



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2014년12월04일

(11) 등록번호 10-1469306

(24) 등록일자 2014년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/12 (2006.01) *C07D 209/52* (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7018542
- (22) 출원일자(국제) 2008년05월20일
 심사청구일자 2012년12월03일
- (85) 번역문제출일자 2010년08월20일
- (65) 공개번호 10-2010-0103881
- (43) 공개일자 2010년09월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2008/071014
- (87) 국제공개번호 WO 2009/094866
 국제공개일자 2009년08월06일
- (30) 우선권주장
 200810004727.1 2008년01월23일 중국(CN)
- (56) 선행기술조사문헌
 WO2006028961 A2*
 MIHOVILOVIC, MARKO D. et al., 'Application of dry-state adsorption condition (DSAC) Pauson-Khand cyclization for the synthesis of perhydrocyclopenta[c]pyrroles', ARKIVOC, Vol.2(2), 2001, pages 28-33.*
 BARLUENGA, JOSE et al., Chemistry- A European Journal, Vol. 3(8), 1997, pages 1324-1336.*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 장쑤 한서 파마슈티칼 캄파니 리미티드
 중국 장쑤 222047 헨원강 더 텐쓰 인터스트리얼 서브-존 오브 디벨롭먼트 존
 상하이 헨그루이 파마슈티컬 캄파니 리미티드
 중국, 상하이 200245, 민항 디스트릭트, 웬징 로드, 279
- (72) 발명자
 탕 썩 초
 중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드 279
 린 지강
 중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드 279
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
 제일특허법인, 장성구

전체 청구항 수 : 총 26 항

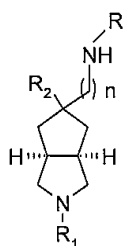
심사관 : 신창훈

(54) 발명의 명칭 다이사이클로아자알칸 유도체, 이의 제조 방법 및 의학적 용도

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 신규한 다이사이클로아자알칸 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 포함하는 조성물 및 이의 특히 다이펩티딜 펩티다제 IV(DPP-IV)의 억제제로서의 용도에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

각각의 치환기는 본원에서 정의된 바와 같다.

(72) 발명자

뤄 헤준

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

자오 푸키앙

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

리 리

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

양 팡룽

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

푸 지안홍

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

왕 린

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

셴 구앙유안

중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

구안 동리앙

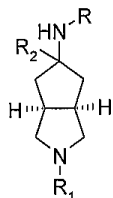
중국 상하이 200245 민징 디스트릭트 웬징 로드
279

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

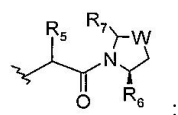
화학식 IA



상기 식에서,

R은 하기 화학식 a를 갖고

화학식 a



R₁은 -C(O)NR₃R₄, -C(O)R₃ 및 -C(O)OR₃으로 구성된 군에서 선택되고;

R₂는 C₁-C₁₀ 알킬 및 C₅-C₆ 사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 C₁-C₁₀ 알킬은 선택적으로 C₅-C₆ 사이클로알킬 및 페닐로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 C₁-C₁₀ 알킬은 선택적으로 하나 이상의 하이드록실로 추가로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 함께 N 원자에 부착되어 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 고리는 선택적으로 N 및 O에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고;

R₅는 수소, C₁-C₁₀ 알킬 및 C₃-C₈ 사이클로알킬로 구성된 군에서 선택되고;

R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 수소, C₁-C₁₀ 알킬, 할로 C₁-C₁₀ 알킬, 할로 C₁-C₁₀ 알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, C₁-C₄ 알키닐, C₁-C₁₀ 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시 C₁-C₁₀ 알킬, 헤테로사이클릭 알킬 및 할로젠으로 구성된 군에서 선택되고;

W는 C이고, 여기서 C는 선택적으로 할로젠으로 추가로 치환되고;

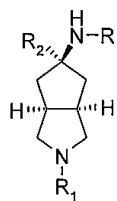
"헤테로사이클릭 알킬"은 5 내지 9개의 고리 원자를 갖는 단환 또는 접합 고리 그룹을 의미하며, 여기서 1 또는 2개의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 S(O)_n(n은 0 내지 2의 정수이다)으로 구성된 군에서 선택되고, 나머지 고리 원자는 C이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 IB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 IB



상기 식에서,

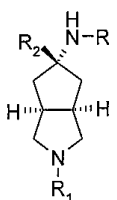
R, R₁ 및 R₂는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 3

제 1 항에 있어서,

하기 화학식 IC의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염:

화학식 IC



상기 식에서,

R, R₁ 및 R₂는 제 1 항에 정의된 바와 같다.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

R₁이 -C(O)NR₃R₄이고, R₃ 및 R₄가 독립적으로 수소 및 C₁-C₁₀ 알킬로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

R₅가 수소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

R₆ 및 R₇ 중 하나 이상이 수소인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

제 1 항에 있어서,

R₆ 및 R₇ 중 하나 이상이 시아노인 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

염이 하이드로클로라이드 염, p-톨루엔설포네이트 염, 타르트레이트 염, 말레이트 염, 락테이트 염, 메탄설포네

이트 염, 설페이트 염, 포스페이트 염, 시트레이트 염, 아세테이트 염 및 트라이플루오로아세테이트 염으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

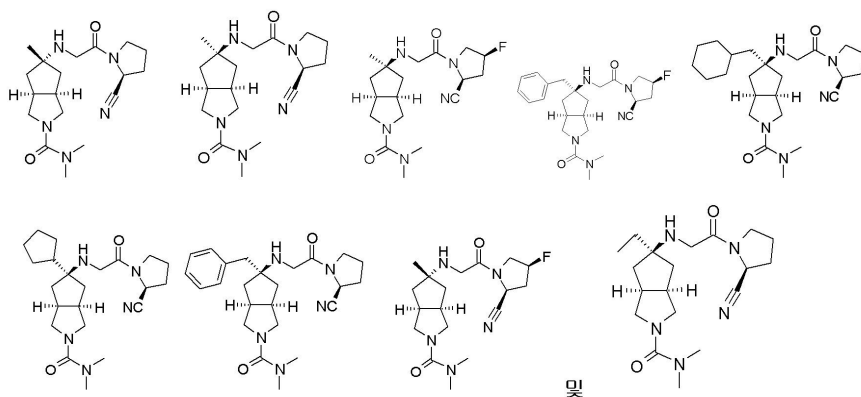
청구항 9

제 8 항에 있어서,

염이 하이드로클로라이드 염, p-톨루엔설포네이트 염, 타르트레이트 염 및 트라이플루오로아세테이트 염으로 구성된 군에서 선택되는, 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 10

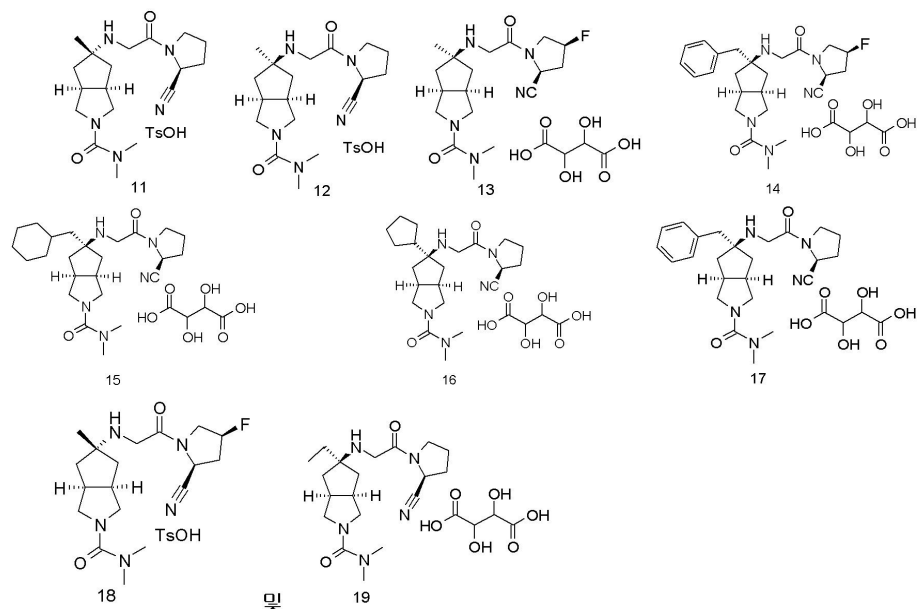
제 1 항에 있어서,



로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

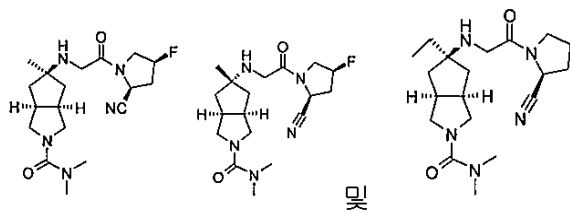
청구항 11

제 1 항에 있어서,



로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

청구항 12



로 구성된 군에서 선택되는 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염.

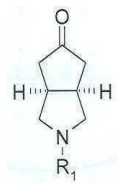
청구항 13

치료 효과량의 제 1 항의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, II형 당뇨병을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 14

하기 화학식 ID의 화합물:

화학식 ID



상기 식에서,

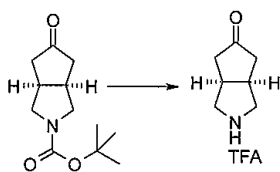
R_1 은 $-C(O)NR_3R_4$ 이고;

R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소 및 C_1 - C_{10} 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 C_1 - C_{10} 알킬은 선택적으로 하나 이상의 하이드록실로 추가로 치환되고;

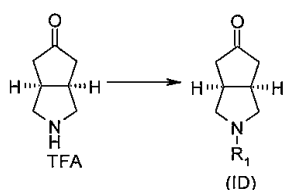
R_3 및 R_4 는 함께 N 원자에 부착되어 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 5 내지 6원의 헤테로사이클릭 고리는 N 및 O에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유한다.

청구항 15

tert-부틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 에스테로부터 tert-부틸 기를 분해시켜 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 수득하는 단계; 및



헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 아실 클로라이드 또는 에스테와 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



(상기 식에서, R_1 은 제 14 항에 정의된 바와 같다)

를 포함하는, 제 14 항의 화학식 ID의 화합물의 제조 방법.

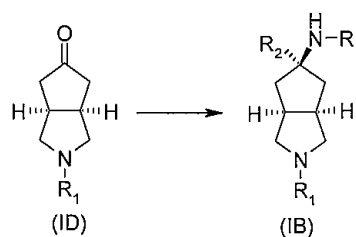
청구항 16

제 15 항에 있어서,

tert-부틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 에스터로부터 tert-부틸 기의 분해를 다이클로로메탄 중에서 수행하는 방법.

청구항 17

하기 화학식 ID의 화합물을 하기 화학식 IB의 화합물로 전환시키는 단계를 포함하는, 제 2 항의 화학식 IB의 화합물의 제조 방법:



(상기 식들에서, R, R_1 및 R_2 는 제 2 항에 정의된 바와 같다).

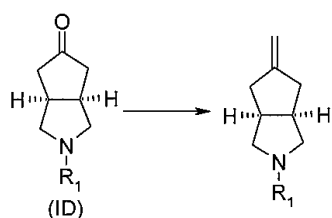
청구항 18

제 17 항에 있어서,

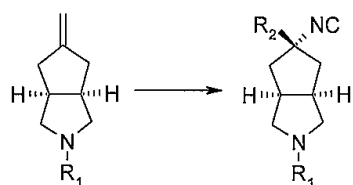
상기 전환을 메탄올 또는 에탄올 중에서 수행하는 방법.

청구항 19

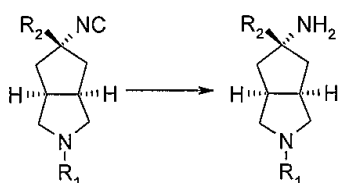
화학식 ID의 화합물을 하기 아자바이사이클로 알케닐 화합물로 전환시키는 단계;



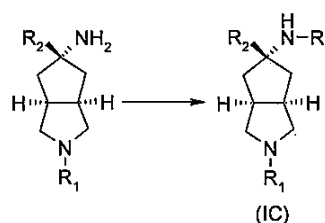
상기 아자바이사이클로 알케닐 화합물을 하기 아자바이사이클로 시아노 화합물로 전환시키는 단계;



상기 아자바이사이클로 시아노 화합물을 하기 아자바이사이클로 아민 화합물로 전환시키는 단계; 및



상기 아자바이사이클로 아민 화합물을 할로 치환된 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계:



(상기 식들에서, R, R₁ 및 R₂는 제 3 항에 정의된 바와 같다)

를 포함하는, 제 3 항의 화학식 IC의 화합물의 제조 방법.

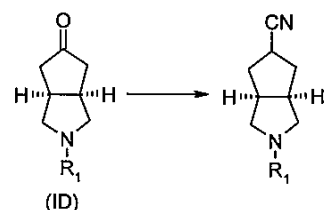
청구항 20

제 19 항에 있어서,

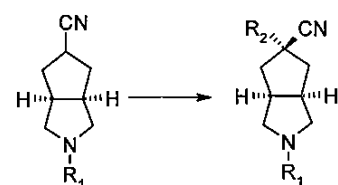
아자바이사이클로 알케닐 화합물의 전환을 다이클로로메탄의 존재 하에서 수행하고, 아자바이사이클로 시아노 화합물의 전환을 에탄올 및 염산의 존재 하에서 수행하는 방법.

청구항 21

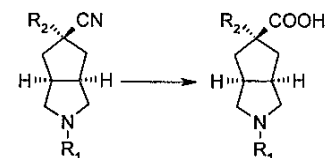
하기 화학식 ID의 화합물을 하기 아자바이사이클로 시아노 화합물로 전환시키는 단계;



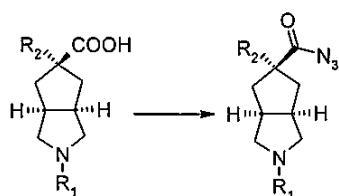
상기 아자바이사이클로 시아노 화합물을 하기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물로 전환시키는 단계;



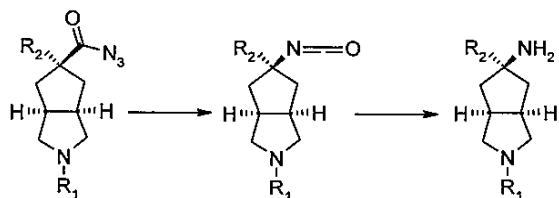
상기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 하기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물로 전환시키는 단계;



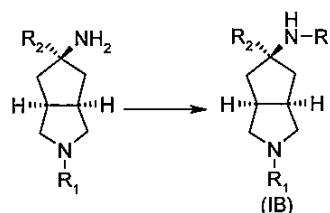
상기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 하기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 아지도 화합물로 전환시키는 단계;



상기 아자바이사이클로 아지도 화합물을 하기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물로 전환시키는 단계; 및



상기 R₂ 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물을 하기 화학식 IB의 화합물로 전환시키는 단계:

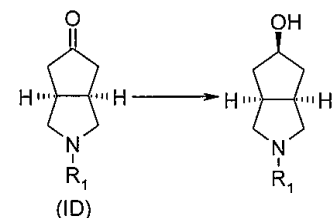


(상기 식들에서, R, R₁ 및 R₂는 제 2 항에 정의된 바와 같다)

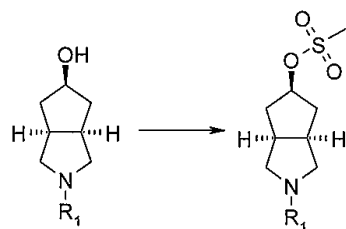
를 포함하는, 제 2 항의 화학식 IB의 화합물의 제조 방법.

청구항 22

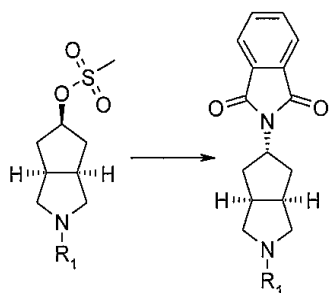
화학식 ID의 중간체를 하기 아자바이사이클로 하이드록실 화합물로 환원시키는 단계;



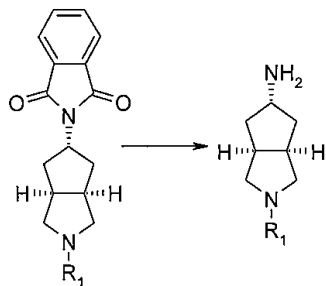
상기 아자바이사이클로 하이드록실 화합물을 하기 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물로 전환시키는 단계;



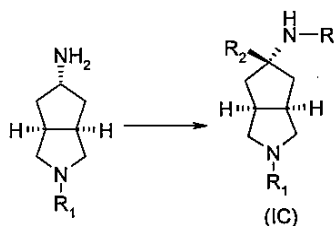
상기 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물을 하기 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물로 전환시키는 단계;



상기 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물과 하이드라진을 하기 아자바이사이클로 아민 화합물로 전환시키는 단계; 및



상기 아자바이사이클로 아민 화합물을 하기 화학식 IC의 화합물로 전환시키는 단계:



(상기 식들에서, R, R₁ 및 R₂는 제 3 항에 정의된 바와 같다)

를 포함하는, 제 3 항의 화학식 IC의 화합물의 제조 방법.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

화학식 ID의 중간체에서 아자바이사이클로 하이드록실 화합물로의 환원을 리튬 트라이-tert-부톡시알루미늄 하이드라이드의 존재 하에서 수행하는 방법.

청구항 24

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

화학식 IB 또는 화학식 IC의 화합물을 산과 반응시켜 산 부가 염을 수득하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 25

제 1 항의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 제외한 포유류에서 II형 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 26

약제를 제조함에 있어 다이펩티딜 펩티다제 억제제로서 제 13 항의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 제외한 포유류에서 II형 당뇨병을 치료하는 방법.

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 아자바이사이클로알칸 유도체, 이의 제조 방법 및 이를 함유하는 조성물 및 이의 용도, 특히 다이펩티딜 펩티다제 IV(DPP-IV)의 억제제로서 이의 약학적 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 당뇨병은 다양한 원인 인자로부터 유발되는 질환으로서, 인슐린 분비 및/또는 활성 부족에 기인한 당, 지방 및 단백질 대사 장애에 따른 혈당의 상승 또는 고혈당증을 특징으로 한다. 당뇨병은 인간의 신체에서 인슐린이 절대적으로 또는 상대적으로 부족하여 혈액중의 글루코스의 농도가 증가하게되는 오래된 질환이다. 글루코스는 주로 소변에서 배출된다. 글루코스의 높은 혈액 수준은 여러가지 문제점들, 예를 들면 과다한 갈증, 빈뇨, 증가된 식욕, 체중 손실, 현기증, 피로 및 다른 증후를 야기할 수 있다.

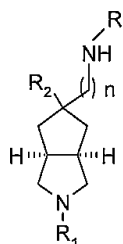
[0003] 다이펩티딜 펩티다제-IV(DPP-IV)는 바람직하게는, 말단으로부터 2번째 위치에 프롤린 잔기를 함유하는 펩티드 사슬로부터 N-말단 다이펩티드를 분열시키는 세린 프로테아제이다. 포유동물계에서 DPP-IV의 생물학적 역할이 완전히 확립되지 않았으나, 신경펩티드 대사, T-세포 활성화, 내피로의 암세포 부착 및 HIV의 림프계 세포 진입에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다(제 W098/19998 호).

[0004] 보다 최근에는, DPP-IV는 글루카곤-유사 펩티드(GLP)-1의 분비를 억제하는 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 보다 특히, DPP-IV는 GLP-1의 아미노-말단 His-Ala 다이펩티드를 분열시켜 활성 GLP-1(7-36)NH₂를 불활성 GLP-1(9-36)NH₂로 퇴화시킨다(문헌[Endocrinology, 1999, 140: 5356-5363]). 생리학적 조건하에서, 혈액 순환내 총 GLP-1의 반감기는 짧고, DPP-IV에 의해 퇴화되는 GLP-1으로부터의 불활성 대사산물은 GLP-1 수용체와 결합하여 활성 GLP-1을 길항할 수 있어, GLP-1에 대한 생리학적 반응이 짧아진다. 내인성, 심지어 외인성 GLP-1은 DPP-IV 억제제에 의해 DPP-IV에 의한 불활성화로부터 전적으로 보호될 수 있고, GLP-1 생활성은 현저히 증가될 수 있다(5 내지 10배). GLP-1이 췌장의 인슐린 분비의 주요한 자극제이고 글루코스 처리에 직접적으로 영향을 미칠 수 있기 때문에, DPP-IV 억제제는 인슐린 비의존형 당뇨병(NIDDM)의 치료에 유용하다(미국 특허 제6110949호).

