안 DMSO (4 mL) 중 보호된 화합물 (0.150 g, 0.39 mmol) 및 KOt-Bu (THF 중 1 M 용액 4.0 mL, 4.0 mmol)의 교반된 용액을 통해 버블링하였다. 나머지 THF를 진공 하에 제거하고, 반응 혼합물을 EtOAc (20 mL) 및 H_2O (20 mL)로 희석시켰다. 층을 분리하고, 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 농축시키고, 역상-HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.28 (2H, m), 6.94 (3H, m), 4.06 (1H, dd, J = 10.5, 6.1 Hz), 3.83 (1H, dd, J = 10.4, 7.9 Hz), 2.98 (1H, dd, J = 16.3, 6.1 Hz), 2.88 (1H, d, J = 16.6 Hz), 2.40 (1H, m), 2.34 (1H, m), 1.21 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.08분, ESI^+ = 295.4 (M+ H).

실시예 9.52 : (±)-엑소-1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

단계 A : (±)-엑소-2-벤질-1-히드록시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

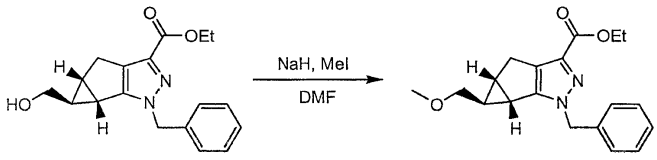


에스테르 (1.5 g, 6.75 mmol)를 DMF (20 mL)에 용해시키고, K_2CO_3 (1.84 g, 13.5 mmol), 이어서 벤질 브로마이드 (1.73 g, 10.1 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 물 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 진공 하에 농축 건조시켰다. 잔류물을 실리카 겔 컬럼 (헥산 중 40% EtOAc 내지 헥산 중 75% EtOAc 구배)에서 정제하여, 백색 고체로서 벤질화된 생성물을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (3H, m), 7.30 (2H, m), 5.42 (1H, d, J = 14.9 Hz), 5.29 (1H, d, J = 14.9 Hz), 4.36 (2H, q, J = 7.1 Hz), 3.14 (1H, m), 2.91 (1H, dd, J = 16.7, 6.3 Hz), 2.82 (1H, d, J = 16.7 Hz), 2.03 (1H, m), 1.67 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.85 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.11분, ESI^+ = 313.2 (M+ H).

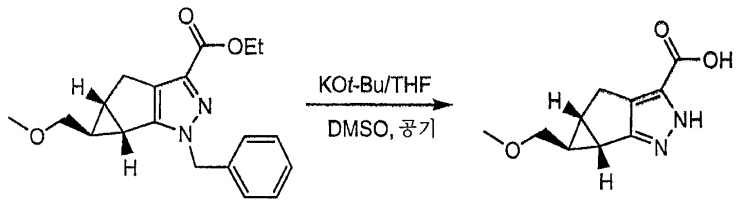
단계 B : (±)-엑소-2-벤질-1-메톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



DMF (5 mL) 중 알콜 (0.350 g, 1.1 mmol)의 용액에 NaH (60% 분산액, 0.088 g, 2.2 mmol)를 N_2 하에 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, MeI (0.239 g, 1.7 mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 상온에서 20시간 동안 교반하고, 물로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2×10 mL)로 추출하고, 합쳐진 유기 층을 물 (10 mL)로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 헥산:EtOAc (6:4)로 용리시키면서 정제용 실리카 겔 컬럼에서 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.65분, ESI^+ = 327.4 (M+ H).

단계 C : (±)-엑소-1-메톡시메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

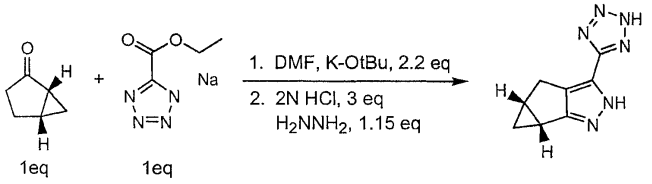


공기를 실온에서 1시간 동안 DMSO (2.5 mL) 중 에스테르 (0.075 g, 0.23 mmol) 및 KOt-Bu (THF 중 1 M 용액 2.3 mL, 2.3 mmol)의 교반 용액을 통해 버블링하였다. 나머지 THF를 진공 하에 제거하고, 잔류물을 HCl (3 M 수성)의 첨가에 의해 산성화시키고, 역상-HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ
13.0 (1H, bs), 3.31 (1H, dd, J = 16.7, 6.4 Hz), 3.24 (3H, s), 3.22 (1H, dd, J = 10.5, 7.2 Hz), 2.84 (1H, dd, J = 16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, J = 14.8 Hz), 2.09 (1H, m), 2.04 (1H, m), 0.84 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.36분, ESI^+ = 208.9 (M+ H).

실시예 9.53 : (1aR, 5aR)-(+)-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

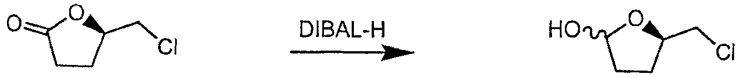


절차 : 케톤을 DMF에 용해시켰다. 이후, 테트라졸을 용액에 첨가하였다. 얻어진 현탁액을 0℃로 냉각시켰다. DMF 중 칼륨-t-부톡시드 용액을 온도를 10℃ 미만으로 유지시키면서 혼합물에 서서히 첨가하였다. 이후, 2 N HCl 용액을 서서히 첨가하고, 이어서 히드라진 히드레이트 (64% 히드라진)를 적가하였다. 반응 혼합물을 밤새 실온으로 가온시켰다.

후처리 : DMF를 제거하고, 잔류물을 물로 분배시키고, EtOAc로 추출하였다 (7×). 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 진공 하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 역상 컬럼 (25% CH_3CN + 0.1% TFA, 75% 물 + 0.1% TFA, 파장 = 265 nm)에서 정제하였다 (10분 유출). SFC (AS (21×250 mm), 30% MeOH + 0.1% TFA)상에서 이오노머를 분리하였다. 황색을 없애기 위해 역상 컬럼 (25% CH_3CN + 0.1% TFA, 75% 물 + 0.1% TFA, 파장 = 265 nm)에서 재정제하였다 (10분 유출). 백색 고체를 고온의 물에 용해시키고, 결정화하여, 순수한 백색/무색 결정을 제공하였다.

실시예 9.54 : (+)-엔도-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 엑소-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

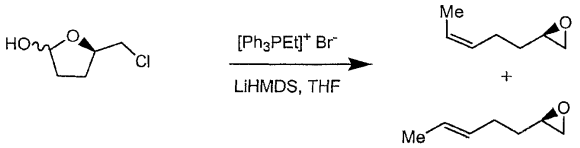
단계 A : (R)-5-(클로로메틸)테트라히드로푸란-2-올의 제조



N_2 하에 -78℃에서 DCM (150 mL) 중 (R)-5-(클로로메틸)디히드로푸란-2(3H)-온 (6.69 g, 49.7 mmol, 제조에 대하여 문헌 [Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 245] 참조)의 용액에 디이소부틸알루미늄 히드라이드 (1 M DCM, 62.1 ml, 62.1 mmol)를 15분에 걸쳐 첨가하였다. 혼합물을 -78℃에서 30분 동안 교반하였으며, 이 시간에 MeOH (약 10 mL)를 첨가하고, 혼합물을 냉각시켜 제거하였다. 로셸 염 (150 mL 포화 수성)을 첨가하고, 혼합물을 실온으로 가온시키면서 1시간 동안 교반하였다. 유기 상을 제거하고, 수성 상을 EtOAc (2×)로 추출하였다. 합쳐진 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 에피머의 혼합물 (1.25:1)로서 무색 오일인 (R)-5-(클로로메틸)테트라히드로푸란-2-올 (6.65 g, 48.7 mmol, 98% 수율)을 얻었다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): 주 에피머 : δ 5.62 (1H, m), 4.48 (1H, dq, J = 7.6, 5.6 Hz), 3.67 (1H, dd, J = 10.8, 5.6 Hz), 3.61 (1H, dd, J = 11.2, 6.0 Hz), 2.65 (1H, m), 2.24 (1H, dq, J = 12.4, 8.0 Hz), 2.10-1.72 (3H, m). 부 에피머 : δ 5.30 (1H, m), 4.29 (1H, m), 3.53 (2H, m), 2.65 (1H, m), 2.10-1.72 (4H, m).

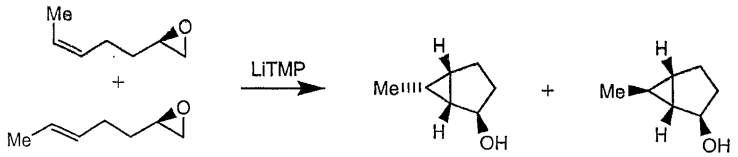
단계 B : 시스/트랜스-(R)-2-(펜트-3-에닐)옥시란의 제조



0℃에서 THF (15 mL) 중 에틸 트리페닐포스포늄 브로마이드 (5.57 g, 15.0 mmol)의 현탁액에 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 1 M THF (15.0 ml, 15.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 0.5시간 동안 교반하였으며, 이 시간에 (R)-5-(클로로메틸)테트라히드로푸란-2-올 (1.00 g, 7.32 mmol)을 THF (15 mL) 중 용액으로서 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하였다. 혼합물을 H_2O로 켄칭하고, Et_2O (2×)로 추출하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 혼합물을 실리카 겔 크로마토그래피 (펜탄 중 1% Et_2O 내지 펜탄 중 5% Et_2O 구배)에 의해 정제하여, 올레핀 이성질체의 분리할 수 없는 혼합물 (시스:트랜스 = 2.3:1)로서 투명 오일인 (R)-2-(펜트-3-에닐)옥시란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.55-5.26 (2H, m), 2.93 (1H, m), 2.76 (1H, m), 2.49 (시스 이성질체로부터, 0.7H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 2.48 (트랜스 이성질체로부터, 0.3H, dd, *J* = 6.0, 2.8 Hz), 2.21 (시스 이성질체로부터, 1.4H, q, *J* = 7.6 Hz), 2.14 (트랜스 이성질체로부터, 0.6H, m), 1.67-1.56 (5H, m).

단계 C : (1S,2S,5R,6S)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올 및 (1S,2S,5R,6R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.1 단계 A에서 먼저 기재된 것과 같이 (R)-2-(펜트-3-에닐)옥시란 (980 mg, 8.74 mmol)의 분자내 시클로프로판화를 수행하여, 실리카 겔 크로마토그래피 이후 분리할 수 없는 혼합물로서 (1S,2S,5R,6S)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올 및 (1S,2S,5R,6R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 얻었다.

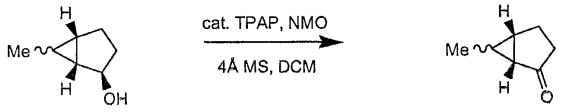
(1S,2S,5R,6S)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.15 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 2.08 (1H, m), 1.75-1.25 (5H, m), 0.90 (5H, m).

(1S,2S,5R,6R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올:

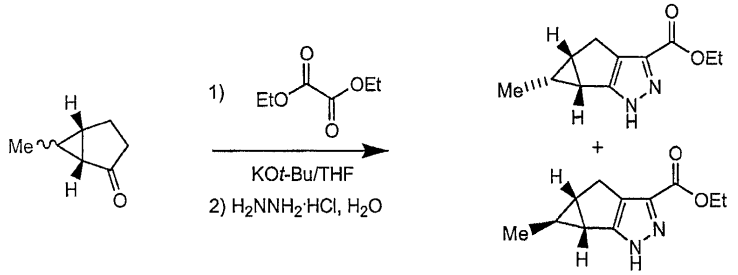
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21 (1H, d, *J* = 4.8 Hz), 1.88 (1H, m), 1.75-1.25 (4H, m), 1.15 (1H, m), 1.07 (1H, m), 0.96 (3H, d, *J* = 6.0 Hz), 0.41 (1H, m).

단계 D : (1S,5R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-온



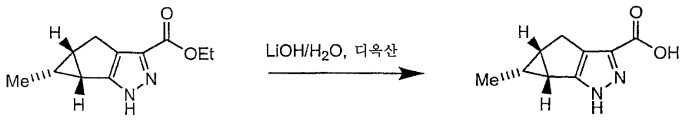
실시예 9.1 단계 B에서 먼저 기재된 것과 같이 (1S,2S,5R,6S)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올/(1S,2S,5R,6R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (658 mg, 5.87 mmol)의 산화를 수행하여, (1S,5R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다. 스펙트럼 데이터는 (±)-(1S,5R)-6-메틸비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 것 (이전에 나타낸 것과 같음)과 동일하였다.

단계 E : (1R,1aR,5aS)-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르 및 (1S,1aR,5aS)-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



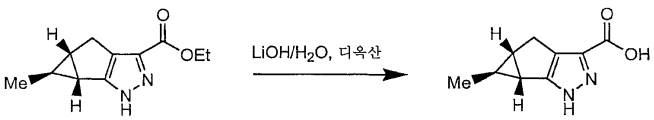
실시예 9.1 단계 C (라세미 변형체에 대하여)에서 먼저 기재된 것과 같이 거울상 순수한 엔도-메틸 피라졸 유도체 및 엑소-메틸 피라졸 유도체의 제조를 수행하였다. 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×100 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 50% H_2O 구배, 60 ml/분, λ = 254 nm)에 의해 이성질체의 분리를 수행하여, 엔도-메틸-피라졸, 이어서 엑소-메틸 피라졸을 얻었다.

단계 F : (1R,1aR,5aS)-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



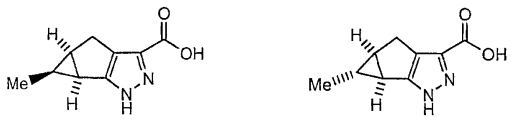
실시예 9.3에서 먼저 나타낸 것과 같이 에스테르 가수분해를 수행하여, 상응하는 산 $[\alpha]^{25}_D$+ 67.6 (c 0.524, MeOH)을 얻었다. 스펙트럼 데이터는 라세미 물질과 동일하였다.

단계 G : (1S,1aR,5aS)--메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에서 먼저 나타낸 것과 같이 에스테르 가수분해를 수행하여, 상응하는 산을 얻었다. 스펙트럼 데이터는 라세미 물질과 동일하였다.

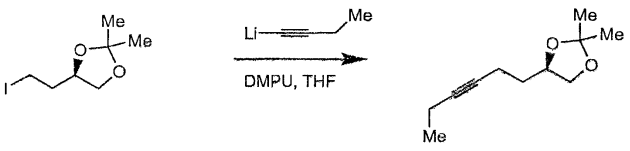
실시예 9.55 : (-)-엔도-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 엑소-1-메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



출발 락톤으로서 (S)-5-(클로로메틸)디히드로푸란-2(3H)-온을 사용하여 실시예 9.3에 먼저 기재된 것과 동일한 합성 경로에 의해 상기 화합물을 거울상 순수한 이성질체로서 제조하였다 (제조를 위하여 문헌 [Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 245] 참조). 엔도-메틸 화합물에 대한 회전 데이터 : $[\alpha]^{25}_D$ - 93.0 (c 0.552, MeOH).

실시예 9.56 : 엔도-1-에틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 엑소-1-에틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

단계 A : (R)-4-(헥스-3-이닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란의 제조

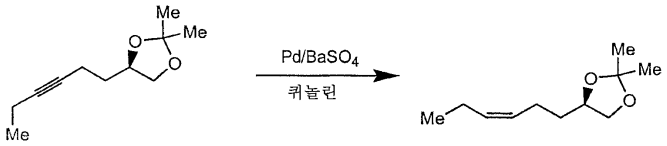


N_2 하에 -78℃로 냉각된 플리스크에 2-부틴 기체를 대략 3 mL의 액체가 플라스크에서 응축될 때까지 주사기 바늘을 통해 첨가하였다. 이후, THF (120 mL), 이어서 DMPU (18.9 ml, 156 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 N_2로 퍼징하고, n-

부틸리튬 (2.5 M 헥산, 18.7 ml, 46.9 mmol)을 5분에 걸쳐 주사기를 통해 첨가하고, 추가로 15분 동안 교반하였으며, 이 시간에 (R)-4-(2-요오도에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (10.0 g, 39.1 mmol)을 THF (30 mL) 중 용액으로서 첨가하였다 (문헌 [Taber. D. F.; Xu, M.; Hartnett, J. C. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 13121]에 기재된 절차를 사용하여 시판 (R)-2-(2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)에탄올로부터 거울상 순수한 (R)-4-(2-요오도에틸)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란의 제조를 수행함). 반응물을 실온으로 서서히 가온시키고, 총 3시간 동안 교반하였다. 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, Et_2O (2×)로 추출하였다. 유기물을 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 물질을 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 5% EtOAc 내지 헥산 중 15% EtOAc 구배)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 (R)-4-(헥스-3-이닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.19 (1H, m), 4.08 (1H, dd, *J* = 8.0, 6.0 Hz), 3.58 (1H, dd, *J* = 7.6, 6.8 Hz), 2.26 (2H, m), 2.15 (2H, qt, *J* = 5.2, 2.4 Hz), 1.81 (1H, m), 1.68 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.36 (3H, s), 1.11 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

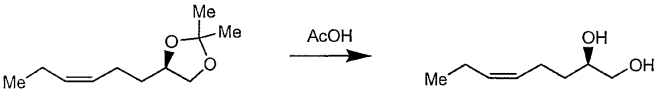
단계 B : (R,Z)-4-(헥스-3-에닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란의 제조



헥산 (100 mL) 중 (R)-4-(헥스-3-이닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (6.49 g, 35.6 mmol)의 용액에 $BaSO_4$ 상 5% 팔라듐 (1.14 g) 및 퀴놀린 (Zn 분진으로부터 새롭게 증류됨, 0.631 ml, 5.34 mmol)을 첨가하였다. 이후, 플라스크를 H_2로 퍼징하고, 2시간 동안 H_2 분위기 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 1 N HCl (2×) 및 염수로 순서대로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, (R,Z)-4-(헥스-3-에닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란을 얻었으며, 이를 추가 정제 없이 사용하였다. 이 물질은 역상 HPLC에 의해 분리한 이후 상응하는 엑소-에틸 피라졸 산 유도체를 결국 생성하는 혼합물 (부이성질체에 대한 데이터를 나타내지 않음)과 같은 합성 경로를 통해 운반되는 대략 7%의 트랜스 올레핀 이성질체를 함유하였다 (하기 참조).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.40 (1H, m), 5.31 (1H, m), 4.06 (2H, m), 3.52 (1H, t, *J* = 4.8 Hz), 2.09 (4H, m), 1.71 (1H, m), 1.54 (1H, m), 1.41 (3H, s), 1.35 (3H, s), 0.96 (3H, t, *J* = Hz).

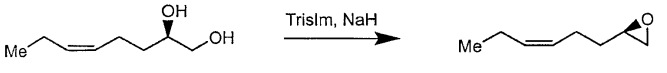
단계 C : (R,Z)-옥트-5-엔-1,2-디올의 제조



(R,Z)-4-(헥스-3-에닐)-2,2-디메틸-1,3-디옥솔란 (5.95 g, 32.3 mmol)을 20시간 동안 80% 수성 AcOH (50 mL) 중 교반하였다. 혼합물을 진공 하에 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 40% EtOA 내지 헥산 중 70% EtOAc 구배)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 (R,Z)-옥트-5-엔-1,2-디올을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.45 (1H, m), 5.36 (1H, m), 3.75 (1H, m), 3.67 (1H, dd, *J* = 10.8, 2.8 Hz), 3.45 (1H, dd, *J* = 11.2, 7.6 Hz), 2.16 (2H, m), 2.04 (2H, m), 1.50 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

단계 D : (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란의 제조

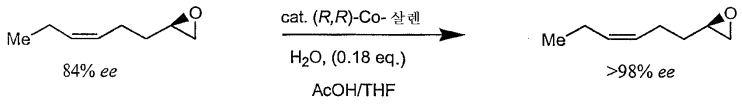


0℃에서 THF (230 mL) 중 (R,Z)-옥트-5-엔-1,2-디올 (8.50 g, 58.9 mmol)의 용액에 NaH (광유 중 60% 분산액, 7.06 g, 177 mmol) (현탁액으로서 7.06 g)를 첨가하였다. 혼합물을 상온으로 가온시키고, 40분 동안 교반하였다. 반응물을 0℃

로 냉각시키고, 트리이소프로필벤젠술포닐 클로라이드 (20.7 g, 61.8 mmol)를 첨가하였다. 반응물을 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하고, H_2O로 켄칭하고, Et_2O로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (펜탄 중 2% Et_2O 내지 펜탄 중 8% Et_2O 구배)에 의해 정제하여, (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란을 얻었다. 약간의 라세미화가 이 단계에서 일어났다고 측정되었다 (98% ee 내지 84% ee). 광학 순도를 확실히 하기 위해, 자콥슨 (Jacobsen)의 가수분해성 속도론적 분리 (HKR, 단계 E)에 의해 거울상이성질체 풍부한 생성물을 추가로 분리하였다.

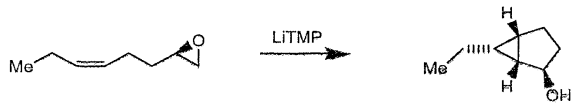
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.41 (1H, m), 5.35 (1H, m), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, dd, *J* = 5.2, 4.4 Hz), 2.49 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.8 Hz), 2.20 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 2.06 (2H, quin, 7.6 Hz), 1.59 (2H, m), 0.97 (3H, t, *J* = 7.6 Hz).

단계 E : (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란의 제조



0℃에서 거울상이성질체 풍부한 (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란 (5.04 g, 39.9 mmol) 및 THF (0.4 mL)를 함유하는 플라스크에 (R,R)-Co-살렌 (Salen) 촉매 (150 mg, 0.248 mmol), AcOH (60.0 mg, 1.00 mmol) 및 H_2O (130 mg, 7.22 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 20시간 동안 교반하였다. 실리카 겔 크로마토그래피 (펜탄 중 2% Et_2O 내지 펜탄 중 10% Et_2O)에 의해 정제하여, 거울상 순수한 (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란을 얻었다.

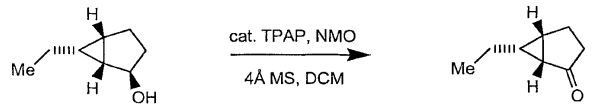
단계 F : (1S,2S,5R,6S)-6-에틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.1 단계 A에 먼저 기재된 것과 같이 (R,Z)-2-(헥스-3-에닐)옥시란 (3.00 g, 23.8 mmol)의 분자내 시클로프로판화를 수행하여, 투명한 오일로서 (1S,2S,5R,6S)-6-에틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 얻었다.