발명의 내용

[0005] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다:

[0006] [화학식 I]



[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] R은 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노카보닐 알킬, 아마이드 알킬, 헤테로사이클을 갖는 아미노카보닐 알킬 및 아미노알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 헤테로사이클은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아마이드, 아미노카보닐, 시아노, 알킬닐, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터 및 할로젠으로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리이고;

[0010] R1은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)NR3R4, -C(O)R3 및 -C(O)OR3로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 알콕실, 아릴옥실 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0011] R2는 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬은 사이클로알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

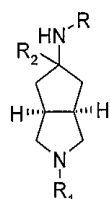
[0012] R3 및 R4는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 선택적으로 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 트라이플루오로메틸, 카복실산 및 카복실 에스터로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0013] R3 및 R4는 선택적으로 함께 N 원자에 부착되어 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리는 선택적으로 N, O 및 S 원자로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고, 상기 3 내지 8원의 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터, 할로젠 및 -NR3R4로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0014] n은 0 내지 4의 정수이다.

[0015] 또한, 본 발명은 하기 화학식 IA의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0016] [화학식 IA]



[0017]

[0018] 상기 식에서,

[0019] R은 알킬, 사이클로알킬, 할로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 아미노카보닐 알킬, 아마이드 알킬, 헤테로사이클을 갖는 아미노카보닐 알킬 및 아미노알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 헤테로사이클은 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 아마이드, 아미노카보닐, 시아노, 알킬닐, 알콕실, 아릴옥실, 아미노알킬, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터 및 할로젠으로 구성된 군에

서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환된 5- 또는 6-원 헤테로사이클릭 고리이고;

[0020] R_1 은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)NR_3R_4$, $-C(O)R_3$ 및 $-C(O)OR_3$ 로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 선택적으로 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 알콕실, 아릴옥실 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

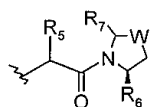
[0021] R_2 는 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬은 사이클로알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0022] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 선택적으로 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 트라이플루오로메틸, 카복실산 및 카복실 에스테르로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0023] R_3 및 R_4 는 선택적으로 함께 N 원자에 부착되어 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리는 선택적으로 N, O 및 S 원자로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고, 상기 3 내지 8원의 고리는 선택적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스테르, 할로젠 및 $-NR_3R_4$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환된다.

[0024] 바람직하게, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서, R은 하기 화학식 a이다:

[0025] [화학식 a]



[0026]

[0027] 상기 식에서,

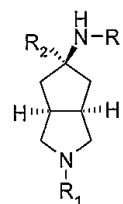
[0028] R_5 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 선택적으로 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 카복실산 및 카복실 에스테르로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0029] R_6 및 R_7 은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알킬, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스테르 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0030] W는 C, S 또는 O이고, 여기서 C는 선택적으로 R_6 또는 R_7 로 추가로 치환된다.

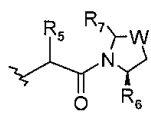
[0031] 또한, 본 발명은 하기 화학식 IB의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[0032] [화학식 IB]



[0033]

[0034] 상기 식에서,



R은 (화학식 a)이고;

R₁은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)NR₃R₄, -C(O)R₃ 및 -C(O)OR₃로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 알콕실, 아릴옥실 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

R₂는 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬은 사이클로알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 트라이플루오로메틸, 카복실산 및 카복실 에스테르로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

R₃ 및 R₄는 함께 N 원자에 부착되어 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고, 상기 3 내지 8원의 고리는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스테르, 할로젠 및 -NR₃R₄로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

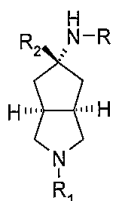
R₅는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 카복실산 및 카복실 에스테르로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

R₆ 및 R₇는 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알킬, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스테르 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되고;

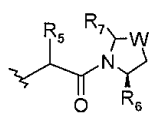
W는 C, S 또는 O이고, 여기서 C는 R₆ 또는 R₇로 추가로 치환된다.

또한, 본 발명은 하기 화학식 IC의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다:

[화학식 IC]



상기 식에서,



R은 (화학식 a)이고;

R₁은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)NR₃R₄, -C(O)R₃ 및 -C(O)OR₃로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 아

릴, 하이드록실, 아미노, 알콕실, 아릴옥실 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0049] R_2 는 수소 및 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬은 사이클로알킬 및 아릴로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0050] R_3 및 R_4 는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 트라이플루오로메틸, 카복실산 및 카복실 에스터로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0051] R_3 및 R_4 는 함께 N 원자에 부착되어 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리는 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고, 상기 3 내지 8원의 고리는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터, 할로젠 및 $-NR_3R_4$ 로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

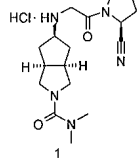
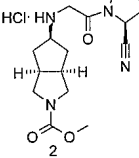
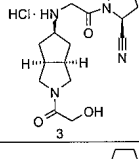
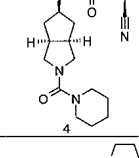
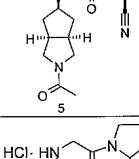
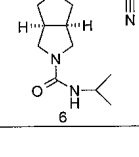
[0052] R_5 는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 카복실산 및 카복실 에스터로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0053] R_6 및 R_7 는 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알킬, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되고;

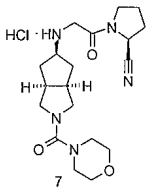
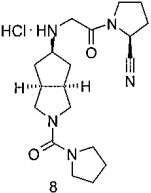
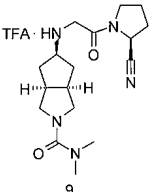
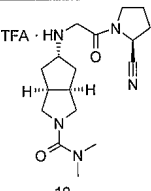
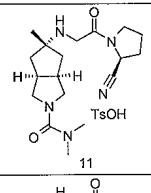
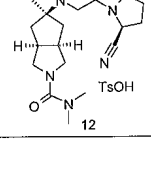
[0054] W는 C, S 또는 O이고, 여기서 C는 R_6 또는 R_7 로 추가로 치환된다.

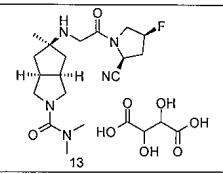
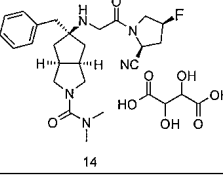
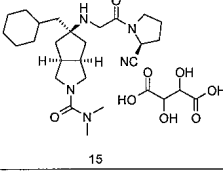
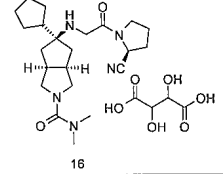
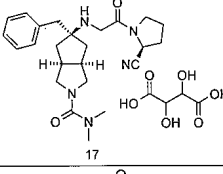
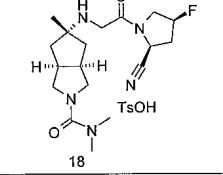
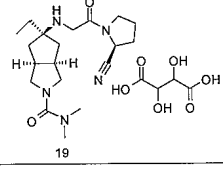
[0055] 본 발명은 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 제공하며, 여기서 염은 화학식 I의 화합물을 염산, p-톨루엔설폰산, 타르타르산, 말레산, 락트산, 메탄설폰산, 황산, 인산, 시트르산, 아세트산 및 트라이플루오로아세트산으로 구성된 군에서 선택된 산과 반응시켜 수득된다. p-톨루엔설폰산, 염산, 타르타르산 또는 트라이플루오로아세트산이 바람직하다.

[0056] 특히 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 다음을 포함한다:

실시예 번호	구조	명칭
1		시/스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아מיד 하이드로클로라이드
2		시/스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 메틸 에스터 하이드로클로라이드
3		시/스-(S)-1-[2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드
4		시/스-(S)-1-[2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드
5		시/스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드
6		시/스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아מיד 하이드로클로라이드

[0057]

7		시스-(S)-1-{2-[2-(모폴린-4-카보닐)- 옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5- 일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2- 카보니트릴 하이드로클로라이드
8		시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)- 옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5- 일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2- 카보니트릴 하이드로클로라이드
9		시스-(S)-5-[2-(2-시아노-피롤리딘-1-일)-2- 옥소-에틸아미노]-헥사하이드로- 사이클로펜타[c] 피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 트라이플루오로아세테이트
10		트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1- 일)-2- 옥소-에틸아미노]-헥사하이드로- 사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 트라이플루오로아세테이트
11		5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소- 에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로- 사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 p-톨루엔설포네이트
12		5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소- 에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로- 사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 p-톨루엔설포네이트

13		5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복사미드 타르트레이트
14		5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트
15		5-사이클로헥실메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트
16		5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트
17		5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트
18		5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 <i>p</i> -톨루엔설퍼네이트
19		5-에틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로사이클로펜타[<i>c</i>]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트

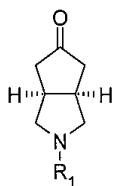
또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 합성에서의 중간체로서 하기 화학식 ID의 화합물에 관한 것이다:

[0058] 약제

[0059] 약제

[0060] 약제

[0061] [화학식 ID]



[0062]

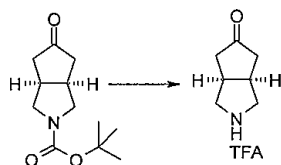
[0063] 상기 식에서,

[0064] R₁은 수소, 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴, 헤테로아릴, -C(O)NR₃R₄, -C(O)R₃ 및 -C(O)OR₃로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 아릴 또는 헤테로아릴은 알킬, 아릴, 하이드록실, 아미노, 알콕실, 아릴옥실 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0065] R₃ 및 R₄는 각각 독립적으로 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군으로부터 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 트라이플루오로메틸, 카복실산 및 카복실 에스테르로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

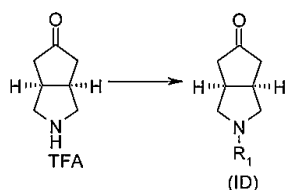
[0066] R₃ 및 R₄는 함께 N 원자에 부착되어 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리를 형성하고, 여기서 3 내지 8원의 헤테로사이클릭 고리는 선택적으로 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 추가로 함유하고, 상기 3 내지 8원의 고리는 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스테르, 할로젠 및 -NR₃R₄로 구성된 군에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환된다.

[0067] 또한, 본 발명은 출발 물질인 tert-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 에스테르를 적합한 용매, 예를 들면 다이클로로메탄중에서 트라이플루오로아세트산과 반응시키고, 빙수 욕에 의해 냉각시켜 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 수득하는 단계; 및



[0068]

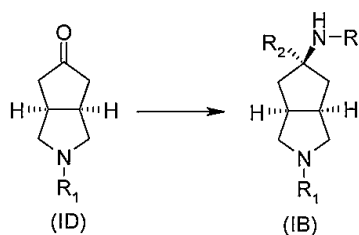
[0069] 염기의 존재 하에서 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 상응하는 아실 클로라이드 또는 에스테르와 반응시켜 하기 화학식 ID의 화합물을 수득하는 단계:



[0070]

[0071] 를 포함하는, 화학식 ID의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

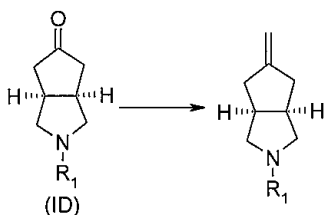
[0072] 본 발명은 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 하기 화학식 ID의 중간체를 아민, 치환된 나트륨 보로하이드라이드 및 적합한 염기, 예를 들면 트라이에틸아민과 반응시켜 하기 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계:



[0073]

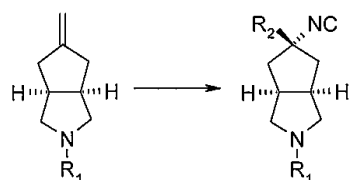
[0074] 를 포함하는, 화학식 IB의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0075] 본 발명은 칼륨 tert-부톡사이드 및 톨루엔 중의 메틸트라이페닐포스포늄 요오다이드의 용액을 가열시킨 후, 화학식 ID의 중간체를 실온에서 첨가하여 아자바이사이클로 알케닐 화합물을 수득하는 단계;



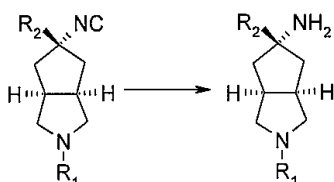
[0076]

[0077] 실온에서 과염소산 은 염의 존재 하에서 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 아자바이사이클로 알케닐 화합물을 트라이메틸실릴 시아나이드와 반응시켜 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하는 단계;



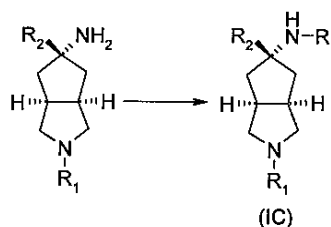
[0078]

[0079] 실온에서 에탄올과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 시아노 화합물을 적합한 산과 반응시켜 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하는 단계; 및



[0080]

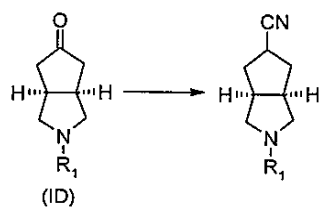
[0081] N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 용매의 존재 하에서 아자바이사이클로 아민 화합물을 할로 치환된 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IC의 화합물을 수득하는 단계:



[0082]

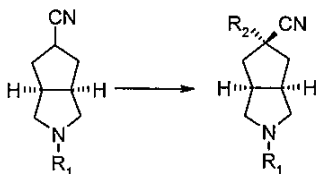
[0083] 를 포함하는, 화학식 IC의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0084] 본원은 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터와 같은 적합한 용매중에서 하기 화학식 ID의 중간체를 토실메틸 아이소시아나이드와 반응시켜 아이소시아나이드 반응을 거쳐 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하는 단계;



[0085]

[0086] 리튬 헥사메틸다이실라자이드의 존재 하에서 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 시아노 화합물을 할로 화합물과 반응시켜 R_2 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하는 단계;

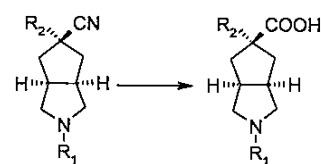


[0087]

[0088] 산의 존재 하에서 R_2 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 가수분해시켜 R_2 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 수득하거나; 또는

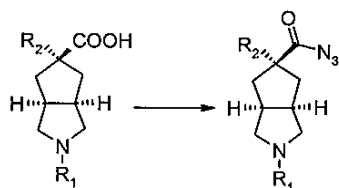
[0089] R_2 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 DIBAL-H와 같은 환원제와 반응시켜 빙수 욕에 의한 냉각시 알데하이드 화합물을 수득하는 단계;

[0090] 테트라하이드로푸란/물의 용매 혼합물 중의 알데하이드 화합물을 인산이수소나트륨, 나트륨 클로라이드 및 2-메틸-2-부텐과 반응시키고, 빙수 욕에 의해 냉각시켜 R_2 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 수득하는 단계;



[0091]

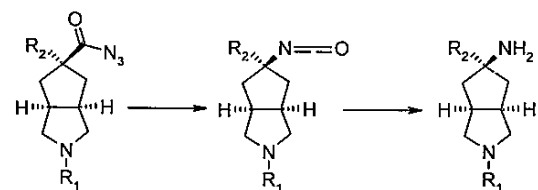
[0092] 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서 R_2 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 에틸 클로로포름에이트와 반응시켜 아지도 반응을 통해 아자바이사이클로 아지도 화합물을 수득하는 단계;



[0093]

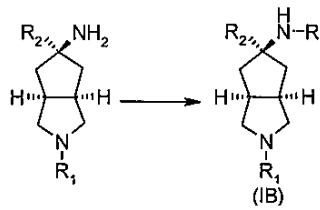
[0094] 톨루엔과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 아지도 화합물을 가열한 후, 산성 용액 중에서 교반하는 단계;

[0095] 반응 용액을 약알칼리성 pH까지 중화시켜 R_2 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하는 단계; 및



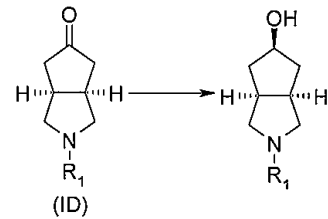
[0096]

[0097] N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 용매의 존재 하에서 R_2 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물을 할로 치환된 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IB의 화합물을 수득하는 단계:

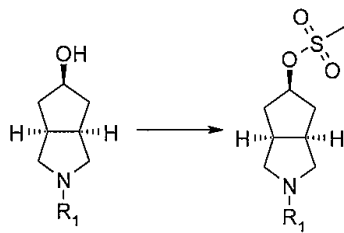


[0099] 를 포함하는, 화학식 IB의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

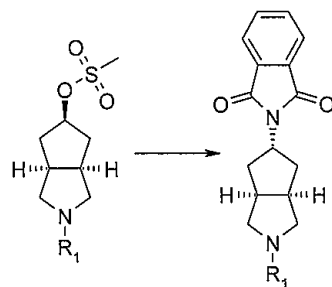
[0100] 본 발명은 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중의 화학식 ID의 중간체를 리튬 트리-*tert*-부톡시알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제와 반응시키고, 빙수 욕에 의해 냉각시켜 아자바이사이클로 하이드록실 화합물을 수득하는 단계;



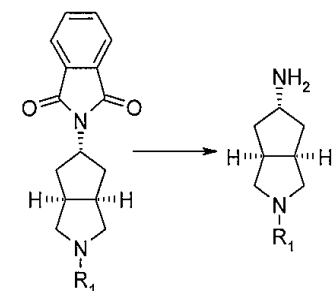
[0102] 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 하이드록실 화합물을 트라이에틸아민 및 메틸설포닐 클로라이드와 같은 알칼리 시약과 반응시켜 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물을 수득하는 단계;



[0104] N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 시약의 존재 하에서 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물과 프탈이미드-칼륨을 가열하여 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물을 수득하는 단계;

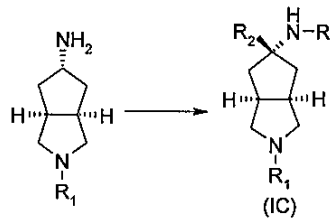


[0106] 에탄올과 같은 적합한 용매중에서 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물과 하이드라진을 가열하여 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하는 단계; 및



[0108] 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 아자바이사이클로 아민 화합물 및 할로 화합물을 가열하여 하기 화학

식 IC의 화합물을 수득하는 단계:

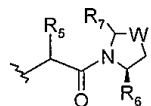


[0109]

[0110] 를 포함하는, 화학식 IC의 화합물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0111] 바람직하게는, 상기 기재된 제조 방법에서 R은 하기 화학식 a를 갖는다:

[0112] 화학식 a



[0113]

[0114] 상기 식에서,

[0115] R₅는 수소, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클릭 알킬로 구성된 군에서 선택되고, 여기서 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클릭 알킬은 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴, 알콕실, 사이클로알콕실, 아릴옥실, 헤테로아릴옥실, 할로젠, 하이드록실, 아미노, 알킬아미노, 시아노, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 헤테로사이클릭 알콕실, 카복실산 및 카복실 에스터로 구성된 군에서 선택된 하나 이상의 기로 추가로 치환되고;

[0116] R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 알킬, 아릴, 헤테로아릴, 할로알킬, 할로알콕실, 하이드록실, 아미노, 시아노, 알킬, 알콕실, 아릴옥실, 하이드록시알킬, 헤테로사이클릭 알킬, 카복실산, 카복실 에스터 및 할로젠으로 구성된 군으로부터 선택되고;

[0117] W는 C, S 또는 O이고, 여기서, C는 R₆ 또는 R₇로 추가로 치환된다.

[0118] 화학식 IB 및 화학식 IC의 정제된 화합물은 또한 메탄올, 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트의 용매중에서 산과 반응하여 산 부가 염을 생성한다.

[0119] 또한, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명의 화합물 및 이의 염을 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0120] 또한, 본 발명은 다이펩티딜 펩티다제(DPP-IV) 억제제로서 약제의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

[0121] 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물 또는 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이고, 여기서 화학식 I의 화합물은 유리 형태 또는 약학적으로 허용가능한 비독성인 산 부가 염의 형태로 존재할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 염은 하이드로클로라이드, p-톨루엔설포네이트, 타르타레이트, 말리에이트, 락테이트, 메탄설포네이트, 설페이트, 포스페이트, 시트레이트, 아세테이트 및 트라이플루오로아세테이트, 바람직하게는 p-톨루엔설포네이트, 하이드로클로라이드, 타르타레이트 및 트라이플루오로아세테이트를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0122] 달리 지시되지 않는 한, 명세서와 청구범위에 사용된 하기 용어들은 다음과 같은 의미를 갖는다.

[0123] 용어 "알킬"은 C₁-C₂₀의 직쇄 및 분지쇄 기를 포함하는 포화 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 중간 크기 알킬이고, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, tert-부틸, 펜틸 등이다. 보다 바람직하게는 이는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 저급 알킬이고, 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸 또는 tert-부틸 등이다. 알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 바람직하게는 할로, 하이드록실, 저급 알콕시, 아릴,

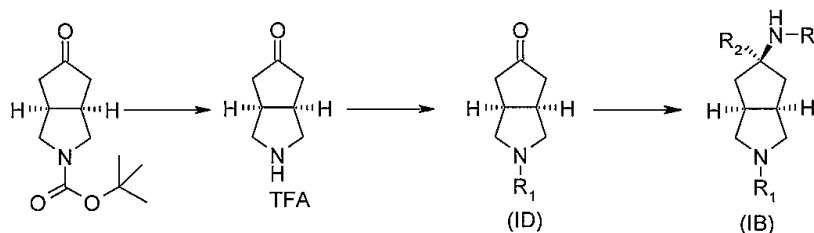
아릴옥시, 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 알킬, $-C(O)R_3$ 및 $-C(O)NR_3R_4$ 이다.