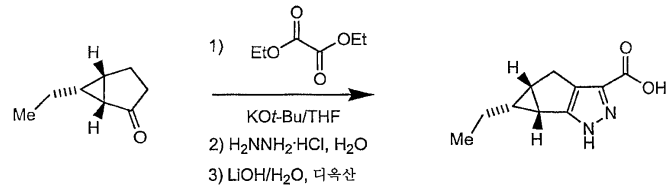
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.18 (1H, m), 2.08 (1H, m), 1.79-1.51 (4H, m), 1.40 (2H, m), 1.20 (2H, m), 0.96 (3H, t, *J* = 7.6 Hz), 0.74 (1H, m).

단계 G : (1S,5R,6S)-6-에틸비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



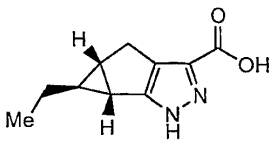
실시예 9.1 단계 B에 먼저 기재된 것과 같이 (1S,2S,5R,6S)-6-에틸비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (1.75 g, 13.9 mmol)의 산화를 수행하여, 투명한 오일로서 (1S,5R,6S)-6-에틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다. 스펙트럼 데이터는 (±)-(1S,5R,6S)-6-에틸비시클로[3.1.0]헥산-2-온과 동일하였다.

단계 H : (1R,1aR,5aS)-1-에틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.54 단계 E 및 F에서의 라세미 엔도-에틸 피라졸 화합물의 제조와 유사한 방식으로 상응하는 케톤으로부터 거울상 순수한 엔도-에틸 피라졸 유도체의 제조를 수행하였다. 스펙트럼 데이터는 동일하였다.

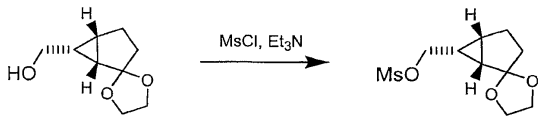
단계 I : (1S,1aR,5aS)-1-에틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



거울상 순수한 엑소-에틸 피라졸 유도체를 상기 합성 경로로부터의 부 불순물로서 역상 HPLC에 의해 단리하였다.

실시예 9.57 : (±)-엔도-1-메틸술파닐메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

단계 A : (±)-엔도-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]-6-일메틸 메탄술포네이트의 제조



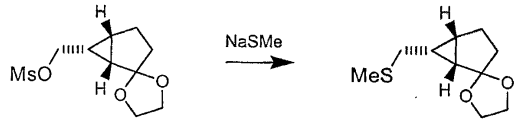
N_2 하에 DCM (12 mL) 중 (±)-엔도-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]-6-일메탄올 (350 mg, 2.06 mmol)의 용액에 Et_3N (561 µl, 4.11 mmol)를 첨가하였다. 플라스크를 0℃로 냉각시키고, 메탄술포닐 클로라이드 (318 µl, 4.11 mmol)를 적가하였다. 5분 동안 교반한 이후, 플라스크를 실온으로 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다 (반응은 TLC에 의해 거의 종료됨). DCM을 증발시키고, 혼합물을 H_2O로 켄칭하였다. 혼합물을 EtOAc (2×)로 추출하고, 합쳐진 추출물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, (±)-(1R,5R,6S)-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]-6-일메틸 메탄술포네이트를 얻었다.

^{1}H NMR

(400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.63 (1H, dd, J = 11.2, 6.3 Hz), 4.34 (1H, dd, J = 11.2, 9.3 Hz), 4.01-3.85 (4H, m), 3.04 (3H, s), 2.11 (2H, m), 1.89 (1H, m), 1.78 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.63 (1H, m), 1.35 (1H, m).

물질을 추가 정제 없이 다음 단계에서 즉시 사용하였다.

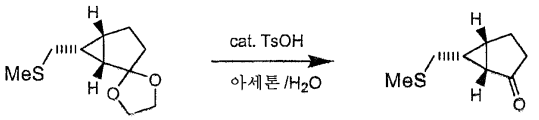
단계 B : (±)-엔도-6-(메틸티오메틸)스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



DMF (5.0 mL) 중 조질의 (±)-엔도-스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]-6-일메틸 메탄술포네이트 (250 mg, 1.01 mmol)의 용액에 나트륨 티오메톡시드 (176 mg, 2.52 mmol)를 첨가하였다. 용액은 처음에는 매우 점성이 되며, 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 EtOAc 및 H_2O 사이에 분배시켰다. 층을 분리하고, 수성 상을 EtOAc로 역추출하였다. 합쳐진 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 3% EtOAc 내지 헥산 중 12% EtOAc)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 (±)-엔도-6-(메틸티오메틸)스피로-[비시클[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.99-3.87 (4H, m), 2.87 (1H, dd, J = 13.5, 5.4 Hz), 2.54 (1H, dd, J = 13.4, 8.8 Hz), 2.19 (3H, s), 2.14-1.96 (2H, m), 1.80 (1H, m), 1.68-1.53 (3H, m), 1.18 (1H, qd, J = 8.6, 5.4 Hz).

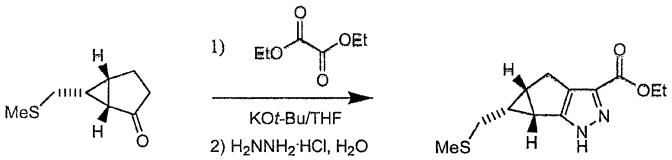
단계 C : (±)-엔도-6-(메틸티오메틸)-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



아세톤/H_2O (4:1, 5 mL) 중 (±)-엔도-6-(메틸티오메틸)스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란] (190 mg, 0.949 mmol)의 용액에 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트 (9.02 mg, 47.4 μmol)를 첨가하였다. 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 진공 하에 농축시켜, 아세톤을 제거하였다. EtOAc (2×)로 추출하고, 유기물을 염수로 세척하였다. $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 투명한 오일로서 (±)-엔도-6-메틸술파닐메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.63 (1H, dd, J = 13.6, 6.5 Hz), 2.53 (1H, dd, J = 13.6 8.6 Hz), 2.32 (2H, m), 2.24 (1H, m), 2.17 (3H, s), 1.99 (3H, m), 1.75 (1H, m).

단계 D : (±)-엔도-1-(메틸티오메틸)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

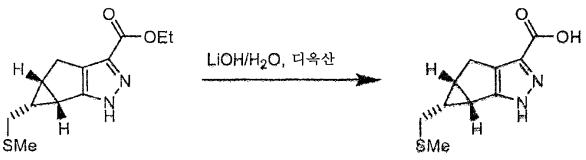


실시예 9.1 단계 C에 먼저 기재된 것과 같이 (±)-엔도-6-(메틸티오메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-온 (52.0 mg, 0.333 mmol)을 상응하는 엔도-1-메틸술파닐메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르로 전환시켰다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 11.2-9.4 (1H, bs), 4.34 (2H, m), 2.96 (1H, dd, J = 17.7, 6.8 Hz), 2.75 (1H, d, J = 17.7 Hz), 2.50 (1H, m), 2.32 (1H, m), 2.15 (2H, m), 2.08 (3H, s), 1.57 (1H, m), 1.37 (3H, t, J = 7.1 Hz).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.29분, ESI^+ = 253.3 (M+ H).

단계 E : (±)-엔도-1-(메틸티오메틸)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 먼저 기재된 것과 같이 엔도-1-(메틸티오메틸)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르 (34.0 mg, 0.135 mmol)의 에스테르 가수분해를 수행하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 엔도-1-(메틸티오메틸)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산을 얻었다.

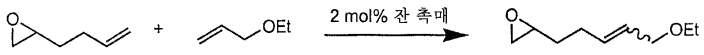
^{1}H NMR

(400 MHz, d_6-DMSO): δ 13.6-12.1 (1H, bs), 2.82 (1H, dd, *J* = 17.4, 6.8 Hz), 2.57 (1H, d, *J* = 17.4 Hz), 2.40 (1H, m), 2.23 (1H, m), 2.08 (1H, dd, *J* = 13.4, 7.1 Hz), 1.99 (4H, m), 1.48 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.59분, ESI^+ = 225.3 (M+ H).

실시예 9.58 : (±)-엑소-1-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 (±)-엔도-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

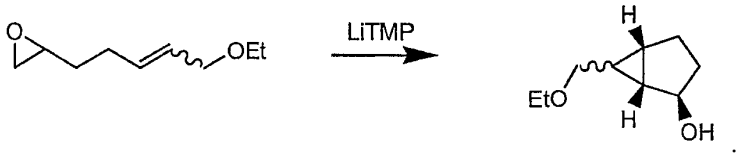
단계 A : 시스 및 트랜스 (±)-2-(5-에톡시-펜트-3-에닐)-옥시란의 제조



실시예 9.2 단계 A에 먼저 기재된 것과 같이 (±)-2-(부트-3-에닐)옥시란 (3.80 g, 38.7 mmol)과 에틸 알릴 에테르 (10.0 g, 116 mmol)의 교차 상호교환을 수행하여, 실리카 겔 크로마토그래피 이후 올레핀 이성질체의 분리할 수 없는 혼합물 (트랜스:시스 = 10:1)로서 (±)-2-(5-에톡시펜트-3-에닐)옥시란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 트랜스 이성질체 : δ 5.73 (1H, m), 5.63 (1H, m), 3.91 (2H, m), 3.48 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.48 (1H, dd, *J* = 5.0, 2.7 Hz), 2.22 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.21 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).시스 이성질체: δ 5.62 (2H, m), 4.04 (2H, m), 3.48 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 2.93 (1H, m), 2.75 (1H, m), 2.49 (1H, m), 2.22 (2H, m), 1.63 (2H, m), 1.22 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

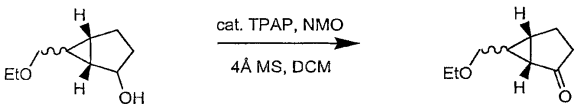
단계 B : (±)-엑소-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-올 및 (±)-엔도-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-올



실시예 9.1 단계 A에 먼저 기재된 것과 같이 (±)-2-(5-에톡시펜트-3-에닐)옥시란 (3.34 g, 23.6 mmol)의 분자내 시클로프로판화를 수행하여, 투명한 오일로서 (±)-엑소-6-(에톡시메틸)-비시클[3.1.0]헥산-2-올/(±)-엔도-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (상대 비 10:1)을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.29 (1H, m), 3.47 (2H, q, *J* = 7.1 Hz), 3.24 (2H, m), 1.94 (1H, m), 1.75 (1H, dd, *J* = 12.6, 8.1 Hz), 1.56 (1H, m), 1.40-1.28 (4H, m), 1.20 (3H, t, J = 7.1 Hz), 0.78 (1H, m).

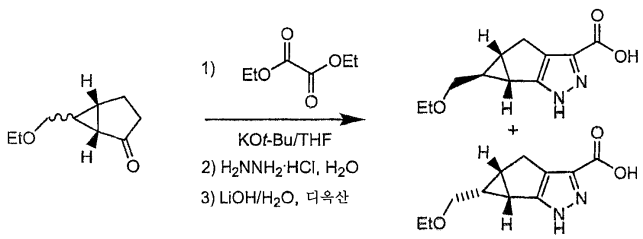
단계 C : (±)-엑소-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.1 단계 B에 먼저 기재된 것과 같이 (±)-엔도-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-올/(±)-엑소-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (290 mg, 1.86 mmol)의 산화를 수행하여, 투명한 오일로서 (±)-6-(에톡시메틸)비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다 (엑소 이성질체).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.46 (3H, m), (1H, dd, *J* = 10.4, 6.7 Hz), 2.19-2.01 (5H, m), 1.70 (1H, dd, *J* = 5.2, 2.6 Hz), 1.59 (1H, m), 1.20 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

단계 D : (±)-엑소-1-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 및 (±)-엔도-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.56 단계 H에 먼저 기재된 것과 같이 (±)-엑소-에톡시메틸 피라졸/(±)-엔도-에톡시메틸 피라졸산 유도체의 제조를 수행하였다. 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×50 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 50% H_2O 구배, 60 ml/분, λ = 254 nm)에 의해 이성질체의 분리를 수행하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 엔도-메틸-피라졸, 이어서 엑소-메틸-피라졸을 얻었다.

(±)-엑소-1-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 13.50-12.03 (1H, bs), 3.42 (2H, q, *J* = 7.0 Hz), 3.35 (1H, dd, *J* = 10.5, 6.2), 3.23 (1H, dd, J = 10.5, 7.3 Hz), 2.84 (1H, dd, *J* = 16.9, 6.2 Hz), 2.69 (1H, d, *J* = 17.0 Hz), 2.09 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.11 (3H, t, *J* = 7.0 Hz), 0.83 (1H, m).

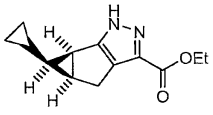
HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.56분, ESI^+ = 223.2 (M+ H).

(±)-엔도-1-에톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산:

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.30-3.15 (2H, m), 3.01 (1H, dd, *J* = 10.7, 6.8 Hz), 2.91 (1H, dd, *J* = 10.7, 7.6 Hz), 2.80 (1H, dd, *J* =17.3, 6.8 Hz), 2.57 (1H, d, *J* = 17.3 Hz), 2.35 (1H, m), 2.24 (1H, m), 1.45 1=(1H, m), 1.10 (1H, m), 1.00 (3H, t, *J* = 7.0 Hz).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.42분, ESI^+ = 223.2 (M+ H).

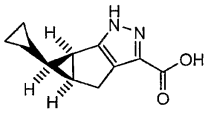
실시예 9.59 : (±)-엔도-1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z* (*ES*$^+$): 233.4[M+H]$^+$, 255.4 [M+Na]$^+$; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.37-4.31 (m, 2H), 2.98(dd, 1H, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 6.4 Hz), 2.88 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 2.37-2.34 (m, 1H), 2.24-2.18 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 0.74(q, 1H, J = 8.4Hz), 0.49-0.43(m, 1H), 0.32-0.25 (m, 1H), 0.24-0.17 (m, 2H), -0.02- -0.12 (m, 1H).

실시예 9.60 : (±)-엔도-1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

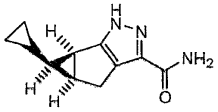


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 205.3 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.06(dd, 1H, J_1 = 18.9 Hz, J_2 = 5.9 Hz), 2.99 (d, 1H, J = 18.7 Hz), 2.43(t, 1H, J = 8.2 Hz), 2.05(q, 1H, J = 6.1 Hz), 0.85(q, 1H, J = 8.3 Hz), 0.55-0.50 (m, 1H), 0.41-0.36 (m, 1H), 0.29-0.21(m, 2H), 0.08-0.00 (m, 1H).

실시예 9.61 : (±)-엔도-1-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

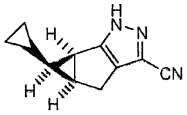
단계 A : (±)-엔도-1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 204.5 $[M+H]^+$, 226.4 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.99(dd, 1H, J_1 = 16.7 Hz, J_2 = 5.9 Hz), 2.93 (d, 1H, J = 16.6 Hz), 2.37-2.29 (m, 2H), 0.80 (q, 1H, J = 8.2 Hz), 0.54-0.48 (m, 1H), 0.33-0.25 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H), 0.01- -0.05 (m, 1H).

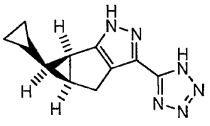
단계 B : (±)-엔도-1-시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 186.1 $[M+H]^+$, 371.2 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.96 (dd, 1H, J_1 = 16.5 Hz, J_2 =6.2 Hz), 2.86 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 2.41-2.35 (m, 2H), 0.87(q, 1H, J = 8.2 Hz), 0.57-0.52 (m, 1H), 0.34-0.27 (m, 2H), 0.22-0.18 (m, 1H), -0.02- -0.11 (m, 1H)

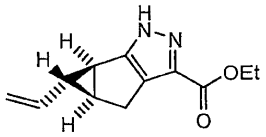
단계 C : (±)-엔도-1-시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 229.3 $[M+H]^+$, 251.2 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.99 (dd, 2H, J_1 = 16.7 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 2.92 (d, 1H, J = 16.7 Hz), 2.36-2.29 (m, 2H), 0.80 (q, 1H, J = 8.3 Hz), 0.53-0.47 (m, 1H), 0.32-0.24 (m, 2H), 0.21-0.17(m, 1H), 0.01- -0.07(m, 1H).

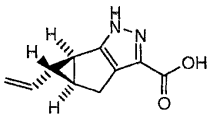
실시예 9.62 : (±)-엑소-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 219.3 $[M+H]^+$, 241.1 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.53-5.44 (m, 1H), 5.04 (dd, 1H, J_1 = 17.1Hz, J_2 = 1.0 Hz) , 4.94(dd, 1H, J_1 = 10.34 Hz, J_2 = 1.4 Hz), 4.33 (q, 2H, J = 7.2 Hz), 3.02 (dd, 1H, J_1 = 17.3 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.90 (d, 1H, J = 17.3 Hz), 2.34-2.30 (m, 1H), 2.21-2.17 (m, 1H), 1.35 (t, 3H, J = 7.2 Hz), 1.33- 1.29 (m, 1H).

실시예 9.63 : (±)-엑소-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

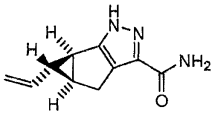


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 191.3 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.57-5.48 (m, 1H), 5.13(dd, 1H, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 1.6 Hz), 4.97(dd, 1H, J1= 10.3 Hz, J2= 1.7 Hz), 2.98 (dd, 1H, J_1 = 18.2 Hz, J_2 = 6.3 Hz), 2.80(d, 1H, J = 18.2 Hz), 2.36 (dd, 1H, J_1 = 6.1 Hz, J_2 = 2.6 Hz), 2.07-2.03 (m, 1H), 1.37 (dt, 1H, J_1 = 8.8 Hz, J_2 = 3.1 Hz).

실시예 9.64 : (±)-엑소-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

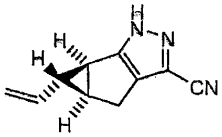
단계 A : (±)-엑소-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 190.3 $[M+H]^+$, 379.2 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 5.58-5.49(m, 1H), 5.09 (dd, 1H, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 1.6 Hz), 4.94 (dd, 1H, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.6 Hz), 2.94 (dd, 1H, J_1 = 17.1 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 2.29 (dd, 1H, J_1 = 5.8 Hz, J_2 = 2.1 Hz), 2.25-2.21 (m, 1 H), 1.26-1.23 (m, 1H).

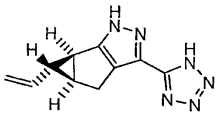
단계 B : (±)-엑소-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 172.3 $[M+H]^+$, 343.1 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.52-5.43 (m, 1H), 5.09 (dd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 0.6 Hz), 5.00 (dd, 1H, J_1 = 10.3 Hz, J_2 = 1.2 Hz), 2.99 (dd, 1H, J1 = 16.7 Hz, J2 = 6.3 Hz), 2.88 (d, 1H, J=16.7 Hz), 2.34- 2.28 (m, 2H), 1.39-1.36 (m, 1H).

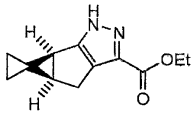
단계 C : (±)-엑소-4-(2H-테트라졸-5-일)-1-비닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 215.3 $[M+H]^+$, 429.4 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 5.62-5.53 (m, 1H), 5.12 (d, 1H, J = 17.1 Hz), 4.99 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 3.14-3.08 (m, 1H), 3.02 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.38 (s, 1H), 2.07-2.04 (m, 1H), 1.42-1.39 (m, 1H).

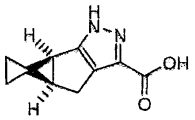
실시예 9.65 : (±)-1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 219.4 $[M+H]^+$, 241.2 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.37-4.31(m, 2H), 2.97 (dd, 1H, J_1 = 17.0 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.70 (d, 1H, J = 17.0 Hz), 2.58 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 2.52 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.07-1.02 (m, 1H), 0.98-0.93(m, 1H), 0.53-0.46 (m, 2H).

실시예 9.66 : (±)-1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

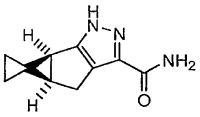


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 191.3 $[M+H]^+$, 213.2 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 3.03 (dd, 1H, J_1 = 18.1 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 17.8 Hz), 2.63 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 2.34 (t, 1H, J = 5.7 Hz), 1.12-1.03 (m, 2H), 0.68-0.63 (m, 1H), 0.54-0.49 (m, 1H).

실시예 9.67 : (±)-1-스피로시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

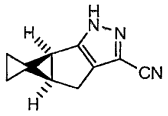
단계 A : (±)-1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



실시예 9.1 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 190.2 $[M+H]^+$, 379.3 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.90 (dd, 1H, J_1 = 16.2 Hz, J_2 = 5.4 Hz), 2.66 (d, 1H, J = 16.4 Hz), 2.54 (2H, DMSO와 중첩함), 1.07-1.03(m, 1H), 0.99-0.95 (m, 1H), 0.55-0.50 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 1H).

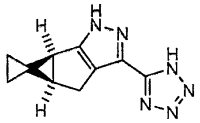
단계 B : (±)-1-스피로시클로프로필-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 172.3 $[M+H]^+$, 343.4 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.93 (dt, 1H, J_1 = 16.4 Hz, J_2 = 3.0 Hz), 2.68 (d, 1H, J = 16.3 Hz), 2.61 (d, 2H, J = 3.0 Hz), 1.12-1.08 (m, 1H), 1.02-0.98 (m, 1H), 0.57-0.53 (m, 1H), 0.51-0.46 (m, 1H).

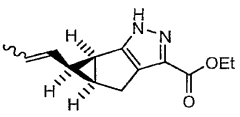
단계 C : (±)-1-스피로시클로프로필-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조



실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

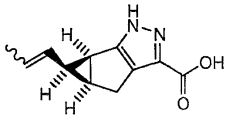
MS *m/z (ES$^+$)*: 215.2 $[M+H]^+$, 429.2 $[2M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD): δ 3.06 (dd, 1H, J_1 = 16.1 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 2.85 (d, 1H, J = 16.1 Hz), 2.68 (t, 1H, J = 5.8 Hz), 2.64 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 1.11(5중피크, 1H, J = 4.4 Hz), 1.03 (q, 1H, J = 4.0 Hz), 0.61 (q, 1H, J = 4.6 Hz), 0.49 (q, 1H, J = 4.3 Hz).