- [0124] 용어 "사이클로알킬"은 3 내지 8원의 모두 탄소인 단환 고리, 모두 탄소인 5-원/6-원 또는 6-원/6-원 접합 2환 고리 또는 다환 접합 고리("접합" 고리 시스템은 시스템내의 각 시스템이 구조 내의 다른 고리와 탄소 원자의 인접한 쌍을 공유하는 것을 의미한다) 기를 의미하며, 여기서 하나 이상의 고리는 하나 이상의 이중 결합을 함유할 수 있으나, 어떤 고리도 완전히 공액 결합된 파이-전자 시스템을 갖지는 않는다. 사이클로알킬 기의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥실, 사이클로헥사다이에닐, 아다만틸, 사이클로헵틸, 사이클로헵타트라이에닐 등이다. 상기 사이클로알킬 기는 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 바람직하게는 저급 알킬, 트라이할로알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 아릴(각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 아릴옥시(각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 6-원 헤테로아릴(고리상에 1 내지 3개의 질소 원자를 가지며, 고리상의 탄소는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 5-원 헤테로아릴(질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며, 상기 기의 탄소 및 질소 원자는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 5-또는 6-원 헤테로사이클릭 알킬(질소, 산소 및 황으로 구성된 군에서 선택되는 1 내지 3개의 헤테로원자를 가지며, 상기 기의 탄소 및 질소(존재한다면) 원자는 각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 머캅토, (저급 알킬)티오, 아릴티오(각각 독립적으로 할로, 하이드록시, 저급 알킬 또는 저급 알콕시 기인 하나 이상의 기로 선택적으로 치환됨), 시아노, 아실, 티오아실, 0-카바밀, N-카바밀, 0-티오카바밀, N-티오카바밀, C-아미도, N-아미도, 니트로, N-설폰아미도, S-설폰아미도, $C(O)R_3$, $C(O)NR_3R_4$ 및 $-C(O)OR_3$ 으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상이다.
- [0125] 용어 "알케닐"은 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기에서 정의된 알킬 기를 의미한다. 대표적인 예로, 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 1-, 2-, 3-부테닐 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0126] 용어 "알키닐"은 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 삼중 결합을 갖는 상기에서 정의된 알킬 기를 의미한다. 대표적인 예로, 에티닐, 1-프로피닐, 1-, 2-, 3-부티닐 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0127] 용어 "아릴"은 1개 이상의 방향족 고리를 갖는, 즉, 공액 결합된 파이-전자 시스템을 갖는 기를 의미하며, 모두 탄소인 환형 아릴, 헤테로아릴 및 바이아릴 기를 포함한다. 상기 아릴 기는 할로, 트라이할로메틸, 하이드록시, SR, 니트로, 시아노, 알콕실 및 알킬로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환될 수 있다.
- [0128] 용어 "헤테로아릴"은 고리 원자로서 N, O 및 S로 구성된 군에서 선택된 1 내지 3개의 헤테로원자를 갖고, 나머지 고리 원자는 C인 아릴을 의미한다. 상기 고리는 5- 또는 6-원 고리이다. 헤테로아릴 기의 예는 푸릴, 티에닐, 피리디, 피롤릴, N-알킬 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴 등을 포함한다.
- [0129] 용어 "헤테로사이클릭 알킬"은 5 내지 9개의 고리 원자를 갖는 단환 또는 접합 고리 그룹을 의미하며, 여기서 1 또는 2개의 고리 헤테로원자는 N, O, 및 $S(O)_n$ (n은 0 내지 2의 정수이다)으로 구성된 군에서 선택되고, 나머지 고리 원자는 C이고, 추가적으로, 상기 고리는 또한 하나 이상의 이중 결합을 가질 수 있으나, 완전히 공액 결합된 파이-전자 시스템을 갖지는 않는다. 비치환된 헤테로사이클릭 알킬은 피롤리디, 피페리디, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 호모피페라지닐 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 상기 헤테로사이클릭 알킬은 치환 또는 비치환될 수 있다. 치환되는 경우, 치환기는 저급 알킬, 트라이할로알킬, 할로, 하이드록시, 저급 알콕시, 시아노 및 아실로 구성된 군으로부터 각각 독립적으로 선택되는, 바람직하게는 1 이상, 보다 바람직하게는 1, 2 또는 3개, 보다 더 바람직하게는 1 또는 2개의 기이다. 바람직하게는 상기 헤테로사이클릭 알킬은 할로, 저급 알킬, 트라이할로알킬, 하이드록시, 머캅토, 시아노, N-아미도 및 카르복시로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 기로 선택적으로 치환된다.
- [0130] 용어 "하이드록시"는 -OH 기를 의미한다.
- [0131] 용어 "알콕실"는 -O-(알킬) 및 -O-(비치환된 사이클로알킬) 기 모두를 의미한다. 대표적인 예로, 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등이 포함

되나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0132] 용어 "할로알콕시"는 -O-(할로알킬)을 의미한다. 대표적인 예로, 트라이플루오로메톡시, 트라이브로모메톡시 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0133] 용어 "아릴옥실"은 -O-아릴 및 -O-헤테로아릴 기를 의미하며, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 상기에서 정의한 바와 같다. 대표적인 예로, 페녹시, 피리디닐옥시, 푸라닐옥시, 티에닐옥시, 피리미디닐옥시, 피라지닐옥시 등 및 이의 유도체를 포함되나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0134] 용어 "머캡토"는 -SH 기를 의미한다.
- [0135] 용어 "알킬티오"는 -S-(알킬) 및 -S-(비치환된 사이클로알킬) 기를 의미한다. 대표적인 예로는, 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 부틸티오, 사이클로프로필티오, 사이클로부틸티오, 사이클로펜틸티오, 사이클로헥실티오 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0136] 용어 "아릴티오"는 -S-아릴 및 -S-헤테로아릴 기를 의미하며, 여기서 아릴 및 헤테로아릴은 상기에서 정의된 바와 같다. 대표적인 예로, 페닐티오, 피리디닐티오, 푸라닐티오, 티에닐티오, 피리미디닐티오 등 및 이의 유도체를 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0137] 용어 "아실"은 -C(O)-R" 기를 의미하며, 여기서 R"는 수소, 저급 알킬, 트라이할로메틸, 비치환된 사이클로알킬, 아릴(저급 알킬, 트라이할로메틸, 저급 알콕시 및 할로 기로 구성된 군에서 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1나, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨), 헤테로아릴(고리 탄소를 통해 결합됨)(저급 알킬, 트라이할로알킬, 저급 알콕시 및 할로 기로 구성된 군에서 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨) 및 헤테로알리사이클릭(고리 탄소를 통해 결합됨)(저급 알킬, 트라이할로알킬, 저급 알콕시 및 할로 그룹으로 구성된 군에서 선택된 하나 이상, 바람직하게는 1, 2 또는 3개의 치환기로 선택적으로 치환됨)으로 구성된 군에서 선택된다. 대표적인 아실 기는 아세틸, 트라이플루오로아세틸, 벤조일 등을 포함하나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0138] 용어 "티오아실"은 -C(S)-R" 기를 의미하며, 여기서 R"는 상기에서 정의된 바와 같다.
- [0139] 용어 "아세틸"은 -C(O)CH₃ 기를 의미한다.
- [0140] 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로 또는 클로로를 의미한다.
- [0141] 용어 "트라이플루오로메틸"은 -CF₃ 기를 의미한다.
- [0142] 용어 "시아노"는 -C≡N 기를 의미한다.
- [0143] 용어 "아미노"는 -NH₂ 기를 의미한다.
- [0144] 용어 "카복실산"은 -COOH 기를 의미한다.
- [0145] 용어 "카복실 에스터"는 -COOR 기를 의미하며, 여기서 R은 알킬 또는 사이클로알킬이다.
- [0146] 용어 "하이드록실 알킬"은 -(CH₂)-OH 기를 의미하며, 여기서 r은 1 내지 4의 정수이다.
- [0147] 용어 "선택적"또는 "선택적으로"는 후속적으로 개시되는 사건 또는 상황이 발생하거나 발생하지 않을 수 있고, 개시 내용이 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생하지 않을 수 있는 경우를 포함함을 의미한다. 예를 들어, "알킬 기로 선택적으로 치환되는 헤테로사이클 기"는 알킬이 존재할 수도 존재하지 않을 수도 있음을 의미하며, 개시 내용은 헤테로사이클 기가 알킬 기로 치환된 상태 및 헤테로사이클 기가 알킬 기로 치환되지 않은 상태를 포함한다.
- [0148] 용어 "약학 조성물"은 본원에 기재된 하나 이상의 화합물, 또는 이의 생리학적으로/약학적으로 허용되는 염 또는 전구약물과 생리학적으로/약학적으로 허용되는 담체 및 부형제와 같은 다른 화학적 성분의 혼합물을 의미한다. 약학 조성물의 목적은 화합물을 유기체에 용이하게 투여하기 위한 것이다.
- [0149] **개시된 화합물의 합성 방법**
- [0150] 본원의 목적을 만족하기 위해서, 본원에서는 하기의 기술적 해법을 적용한다:

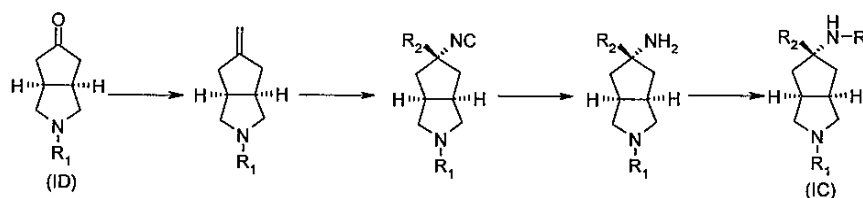
[0151] [반응식 I]



[0152]

[0153] 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 tert-부틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 에스터를 트라이플루오로아세트산과 반응시키고, 빙수 욕에서 냉각시켜 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 수득하고; 염기의 존재 하에서 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트를 아실 클로라이드 또는 에스터와 반응시켜 화학식 ID의 화합물을 수득하고; 실온에서 메탄올 또는 에탄올과 같은 적합한 용매 중의 화학식 ID의 중간체를 상응하는 아민, 치환된 나트륨 보로하이드라이드 및 적합한 염기, 예를 들면 트라이에틸아민과 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득한다.

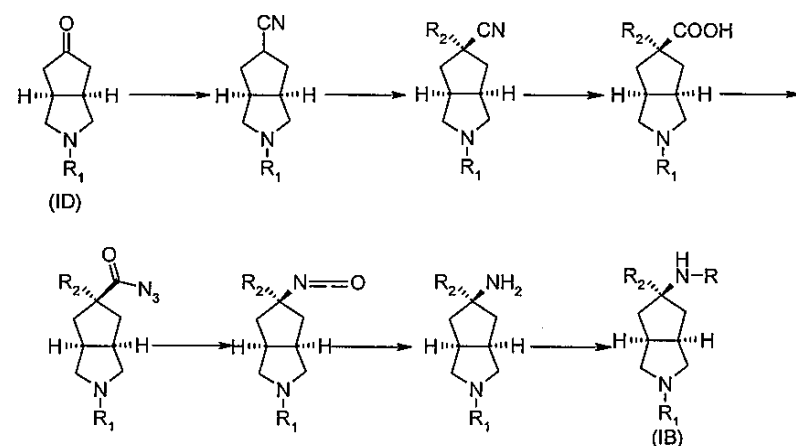
[0154] [반응식 II]



[0155]

[0156] 칼륨 tert-부톡사이드 및 톨루엔중의 메틸트라이페닐포스포늄 요오다이드를 가열시킨 후 실온에서 화학식 ID의 중간체를 첨가하여 아자바이사이클로 알케닐 화합물을 수득하고; 실온에서 과염소산 은 염의 존재 하에서 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 알케닐 화합물을 트라이메틸실릴 시아나이드와 반응시켜 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하고; 실온에서 에탄올과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 시아노 화합물을 적합한 산, 예를 들면 염산과 반응시켜 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하고; N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 용매의 존재 하에서 아자바이사이클로 아민 화합물을 할로 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 IC의 화합물을 수득한다.

[0157] [반응식 III]

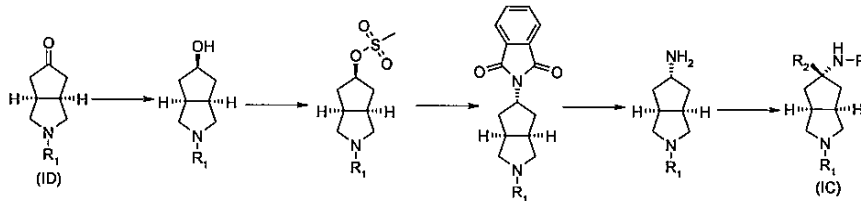


[0158]

[0159] 에틸렌 글리콜 다이메틸 에터와 같은 적합한 용매 중에서 화학식 ID의 중간체를 토실메틸 아이소시아나이드와 반응시켜 아이오시아나이드 반응을 통해 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하고; 리튬 헥사메틸다이실라지드의 존재 하에서 테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 시아노 화합물을 할로 화합물과 반응시켜 R₂ 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 수득하고; 산의 존재 하에서 R₂ 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 가수분해하여 R₂ 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 수득하거나; 또는 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매 중에서 R₂ 치환된 아자바이사이클로 시아노 화합물을 DIBAL-H와 같은 환원제와 반응시

켜 빙수 욕에 의해 냉각시켜 알데하이드 화합물을 수득하고; 테트라하이드로푸란/물의 용매 혼합물 중의 알데하이드 화합물을 인산이수소나트륨, 과염화나트륨 및 2-메틸-2-부텐과 반응시키고, 빙수 욕에 의해 냉각시켜 R₂ 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 수득하고; 트라이에틸아민과 같은 염기의 존재 하에서 R₂ 치환된 아자바이사이클로 카복실 화합물을 에틸 클로로포름에이트와 반응시켜 아지도 반응을 통해 아자바이사이클로 아지도 화합물을 수득하고; 톨루엔과 같은 적합한 용매중의 아자바이사이클로 아지도 화합물을 가열한 후, 산성 용액에서 교반시키고; 반응 용액을 약알칼리성 pH까지 중화시켜 R₂ 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하고; N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 용매의 존재 하에서 R₂ 치환된 아자바이사이클로 아민 화합물을 할로 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 IB의 화합물을 수득한다.

[반응식 IV]



테트라하이드로푸란과 같은 적합한 용매중에서 화학식 ID의 중간체를 리튬 트라이-tert-부톡시알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제와 반응시키고 빙수 욕으로 냉각시켜 아자바이사이클로 하이드록실 화합물을 수득하고; 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 아자바이사이클로 하이드록실 화합물을 알칼리 시약, 예를 들면 트라이에틸아민 및 메틸설포닐 클로라이드와 반응시켜 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물을 수득하고; N,N-다이메틸포름아미드와 같은 알칼리 시약의 존재 하에서 아자바이사이클로 메틸 설포산 화합물 및 프탈이미드-칼륨을 가열하여 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물을 수득하고; 에탄올과 같은 적합한 용매 중에서 프탈이미드 치환된 아자바이사이클로 화합물 및 하이드라진을 가열하여 아자바이사이클로 아민 화합물을 수득하고; 다이클로로메탄과 같은 적합한 용매중에서 아자바이사이클로 아민 화합물 및 할로 화합물을 가열하여 화학식 IC의 화합물을 수득한다.

화학식 IB 및 화학식 IC의 정제된 화합물은 메탄올, 다이클로로메탄 또는 에틸 아세테이트의 용매 중의 산과 추가로 반응하여 산 부가 염을 형성한다.

또한, 본 발명은 치료 효과량의 본 발명의 화합물 또는 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물; 및 다이펩티딜 펩티다제(DPP-IV) 억제제로서 약제의 제조에 사용되는 본 발명의 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다. 달리 말하자면, 본 발명은 또한 치료 효과량의 상기 언급된 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 다이펩티딜 펩티다제(DPP-IV) 억제제로서 약제의 제조에 사용되는 이의 용도에 관한 것이다.

구체적 실시 방법

하기의 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되나, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

실시예

모든 화합물의 구조는 핵 자기 공명(¹H NMR) 및 질량 스펙트럼(MS)으로 확인되었다. ¹H NMR의 화학적 변위(δ)는 ppm(10⁻⁶)으로 기록되었다. NMR은 브루커(Bruker) 아반스(AVANCE)-400 분광계 상에서 수행되었다. 적합한 용매는 중수소화된-클로로포름(CDCl₃), 중수소화된-다이메틸 설포사이드(DMSO-d₆) 및 중수소화된-메탄올(CD₃OD)이고, 테트라메틸실란(TMS)이 내부 표준이며, 화학적 변위를 ppm(10⁻⁶)으로 기록하였다.

MS는 피니가(FINNIGA) N LCQ Ad(ESI) 질량 분광계를 이용하여 측정하였다.

키나제의 평균 억제 속도 및 IC₅₀은 노보스타(NovoStar) ELIASA(비엠펜지 캄파니(BMG Co.) 독일 소재)에 의해 결정되었다.

박층 실리카 겔은 안타이 후양하이(Yantai Huanghai) HSGF254 또는 쑹다오(Qingdao) GF254 실리카 겔 플레이트

였다.

[0172] 컬럼 크로마토그래피는 일반적으로 담체로서 얇타이 후앙하이 200-300 메쉬 실리카 겔을 사용하였다.

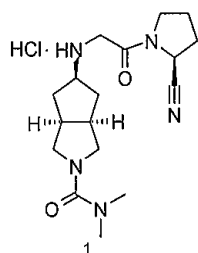
[0173] DMSO-D₆: 중수소화된-다이메틸 설펍사이드.

[0174] CDCl₃: 중수소화된-클로로포름.

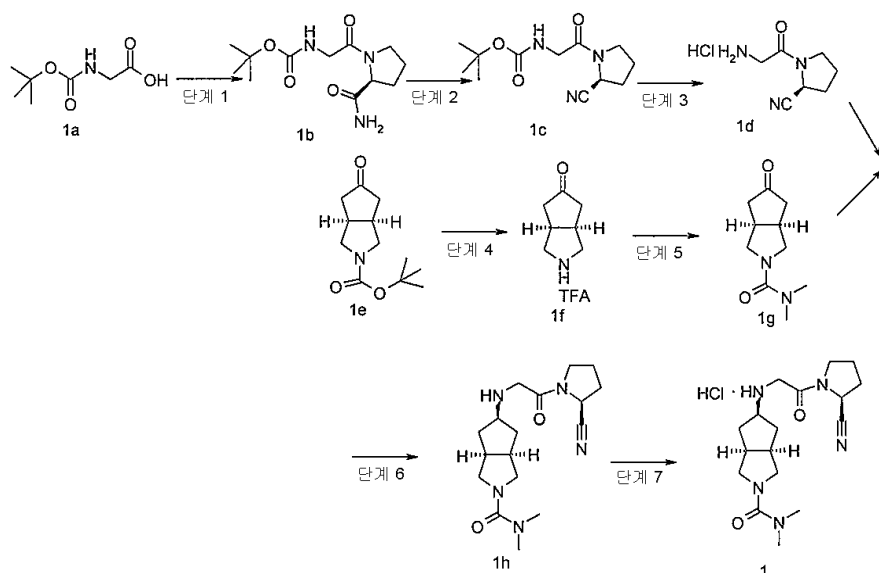
[0175] CD₃OD: 중수소화된-메탄올.