실시예 9.68 : (±)-엔도-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 233.4 $[M+H]^+$, 255.3 $[M+Na]^+$.

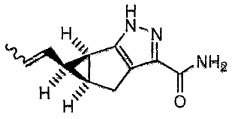
실시예 9.69 : (±)-엔도-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 205.2 $[M+H]^+$.

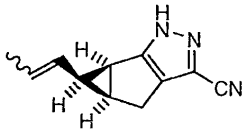
실시예 9.70 : (±)-엔도-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

단계 A : (±)-엔도-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 아미드의 제조



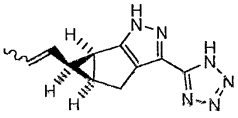
실시예 9.2 단계 E에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 204.1 $[M+H]^+$.

단계 B : (±)-엔도-1-프로페닐-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르보니트릴의 제조



실시예 9.2 단계 F에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS m/z (ES^+) : 186.1 $[M+H]^+$, 371.1 $[2M+H]^+$.

단계 C : (±)-엔도-1-프로페닐-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

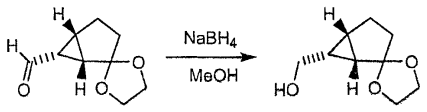


실시예 9.2 단계 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 이성질체 혼합물 (1.7:1)로서 제조하였다.

MS *m/z* (ES^+): 229.4 $[M+H]^+$, 457.3 $[2M+H]^+$; 주 이성질체 :
^{1}H NMR (400 MHz, MeOD): δ 5.59-5.51 (m, 1H), 4.69-4.62 (m, 1H), 3.02 (dd, 1H, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 4.0 Hz), 2.78 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.15 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 1.76 (dd, 3H, J_1 = 6.8 Hz, J_2 =1.6 Hz). 부 이성질체 : **^{1}H NMR** (400 MHz, MeOD): δ 5.79-5.71 (m, 1H), 4.75-4.69 (m, 1H), 3.06 (dd, 1H, J_1 = 6.5 Hz, J_2 = 4.0 Hz), 2.83 (d, 1H, J = 16.5 Hz), 2.58-2.49 (m, 2H), 2.00 (q, 1H, J = 8.0 Hz), 1.55 (dd, 3H, J_1 = 6.5 Hz, J_2 =1.5 Hz).

실시예 9.71 : 1-메톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

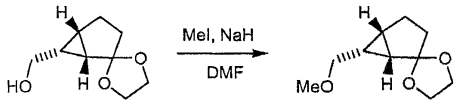
단계 A : 스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]-6-일메탄올의 제조



$NaBH_4$ (90 mg, 2.38 mmol)를 MeOH (2 mL)에 용해시키고, MeOH (8 mL)에 용해된 알데히드 (400 mg, 2.38 mmol)의 용액에 적가하였다. 반응물을 상온에서 10분 동안 교반하고, 이후 10% NaOH로 켄칭하였다. 혼합물을 에테르로 추출하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 진공 하에 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (50% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 표제 화합물 200 mg을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.07-3.88 (5H, m), 3.64 (1H, ddd, J = 12.5, 10.4, 2.2 Hz), 2.79 (1H, dd, J = 11.0, 2.2 Hz), 2.18-2.05 (2H, m), 1.82-1.60 (4H, m), 1.40-1.30 (1H, m).

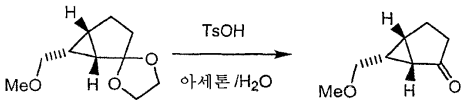
단계 B : 6-엔도-(메톡시메틸)스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



실시예 9.52 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.00-3.82 (4H, m), 3.77 (1H, dd, J = 10.5, 5.4), 3.44 (1H, dd, J = 10.5, 8.5 Hz), 3.40 (3H, s), 2.16-2.04 (1H, m), 2.04-1.96 (1H, m) 1.87-1.79 (1H, m), 1.72-1.65 (1H, m), 1.64-1.54 (2H, m), 1.28-1.15 (1H, m).

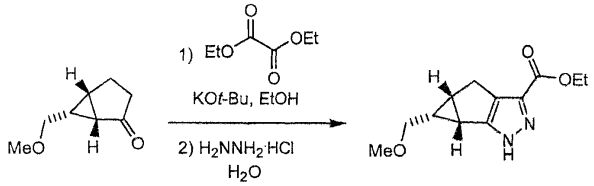
단계 C : 6-엔도-메톡시메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.15에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

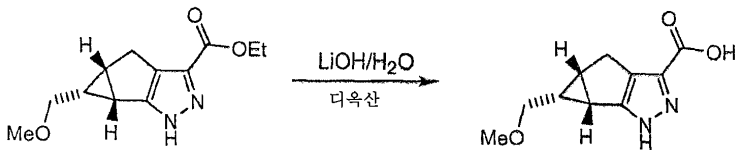
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.55 (1H, dd, J = 10.8, 6.4 Hz), 3.45 (1H, dd, J = 10.8, 8.5 Hz), 3.37 (3H, s), 2.36-2.23 (3H, m), 2.05-1.98 (3H, m), 1.82-1.73 (1H, m).

단계 D : 1-엔도-메톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.51 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.84분, ESI^+ = 236.9 (M+ H).

단계 E : 1-엔도-메톡시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



디옥산 중 에스테르 (0.090 g, 0.38 mmol)의 용액에 1 M 수성 수산화리튬 (1.0 ml, 1.0 mmol)를 첨가하였다. 용액을 상온에서 밤새 교반하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 산성으로 만들었다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다. HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.17분, ESI^+ = 209.1 (M+ H).

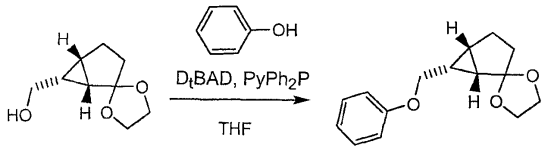
실시예 9.72 : 1-엔도-메톡시메틸-4-(1H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

실시예 9.2 단계 E, F 및 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.27분, ESI^+ = 233.0 (M+ H).

실시예 9.73 : 1-엔도-페녹시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

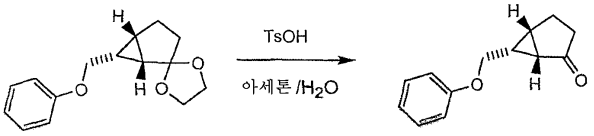
단계 A : 6-엔도-(페녹시메틸)스피로[비시클로[3.1.0]헥산-2,2'-[1,3]디옥솔란]의 제조



알콜 (170 mg, 1.0 mmol), 페놀 (141.2 mg, 1.5 mmol), $PyPh_2P$ (395 mg, 1.5 mmol) 및 D_tBAD (345 mg, 1.5 mmol)를 THF (5 mL)에 용해시키고, 상온에서 밤새 교반하였다. 1 N HCl을 반응 혼합물에 첨가하고, 에테르 (3×)로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 농축시켰다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피 (0-25% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 표제 화합물을 얻었다.

^{1}**H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.25 (2H, m), 6.99-6.92 (3H, m), 4.41 (1H, dd, *J* = 10.6, 5.2 Hz), 4.03-3.89 (5H, m), 2.18-2.08 (1H, m), 2.08-1.99 (1H, m), 1.92-1.84 (1H, m), 1.81-1.75 (1H, m), 1.70-1.63 (1H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.44-1.35 (1H, m).

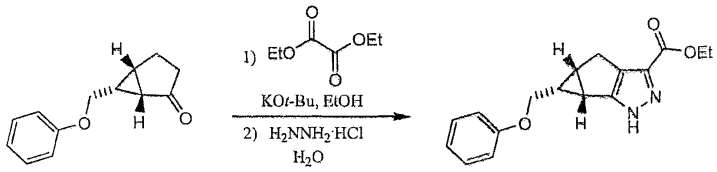
단계 B : 6-엔도-페녹시메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.15에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.25 (2H, m), 7.00-6.94 (1H, m), 6.92-6.88 (2H, m), 4.19 (1H, dd, J = 10.6, 6.1 Hz), 3.96 (1H, dd, J = 10.6, 8.9 Hz), 2.38-2.32 (3H, m), 2.13-1.94 (4H, m).

단계 C : 1-엔도-페녹시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

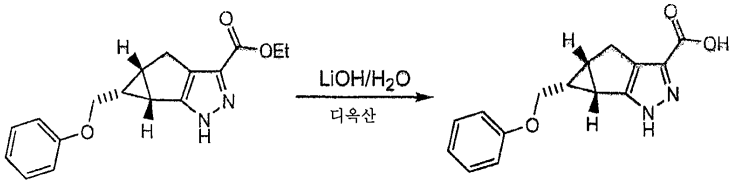


실시예 9.51 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.21 (2H, m), 6.91 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.83-6.79 (2H, m), 4.39-4.25 (2H, m), 3.88-3.82 (1H, m), 3.48 (1H, dd, J = 10.4, 8.3 Hz), 3.02 (1H, dd, J = 17.8, 6.8 Hz), 2.84 (1H, d, 17.8 Hz), 2.61-2.56 (1H, m), 2.50-2.43 (1H, m), 1.85-1.76 (1H, m), 1.35 (3H, t, J = 7.1 Hz).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.56분, ESI^+ = 299.1 (M+ H).

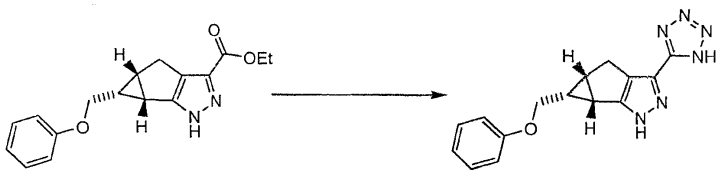
단계 D : 1-엔도-페녹시메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 (화합물_)의 제조



디옥산 중 에스테르 (0.025 g, 0.084 mmol)의 용액에 1 M 수성 수산화리튬(0.23 ml, 0.23 mmol)을 첨가하였다. 용액을 60℃에서 3시간 동안 교반하였으며, 1 N HCl의 첨가에 의해 산성으로 만들었다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.01분, ESI^+ = 271.0 (M+ H).

실시예 9.74 : 1-엔도-페녹시메틸-4-(1H-테트라졸-5-일)-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조. 실시예 9.53은 시클로펜틸 케톤 및 테트라졸릴 에틸에스테르를 사용한다 - 실시예를 수정하기 위해 하기 반응식 또는 참고 문헌 중 하나를 수정하는 것이 필요하다.

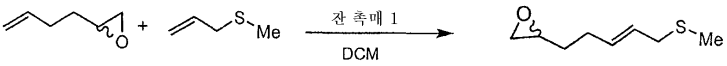


실시예 9.2 단계 E, F 및 G에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.96분, ESI^+ = 295.3 (M+ H).

실시예 9.75 : 1-엑소-메틸술파닐메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

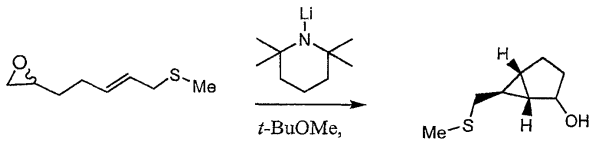
단계 A : 2-(5-메틸술파닐-펜트-3-에닐)-옥시란의 제조



에폭시드 (5.57 g, 56.7 mmol) 및 알릴 메틸 술파이드 (1.000 g, 11.3 mmol)를 잔 촉매 1 (MW = 661.07, 0.150 g, 0.23 mmol, 엑스 잔난파마 (ex ZannanPharma))과 함께 20℃에서 24시간 동안 교반하였다. 용매를 감압 하에 제거하였다. 잔류 오일을 컬럼 크로마토그래피 (0-10% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 오일로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.60-5.43 (2H, m), 3.07 (2H, d, J = 7.2 Hz), 2.96-2.91 (1H, m), 2.78-2.74 (1H, m), 2.49 (1H, dd, J = 5.0, 2.7 Hz), 2.28-2.19 (2H, m), 2.02 (3H, s), 1.70-1.57 (2H, m).

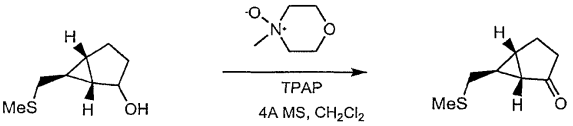
단계 B : (±)-엑소-6-메틸술파닐메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



실시예 9.51 단계 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.28 (1H, t, J = 5.0 Hz), 2.41 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 2.00-1.89 (1H, m), 1.75 (1H, dd, 12.7, 8.1 Hz), 1.58 (1H, dd, J = 14.6, 8.6 Hz), 1.40-1.28 (4H, m), 0.72-0.66 (1H, m).

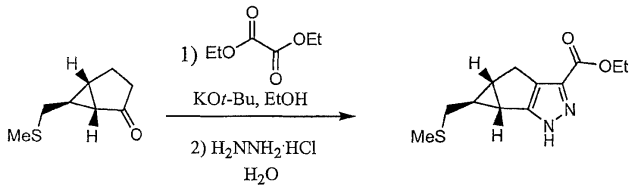
단계 C : (±)-6-엑소-메틸술파닐메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



실시예 9.51 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

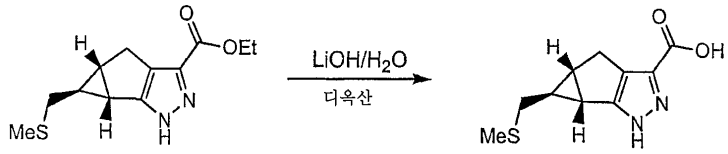
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.65 (1H, dd, J = 13.5, 5.8 Hz), 2.38 (1H, dd, J = 13.5, 7.7 Hz), 2.18 (3H, s), 2.16-2.03 (4H, m), 2.00 (1H, dd, J = 9.1, 5.1 Hz), 1.78 1H, dd, J = 5.3, 2.5 Hz), 1.56-1.51 (1H, m).

단계 D : (±)-1-엑소-메틸술파닐메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.51 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 2.35분, ESI^+ = 253.1 (M+ H).

단계 E : (±)-엔도-1-메틸술파닐메틸-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



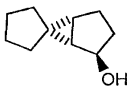
디옥산 중 에스테르 (40 mg, 159 μmol)의 용액에 1 M 수성 수산화리튬 (428 μl, 428 μmol)을 첨가하였다. 용액을 상온에서 밤새 교반하고, 1 N HCl의 첨가에 의해 산성으로 만들었다. 혼합물을 농축시키고, 역상 HPLC (페노메넥스® 루나 C18 컬럼 (10 μ, 250×21.2 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% (v/v) CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 95% H_2O 구배, 20 ml/분, λ = 214 nm)에 의해 정제하여, 동결건조 이후 백색 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 2.94 (1H, dd, J = 16.9, 5.9 Hz), 2.82 (1H, d, 16.8 Hz), 2.53 (2H, d, J = 7.0 Hz), 2.14 (3H, s), 2.16-2.08 (2H, m), 0.92-0.86 (1H, m).

HPLC/MS : 올테크® 프레베일 C18 컬럼 (5μ, 50×4.6 mm), H_2O (1% v/v TFA를 함유함) 중 5% v/v CH_3CN (1% v/v TFA를 함유함) 내지 H_2O 중 99% v/v CH_3CN 구배, 3.5 mL/분, t_r = 1.64분, ESI^+ = 225.2 (M+ H).

실시예 9.76 : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산의 제조

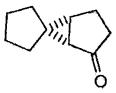
단계 A : (±)-스피로-[비시클로[3.1.0]헥산-6-1'-시클로펜탄]-2-올의 제조



실시예 9.2 단계 A 및 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.11 (d, 1H, J=4.8), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.69-1.46(m, 8H),1.40-1.26 (m, 5H).

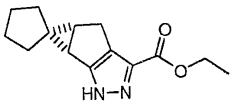
단계 B : (±)-스피로-[비시클로[3.1.0]헥산-6-1'-시클로펜탄]-2-온의 제조



실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

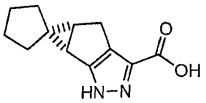
^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.23-2.11 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.77-1.73(m, 3H), 1.70-1.50 (m, 5H), 1.48-1.24 (m, 1H).

단계 C : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS: m/z (ES^+): 247 $[M+H]^+$, 201 $[M-OEt]^+$

단계 D : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-카르복실산의 제조

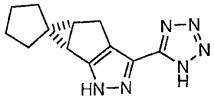


실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z*

(ES^+): 219 $[M+H]^+$, 201 $[M-OH]^+$. **^{1}H NMR** (CD_3OD): δ 2.94 (dd, 1H, J_1=17.1, J_2=2.1), 2.72 (d, 1H, J=17.1, 2.17 (s, 2H), 1.78-1.53 (m, 6H), 1.34-1.24 (m, 1H), 0.94-0.84 (m, 1H).

실시예 9.77 : (±)-5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로펜탄]-4-일)-1H-테트라졸의 제조



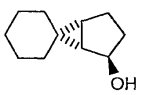
실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS:

m/z (ES^+): 243 $[M+H]^+$, 215 $[M-N_2+H]^+$. **^{1}H NMR** (CD_3OD): δ 2.88 (dd, 1H, J_1=12.3, J_2=6.1), 2.72 (d, 1H, J=16.6), 2.18-2.07 (m, 2H), 1.63-1.40 (m, 6H), 1.28-1.13 (m, 1H), 0.83-0.71 (m, 1H).

실시예 9.78 : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산의 제조

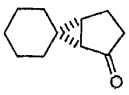
단계 A : (±)-스피로-[비시클로[3.1.0]헥산-6-1'-시클로헥산]-2-올의 제조



실시예 9.2 단계 A 및 B에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 4.14 (br s, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 2.0-1.1(m, 15H).

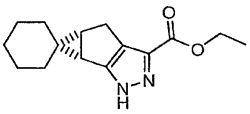
단계 B : (±)-스피로-[비시클로[3.1.0]헥산-6-1'-시클로헥산]-2-온의 제조



실시예 9.2 단계 C에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.39-2.28 (m, 1H), 2.28-2.14 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.97-1.82 (m, 2H), 1.64 (d, 1H, J=5.2), 1.60-1.44 (m, 7H), 1.33-1.25 (m, 2H).

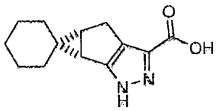
단계 C : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES$^+$):* 283 $[M+Na]^+$, 261 $[M+H]^+$, 215 $[M-OEt]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.30 (br s, 1H, NH), 4.41-4.27 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H, J_1=17.5, J_2=6.9), 2.64 (d, 1H, J=17.5), 2.08 (d, 1H, J=6.1), 1.98 (t, 1H, J=6.3), 1.62-1.42 (m, 4H), 1.40-1.25 (m, 7H, 1.36을 포함함 (t, 3H, J=7.1), 1.10-0.90 (m, 2H).

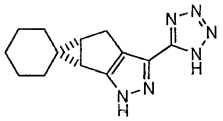
단계 D : (±)-스피로[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES$^+$):* 255 $[M+Na]^+$, 233 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 2.70 (dd, 1H, J_1=18.5, J_2=7.0), 2.46-2.40 (m, 2H), 1.90 (d, 1H, J=6.2), 1.60 (t, 1H, J=6.5), 1.40-1.15 (m, 7H), 1.10-0.88 (m, 2H).

실시예 9.79 : (±)-5-(스피로-[1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-1,1'-시클로헥산]-4-일)-1H-테트라졸의 제조

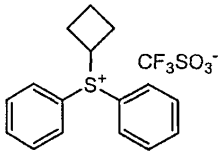


실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES$^+$):* 279 $[M+Na]^+$, 257 $[M+H]^+$, 229 $[M-N_2+H]^+$. ^{1}H NMR (CD_3OD): δ 3.20-2.90 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=1.0), 2.15-2.08 (m, 2H), 1.67-1.40 (m, 6H), 1.40-1.24 (m, 2H), 1.21-1.12 (m, 1H), 1.07-0.98 (m, 1H).

실시예 9.80 : (±)-엑소-1-알릴-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

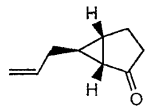
단계 A : 시클로부틸디페닐술포늄 트리플루오로메탄술포네이트의 제조



DCM 25 ml 중 시클로부탄올 (1.00 g, 13.9 mmol)의 용액을 -20℃로 냉각시키고, 무수 피리딘 (1.35 ml, 16.6 mmol), 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 (2.33 ml, 13.9 mmol; DCM 5 ml 중)을 첨가하였다. 용액을 1시간에 걸쳐 실온으로 가온시켰다. 펜탄 (40 mL)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 진탕하고, 여과하였다. 모든 휘발성 용매를 제거할 때까지 여액을 실온조로 감압 하에 농축시켰다. 잔류 오일을 -20℃로 냉각시키고, 디페닐술판 (10.2 ml, 61.0 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 25℃에서 20시간 동안 교반하고, 30분 동안 45℃로 가온시키고, 실온으로 냉각시켰다. 펜탄을 첨가하고, 용액을 진탕시키고, 얻어진 고체를 진공 여과에 의해 수집하여, 시클로부틸디페닐술포늄 트리플루오로메탄술포네이트 (1.82 g, 4.86 mmol, 35.0%)를 얻었다.

MS: *m/z (ES$^+$):* 241 [$C_{16}H_{17}S$]$^+$. ^{1}H NMR (D_6-DMSO): δ 8.10 (dt, 4H, J_1=7.8, J_2=3.1), 7.84-7.72 (m, 6H), 5.90-5.78 (m, 1H), 5.15 (ddd, 2H, J_1=14.9, J_2=10.3, J_3=1.4), 4.48 (t, 2H, J=14.2), 2.45 (dd, 2H, J_1=13.8, J_2=7.1).

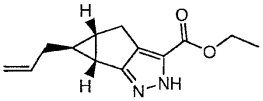
단계 B : (±)-엑소-6-알릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



THF 30 ml 중 시클로부틸디페닐술포늄 트리플루오로메탄술포네이트 (1.820 g, 4.86 mmol)의 용액을 -78℃로 냉각시키고, 펜탄 중 1.7 M인 t-부틸리튬 (2.700 ml, 4.59 mmol)을 적가하였다. 30분 이후, THF (3 mL) 중 시클로펜트-2-엔올 (0.190 ml, 2.35 mmol)을 첨가하고, 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반하였다. 반응물을 포화 $NaHCO_3$의 첨가하여 켄칭하고, 실온으로 가온시켰다. 생성물을 DCM으로 추출하고, 용매를 감압 하에 제거하고, 컬럼 크로마토그래피 (0-20% EtOAc/n-헥산/실리카)에 의해 정제하여, 무색 오일로서 (±)-엑소-6-알릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다 (0.178 g, 1.31 mmol, 55.6%). 대략 50%의 (±)-엔도-6-알릴-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 함유한다.