[0176] 실시예 1

[0177] 시스-5-[2-((S)-(2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노)-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 하이드로클로라이드



[0178]



[0179]

[0180] 단계 1

[0181] (S)-[2-(2-카바모일-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(1b)의 제조

[0182] N-tert-부틸옥시카보닐 글리신(1a)(5g, 28.56mmol) 및 L-프롤린아미드(3.25g, 28.50mmol)를 N,N-다이메틸포름아미드(75ml)에 용해시키고, 혼합물을 0℃까지 냉각시켰다. 그런 다음, 1-하이드록시벤조트라이아졸(11.8g, 87.3mmol), N-에틸-N'-(다이메틸아미노프로필)-카보다이미드(11.3g, 59mmol) 및 트리에틸아민(12.1ml, 87.3mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온까지 가온시키고, 하룻밤동안 교반하였다. 박층 크로마토그래피(TLC) 상에서 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 모니터링하였다. N,N-다이메틸포름아미드를 50℃ 이하에서 증발시켰다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml×3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨 후, 여과하고, 감압하에서 농축하였다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물인 (S)-[2-(2-카바모일-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(1b)(7.42g, 수율 95.8%)를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z(ESI) : 272.1(M+1)

[0183] 단계 2

[0184] (S)-[2-(2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(1c)의 제조

- [0185] 질소 대기하에서 건조된 3목 플라스크에, 피리딘(286ml), (S)-[2-(2-카바모일-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(**1b**)(13.5g, 49.8mmol) 및 이미다졸(7.11g, 104.6mmol)을 연속적으로 첨가하였다. 그런 다음, 반응 시스템을 -35℃까지 냉각시킨 후, 포스포러스 옥시클로라이드(19ml, 204.2mmol)를 교반하면서 적가하였다. 반응 혼합물을 같은 온도에서 1시간동안 교반하였다. 실온으로 가온시킨 후, 반응 혼합물을 추가로 30분동안 교반하였다. 혼합물을 증발시켜 피리딘을 제거하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 이어서 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(200ml×3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물인 (S)-[2-(2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(**1c**)(10.7g, 수율 84.9%)를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z(ESI) : 254.3(M+1)
- [0186] 단계 3
- [0187] (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)의 제조
- [0188] (S)-[2-(2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸]-카바산 tert-부틸 에스터(**1c**)(13.7g, 54.2mmol)를 교반하면서 에터(140ml) 및 물(40ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시킨 후, 37% 염산(90ml)을 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축시키고, 잔사를 에터로 희석시키고, 여과 원심분리로 여과하여 표제 화합물인 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)(10g, 수율 98%)를 백색 분말로서 수득하였다. MS m/z(ESI) : 154.4(M+1)
- [0189] 단계 4
- [0190] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**)의 제조
- [0191] tert-부틸 5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실레이트(**1e**)(0.32g, 1.42mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 트라이플루오로아세트산(3.27ml, 42.7mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 0℃에서 30분간 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 조질의 표제 화합물인 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0192] MS m/z(ESI): 126.4 [M+1]
- [0193] 단계 5
- [0194] N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1g**)의 제조
- [0195] 상기 단계에서 수득된 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**)를 교반하면서 아세토니트릴(15ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 탄산칼륨(0.24g, 1.71mmol)을 첨가한 후 다이메틸카바산 클로라이드(0.14ml, 1.56mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물(50ml)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50ml×3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 희석시키고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물인 N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 (**1g**)(0.19g, 수율 68.3%)를 담황색 오일로서 수득하였다.
- [0196] MS m/z(ESI): 197.4 [M+1]
- [0197] ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 3.56 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.81 (m, 2H), 2.5 (m, 2H), 2.01 (m, 2H).
- [0198] 단계 6
- [0199] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1h**)의 제조
- [0200] (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)(0.36g, 1.91mmol)를 교반하면서 메탄올(20ml)에 용해시킨 후 N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1g**)(0.25g, 1.28mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.22g, 5.74mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(20ml)으로 희석시켰다. 그런 다음, 혼

합물을 다이클로로메탄(20mℓx10)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(10mℓ)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1h**)(0.3 mg, 수율 53%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0201] MS m/z (ESI): 334.5 [M+1]

[0202] 단계 7

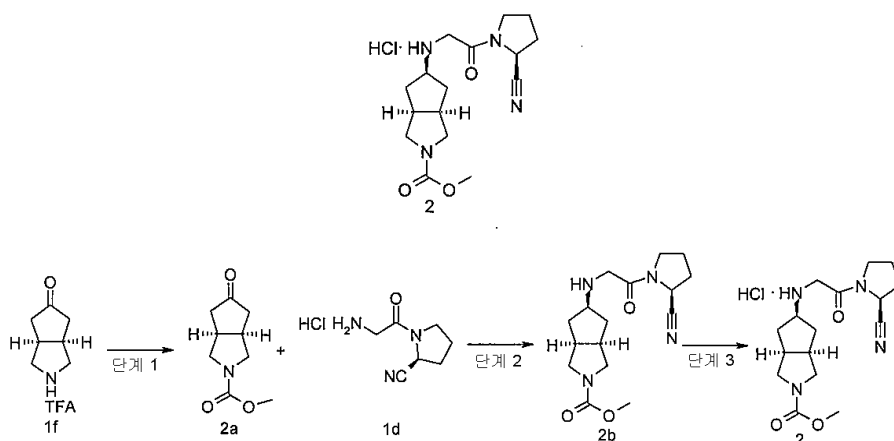
[0203] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 하이드로클로라이드

[0204] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1h**)(200 mg, 0.687mmol)를 다이클로로메탄(10mℓ)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 에터 중의 염산(0.5 N, 2mℓ)을 첨가하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 에터(10mℓ)로 희석시켰다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 하이드로클로라이드(**1**)(180 mg, 수율 80%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0205] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.82 (dd, 1H, $J_1 = 4$ Hz, $J_2 = 5.2$ Hz), 4.02 (dd, 2H, $J_1 = J_2 = 16.4$ Hz), 3.62-3.25 (m, 7H), 2.76 (s, 6H), 2.51-1.49 (m, 10H).

[0206] 실시예 2

[0207] 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 하이드로클로라이드



[0208]

[0209] 단계 1

[0210] 메틸 5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2a**)의 제조

[0211] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**) (0.559g, 2.34mmol)를 아세트니트릴(20 mℓ)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시, 탄산칼륨(0.646g, 4.68mmol) 및 메틸 2-클로로아세테이트(0.22mℓ, 2.8mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물(50mℓ)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mℓx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50mℓ) 및 물(50mℓ)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 메틸 5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2a**)(0.25g, 수율 58.4%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0212] MS m/z (ESI): 184 [M+1]

[0213] 단계 2

[0214] 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2b**)의 제조

[0215] (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)(0.43g, 2.29mmol)를 교반하면서 메탄올(20ml)에 용해시킨 후 메틸 5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2a**)(0.28g, 1.53mmol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.46g, 6.88mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(20ml)으로 희석시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(20 mlx3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(10ml)로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2b**)(0.22g, 수율 41%)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0216] MS m/z (ESI): 357 [M+1]

[0217] 단계 3

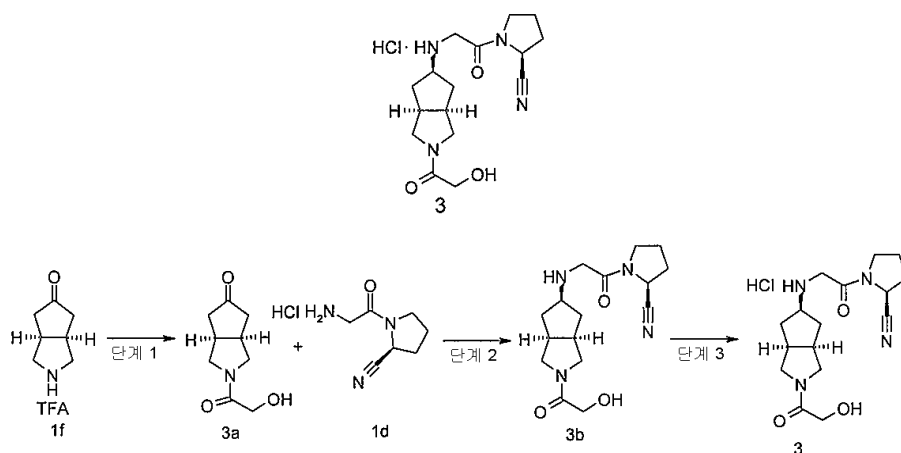
[0218] 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 하이드로클로라이드(**2**)

[0219] 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**2b**)를 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 하이드로클로라이드(**2**)(200 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0220] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.71 (m, 1H), 3.93 (m, 2H), 3.59-3.28 (m, 10H), 2.64 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.08 (m, 2H).

[0221] 실시예 3

[0222] 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드



[0223]

[0224] 단계 1

[0225] 2-(2-하이드록시-아세틸)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**3a**)의 제조

[0226] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세트레이트(**1f**)(764.8 mg, 3.2mmol) 및 2-하이드록실 에탄산(267.5 mg, 3.52mmol)를 아세트니트릴(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 하이드록시아세트산(1.3g, 9.6mmol), 1-에틸-3-다이메틸아미노프로필-카보다이미드 하이드로클로라이드(1.23g, 6.4mmol) 및 트라이에틸아민(1.3ml, 9.6mmol)을 첨가하였다. 빙수 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 25℃에서 하룻밤동안 반응시켰다. 혼합물을 농축하고, 에틸 아세테이트(20ml)로 희석시켰다. 혼합물을 감압 하에서 여과하고, 여액을 물(20 ml)로 세척하였다. 유기 상을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압 하에서 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-(2-하이드록시-아세틸)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**3a**)(0.375g, 수율 64%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0227] MS m/z (ESI): 184 [M+1]

[0228] 단계 2

[0229] 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**3b**)의 제조

[0230] 2-(2-하이드록시-아세틸)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-온(**3a**)(0.375g, 2.05mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)(0.78g, 4.1mmol)를 메탄올(5ml) 및 테트라하이드로푸란(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 30분동안 반응시킨 후, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.87g, 4.1mmol)를 첨가하였다. 그런 다음, 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 메탄올(50ml)로 희석시킨 후, 탄산칼륨(2g, 7mmol)을 첨가하였다. 30분간 교반한 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**3**)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0231] MS m/z (ESI): 357 [M+1]

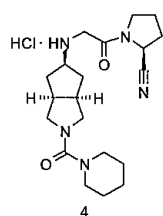
[0232] 단계 3

[0233] 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**3**)의 제조

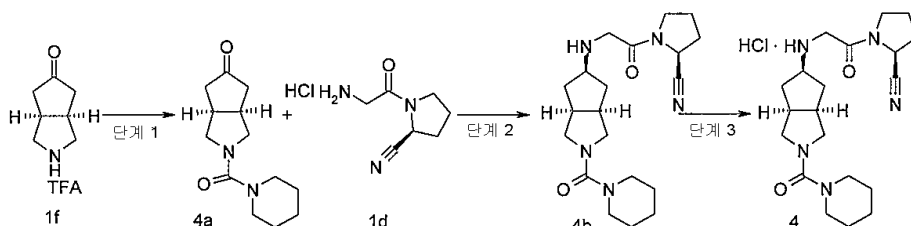
[0234] 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**3b**)을 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(2-하이드록시-아세틸)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**3**)(100 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.

[0235] 실시예 4

[0236] 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드



[0237]



[0238]

[0239] 단계 1

[0240] 2-(피페리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**4a**)의 제조

[0241] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**)(478 mg, 2mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(20ml)에 용해시킨 후 요오도[3-(1-피페리딘-포닐)이미다졸-1-메틸](0.96g, 3mmol) 및 트라이에틸아민(0.84ml, 6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반하였다. 반응을 물(20ml)로 급냉시키고, 혼합물을 다이클로로메탄(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 10% 시트르산 용액(50ml) 및 포화 염수(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-(피페리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**4a**)(0.41g, 수율 87%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0242] MS m/z (ESI): 237 [M+1]

[0243] 단계 2

[0244] 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**4b**)의 제조

[0245] 2-(피페리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**4a**)(0.41g, 1.74mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드 (**1d**)(0.5g, 2.6mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 후, 황산 나트륨(5g) 및 아세트산(0.05ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한 후, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(1.1g, 5.2mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간동안 반응시키고, 감압 하에서 농축하였다. 혼합물을 포화 수성 탄산 나트륨(50ml)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml) 및 물(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**4b**)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0246] MS m/z (ESI): 410 [M+1]

[0247] 단계 3

[0248] 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**4**)의 제조

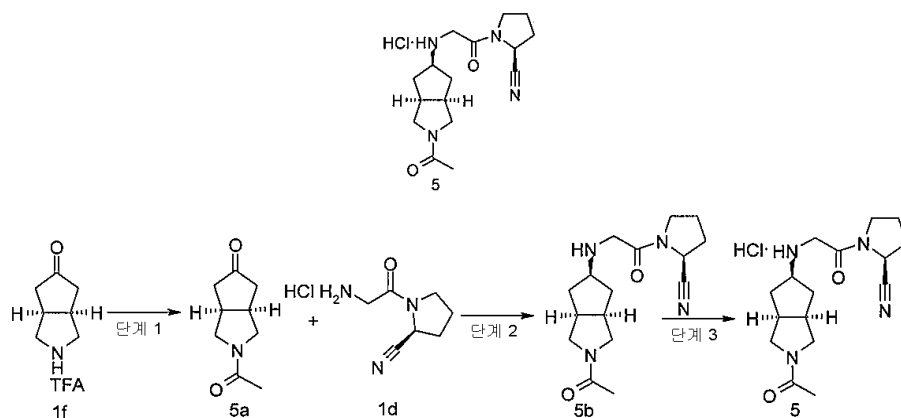
[0249] 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**4b**)을 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(피페리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**4**)(0.16g)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.83 (dd, 1H, $J_1 = 3.0$ Hz, $J_2 = 5.8$ Hz), 4.09 (dd, 2H, $J_1 = J_2 = 13.1$ Hz), 3.70-3.30 (m, 10H), 2.72 (m, 2H), 2.47 (m, 2H), 2.31-2.00 (m, 5H), 1.66-1.52 (m, 8H).

[0250]

[0251] 실시예 5

[0252] 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드



[0253]

[0254] 단계 1

[0255] 2-아세틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**5a**)의 제조

[0256] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(**1f**)(717 mg, 3mmol)를 아세트니트릴(20ml)에 용해시킨 후, 빙수 욕으로 냉각시키고 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(0.42ml, 4.5mmol) 및 트라이에틸아민(0.98ml, 9mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 하룻밤동안 교반하였다. 혼합물을 농축하고,

물(50ml)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-아세틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(5a)(0.36g, 수율 72%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0257] MS m/z (ESI): 168.4 [M+1]

[0258] 단계 2

[0259] 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴(5b)의 제조

[0260] 2-아세틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(5a)(0.36g, 2.15mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(1d)(0.614g, 3.23mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 후 황산 나트륨(5g) 및 아세트산(0.05ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(1.37g, 6.46mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 감압하에서 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(50ml)으로 희석시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml) 및 물(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴(5b)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0261] MS m/z (ESI): 305.5 [M+1]

[0262] 단계 3

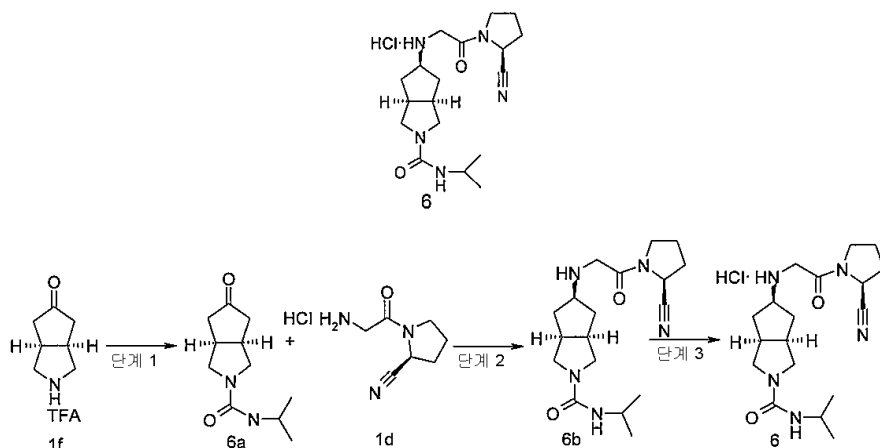
[0263] 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(5)의 제조

[0264] 상기 단계에서 수득된 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴(5b)을 에터(20ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 에터 중의 염산(0.5 N, 4ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-(S)-1-[2-(2-아세틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노)-아세틸]-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(5)(0.23g)를 백색 분말로 수득하였다.

[0265] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.71 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.69-3.37 (m, 7H), 2.69 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.13 (m, 2H), 2.04-2.00 (m, 5H), 1.48 (m, 2H).

[0266] 실시예 6

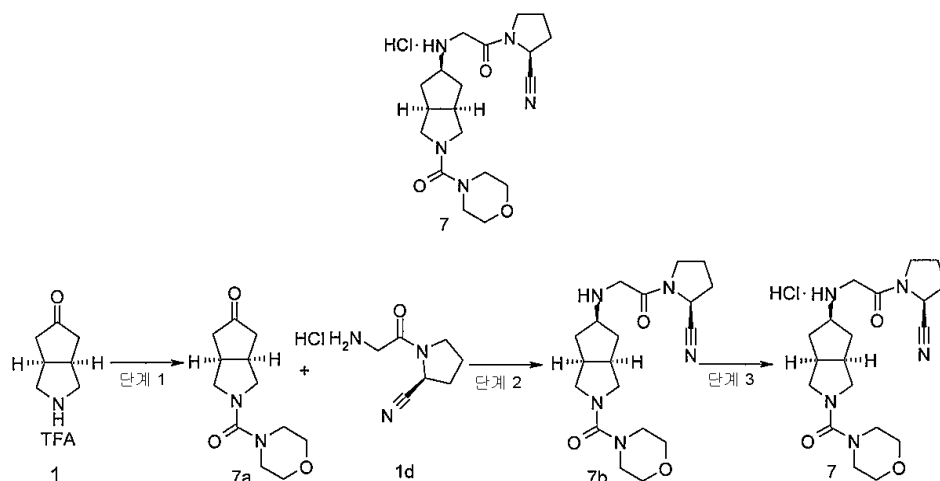
[0267] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드 하이드로클로라이드



[0268]

[0269] 단계 1

- [0270] N-아이소프로필-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(6a)의 제조
- [0271] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세트레이트(1f)(717 mg, 3mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(20ml)에 용해시킨 후, 빙수 욕으로 냉각시키고, 아이소시아네이트(9ml, 9mmol) 및 트라이에틸아민(1.7ml, 12mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시키고, 물(50ml)로 희석하였다. 혼합물을 다이클로로메탄(50mlx3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 10% 시트르산 용액(50ml) 및 포화 염수(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 N-아이소프로필-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드(6a)(0.3g, 수율 47.6%)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0272] MS m/z (ESI): 211 [M+1]
- [0273] 단계 2
- [0274] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드(6b)의 제조
- [0275] N-아이소프로필-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드(6a)(0.3g, 1.43mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(1d)(0.407g, 2.14mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 후 황산 나트륨(5g) 및 아세트산(0.05ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반하고, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.9g, 4.3mmol)를 첨가하고, 혼합물을 3시간동안 교반하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(50ml)으로 희석하였다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml) 및 물(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드(6b)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0276] MS m/z (ESI): 384 [M+1]
- [0277] 단계 3
- [0278] 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드 하이드로클로라이드(6)의 제조
- [0279] 상기 단계에서 수득된 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드(6b)를 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 아이소프로필아미드 하이드로클로라이드(6)(80 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.
- [0280] ^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.70 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 3.76-3.32 (m, 8H), 2.63-1.41 (m, 10H), 1.01 (d, 6H, $J=6$ Hz).
- [0281] 실시예 7
- [0282] 시스-(S)-1-{2-[2-(모폴린-4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드



단계 1

2-(모폴린-4-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**7a**)의 제조

헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세트레이트(**1f**)(574 mg, 2.4mmol)를 교반하면서 아세트 니트릴(20ml)에 용해시킨 후, 빙수 욕으로 냉각시키고, 탄산칼륨(0.397g, 2.88mmol) 및 모폴린-4-카보닐 클로라이드(0.323ml, 2.64mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 하룻밤동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물(50ml)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-(모폴린-4-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**7a**)(0.572g, 수율 77.3%)을 무색 오일로서 수득하였다.

MS m/z (ESI): 239 [M+1]

단계 2

시스-(S)-1-{2-[2-(모폴린-4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보 니트릴(**7b**)의 제조

2-(모폴린-4-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(**7a**)(0.64g, 2.69mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세 틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(**1d**)(0.764g, 4.03mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 후, 황산 나트륨(5g) 및 아세트산(0.05ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분동안 교반한 후, 나트륨 트라 이아세톡시보로하이드라이드(1.71g, 8.07mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(50ml)으로 희석시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml) 및 물(50ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제 하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(모폴린-4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세 틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**7b**)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

MS m/z (ESI): 376.7 [M+1]

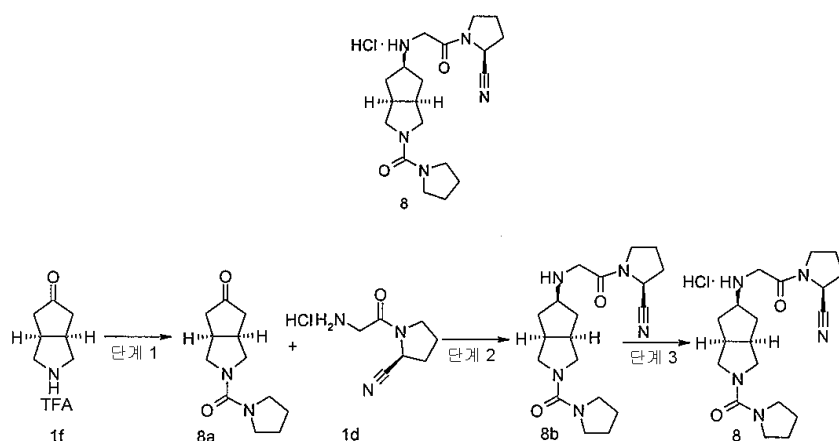
단계 3

시스-1-{2-[(S)-2-(모폴린-4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보 니트릴 하이드로클로라이드(**7**)의 제조

상기 단계에서 수득된 시스-1-{2-[(S)-2-(모폴린-4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아 세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(**7b**)을 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-1-{2-[(S)-2-(모폴린- 4-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드 (**7**)(30 mg, 수율 3%)를 백색 분말로서 수득하였다.

실시예 8

[0296] 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드



[0297]

[0298] 단계 1

[0299] 2-(피롤리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(8a)의 제조

[0300] 헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온 트라이플루오로아세테이트(1f)(478 mg, 2mmol)를 다이클로로메탄(20 ml)에 용해시킨 후 피롤리딘-1-카보닐 클로라이드(0.276ml, 2.5mmol) 및 트라이에틸아민(0.84ml, 6mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 10% 시트르산 용액을 이용하여 혼합물을 pH 4로 조절하였다. 혼합물을 다이클로로메탄(50mlx3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 2-(피롤리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(8a)(0.26g, 수율 58.5%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0301] MS m/z (ESI): 223 [M+1]

[0302] 단계 2

[0303] 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(8b)의 제조

[0304] 2-(피롤리딘-1-카보닐)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-온(8a)(0.26g, 1.17mmol) 및 (S)-1-(2-아미노-아세틸)-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드 (1d)(0.33g, 1.75mmol)를 테트라하이드로푸란(50ml)에 용해시킨 후, 황산 나트륨(5g) 및 아세트산(0.05ml)을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 30분간 반응시킨 후, 나트륨 트라이아세톡시보로하이드라이드(0.75g, 3.5mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 포화 수성 탄산 나트륨(50ml)으로 희석시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml) 및 물(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(8b)을 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0305] MS m/z (ESI): 396 [M+1]

[0306] 단계 3

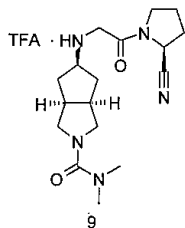
[0307] 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드의 제조

[0308] 상기 단계에서 수득된 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴(8b)을 에터(10ml)에 용해시켰다. 빙수 욕으로 냉각시키고, 에터 중의 염산(0.5 N, 2ml)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-(S)-1-{2-[2-(피롤리딘-1-카보닐)-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일아미노]-아세틸}-피롤리딘-2-카보니트릴 하이드로클로라이드(8)(90 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.

^1H NMR (CD_3OD , 400 MHz) δ 4.72 (m, 1H), 4.09 (m, 2H), 3.43-3.30 (m, 11H), 2.62 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.18 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 1.77 (m, 4H).

실시예 9

시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 트라이플루오로아세테이트

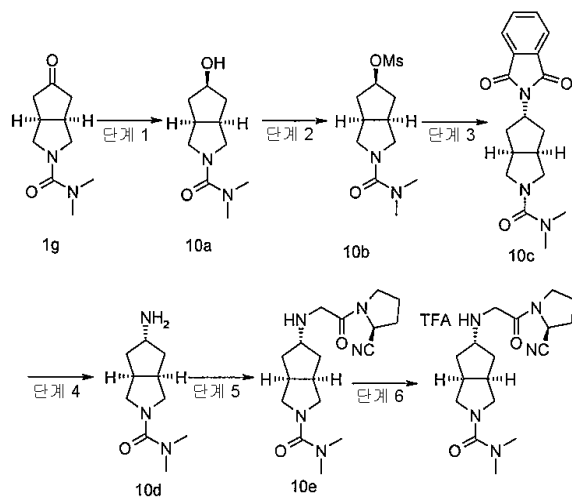
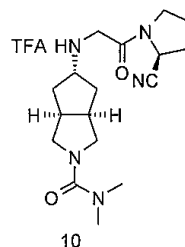


실시예 1에서 수득된 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(1h)를 다이클로로메탄(10mL)에 용해시킨 후, 빙수 욕으로 냉각시키고 트라이플루오로아세트산(2mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하였다. 생성된 혼합물을 여과 원심분리기로 여과하여 표제 화합물 시스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 트라이플루오로아세테이트(9)(201 mg)를 백색 분말로서 수득하였다.

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.74 (t, 1H, $J = 5.2$ Hz), 3.98 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.79 (d, 1H, $J = 15.6$ Hz), 3.57-3.25 (m, 7H), 2.75 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.20-2.08 (m, 4H), 1.74 (m, 2H).

실시예 10

트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 트라이플루오로아세테이트



단계 1

- [0320] 시스-5-하이드록시-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 N,N-다이메틸아미드(**10a**)의 제조
- [0321] 무수 3목 플라스크에서, 질소 대기 하에서 교반하면서 N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1g**)(1.58g, 8.06mmol)를 테트라하이드로푸란(30ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -25℃로 냉각시킨 후, 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 리튬 트라이-*tert*-부톡시알루미늄 하이드라이드(2.45g, 9.6mmol)의 용액을 적가하였다. 동일한 온도에서 반응 혼합물을 2.5시간동안 반응시킨 후, 반응물을 물로 급냉시켰다. 혼합물을 포화 수성 염화 암모늄(20ml)으로 희석시키고, 실온으로 가온시켰다. 층을 분리한 후, 수성 층을 다이클로로메탄(50mlx3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-5-하이드록시-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 N,N-다이메틸아미드(**10a**)(1.27g, 수율 80%)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0322] MS *m/z*(ESI): 199 [M+1]
- [0323] 단계 2
- [0324] 시스-메탄설폰산 2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일 에스터(**10b**)의 제조
- [0325] 무수 1목 플라스크에서, 질소 대기 하에서 교반하면서 시스-5-하이드록시-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**10a**)(1.69g, 8.5mmol)를 다이클로로메탄(30ml)에 용해시켰다. 얼음-염 옥을 이용하여 -5℃ 내지 약 0℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(1.66ml, 14.45mmol) 및 메탄설폰닐 클로라이드(2.2g, 21.74mmol)를 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반하고, 실온으로 가온시켰다. 반응 혼합물을 2시간동안 반응시킨 후, 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 물(20ml)로 희석시켰다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 시스-메탄설폰산 2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일 에스터(**10b**)(1.94g, 수율 83%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0326] MS *m/z*(ESI): 277 [M+1]
- [0327] 단계 3
- [0328] 트랜스-5-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**10c**)의 제조
- [0329] 무수 1목 플라스크에서, 질소 대기 하에서 교반하면서 메탄설폰산 2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-일 에스터(**10b**)(1g, 3.6mmol)를 N,N-다이메틸포름아미드(20ml) 및 프탈이미드 칼륨 염(993 mg, 5.4mmol)에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70℃로 가온시키고, 3시간동안 반응시켰다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하고, 잔사를 물(20ml)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수(50ml)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 트랜스-5-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**10c**)(1.06g, 수율 90%)를 백색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0330] MS *m/z*(ESI): 328 [M+1]
- [0331] 단계 4
- [0332] 트랜스-5-아미노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 N,N-다이메틸아미드(**10d**)의 제조
- [0333] 1목 플라스크에서, 트랜스-5-(1,3-다이옥소-1,3-다이하이드로-아이소인돌-2-일)-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**10c**)를 교반하면서 에탄올(95%, 20ml)에 용해시킨 후, 하이드라진(490 mg, 15.3mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 8시간동안 환류 가열한 후 실온으로 냉각시켰다. 혼합물을 여과하고, 여액을 감압 하에서 농축하여 백색 고체를 수득하였다. 생성된 고체를 메탄올(25ml)에 용해시키고, 여과한 후, 여액을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 알루미나 염기 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 트랜스-5-아미노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 N,N-다이메틸아미드(**10d**)(290 mg, 수율 48%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0334] MS m/z (ESI): 198 [M+1]

[0335] 단계 5

[0336] 트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**10e**)의 제조

[0337] 무수 1목 플라스크에서, 트랜스-1-(2-클로로-에틸)-피롤-2-시아노(334 mg, 1.94mmol) 및 트랜스-5-아미노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 N,N-다이메틸아미드(**10d**)(290 mg, 1.46mmol)의 용액을 다이클로로메탄(20ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 48시간동안 환류 가열하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**10e**)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0338] 단계 6

[0339] 트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 트라이플루오로아세트산(**10**)의 제조

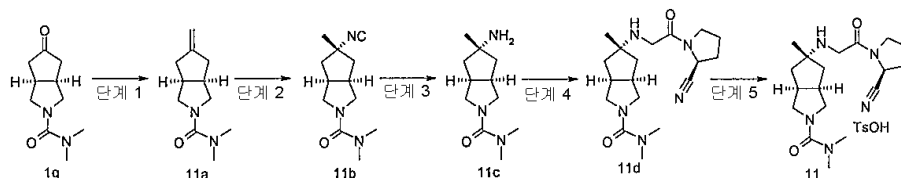
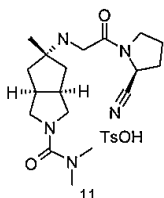
[0340] 상기 단계에서 수득된 트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**10e**)를 교반하면서 다이클로로메탄(10ml)에 용해시킨 후, 트라이플루오로아세트산(2ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하여 표제 화합물 트랜스-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 트라이플루오로아세트산(**10**)(201 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0341] MS m/z (ESI): 334 [M+1]

[0342] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 4.65 (m, 1H), 3.93 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.74 (d, 1H, $J = 15.2$ Hz), 3.69-3.19 (m, 7H), 2.77 (s, 6H), 2.18-1.96 (m, 10H).

[0343] 실시예 11

[0344] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설페이트



[0345]

[0346] 단계 1

[0347] 5-메틸렌-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0348] 질소 대기 하에서 칼륨 *tert*-부톡사이드(7.17g, 0.064 mol) 및 메틸트라이페닐포스포늄 요오다이드(25.8g, 0.064 mol)를 톨루엔(150ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 3시간동안 환류 가열하고, 실온으로 냉각시켰다. 톨루엔 중의 N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실레이트(**1g**)(5.0g, 0.0255 mol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링 하였다. 혼합물을 물(30ml) 및 포화 염수(30ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200mlx4)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-메틸렌-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실

산 다이메틸아미드(**11a**)(4.0g, 수율 80%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0349] MS m/z (ESI): 195.2 [M+1]

[0350] 단계 2

[0351] 5-아이소시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0352] 질소 대기 하에서 5-메틸렌-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11a**)(1.6g, 8.23mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(30mL)에 용해시킨 후, 트라이메틸실릴 시아나이드(4.08g, 41.2mmol) 및 과염소산 은 염(5.12g, 24.7mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 교반한 후, 반응 혼합물의 일부를 포화 수성 탄산 나트륨으로 처리하였다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 이는 대부분의 출발 물질이 남아있음을 나타내었다. 그런 다음, 빙수 욕으로 냉각시 혼합물을 포화 수성 탄산 나트륨(20mL)으로 처리하였고, 반응은 열을 방출하였다. 10분 후, 혼합물을 여과하여 잔사를 제거하였다. 분리된 수성 상을 에틸 아세테이트(50mLx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아이소시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11b**)(0.33g, 수율 18.1%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0353] GC-MS: 221.1 [M]⁺

[0354] ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 3.31 (m, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.84 (s, 6H), 2.32 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.46 (m, 2H).

[0355] 단계 3

[0356] 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0357] 빙수 욕으로 냉각시키면서 에탄올(15mL) 중의 5-아이소시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11b**)(0.388g, 1.75mmol)의 용액에 염산(6 N, 0.38mL)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1.5시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 포화 수성 탄산 나트륨(20mL)으로 급냉시켰다. 혼합물을 다이클로로메탄(50mLx3)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 건조될 때까지 증발시켰다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11c**)(0.28g, 수율 75.7%)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0358] MS m/z (ESI): 212.2 [M+1]

[0359] 단계 4

[0360] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0361] 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11c**)(200 mg, 0.92mmol)를 N,N-다이메틸포름아미드(8mL)에 용해시킨 후, 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(175 mg, 1.02mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 혼합물을 40 내지 50℃에서 감압 하에서 농축하여 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**11d**)(0.135g, 수율 42.3%)를 무색 오일로서 수득하였다. 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11c**)(130 mg)를 회수하였다.

[0362] MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

[0363] 단계 5

[0364] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 p-톨루엔설포네이트의 제조

[0365] 빙수 욕으로 냉각시키면서 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11d**)(20 mg, 0.057mmol) 및 p-톨루엔설포닉산 일수화물(12 mg, 0.063mmol)을 교반하면서 다이클로로메탄(2mL)에 용해시켰다. 동일한 온도에서 반응 혼합물을 10분간

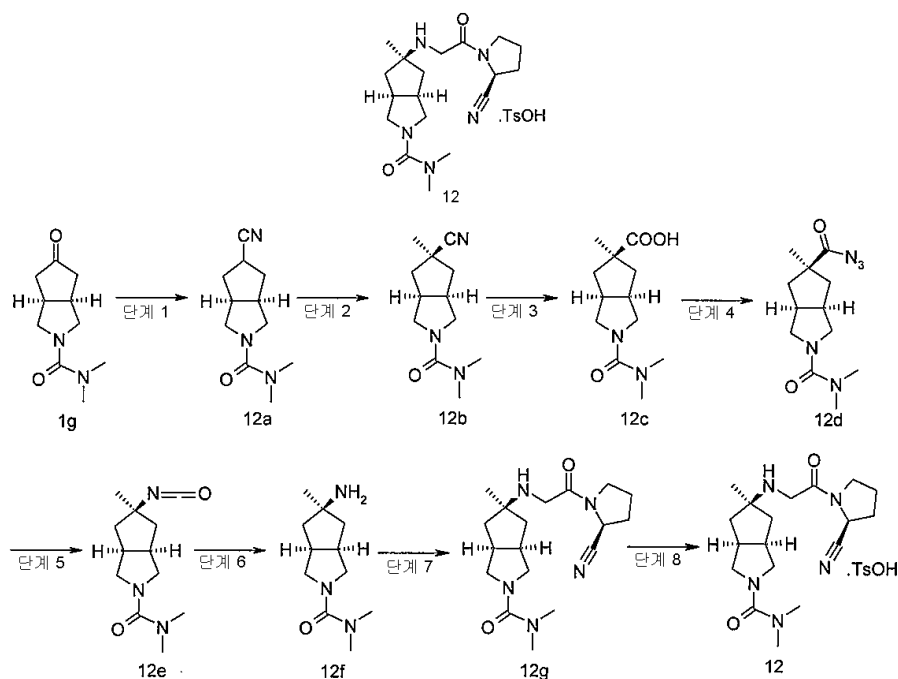
교반하고, 빙수 욕을 제거하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 오일을 수득하였다. 혼합물을 교반하면서 에틸 아세테이트(5ml)로 처리하여 백색 침전물을 생성하였다. 혼합물을 감압 하에서 여과하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트(**11**)(0.026g, 수율 86.8%)를 백색 고체로서 수득하였다.

MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 7.68 (d, 2H), 7.17 (d, 2H), 3.72 (m, 1H), 3.68 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.30 (m, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.22 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.62 (m, 2H), 1.56 (s, 3H).

실시예 12

5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트



단계 1

5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

N,N-다이메틸-5-옥소-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**1g**)(12.9g, 0.066 mol) 및 4-톨루엔설포닐메틸 아이소시아나이드(14.2g, 0.0727 mol)를 교반하면서 1,2-다이메톡시에탄(240ml)에 용해시키고, 빙수 욕으로 냉각시키면서, *tert*-부탄올 중의 칼륨 *tert*-부톡사이드(14.8g, 0.132 mol) 용액을 적가하였다. 첨가가 종료되면, 빙수 욕을 제거하였다. 반응 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물(100ml) 및 포화 염수(50ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12a**)(7.0g, 수율 51%)를 담황색 오일로서 수득하였다. MS m/z (ESI): 208.1 [M+1]

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.5-3.0 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.6 (m, 1H), 2.1-1.5 (m, 6H).

단계 2

5-시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드

5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12a**)(4.2g, 20.2mmol) 및 요오도메탄

(11.5g, 80.8mmol)을 테트라하이드로푸란(100ml)에 용해시킨 후, 실온에서 질소 대기 하에서 리튬 헥사메틸다이실라지드(80.8ml, 80.8mmol)를 적가하였다. MS가 출발 물질이 사라졌음을 보여줄 때까지 반응 혼합물을 2시간 동안 반응시켰다. 혼합물을 물(100ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 오일을 수득하였다. TLC는 2개의 인접한 점이 있음을 나타내었고, 그런 다음, 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 바닥 점 화합물 5-시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12b**)(2.411g)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0378] MS m/z (ESI): 222.2 [M+1]

[0379] ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3.44 (m, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.77 (m, 2H), 2.06 (m, 2H), 2.00 (m, 2H), 1.36 (s, 3H).

[0380] 단계 3

[0381] 2-다이메틸카바모일-5-메틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산의 제조

[0382] 5-시아노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12b**)(6.99g, 31.6mmol)를 염산(36%, 90ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 오일 욕에서 50℃에서 가열하고, 48시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 혼합물을 물(100ml)로 희석시켰다. 빙수 욕으로 냉각시, 혼합물을 탄산칼륨을 이용하여 pH 6으로 조절하고, 에틸 아세테이트(1500mlx3) 및 다이클로로메탄(150mlx3)으로 순차적으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 2-다이메틸카바모일-5-메틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**12c**)(7.0g, 수율 92%)을 황색 액체로서 수득하였고 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0383] MS m/z (ESI): 241.2 [M+1]

[0384] 단계 4

[0385] 2-다이메틸카바모일-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐아지드의 제조

[0386] 빙수 욕으로 냉각시키면서, 2-다이메틸카바모일-5-메틸-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**12c**)(1.0g, 4.2mmol)을 교반하면서 아세톤(25ml)에 용해시킨 후, -5℃에서 아세톤(10ml) 중의 트라이에틸아민(463.5 mg, 4.58mmol) 및 에틸 클로로포름에이트(497 mg, 4.58mmol)의 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 -5℃에서 15분동안 반응시킨 후, 물(10ml) 중의 나트륨 아지드(546 mg, 8.4mmol)의 용액을 첨가하였다. 그런 다음, -5℃에서 반응 혼합물을 추가 30분동안 교반하고, 물(25ml)로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(50mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 조질 화합물 2-다이메틸카바모일-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐아지드(**12d**)(700 mg)를 황색 오일로서 수득하였다.

[0387] 단계 5 내지 단계 6

[0388] 2-다이메틸카바모일-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐아지드(**12d**)(700 mg)를 톨루엔(20ml)에 첨가하고, 반응 혼합물을 2시간동안 환류 가열하였다. 톨루엔을 증발시켜 (3a*S*,5*r*,6a*R*)5-아이소시아나토-5-메틸-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2(1*H*)-2-카복사미드(**12e**)를 형성하였다. 빙수 욕으로 냉각시키면서, 염산(8 N, 8ml) 용액에 상기 언급된 혼합물을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 빙수 욕으로 냉각시키면서, 3 N 수성 수산화나트륨 용액을 이용하여 혼합물을 pH > 12로 조절하고, 에틸 아세테이트(15mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12f**)(500 mg)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0389] MS m/z (ESI): 212.2 [M+1]

[0390] ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz) δ 3.5-3.0 (m, 4H), 2.72 (s, 6H), 1.7-1.3 (m, 6H), 1.04 (s, 3H).

[0391] 단계 7

[0392] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0393] 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12f**)(332 mg, 1.57mmol)를 N,N-다이메틸포름아미드/다이클로로메탄(1:1)의 용매 혼합물(10ml)에 용해시킨 후, 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(217 mg, 1.26mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시키고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12g**)(240 mg, 수율 55%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0394] MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

[0395] 단계 8

[0396] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트의 제조

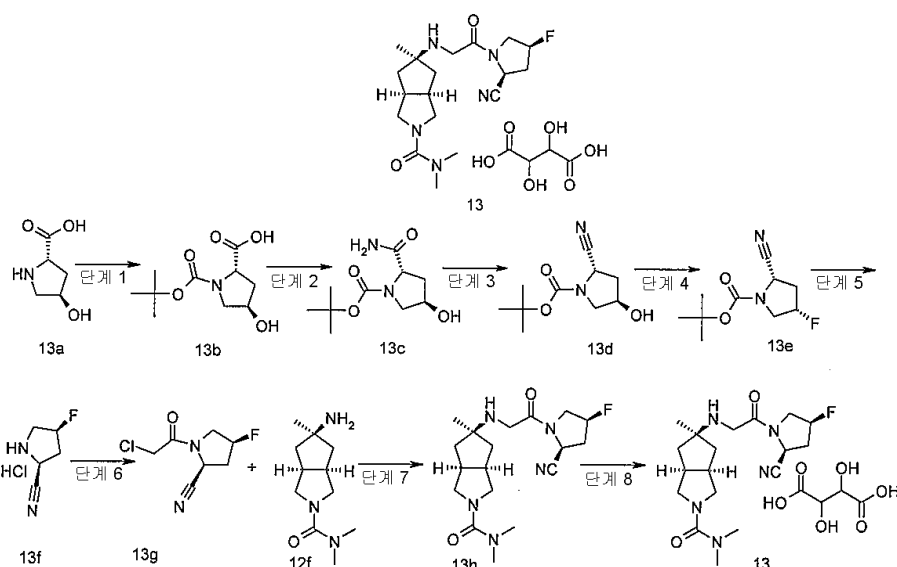
[0397] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12g**)(150 mg, 0.43mmol) 및 *p*-톨루엔설포산 일수화물(82 mg, 0.43mmol)을 교반하면서 다이클로로메탄(4ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 10분간 교반하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트(**12**)(0.022g, 수율 95.3%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0398] MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 4.82 (m, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.79 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.21 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.62 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 1.92-1.61 (m, 3H), 2.06 (m, 3H), 1.2 (s, 3H).