^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.95-5.75 (m, 1H), 5.20-5.00 (m, 2H), 2.38-2.20 (m, 1H), 2.20-1.90 (m, 5H), 1.65-1.50 (m, 2H), 1.40-1.32 (m, 2H).

단계 C : (±)-엑소-1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조

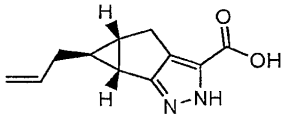


실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z*

(ES$^+$): 255 [M+Na]$^+$, 233 [M+H]$^+$, 187 [M-OEt]$^+$. ^{1}H NMR ($CDCl_3$): δ 5.91-5.81 (m, 1H), 5.02 (dd, 1H, J_1=17.2, J_2=1.6), 4.92 (dd, 1H, J_1=10.3, J_2=1.6), 4.34 (q, 2H, J=7.1), 2.97 (dd, 1H, J_1=17.1, J_2=6.3), 2.86 (d, 1H, J=17.1), 2.22-2.14 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H), 1.36 (t, 3H, J=7.1), 0.80 (7중피크, 1H, J=3.4).

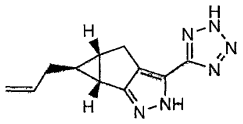
단계 D : (±)-엑소-1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES⁺):* 227 $[M+Na]^+$, 205 $[M+H]^+$, 187 $[M-OH]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 6.00-5.88 (m, 1H), 5.13 (dq, 1H, J_1=17.2, J_2=1.7), 5.03 (dq, 1H, J_1=10.3, J_2=2.1), 2.92 (dd, 1H, J_1=16.8, J_2=5.8), 2.78 (d, 1H, J=17.0), 2.3-2.0 (m, 4H), 0.71 (7중피크, 1H, J=3.4).

실시예 9.81 : (±)-엑소-1-알릴-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

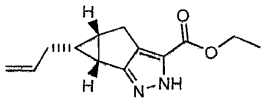


실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES⁺):* 251 $[M+Na]^+$, 229 $[M+H]^+$, 201 $[M-N_2+H]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 5.98-5.84 (m, 1H, C<u>H</u>=CH_2), 5.12 (ddd, 1H, J_1=17.2, J_2=3.6, J_3=1.7,CH=C<u>H</u>H), 5.01 (d, 1H,ddd, 1H, J_1=10.2, J_2=3.3, J_3=1.4, CH=CH<u>H</u>), 2.98 (ddd 1H, J_1=16.3, J_2=4.8, J_3=1.6), 2.88 (d, 1H, J=16.3), 2.14-2.04 (m, 2H), 0.80 (7중피크, 1H, J=3.4).

실시예 9.82 : (±)-엔도-1-알릴-1a,2,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조

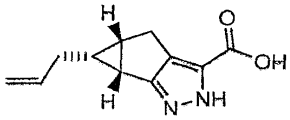
단계 A : (±)-엔도-1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.80 단계 B에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES⁺):* 255 $[M+Na]^+$, 233 $[M+H]^+$, 187 $[M-OEt]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 5.84-5.74 (m, 1H), 5.00 (dd, 1H, J_1=17.2, J_2=1.7), 4.95 (dd, 1H, J_1=10.2, J_2=1.5), 4.39-4.31 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H, J_1=17.5, J_2=6.9), 2.70 (d, 1H, J=17.5), 2.44 (t, 1H, J=7.6), 2.31 (dd, 1H, J_1=14.5, J_2=6.5.), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.42-1.33 (m, 4H, 1.37 을 포함함 (t, 3H, J=7.1)).

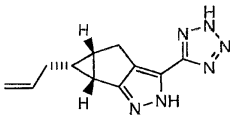
단계 B : (±)-엔도-1-알릴-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES⁺):* 227 $[M+Na]^+$, 205 $[M+H]^+$, 187 $[M-OH]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 5.68-5.56 (m, 1H), 4.81 (dq, 1H, J_1=15.5, J_2=1.7), 5.03 (dq, 1H, J_1=10.2, J_2=1.4), 2.68 (dd, 1H, J_1=17.4, J_2=6.8), 2.43 (d, 1H, J=17.3), 2.17-2.12 (m, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 1.61-1.50 (m, 1H), 1.45-1.36 (m, 1H), 1.13 (5중피크,1H, J=7.8).

실시예 9.83 : (±)-엔도-1-알릴-4-(2H-테트라졸-5-일)-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌의 제조

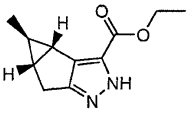


실시예 9.80 단계 B에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.44에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS: *m/z (ES⁺):* 251 $[M+Na]^+$, 229 $[M+H]^+$, 201 $[M-N_2+H]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 5.77-5.68 (m, 1H), 4.92-4.80 (m, 2H), 2.88 (dd, 1H, J_1=16.7, J_2=6.8), 2.64 (d, 1H, J=16.7), 2.37-2.30 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.55-1.476 (m, 1H), 1.29 (5중피크,1H, J=7.9).

실시예 9.84 : (±)-엑소-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산의 제조

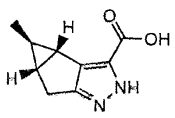
단계 A : (±)-엑소-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



6-엑소-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-온 및 6-엔도-메틸비시클로[3.1.0]헥산-3-온의 1:1 혼합물로부터 실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다 (문헌 [P. S. Mariano, E. Bay, D.G. Watson, T. Rose, and C. Bracken, J.Org. Chem. 1980, 45, 1753] 및 [J. Nishimura, N. Kawabata, J. Furukawa, Tetrahedron. 1969, 25, 2647] 참조).

MS: *m/z* (ES^+): 229 $[M+Na]^+$, 207 $[M+H]^+$, 161 $[M-OEt]^+$. ^1H NMR ($CDCl_3$): δ 4.39 (t, 2H, J=7.2), 2.96 (dd, 1H, J_1=16.9, J_2=6.6), 2.82 (d, 1H, J=16.8), 2.03-2.01 (m, 1H), 1.89-1.85 (m, 1H), 1.40 (t, 3H, J=7.2), 1.14 (d, 3H, J=6.1), 0.69-0.64 (m, 1H).

단계 B : (±)-엑소-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산의 제조

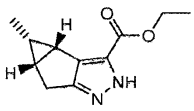


실시예 9.84 단계 A에 기재된 반응 동안에 표제 화합물을 단리하였다.

MS: *m/z* (ES^+): 179 $[M+H]^+$, 161 $[M-OH]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 2.90 (dd, 1H, J_1=16.5, J_2=6.6), 2.74 (d, 1H, J=16.0), 2.02-1.99 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.13 (d, 3H, J=6.1), 0.62-0.55 (m, 1H).

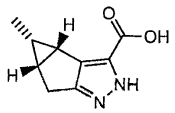
실시예 9.85 : (±)-엔도-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산의 제조

단계 A : (±)-엔도-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.84 단계 A에 기재된 부분입체이성질체의 혼합물을 사용하여 실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. MS: m/z (ES^+): 229 $[M+Na]^+$, 207 $[M+H]^+$, 161 $[M-OEt]^+$.

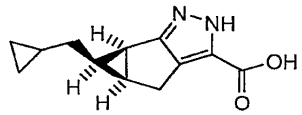
단계 B : (±)-엔도-4-메틸-3b,4,4a,5-테트라히드로-1H-시클로프로파[3,4]시클로펜타[1,2-c]피라졸-3-카르복실산의 제조



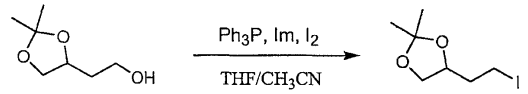
실시예 9.85 단계 A에 기재된 반응 동안에 표제 화합물을 단리하였다.

MS: *m/z* (ES^+): 179 $[M+H]^+$, 161 $[M-OH]^+$. ^1H NMR (CD_3CN): δ 2.83 (dd, 1H, J_1=16.8, J_2=6.9), 2.55 (d, 1H, J=16.9), 2.29 (t, 1H, J=6.9), 2.10 (dd, 1H, J_1=14.4, J_2=6.6), 1.37-1.31 (m, 1H), 0.61 (d, 3H, J=6.4).

실시예 9.86 : (±)-엔도-1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



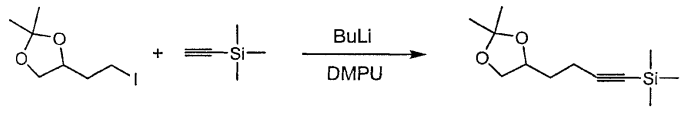
단계 A : 4-(2-요오도-에틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란의 제조



트리페닐포스핀 (172 mmol, 45 g) 및 이미다졸 (172 mmol, 12 g)을 THF/아세토니트릴 (3:1, 300 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 빙조 하에 냉각시키고, 요오드 (172 mmol, 44 g)를 20분에 걸쳐 격렬하게 교반하면서 4부분으로 나누어 첨가하였다. 얻어진 슬러리를 20℃로 가온시키고, 이후 0℃로 냉각시켰다. (±)-2-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-에탄올 (156 mmol, 25 g)을 15분에 걸쳐 반응 혼합물에 적가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 농축시키고, 5% 중탄산나트륨 용액으로 희석시키고, 헥산으로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 하여, 투명한 오일로서 4-(2-요오도-에틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란을 얻었다.

^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.18-4.12 (m, 1H), 4.06 (dd, 1H, J_1= 8.0 Hz, J_2 = 6.1 Hz), 3.55 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.5 Hz), 3.28-3.17 (m, 2 H), 2.11 -1.98 (m, 2H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

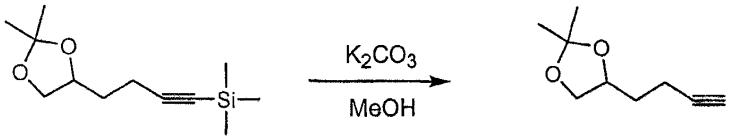
단계 B : [4-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-부트-1-이닐]-트리메틸-실란의 제조



무수 THF 150 ml 및 DMPU (27 ml, 222 mmol) 중 TMS-아세틸렌 (72 mmol, 7.1 g)의 용액에 헥산 중 2.5 M BuLi (78 mmol, 31 ml)를 -78℃에서 서서히 첨가하고, 이후 4-(2-요오도-에틸)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란을 혼합물에 첨가하였다. 이를 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc에 의해 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$에 의해 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (2-10% EtOAc/헥산)하여, 투명한 오일로서 4-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-부트-1-이닐]-트리메틸-실란을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.19-4.12 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.9 Hz), 2.39-2.26 (m, 2H), 1.86-1.79 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 1H), 1.39 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 0.13 (s, 9H).

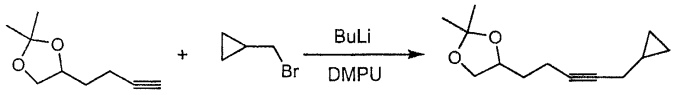
단계 C : 4-부트-3-이닐-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란의 제조



메탄올 40 ml 중 4-(2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란-4-일)-부트-1-이닐]-트리메틸-실란 (44 mmol, 10.0 g)의 용액에 K_2CO_3 (49 mmol, 6.7 g)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, NH_4Cl 용액으로 희석시키고, EtOAc로 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 $MgSO_4$로 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (4-12% EtOAc/헥산)하여, 투명한 오일로서 4-부트-3-이닐-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란을 수득하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.21-4.15 (m, 1H), 4.05 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 3.55 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.9 Hz), 2.31-2.26 (m, 2H), 1.94 (t, 1H, J = 2.6 Hz), 1.84-1.75 (m, 1H), 1.73-1.68 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.33 (s, 3H).