[0399] 실시예 13

[0400] [0401] 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 타르트레이트



[0402]

[0403] 단계 1

[0404] (2S,4R)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산의 제조

[0405] L-하이드록시프롤린(**13a**)(60g, 0.458 mol)을 테트라하이드로푸란/물(2:1)의 용매 혼합물(750ml)에 용해시킨 후, 수성 수산화나트륨(10%, 252ml) 및 테트라하이드로푸란/물(2:1)의 용매 혼합물(750ml) 중의 다이-*tert*-부틸 다이카보네이트(136g, 0.624 mol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시키고, 에틸 아

세테이트(500ml)로 희석시켰다. 층을 분리한 후, 유기 층을 버리고, 농축 염산을 이용하여 수성 층을 pH 2로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트(1.5 l)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 포화 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (2S,4R)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**13b**)(86.4g, 수율 80%)을 무색 오일로서 수득하였다.

[0406] 단계 2

[0407] (2S,4R)-*tert*-부틸 2-카바모일-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[0408] (2S,4R)-1-(*tert*-부톡시카보닐)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실산(**13b**)(86.4g, 0.374 mol)을 테트라하이드로퓨란(1.2 l)에 용해시킨 후, 아르곤 대기 하에서 트라이에틸아민(41g, 0.411 mol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -15℃로 냉각시키고, 에틸 클로로포름에이트(43.84g, 0.411 mol)를 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반한 후, 수성 암모니아(236.8ml)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 2시간동안 5℃까지 서서히 가온시킨 후, 염화 암모늄(32g)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 분리시켰다. 분리된 유기 상을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 수성 상을 에틸 아세테이트(100mlx2)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (2S,4R)-*tert*-부틸 2-카바모일-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**13c**)(74g, 수율 86%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0409] 단계 3

[0410] (2S,4R)-*tert*-부틸 2-시아노-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[0411] 아르곤 대기 하에서 (2S,4R)-*tert*-부틸 2-카바모일-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**13c**)(74g, 0.3217 mol)를 교반하면서 피리딘(740ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -20℃로 냉각시킨 후, 트라이플루오로아세트산 무수물(169g, 0.804 mol)을 적가하였다. 첨가가 종료되면, 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물로 급냉시키고, 에틸 아세테이트(0.8 l)로 희석시켰다. 분리된 유기 상을 포화 염수(500ml)로 세척하고, 농축 염산(400ml)을 이용하여 약산성으로 산성화시켰다. 생성된 혼합물을 수성 수산화나트륨(2 M, 300ml) 및 포화 염수(500ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 (2S,4R)-*tert*-부틸 2-시아노-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**13d**)(49.7g, 수율 73%)를 갈색 오일로서 수득하였다.

[0412] 단계 4

[0413] (2S,4S)-*tert*-부틸 2-시아노-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트의 제조

[0414] 아르곤 대기 하에서 (2S,4R)-*tert*-부틸 2-시아노-4-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(**13d**)(49.7g, 0.2344 mol)를 교반하면서 다이클로로메탄(1130ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -30℃로 냉각시킨 후, 다이에틸아미노황 트라이플루오라이드(56.7g, 0.3516 mol)를 첨가하였다. 45분동안 교반한 후, 반응 혼합물을 -5℃까지 가온시켰다. 그런 다음, 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 가온시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 반응 온도가 20℃ 미만으로 유지되는 속도로 포화 수성 탄산 나트륨 용액을 이용하여 반응 혼합물을 pH > 7까지 중화시켰다. 그런 다음, 얼음 물 및 다이클로로메탄(500ml)을 첨가하였다. 분리된 유기 상을 포화 수성 황산수소나트륨(500ml) 및 포화 염수(500ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하고, 이때, 온도를 38℃ 미만으로 유지시켜 표제 화합물 (2S,4S)-*tert*-부틸 2-시아노-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(**13e**)(50g, 수율 100%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0415] 단계 5

[0416] (2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴의 제조

[0417] 아르곤 대기 하에서 (2S,4S)-*tert*-부틸 2-시아노-4-플루오로피롤리딘-1-카복실레이트(**13e**)(1g, 4.6mmol)를 교반하면서 에틸 아세테이트(2ml)에 용해시켰다. 혼합물을 15℃로 냉각시킨 후, 1,4-다이옥산 중의 염산 용액(3 M, 2.5ml)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 그런 다음, 혼합물을 25℃에서 추가 5 시간동안 반응시켰다. 반응을 TLC로 모니터링하고, 이는 출발 물질의 존재를 나타내었다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 실온에서 2시간동안 교반하여 백색 침전물을 형성시켰다. 혼합물을 다시 여과하고, 여액을 추가 2시간동안 교반한 후, 여과하였다. 여과 압분체를 조합하여 표제 화합물 (2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴(**13f**)(15.6g, 수율 76.6%)을 백색 고체로서 수득하였다.

[0418] 단계 6

- [0419] (2S,4S)-1-(2-클로로아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴의 제조
- [0420] 아르곤 대기 하에서 클로로아세틸 클로라이드(11.13g, 98.5mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(120ml)에 용해시켰다. 0℃로 냉각시, (2S,4S)-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴(**13f**)(11.4g, 75.7mmol)을 다이클로로메탄(400ml)에 용해시킨 후, 트라이에틸아민(16.1g, 158.97mmol)을 첨가하였다. 다이클로로메탄 중의 클로로아세틸 클로라이드의 용액을 30분동안 상기 언급된 혼합물에 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간동안 반응시키고, 얼음 물(200ml) 및 다이클로로메탄(150ml)으로 희석시켰다. 분리된 유기 상을 포화 나트륨 바이설페이트로 중화시키고, 물(300ml) 및 포화 염수(300ml)로 순차적으로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (2S,4S)-1-(2-클로로아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴(**13g**)(8g, 수율 60%)을 백색 결정으로서 수득하였다.

[0421] 참조: 제W02003002553호.

[0422] 단계 7

[0423] 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복사미드의 제조

[0424] 질소 대기 하에서 교반하면서 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12f**)(130 mg, 0.616mmol), (2S,4S)-1-(2-클로로아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보니트릴(**13g**)(117.4 mg, 0.616mmol) 및 탄산칼륨(85 mg, 0.616mmol)을 다이클로로메탄(2ml) 및 N,N-다이메틸포름아미드의 용매 혼합물(2ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 N,N-다이메틸포름아미드 및 다이클로로메탄을 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복사미드(**13h**)(0.13g, 수율 58%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0425] 단계 8

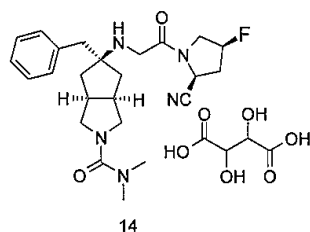
[0426] 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복사미드 타르트레이트의 제조

[0427] 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2(1H)-카복사미드(**13h**)(0.16g, 0.44mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(5ml)에 용해시킨 후, 아세트(5ml) 중의 타르타르산(65.6 mg, 0.44mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 반응시켜 백색 침전물을 형성하였다. 혼합물을 여과하고, 여과 압분체를 아세트으로 세척하여 표제 화합물 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-N,N,5-트라이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드 타르트레이트(**13**)(0.18g, 수율 82%)를 백색 고체로서 수득하였다.

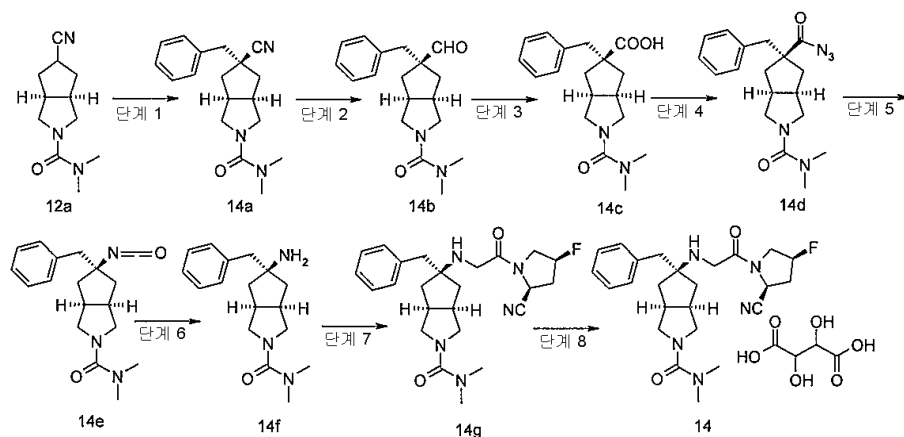
[0428] ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 5.76 (m, 1H), 5.46 (m, 1H), 5.0 (m, 1H), 4.08-4.05 (m, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.61 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.57 (m, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.9 (m, 2H).

[0429] 실시예 14

[0430] 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트



[0431]



[0432]

[0433]

단계 1

[0434]

5-벤질-5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0435]

5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (12a)(4.0g, 19.3mmol)를 교반하면서 테트라하이드로푸란(60ml)에 용해시킨 후, 질소 대기 하에서 벤질 클로라이드(5.4g, 42.5mmol) 및 리튬 헥사메틸다이실라지드(42.5ml, 42.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하고, 물(50ml)로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-벤질-5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(14a)(2.6g, 수율 46%)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0436]

단계 2

[0437]

5-벤질-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0438]

5-벤질-5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(14a)(2.0g, 6.7mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(100ml)에 용해시켰다. 0℃로 냉각시, 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(20.2ml, 20.2mmol)를 적가하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하고, 물로 급냉시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-벤질-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(14b)(729 mg, 수율 36%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0439]

단계 3

[0440]

5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산의 제조

[0441]

질소 대기 하에서 5-벤질-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(14b)(0.729g, 2.43mmol)를 테트라하이드로푸란(28ml) 및 물(14ml)의 용매 혼합물에 용해시킨 후, 0℃로 냉각시키면서 인산이 수소화나트륨 이수화물(1.14g, 7.29mmol), 아염소산 나트륨(0.66g, 7.29mmol) 및 2-메틸-2-부텐(0.513g, 7.32mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(14c)(0.76g, 수율 98%) 무색 오일로서 수득하였다.

[0442]

MS m/z (ESI): 317.3 [M+1]

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 7.5-7.0 (m, 5H), 3.24 (m, 2H), 3.1 (m, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.7 (s, 6H), 2.68 (m, 2H), 1.99-1.55 (m, 4H).

[0443]

[0444]

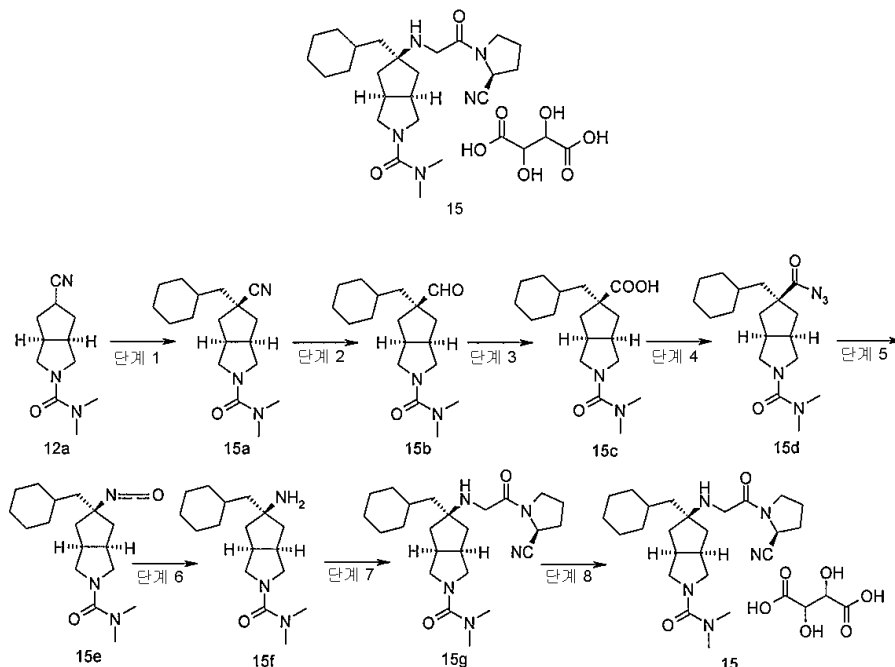
단계 4

- [0445] 5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드의 제조
- [0446] 빙수 욕으로 냉각시키면서 5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산 (**14c**) (0.86g, 2.72mmol)을 아세톤(30ml)에 용해시켰다. 혼합물을 -5℃로 냉각시키고, 아세톤(15ml) 중의 트라이에틸아민(0.303g, 2.99mmol) 및 에틸 클로로포름에이트(0.325g, 2.99mmol)의 용액을 순차적으로 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분동안 교반한 후, 물(15ml) 중의 나트륨 아지드(0.353g, 5.44mmol)의 용액에 적가하였다. 반응 혼합물을 추가 30분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드 (**14d**) (0.9g, 수율 97%)를 담황색 오일로서 수득하였다.
- [0447] 단계 5
- [0448] 5-벤질-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0449] 5-벤질-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**14d**) (1.0g, 2.72mmol)를 교반하면서 톨루엔(20ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 1.5시간동안 환류 가열하고, 용매를 증발시켜 조질의 표제 화합물 5-벤질-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14e**)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0450] 단계 6
- [0451] 5-아미노-5-벤질-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0452] 실온에서 염산(8 N, 12ml) 용액에 상기 단계에서 수득된 5-벤질-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14e**)를 적가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 4N 수산화나트륨 수용액을 이용하여 pH 9로 조절하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-5-벤질-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**14f**) (0.55g, 수율 70%)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0453] 단계 7
- [0454] 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0455] 5-아미노-5-벤질-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14f**) (0.1g, 0.35mmol)를 다이클로로메탄/N,N-다이메틸포름아미드(V/V=1/1)의 용매 혼합물(4ml)에 용해시킨 후 (2S,4S)-1-(2-클로로아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴(**13g**) (66.5 mg, 0.35mmol) 및 탄산칼륨(49 mg, 0.35mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 40℃에서 12시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하고, 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14g**) (87 mg, 수율 56%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0456] MS m/z (ESI): 442.2 [M+1]
- [0457] 단계 8
- [0458] 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트의 제조
- [0459] 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14g**) (87 mg, 0.197mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(3ml)에 용해시킨 후 아세톤 중의 타르타르산 용액(3ml)에 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 30분동안 반응시키고, 농축하였다. 생성된 잔사를 에틸 아세테이트/아세톤의 용매 혼합물로부터 재결정화시키고, 표제 화합물 5-벤질-5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트(**14**) (80 mg, 수율 68%)를 백색 고체로서 수득하였다.

¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 7.32-7.2 (m, 5H), 5.55 (d, 1H), 5.41 (d, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.08 (m, 1H), 4.0-3.5 (m, 6H), 2.81 (s, 2H), 2.78 (s, 6H), 2.5 (m, 2H), 2.0 (m, 3H), 1.6-1.3 (m, 6H).

실시예 15

5-사이클로헥실메틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트



단계 1

5-시아노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(12a)(3.66g, 17.6mmol)를 교반하면서 테트라하이드로푸란(150ml)에 용해시킨 후 사이클로헥실메틸 브로마이드(6.2g, 35.2mmol) 및 리튬 헥사메틸다이실라지드(35.2ml, 32.5mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 그런 다음, 염화 암모늄 수용액(150ml)을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(60mlx3). 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-시아노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(15a)(2.2g, 수율 41.5%)를 황색 고체로서 수득하였다.

MS *m/z*(ESI): 304.5 [M+1]

단계 2

5-사이클로헥실메틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

병수 욕에 의해 0°C로 냉각시키면서, 5-시아노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(15a)(1.2g, 3.95mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(30ml)에 용해시킨 후, 다이아이스부틸알루미늄 하이드라이드(11.8ml, 11.8mmol)를 적가하였다. 반응 혼합물을 1시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 그런 다음, 포화 수성 칼륨 나트륨 타르트레이트 용액을 첨가하였다. 용액이 투명해질 때까지 혼합물을 교반하고, 에틸 아세테이트(100mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-사이클로헥실메틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(15b)(0.4g, 수율 33%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

- [0471] MS m/z (ESI): 307.4 [M+1]
- [0472] 단계 3
- [0473] 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산의 제조
- [0474] 5-사이클로헥실메틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**15b**) (0.713g, 2.33mmol)를 테트라하이드로푸란(60ml) 및 물의 혼합물(30ml)에 용해시켰다. 0℃로 냉각시키면서, 인산이수소화나트륨 이수화물(1.09g, 6.99mmol), 아염소산 나트륨(0.79g, 6.99mmol) 및 2-메틸-2-부텐(0.62ml, 7.0mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축시켜 테트라하이드로푸란을 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산 (**15c**) (0.75g, 수율 100%)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0475] MS m/z (ESI): 323.3 [M+1]
- [0476] 단계 4
- [0477] 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드의 제조
- [0478] 빙수 욕으로 냉각시키면서, 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**15c**) (0.75g, 2.33mmol)을 교반하면서 아세톤(20ml)에 용해시킨 후, 트라이에틸아민(0.36ml, 2.56mmol) 및 아세톤(2ml) 중의 에틸 클로로포름에이트(0.25ml, 2.56mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 15분동안 교반하고, 물(2ml) 중의 나트륨 아지드(0.303g, 4.66mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 0℃ 내지 -5℃에서 추가 30분동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하여 아세톤을 제거하고, 물(10ml)로 희석시켰다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(10mlx5). 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**15d**) (0.79g)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0479] 단계 5
- [0480] 5-사이클로헥실메틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0481] 5-사이클로헥실메틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**15d**) (0.79g, 2.27mmol)를 톨루엔(20ml)에 용해시키고, 반응 혼합물을 1시간동안 환류 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물 5-사이클로헥실메틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**15e**) (0.65g)를 회색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0482] MS m/z (ESI): 320.4 [M+1]
- [0483] 단계 6
- [0484] 5-아미노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0485] 빙수 욕으로 냉각시키면서, 염산(8 N, 10ml)의 용액에 5-사이클로헥실메틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**15e**) (0.65g, 2.03mmol)를 적가하였다. 그런 다음, 빙수 욕을 제거하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 20분동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 농축 암모니아를 이용하여 혼합물을 pH > 8로 조절하고, 에틸 아세테이트(30mlx5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 5-아미노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**15f**) (0.5g, 수율 84%)를 회색 고체로서 수득하였다.
- [0486] MS m/z (ESI): 294.3 [M+1]
- [0487] 단계 7
- [0488] 5-(사이클로헥실메틸)-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드

로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0489] 5-아미노-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**15f**)(0.115g, 0.39mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄/N,N-다이메틸포름아미드(V/V=1/1) 용매 혼합물(10ml)에 용해시킨 후, 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(54 mg, 0.31mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 50℃에서 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 다이클로로메탄 및 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-(사이클로헥실메틸)-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**15g**)(113 mg, 수율 67%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0490] MS m/z (ESI): 430.5 [M+1].

[0491] 단계 8

[0492] 5-(사이클로헥실메틸)-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트의 제조

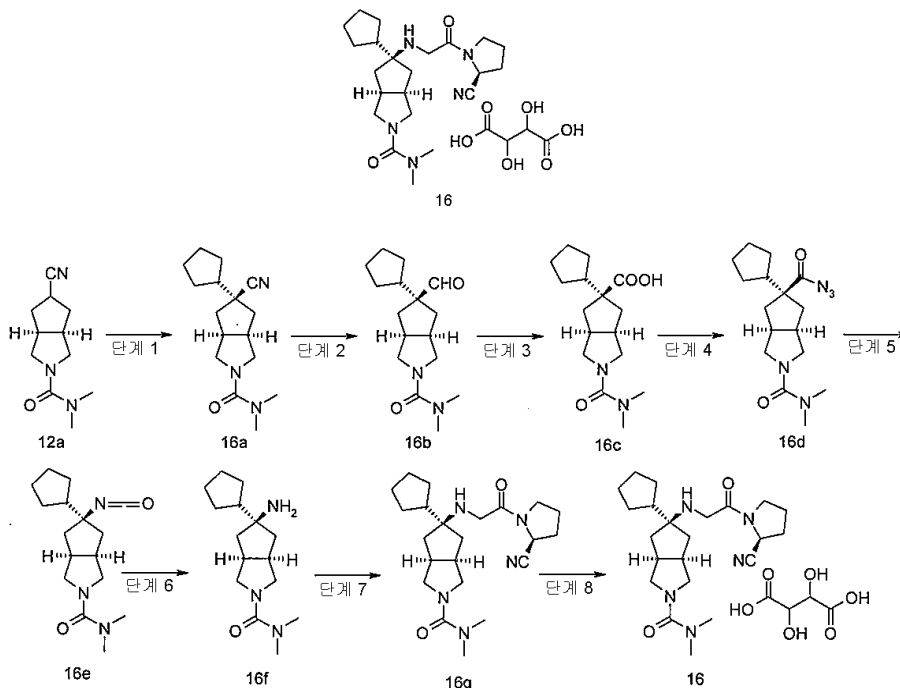
[0493] 5-(사이클로헥실메틸)-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-사이클로헥실메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**15g**)(113 mg, 0.263mmol)를 에틸 아세테이트(10ml)에 용해시킨 후, 아세톤(2ml) 중의 타르타르산 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 여과하여, 표제 화합물 5-(사이클로헥실메틸)-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트(**15**)(40 mg)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 5.2 (m, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.18 (m, 3H), 4.02 (m, 1H), 3.63 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.58 (m, 2H), 2.16-1.87 (m, 9H), 1.59-1.19 (m, 8H).

[0494]

[0495] 실시예 16

[0496] 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트



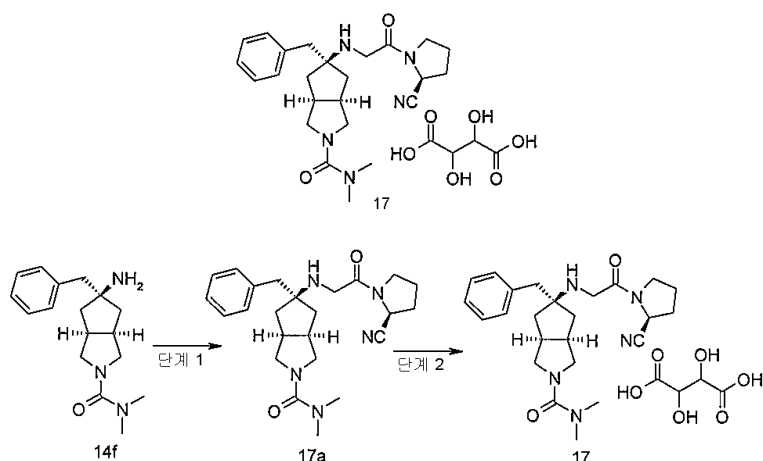
[0497]

[0498] 단계 1

[0499] 5-시아노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

- [0500] 5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**12a**)를 N,N-다이메틸포름아미드(30mℓ)에 용해시킨 후, 질소 대기 하에서 요오도-사이클로펜탄(5.4g, 27.5mmol) 및 리튬헥사메틸다이실라지드(27.5mℓ, 27.5mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물(10mℓ)로 희석시키고, 농축하여 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-시아노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16a**)(2.6g, 수율 42%)를 담황색 고체로서 수득하였다.
- [0501] MS m/z (ESI): 276.2 [M+1]
- [0502] ^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 3.35-3.0 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.34-2.5 (m, 15H).
- [0503] 단계 2
- [0504] 5-사이클로펜틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0505] 0℃에서 5-시아노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16a**)(0.817g, 2.97mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(40mℓ)에 용해시킨 후, 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(8.9mℓ, 8.9mmol)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 45분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하여 다이클로로메탄을 제거하고, 잔사를 포화 수성 칼륨 나트륨 타르테이트 용액(100mℓ)으로 희석하였다. 용액이 투명해질 때까지 혼합물을 교반하고, 에틸 아세테이트(100mℓx4)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-사이클로펜틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16b**)(0.266g, 수율 32%)를 담황색 오일로서 수득하였다.
- [0506] MS m/z (ESI): 279.3 [M+1]
- [0507] 단계 3
- [0508] 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산의 제조
- [0509] 5-사이클로펜틸-5-포밀-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16b**)(0.266g, 0.955mmol)를 테트라하이드로푸란(20mℓ) 및 물(10mℓ)의 용매 혼합물에 용해시켰다. 그런 다음, 인산이수소화나트륨 이수화물(0.448g, 2.87mmol), 아염소산 나트륨(0.26g, 2.87mmol) 및 2-메틸-2-부텐(0.24mℓ, 2.88mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 0℃에서 반응 혼합물을 2시간동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하여 테트라하이드로푸란을 제거하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**16c**)(0.28g, 수율 99.6%)을 황색 고체로서 수득하였다.
- [0510] MS m/z (ESI): 295.5 [M+1]
- [0511] 단계 4
- [0512] 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드의 제조
- [0513] 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**16c**)(0.28g, 6.95mmol)을 20 mℓ의 아세톤에 용해시키고, 빙수 욕으로 냉각시키고, 0℃ 내지 -5℃에서 트라이에틸아민(0.15mℓ, 1.05mmol) 및 아세톤(2mℓ) 중의 에틸 클로로포름에이트(0.1mℓ, 1.05mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분동안 교반하고, 물 중의 나트륨 아지드(0.124g, 1.9mmol)의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 추가 30분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하고, 잔사를 물(10mℓ)로 희석하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**16d**)(0.287g, 수율 95%)를 황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0514] 단계 5

- [0515] 5-사이클로펜틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0516] 5-사이클로펜틸-2-다이메틸카바모일-옥타하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**16d**)(0.287g, 0.9mmol)를 교반하면서 톨루엔(10ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 1시간동안 환류 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축시켜 표제 화합물 5-사이클로펜틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16e**)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.
- [0517] MS m/z (ESI): 292.3 [M+1]
- [0518] 단계 6
- [0519] 5-아미노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0520] 빙수 욕으로 냉각시키고, 염산(8 N, 10ml) 용액에, 상기 단계에서 수득된 5-사이클로펜틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16e**)를 적가하였다. 그런 다음, 빙수 욕을 제거하고, 반응 혼합물을 50℃에서 15분동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 농축 암모니아를 이용하여 혼합물을 pH > 8까지 조절하고, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16f**)(0.18g, 수율 81.8%)를 황색 오일로서 수득하였다.
- [0521] MS m/z (ESI): 266.2 [M+1]
- [0522] 단계 7
- [0523] 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조
- [0524] 5-아미노-5-사이클로펜틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16f**)(0.108g, 0.407mmol) 및 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(70 mg, 0.407mmol)를 교반하면서 N,N-다이메틸포름아미드(3ml)에 용해시킨 후, 질소 대기 하에서 탄산칼륨(57 mg, 0.407mmol)을 교반하면서 첨가하였다. 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤동안 반응시키고, 오일욕으로 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16g**)(100 mg, 수율 61.3%)를 무색 오일로서 수득하였다.
- [0525] MS m/z (ESI): 402.3 [M+1]
- [0526] 단계 8
- [0527] 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트의 제조
- [0528] 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**16g**)(102 mg, 0.254mmol)를 에틸 아세테이트(2ml)에 용해시킨 후, 아세톤(3ml) 중의 타르타르산의 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반시켜 백색 침전물을 형성한 후, n-헥산을 첨가하고, 다시 교반하였다. 혼합물을 여과하여 표제 화합물 5-사이클로펜틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트(**16**)(88 mg, 수율 65%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0529] 실시예 17
- [0530] 5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트



[0531]

[0532]

단계 1

[0533]

5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0534]

질소 대기 하에서 5-아미노-5-벤질-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**14f**)(0.1g, 0.35mmol), 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(120.4 mg, 0.7mmol) 및 탄산칼륨(49 mg, 0.35mmol)을 N,N-다이메틸포름아미드(3ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 80℃에서 하룻밤동안 반응시키고, 오일 욕으로 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축시키고, 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**17a**)(56 mg, 수율 40%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0535]

MS m/z (ESI): 424.3 [M+1]

[0536]

단계 2

[0537]

5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트의 제조

[0538]

5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**17a**)(56 mg, 0.132mmol)를 교반하면서 에틸 아세테이트(1ml)에 용해시킨 후, 아세톤(1ml) 중의 타르타르산 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하여 백색 침전물을 형성한 후, n-헥산을 첨가하고, 다시 교반하였다. 혼합물을 여과하여 표제 화합물 5-벤질-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트(**17**)(50 mg, 수율 67%)를 백색 고체로서 수득하였다.

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 7.32-7.19 (m, 5H), 4.78 (m, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.8-3.0 (m, 8H), 2.75 (s, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.18 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.87 (m, 3H), 1.35 (m, 3H).

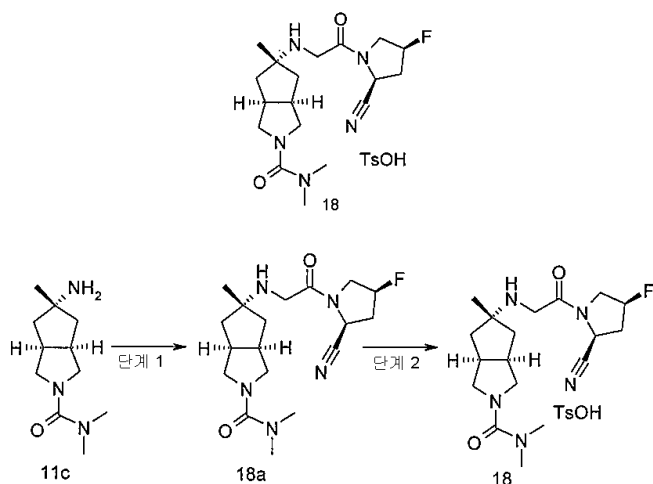
[0539]

실시예 18

[0540]

5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 p-톨루엔설포네이트

[0541]



[0542]

[0543]

단계 1

[0544]

5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0545]

질소 대기 하에서 5-아미노-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**11c**)(1.3g, 7.58mmol), (2S,4S)-1-(2-클로로아세틸)-4-플루오로피롤리딘-2-카보닐트릴(**13g**)(1.74g, 9.1mmol), 탄산칼륨(1.26g, 9.1mmol), N,N-다이메틸포름아미드(30ml) 및 다이클로로메탄(18ml)을 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 30℃에서 하룻밤동안 반응시키고, 오일 욕으로 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축시켜 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**18a**)(1.39g, 수율 50%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0546]

MS m/z (ESI): 348.2 [M+1]

[0547]

단계 2

[0548]

5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트의 제조

[0549]

실온에서 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**18a**)(0.9g, 2.47mmol)를 교반하면서 다이클로로메탄(5ml)에 용해시켰다. 아세톤(3ml) 중의 *p*-톨루엔설포닉산 일수화물(469 mg, 2.47mmol)의 용액에 상기 언급된 용액을 첨가하고, 이로 인해 백색 침전물이 생성되었다. 반응 혼합물을 30분간 교반한 후, *n*-헥산(1ml)을 첨가하였다. 혼합물을 여과하여 표제 화합물 5-[2-((2S,4S)-2-시아노-4-플루오로-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 *p*-톨루엔설포네이트(**18**)(1.3g, 수율 93%)를 백색 고체로서 수득하였다.

[0550]

MS m/z (ESI): 366.1 [M+1]

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 7.74 (d, 2H), 7.29 (d, 2H), 5.57-5.44 (m, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.19-4.07 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.0 (m, 2H), 2.9 (s, 6H), 2.6 (m, 2H), 2.39 (m, 5H), 1.57 (m, 2H), 1.34 (s, 3H).

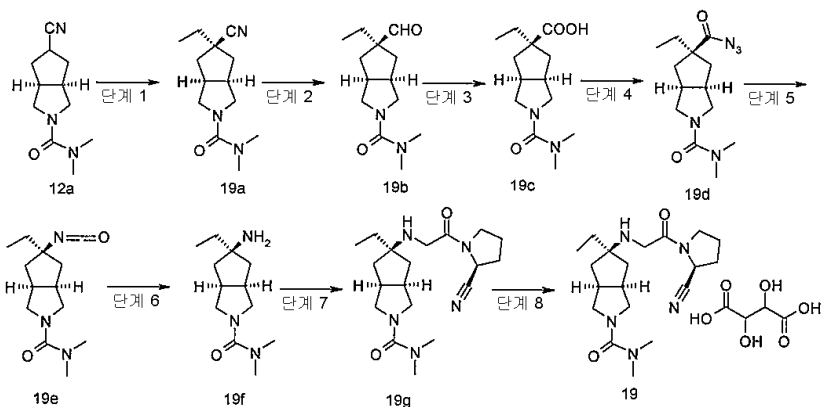
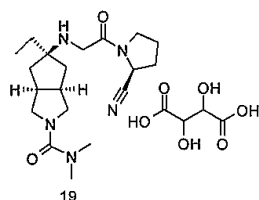
[0551]

실시예 19

[0552]

5-에틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트

[0553]



[0554]

[0555]

단계 1

[0556]

5-시아노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드

[0557]

5-시아노-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**12a**)(3.0g, 14.5mmol)를 교반하면서 테트라하이드로푸란(60ml)에 용해시킨 후, 질소 대기 하에서 에틸 요오다이드(4.52g, 29mmol) 및 리튬 헥사메틸다이실라이드(29ml, 29mmol)를 첨가하였다. 실온에서 반응 혼합물을 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물(20ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(200mlx3)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 오일을 수득하였다. TLC는 2개의 인접한 점이 있음을 나타내었고, 그런 다음, 오일을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-시아노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 (**19a**)(1.64g)를 담황색 고체로서 수득하였다.

[0558]

MS m/z (ESI): 236.3 [M+1]

^1H NMR (DMSO- D_6 , 400 MHz) δ 3.5-3.0 (m, 4H), 2.7 (s, 6H), 1.9-1.2 (m, 8H), 1.19 (m, 3H).

[0559]

[0560]

단계 2

[0561]

5-에틸-5-포밀-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드의 제조

[0562]

5-시아노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19a**)(1.54g, 6.55mmol)를 다이클로로메탄(60ml)에 용해시켰다. 다이아이소부틸알루미늄 하이드라이드(19.6ml, 19.6mmol)를 0℃에서 적가하였다. 반응 혼합물을 0℃에서 30분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물(1.5ml)로 급냉시키고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-에틸-5-포밀-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복사미드(**19b**)(0.4g, 수율 26%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0563]

MS m/z (ESI): 239.1 [M+1]

[0564]

단계 3

[0565]

5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산의 제조

[0566]

5-에틸-5-포밀-N,N-다이메틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19b**)(0.4g, 1.68mmol)를 테트라하이드로푸란(18ml) 및 물(9ml)의 용매 혼합물에 용해시킨 후, 0℃에서 인산이수소화나트륨 이수화물(787 mg, 5.04mmol), 아염소산 나트륨(0.454g, 5.04mmol) 및 2-메틸-2-부텐(354 mg, 5.06mmol)을 첨가

하였다. 질소 대기 하에서 반응 혼합물을 0℃에서 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**19c**)(0.426g, 수율 100%)을 황색 고체로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0567] MS m/z (ESI): 255.2 [M+1]

[0568] 단계 4

[0569] 5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드의 제조

[0570] 빙수 욕으로 냉각시키면서 5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카복실산(**19c**)(0.56g, 2.2mmol)을 아세톤(60ml)에 용해시켰다. -5℃로 냉각시키고, 트라이에틸아민(0.245 mg, 2.43mmol) 및 아세톤(2ml) 중의 에틸 클로로포름에이트(263 mg, 2.43mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분동안 교반한 후, 물(2ml) 중의 나트륨 아지드(0.286g, 4.4mmol) 용액을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -5℃ 내지 0℃에서 추가 30분동안 교반하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 물(10ml)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(10mlx5)로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하여 표제 화합물 5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**19d**)(0.5g)를 담황색 오일로서 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0571] 단계 5

[0572] 5-에틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0573] 5-에틸-2-다이메틸카바모일-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-5-카보닐 아지드(**19d**)(0.5g, 1.86mmol)를 톨루엔(30ml)에 용해시켰다. 반응 혼합물을 2시간동안 환류 가열하였다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물 5-에틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19e**)를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 이용하였다.

[0574] 단계 6

[0575] 5-아미노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0576] 실온에서 염산(8 N, 12ml) 용액에 상기 단계에서 수득된 5-에틸-5-아이소시아나토-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19e**)를 첨가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 수성 수산화나트륨 용액(8 N)을 이용하여 pH 9 내지 10으로 조절하였다. 분리된 수성 층을 다이클로로메탄(30mlx5)으로 추출하였다. 조합된 유기 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 여과하고, 감압 하에서 농축하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-아미노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19f**)(0.3g, 수율 71%)를 무색 오일로서 수득하였다.

[0577] MS m/z (ESI): 226.2 [M+1]

[0578] 단계 7

[0579] 5-에틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드의 제조

[0580] 질소 대기 하에서 5-아미노-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19f**)(0.202g, 0.897mmol), 1-(2-클로로-아세틸)-피롤리딘-2-시아노(185 mg, 1.07mmol), 탄산칼륨(148 mg, 1.07mmol) 및 N,N-다이메틸포름아미드/다이클로로메탄(V/V=1/1)의 용매 혼합물(9ml)을 플라스크에 첨가하였다. 반응 혼합물을 60℃에서 2시간동안 반응시켰다. 출발 물질이 사라질 때까지 반응을 TLC로 모니터링하였다. 혼합물을 감압 하에서 농축하여 다이클로로메탄 및 N,N-다이메틸포름아미드를 제거하였다. 생성된 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19g**)(120 mg, 수율 40%)를 담황색 오일로서 수득하였다.

[0581] MS m/z (ESI): 362.2 [M+1]

[0582] 단계 8

- [0583] 5-에틸-5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트의 제조
- [0584] 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드(**19g**)(120 mg, 0.33mmol)를 에틸 아세테이트(1mℓ)에 용해시킨 후 아세톤(2mℓ) 중의 타르타르산 (50 mg, 0.33mmol) 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 30분동안 교반하고, 여과하여 표제 화합물 5-[2-((S)-2-시아노-피롤리딘-1-일)-2-옥소-에틸아미노]-5-에틸-헥사하이드로-사이클로펜타[c]피롤-2-카복실산 다이메틸아미드 타르트레이트(**19**)(160 mg, 수율 94%)를 백색 고체로서 수득하였다.
- [0585] MS m/z (ESI): 362.2 [M+1]
- ¹H NMR (DMSO-D₆, 400 MHz) δ 4.79 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.22 (m, 4H), 2.75 (s, 6H), 2.55 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.99 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 0.86 (t, 3H).
- [0586]
- [0587] 시험 실시예:
- [0588] **생물학적 분석법**
- [0589] DPP-IV/DPP-VIII/DPP-IX 억제 활성에 대한 분석법
- [0590] DPP-IV/DPP-VIII/DPP-IX의 효소 활성을 억제하는 본 발명의 화합물의 활성을 측정하는데 하기 방법이 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 정제된 DPP-IV/DPP-VIII/DPP-IX의 효소 활성을 억제하는 능력에 대해 평가되었다. 각 화합물에 대한 억제율 또는 절반 억제 농도IC₅₀(효소 활성의 50%가 억제되는 시험 화합물의 농도)은 고정된 양의 혼합된 효소 기질을 여러가지 상이한 농도의 시험 화합물과 함께 항온처리함으로써 측정된다.
- [0591] **DPP-IV 억제 활성에 대한 분석법**
- [0592] **재료 및 방법**
- [0593] **재료:**
- [0594] a. 백색의 96-웰 플레이트(BMG)
- [0595] b. 트리스 완충액: 100mℓ의 2mM 트리스 완충액을 제조하기 위해, 먼저 0.0242g의 트리스를 약 90mℓ의 증류된 H₂O(dH₂O)에 용해시켰다. 염산과 수산화나트륨을 이용하여 pH를 8.00으로 조절한 후, dH₂O를 이용하여 용액을 총 체적이 100mℓ가 되도록 희석시켰다.
- [0596] c. DPP-IV 효소(칼바이오켄(CalBiochem) 카탈로그 번호 317630), 트리스 완충액에 2mM가 되도록 용해시켰다.
- [0597] d. DPP-IV-Glo(상표) 기질(프로메가(Promega) 카탈로그 번호 G8350), dH₂O에 1mM가 되도록 용해시켰다.
- [0598] e. DPP-IV-Glo 완충액(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0599] f. 루시페린 검출 시약(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0600] g. DMSO, 및
- [0601] h. dH₂O.
- [0602] **프로토콜:**
- [0603] 하기와 같이 분석을 수행하였다:
- [0604] 1. DPP-IV-Glo. 완충액을 해동시키고, 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0605] 2. 동결된 루시페린 검출 시약을 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0606] 3. 가볍게 와동시켜 DPP-IV-Glo. 기질을 울트라순도의 물과 혼합시켜 1mM의 기질 용액을 형성하였다.
- [0607] 4. 루시페린 검출 시약을 갈색 병에 넣고 DPP-IV-Glo. 완충액을 첨가하고, 루시페린 시약을 1분이내에 용해시켰다.