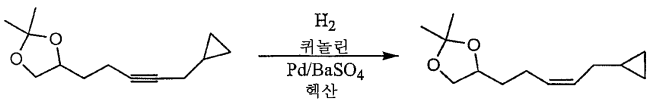
단계 D : 4-(5-시클로프로필-펜트-3-이닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란의 제조



무수 THF 40 ml 및 무수 DMPU (26 mmol, 3 g) 중 4-부트-3-이닐-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란 (6 mmol, 1.0 g)의 용액에 헥산 중 2.5 M BuLi (9.01 mmol, 3.6 mL)의 용액을 -78℃에서 첨가하였다. 이를 -78℃에서 15분 동안 교반하고, 실온으로 서서히 가온시켰다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl로 켄칭하고, EtOAc에 의해 추출하였다. 합쳐진 유기 층을 H_2O 및 염수로 세척하고, $MgSO_4$에 의해 건조시키고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (2-10% EtOAc/헥산)하여, 투명한 오일로서 4-(5-시클로프로필-펜트-3-이닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.22-5.15 (m, 1H), 4.07 (dd, 1H, J_1 = 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 3.57 (dd, 1H, J_1 = 7.9 Hz, J_2 = 7.1 Hz), 2.29-2.23 (m, 2H), 2.20-2.16 (m, 2H), 1.83-1.77 (m, 1H), 1.72-1.65 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.91-0.86 (m, 1H), 0.46-0.41(m, 2H), 0.21-0.17 (m, 2H).

단계 E : 4-(5-시클로프로필-펜트-3-에닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란

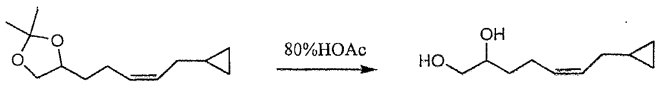


헥산 (5 mL) 중 4-(5-시클로프로필-펜트-3-이닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란 (1.92 mmol, 0.40 g)의 용액에 퀴놀린 (0.192 mmol, 24.8 mg)을 첨가하고, 이어서 $BaSO_4$ 상 5% Pd (0.384 mmol)를 첨가하였다. 실온에서 H_2 분위기 하에 4

시간 동안 교반하였다. TLC는 반응의 완료를 나타내었다. 셀라이트를 통해 여과하고, 농축시켰다. 헥산으로 희석시키고, NH_4Cl, 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (2-7% EtOAc/헥산)하여, 투명한 오일로서 4-(5-시클로프로필-펜트-3-에닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.52-5.45 (m, 1H), 5.40-5.34 (m,1H), 4.11-4.04 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H, J_1= 8.0 Hz, J_2 = 6.0 Hz), 3.51 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 2.17-2.04 (m, 2H), 1.97 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.74-1.66 (m, 1H), 1.58-1.49 (m, 1H), 1.41 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 0.73-0.68 (m, 1H), 0.43-0.39 (m, 2H), 0.08-0.04 (m, 2H).

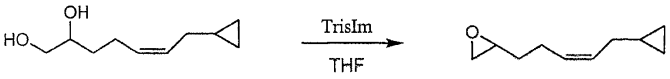
단계 F : 7-시클로프로필-헵트-5-엔-1,2-디올의 제조



80% AcOH (5 mL) 중 4-(5-시클로프로필-펜트-3-에닐)-2,2-디메틸-[1,3]디옥솔란 (0.30 g, 1.4 mmol)을 실온에서 밤새 교반하였다. 농축시키고, 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 70-90% EtOAc)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 7-시클로프로필-헵트-5-엔-1,2-디올을 수집하였다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.52-5.47 (m, 1H), 5.41-5.35 (m, 1H), 3.77-3.71 (m, 1H), 3.66 (d, 1H, J = 11.2 Hz), 3.46 (dd, 1H, J_1 = 11.2 Hz, J_2 = 7.7 Hz), 2.19-2.10 (m, 2H), 1.97 (t, 2H, J = 7.1 Hz), 1.53-1.46 (m, 2H), 0.74-0.68 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.08-0.04(m, 2H).

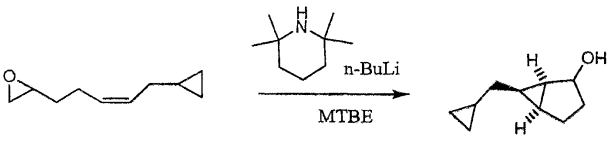
단계 G : 2-(4-시클로프로필-부트-2-에닐)-옥시란의 제조



THF (30 mL) 중 7-시클로프로필-헵트-5-엔-1,2-디올 (1.45 g, 9.28 mmol)의 용액에 60% 수소화나트륨 (1.1 g, 27.84 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고, 1시간 동안 교반하였다. TrisIm (3.41 g, 10.2 mmol)을 0℃에서 한꺼번에 첨가하고, 이어서 실온에서 1.5시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 켄칭하고, Et_2O로 추출하였다. 유기물을 염수로 세척하고, $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켰다. 실리카 겔 크로마토그래피 (헥산 중 7% EtOAc 내지 헥산 중 14% EtOAc 구배)에 의해 정제하여, 투명한 오일로서 2-(4-시클로프로필-부트-2-에닐)-옥시란을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.54-5.48 (m, 1H), 5.44-5.37 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.75 (dd, 1H, J_1= 4.9 Hz, J_2 = 4.1 Hz), 2.48 (dd, 1H, J_1 = 5.0 Hz, J_2 = 2.7 Hz), 2.19 (q, 2H, J=7.3 Hz), 1.98 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 1.62-1.56 (m, 2H), 0.75-0.66 (m, 1H), 0.44-0.39 (m, 2H), 0.09-0.05(m, 2H).

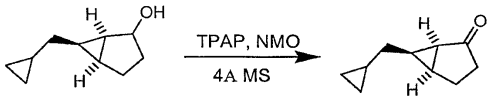
단계 H : 6-시클로프로필메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올의 제조



MTBE (5 mL) 중 테트라메틸피페리딘 (0.624 ml, 3.7 mmol)의 용액에 n-부틸리튬 2.5 M 헥산 (1.5 ml, 3.7 mmol)을 -78℃에서 첨가하였다. 용액을 대략 0℃로 서서히 가온시키고, 0℃에서 10분에 걸쳐 MTBE (2 mL) 중 2-(4-시클로프로필-부트-2-에닐)-옥시란 (0.288 g, 1.898 mmol)의 용액에 캐뉼러를 통해 첨가하였다. 혼합물을 실온으로 가온시키고, 밤새 교반하고, 1 N HCl (2×) 및 염수로 세척하였다. 유기물을 $MgSO_4$에서 건조시키고, 여과하고, 농축시켜, 투명한 오일로서 6-시클로프로필메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.19 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.75 (dd, 1H, J_1 = 11.0 Hz, J_2 = 9.7 Hz), 1.69-1.52(m, 4H), 1.42 (dd, 1H, J_1 = 8.1 Hz, J_2 = 6.2 Hz), 0.98-0.87 (m, 2H), 0.75-0.68 (m, 1H), 0.46-0.41 (m, 2H), 0.03 (dd, 2H, J_1 = 9.1 Hz, J_2 = 4.7 Hz).

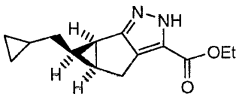
단계 I : 6-시클로프로필메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온의 제조



DCM 10 mL 중 6-시클로프로필메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-올 (220 mg, 1.45 mmol)의 용액에 4A 분자체 (200 mg), NMO (N-메틸 모르폴린 N-옥시드; 339 mg, 2.90 mmol), TPAP 표지 (25.448 mg, 0.0725 mmol)를 순서대로 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 실리카 겔 (3:1 DCM:Et_2O)을 통해 막아, 투명한 오일로서 6-시클로프로필메틸-비시클로[3.1.0]헥산-2-온을 얻었다.

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.32-2.21 (m, 2H), 2.16 (dd, 1H, J_1 = 13.4 Hz, J_2 = 5.4 Hz), 1.97-1.86 (m, 3H), 1.61-1.53 (m, 1H), 1.38-1.28 (m, 2H), 0.82-0.73 (m, 1H), 0.49-0.44 (m, 2H), 0.09-0.05 (m, 2H).

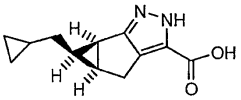
단계 J : (±)-엔도-1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산 에틸 에스테르의 제조



실시예 9.2 단계 D에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 247.3 $[M+H]^+$, 269.1 $[M+Na]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.38-4.29 (m, 2H), 2.93 (dd, 1H, J_1 = 17.4 Hz, J_2 = 6.8 Hz), 2.65 (d, 1H, J = 17.4 Hz), 2.40 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 2.23 (dd, 1H, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.37 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.03-0.96 (m, 1H), 0.78-0.64 (m, 2H), 0.39- 0.32 (m, 2H), -0.02- -0.12 (m, 2H).

단계 K : (±)-엔도-1-시클로프로필메틸-1a,3,5,5a-테트라히드로-1H-2,3-디아자-시클로프로파[a]펜탈렌-4-카르복실산의 제조



실시예 9.3에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다.

MS *m/z (ES$^+$)*: 219.3 $[M+H]^+$; **^{1}H NMR** (400 MHz, CD_3OD): δ 2.95 (dd, 1H, J_1 = 18.5 Hz, J_2 = 6.9 Hz), 2.69 (d, 1H, J = 18.5 Hz), 2.40 (t, 1H, J = 6.9 Hz), 2.17 (dd, 1H, J_1 = 14.0 Hz, J_2 = 6.7 Hz), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.15-1.08 (m, 1H), 0.86-0.79 (m, 1H), 0.76-0.68 (m, 1H), 0.44- 0.36 (m, 2H), 0.02- -0.11 (m, 2H).

본 명세서를 통해, 여러 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원이 인용된다. 본 출원에서 참고로 인용되는 이러한 간행물, 특허 및 공개된 특허 출원의 개시내용은 그의 거명을 통해 그의 전문이 본 개시내용에 참고로 포함된다. 당 업자들의 범주 내에 있는 개시된 발명의 변형 및 확장은 상기 개시내용 및 하기 청구의 범위 내에 포함된다.

비록 다양한 발현 벡터가 당업자들에게 이용가능하지만, 내인성 및 비내인성 인간 GPCR 모두에 대하여 이용하려는 목적에 대하여, 사용하는 벡터가 pCMV인 것이 가장 바람직하다. 이 벡터는 특허 절차 목적을 위해 미생물 기탁의 국제적 인정

을 위한 부다페스트 조약의 규정 하에 1998년 10월 13일부로 어메리칸 타입 컬쳐 컬렉션 (American Type Culture Collection; ATCC)에 기탁되었다 (미국 20110-2209 버지니아주 마나사스 10801 유니버시티 빌딩 (10801 University Blvd., Manassas, VA 20110-2209 USA)). DNA는 ATCC에 의해 시험되었으며, 생존한다고 측정되었다. ATCC는 pCMV에 대하여 ATCC #203351의 기탁 번호를 할당하였다.