- [0608] 5. 시험 시약을 최종 농도의 50배의 농도로 DMSO에 용해시켰다.
- [0609] 6. 50배 농도의 시험 화합물 용액 $2\mu\text{l}$ 를 각각의 시험관에 넣고, 음성 대조군과 바탕값 대조군에는 대신 $2\mu\text{l}$ 의 DMSO를 첨가하였다.
- [0610] 7. $46\mu\text{l}$ 의 트리스 완충액을 각각의 시험관에 첨가하고, 바탕값 대조군에는 $48\mu\text{l}$ 의 트리스 완충액을 첨가하였다.
- [0611] 8. $2\mu\text{l}$ 의 DPP-IV 효소를 각각의 음성 대조군 시험관 및 시험관에 첨가하였다.
- [0612] 9. 시험관을 교반하고, 원심분리시킨 후, 시험관의 물질을 96웰 플레이트로 이동시켰다.
- [0613] 10. 기질 및 DPP-IV-Glo.을 1:49의 비율로 혼합하고, 이 혼합물을 완전히 교반하고, 사용하기 전에 실온에서 30 내지 60분동안 항온처리하였다.
- [0614] 11. $50\mu\text{l}$ 의 기질과 DPP-IV-Glo.의 혼합된 용액을 각각의 웰에 첨가한 후, 필름을 밀봉함으로써 96웰 플레이트를 밀봉하였다.
- [0615] 12. 플레이트 셰이커(plate shaker)를 사용하여 300 내지 500rpm에서 30초간 96 웰의 물질을 서서히 혼합한 후, 이를 30분 내지 3시간 동안 상온에서 항온처리하였다.
- [0616] 13. 발광 값을 기록하였다.
- [0617] 억제율은 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0618] $[1-(S-B)/(N-B)]*100\%$
- [0619] S:시료
- [0620] B: 바탕값 대조군
- [0621] N: 음성 대조군
- [0622] **DPP-VIII 억제 활성에 대한 분석법**
- [0623] **재료 및 방법**
- [0624] **재료:**
- [0625] i. 백색의 96-웰 플레이트(BMG)
- [0626] j. 트리스 완충액: 100mL의 2mM 트리스 완충액을 제조하기 위해, 먼저 0.0242g의 트리스를 약 90mL의 dH_2O 에 용해시켰다. 염산과 수산화나트륨을 이용하여 pH를 8.00으로 조절한 후, dH_2O 를 이용하여 용액을 총 체적이 100 mL가 되도록 희석시켰다.
- [0627] k. DPP-VIII 효소(바이오사이언스(Bioscience) 카탈로그 번호 80080), 25mL의 트리스-HCl, pH = 8.0, 100mM NaCl, 0.05% 트윈-20, 50% 글리세롤 및 3mM DTT 완충액에 용해시켰다. 최종 농도는 $0.1\text{ng}/100\mu\text{l}$ 이다.
- [0628] l. DPP-VIII-Glo(상표) 기질(프로메가 카탈로그 번호 G8350)을 1mM 용액이 되도록 dH_2O 에 용해시켰다.
- [0629] m. DPP-VIII-Glo. 완충액(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0630] n. 루시페린 검출 시약(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0631] o. DMSO, 및
- [0632] p. dH_2O .
- [0633] **프로토콜:**
- [0634] 하기와 같이 분석을 수행하였다:
- [0635] 14. DPP-VIII-Glo. 완충액을 해동시키고, 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0636] 15. 동결된 루시페린 검출 시약을 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0637] 16. 가볍게 와동시켜 DPP-VIII-Glo. 기질을 초음파의 물과 혼합시켜 1mM의 기질을 형성하였다.

- [0638] 17. 루시페린 검출 시약을 갈색 병에 넣고 DPP-VIII-Glo. 완충액을 첨가하고, 루시페린 시약을 1분이내에 용해시켰다.
- [0639] 18. 시험 시약을 최종 농도의 50배로 DMSO에 용해시켰다.
- [0640] 19. 50배 농도의 시험 화합물 용액 $2\mu\text{l}$ 를 각각의 시험관에 넣고, 음성 대조군과 바탕값 대조군에는 대신 $2\mu\text{l}$ 의 DMSO를 첨가하였다.
- [0641] 20. $46\mu\text{l}$ 의 트리스 완충액을 각각의 시험관에 첨가하고, 바탕값 대조군에는 $48\mu\text{l}$ 의 트리스 완충액을 첨가하였다.
- [0642] 21. $2\mu\text{l}$ 의 DPP-VIII 효소를 각각의 음성 대조군 시험관 및 시험관에 첨가하였다.
- [0643] 22. 시험관을 교반하고, 원심분리시킨 후, 시험관의 용액 물질을 96웰 플레이트로 이동시켰다.
- [0644] 23. 기질 및 DPP-VIII-Glo.을 1:49의 비율로 혼합하고, 이 혼합물을 완전히 교반하고, 사용하기 전에 실온에서 30 내지 60분동안 항온처리하였다.
- [0645] 24. $50\mu\text{l}$ 의 기질과 DPP-VIII-Glo.의 혼합된 용액을 각각의 웰에 첨가한 후, 필름을 밀봉함으로써 96웰 플레이트를 밀봉하였다.
- [0646] 25. 플레이트 셰이커를 사용하여 300 내지 500rpm에서 30초간 96 웰의 물질을 서서히 혼합한 후, 이를 30분 내지 3시간 동안 상온에서 항온처리하였다.
- [0647] 26. 발광 값을 기록하였다.
- [0648] 억제율은 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0649] $[1-(S-B)/(N-B)]*100\%$
- [0650] S:시료
- [0651] B: 바탕값 대조군
- [0652] N: 음성 대조군
- [0653] **DPP-IX 억제 활성에 대한 분석법**
- [0654] **재료 및 방법**
- [0655] **재료:**
- [0656] q. 백색의 96-웰 플레이트(BMG)
- [0657] r. 트리스 완충액: 100mL의 2mM 트리스 완충액을 제조하기 위해, 먼저 0.0242g의 트리스를 약 90mL의 dH_2O 에 용해시켰다. 염산과 수산화나트륨을 이용하여 pH를 8.00으로 조절한 후, dH_2O 를 이용하여 용액을 총 체적이 100 mL가 되도록 희석시켰다.
- [0658] s. DPP-IX 효소(바이오사이언스 카탈로그 번호 80090), 25mL의 트리스-HCl, pH = 8.0, 100mM NaCl, 0.05% 트윈-20, 50% 글리세롤, 및 3mM DTT 완충액에 용해시켰다. 최종 농도는 0.1ng/100 μl 이다.
- [0659] t.
- [0660] u. DPP-IX-Glo(상표) 기질(프로메가 카탈로그 번호 G8350)을 1mM 용액이 되도록 dH_2O 에 용해시켰다.
- [0661] v. DPP-IX-Glo. 완충액(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0662] w. 루시페린 검출 시약(프로메가 카탈로그 번호 G8350),
- [0663] x. DMSO, 및
- [0664] y. dH_2O .
- [0665] **프로토콜:**

- [0666] 하기와 같이 분석을 수행하였다:
- [0667] 27. DPP-IX-Glo. 완충액을 해동시키고, 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0668] 28. 동결된 루시페린 검출 시약을 사용하기 전에 상온까지 평형화하였다.
- [0669] 29. 가볍게 와동시켜 DPP-IX-Glo. 기질을 울트라순도의 물과 혼합시켜 1mM의 기질 용액을 형성하였다.
- [0670] 30. 루시페린 검출 시약을 갈색 병에 넣고 PP-IX-Glo. 완충액을 첨가하고, 루시페린 시약을 1분이내에 용해시켰다.
- [0671] 31. 시험 시약을 최종 농도의 50배의 농도로 DMSO에 용해시켰다.
- [0672] 32. 50배 농도의 시험 화합물 용액 2 μ l를 각각의 시험관에 넣고, 음성 대조군과 바탕값 대조군에는 대신 2 μ l의 DMSO를 첨가하였다.
- [0673] 33. 46 μ l의 트리스 완충액을 각각의 시험관에 첨가하고, 바탕값 대조군에는 48 μ l의 트리스 완충액을 첨가하였다.
- [0674] 34. 2 μ l의 DPP-IX 효소를 각각의 음성 대조군 시험관 및 시험관에 첨가하였다.
- [0675] 35. 시험관을 교반하고, 원심분리시킨 후, 시험관의 물질을 96웰 플레이트로 이동시켰다.
- [0676] 36. 기질 및 DPP-IX-Glo.을 1:49의 비율로 혼합하고, 이 혼합물을 완전히 교반하고, 사용하기 전에 실온에서 30 내지 60분동안 항온처리하였다.
- [0677] 37. 50 μ l의 기질과 DPP-IX-Glo.의 혼합된 용액을 각각의 웰에 첨가한 후, 필름을 밀봉함으로써 96웰 플레이트를 밀봉하였다.
- [0678] 38. 플레이트 셰이커를 사용하여 300 내지 500rpm에서 30초간 96 웰의 물질을 서서히 혼합한 후, 이를 30분 내지 3시간 동안 상온에서 항온처리하였다.
- [0679] 39. 발광 값을 기록하였다.
- [0680] 억제율은 다음과 같이 정의될 수 있다:
- [0681] $[1-(S-B)/(N-B)]*100\%$
- [0682] S: 시료
- [0683] B: 바탕값 대조군
- [0684] N: 음성 대조군
- [0685] 시험 화합물의 DPP-IV/DDP-VIII/DDP-IX의 IC₅₀은 하기 표 1에 나타내었다:
- [0686] [표 1]

실시예의 IC₅₀ 분석 결과

실시예	IC50(nM) DPP-IV	IC50(nM) DPP-VIII	IC50(nM) DPP-IX
1	16	17380	5700
2	24	18240	5040
3	14		
4	69		
7	50		
8	39		
10	83		
11	13	38480	2434
12	13	4890	16900
13	10	371	516
18	39	3320	380

[0687]

- [0688] **DPP-IV 억제제의 혈당강하 효과의 예비적 평가**
- [0689] **목적:**
- [0690] 정상 ICR 마우스에서 실시예 1 및 실시예 2 화합물인 DPP-IV 억제제가 경구 글루코스 내성에 미치는 효과를 관찰하기 위해, 생체 내에서의 혈당강하 효과를 평가하였다.
- [0691] **시험 동물:**
- [0692] 종, 품종: ICR 마우스
- [0693] 출처: 중국 과학 아카데미, 상하이 동물 실험 센터(Chinese Academy of Sciences, Shanghai Laboratory Animal Center), 인증 번호: SYXK(상하이) 2004-2005
- [0694] 체중: 25 내지 30g
- [0695] 성별: 수컷
- [0696] 동물 수: 40마리
- [0697] 사육 조건: SPF-등급 동물실 사육, 온도: 22 내지 24℃, 습도: 45 내지 80 %, 조도: 150 내지 300 Lx, 12 시간 간격으로 밤과 낮의 주기
- [0698] **약물:**
- [0699] 명칭: 실시예 1의 화합물
- [0700] 로트 번호: 01
- [0701] 색상, 형태: 백색 분말
- [0702] 순도: 96.97 %
- [0703] 공급처: 상하이 헝그루이 메디슨 캄파니 리미티드(Shanghai Hengrui Medicine Co., Ltd.)
- [0704] 제조 방법: 화합물의 중량을 정확히 측정하여 이중 증류된 물에 용해하였다. 각각 0.5, 0.15 및 0.05mg/ml의 현탁액을 준비하였다. (주의: 물질의 지침서에는 시험 화합물이 물에 가용성이라고 나타나 있으나, 실험에서 물에 대한 용해성이 좋지 않았으며, 즉, 낮은 농도에서만 용해될 수 있었으며, 0.5mg/ml의 농도에서는 여전히 육안으로 입자가 관찰되었다. 1% CMC는 화합물을 현탁시켰으나, 이중 증류된 물에 비해서는 좋지 못하였다.)
- [0705] 투여량: 1, 3, 10 mg/kg 위관 영양 공급. 부피는 20ml/kg.
- [0706] 명칭: 실시예 2의 화합물
- [0707] 로트 번호: 01
- [0708] 색상, 형태: 백색 분말
- [0709] 순도: 96.62 %
- [0710] 공급처: 상하이 헝그루이 메디슨 캄파니 리미티드
- [0711] 제조 방법: 화합물의 중량을 정확히 측정하여 이중 증류된 물에 용해하고, 1.5mg/ml의 용액을 제조하기 위하여 완전히 혼합한 뒤, 각각 0.5, 0.15 및 0.05mg/ml의 투명한 용액으로 희석하였다.
- [0712] 투여량: 1, 3, 10mg/kg 위관 영양 공급. 부피는 20ml/kg.
- [0713] **방법:**
- [0714] **1. 정상 ICR 마우스에서 화합물이 혈당에 미치는 효과**
- [0715] 정상 ICR 마우스를 체중에 따라 각 그룹당 6 마리로 임의적으로 그룹화하였다. 상기 그룹에는 다음과 같이 서로 다른 용량의 치료 그룹뿐만 아니라 바탕값 대조군도 포함되었다:
- [0716] **실험 1:**
- [0717] 바탕값 대조군: 이중 증류된 물을 위관 영양 공급함

- [0718] 제 1 그룹: 1mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0719] 3mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0720] 10mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0721] 제 2 그룹: 1mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0722] 3mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0723] 10mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함.

[0724] **실험 2:**

[0725] 바탕값 대조군: 이중 증류된 물을 위관 영양 공급함

- [0726] 제 1 군: 1mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0727] 3mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0728] 10mg/kg의 실시예 1의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0729] 제 2 군: 1mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0730] 3mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함;
 [0731] 10mg/kg의 실시예 2의 화합물을 위관 영양 공급함.

[0732] 각각의 군의 동물을 6시간동안 굶긴 후, 시험 화합물 또는 이중 증류된 물 각각을 단일 투여로 위관 영양 공급하여 처리하였다. 30분 후에, 동물에게 2.5g/kg의 글루코스를 위관 영양 공급하여 투여하였다. 글루코스를 투여하기 전과 투여한 지 30, 60 및 120분 후, 혈액을 채취하여 혈청 글루코스 수준을 측정하였다.

[0733] **2. 혈청 글루코스 측정:**

[0734] 글루코스 키트로 혈청 글루코스를 측정하였다. 250 μ l의 작업 효소 용액을 취한 후, 5 μ l의 혈청을 용액에 첨가하였다. 바탕값 시험관(5 μ l의 이중 증류된 물을 첨가하였다) 및 표준 시험관(5 μ l의 글루코스 표준 용액을 첨가하였다)을 동시에 확립하고, 37 $^{\circ}$ C의 수욕에서 20분동안 진탕하였다. 바탕값 시험관을 이용하여 장치를 0으로 설정하고, OD505nm에서 비색 분석을 실시하였다.

[0735] 혈청 글루코스 농도(BG, mmol/ℓ) = OD_{시료 시험관}/OD_{표준 시험관} X 5.55

[0736] **자료 처리 및 통계학적 분석:**

- [0737] 1. 통계학적 분석에 평균 \pm SD 및 스튜던트-t 시험을 이용하였다.
 [0738] 2. 당을 투여한지 30분후 혈당의 하강% 및 곡선 아래 면적(AUC)을 계산하였다.

[0739] **결과**

[0740] **실험 1:**

[0741] 수컷 ICR 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 1 및 2의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 2.5g/kg 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. 낮은 투여량, 중간 투여량 및 높은 투여량의 실시예 1의 화합물에서, 혈당 수준은 30분에서 대조군에 비해 상당히 더 낮았고, 혈당의 %는 각각 19.16%, 22.85% 및 31.85%로 감소되었다. 실시예 2의 화합물의 각각의 투여량에서, 혈당 수준은 글루코스를 투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 상당히 더 낮았다(P<0.01). 대조군에 비해, 이의 혈당 비율은 25.54%, 25.92% 및 26.93% 감소되었다.

[0742] **실험 2:**

[0743] 수컷 ICR 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 1 및 2의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 2.5g/kg 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. SHR1039(즉, 실시예 1의 화합물)의 각각의 투여량에서, 혈당 수준은 글루코스를

투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 상당히 더 낮았고($P<0.01$), 혈당의 %는 각각 26.10%, 30.24% 및 32.05% 감소되었다. SHR1040(즉, 실시예 2의 화합물)의 낮은 투여량, 중간 투여량 및 높은 투여량에서, 혈당 수준은 글루코스를 투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 상당히 더 낮았고($P<0.01$), 혈당 비율은 24.51%, 26.96% 및 27.75% 감소되었다.

[0744] 결론:

이 보고의 2가지 시험 결과는 실시예 1 및 실시예 2의 시험 화합물이 정상 ICR 마우스 경구 글루코스 내성 시험에서 상당한 혈당강하 효과를 갖는다는 것을 보여준다. 더욱이, 실시예 1의 시험 화합물은 더 우수한 투여량-효과 상관관계를 나타내었다.

[0746] KKAY 마우스에서 DPP-IV 억제제가 경구 글루코스 내성에 미치는 효과

[0747] 목적:

II형 당뇨병 KKAY 마우스에서 경구 글루코스 내성 시험에 미치는 실시예 1 및 실시예 2의 화합물의 DPP-IV 억제 효과를 관찰하기 위해, 생체 내에서 이들의 혈당강하 효과를 예비 평가하였다.

[0749] 시험 동물:

종, 품종: KKAY 마우스

출처: 중국 과학 아카데미, 상하이 동물 실험 센터, 인증 번호: SYXK(상하이) 2004-2005

체중: 40 내지 55g

성별: 암컷: 52마리; 수컷: 33마리

사육 조건: SPF-등급 동물실 사육, 온도: 22 내지 24℃, 습도: 45 내지 80 %, 조도: 150 내지 300 Lx, 12 시간 간격으로 밤과 낮의 주기

[0755] 약물:

명칭: 실시예 1 및 실시예 2의 화합물

제조 방법: 화합물의 중량을 정확히 측정하여 이중 증류된 물에 용해하고, 완전히 혼합하여 3mg/ml 현탁액을 제조한 후, 각각 1, 0.3 및 0.1mg/ml의 투명한 용액으로 희석시켰다.

투여량: 1, 3, 10, 30 mg/kg 위관 영양 공급. 부피는 10ml/kg.

[0759] 방법:

[0760] KKAY 마우스에서 화합물이 혈당에 미치는 효과

정상 KKAY 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 체중에 따라 무작위로 각각의 군당 5마리의 마우스를 분류하였다. 그룹에는 하기와 같이 바탕값 대조군 및 서로 다른 투여량의 처리군이 포함된다:

시험 1: 수컷 0704

바탕값 대조군: 이중 증류된 물, 위관 영양 공급

SHR1039: 10mg/kg의 실시예 1의 화합물, 위관 영양 공급

30mg/kg의 실시예 1의 화합물, 위관 영양 공급

시험 2: 암컷 0816

바탕값 대조군: 이중 증류된 물, 위관 영양 공급

SHR1039: 3mg/kg의 실시예 1의 화합물, 위관 영양 공급

10mg/kg의 실시예 1의 화합물, 위관 영양 공급

시험 3: 수컷 0712

바탕값 대조군: 이중 증류된 물, 위관 영양 공급

- [0772] SHR1040: 3mg/kg의 실시예 2의 화합물, 위관 영양 공급
- [0773] 10mg/kg의 실시예 2의 화합물, 위관 영양 공급
- [0774] 시험 4: 암컷 0907
- [0775] 바탕값 대조군: 이중 증류된 물, 위관 영양 공급
- [0776] SHR1040: 3mg/kg의 실시예 2의 화합물, 위관 영양 공급
- [0777] 10mg/kg의 실시예 2의 화합물, 위관 영양 공급
- [0778] 각 그룹의 동물을 6시간동안 굶긴 후, 위관 영양 공급에 의해 화합물 또는 이중 증류된 물을 단일 투여하여 전 처리하였다. 30분 후, 동물에게 2.5g/kg(암컷 KKAy 마우스) 또는 1.5g/kg(수컷 KKAy 마우스)의 글루코스를 위관 영양 공급에 의해 투여하였다. 글루코스를 투여한 지 0, 30, 60 및 120분 후, 혈청 글루코스 수준을 혈당측정기로 측정하였다.
- [0779] **자료 처리 및 통계학적 분석:**
- [0780] 3. 통계학적 분석에 평균 \pm SD 및 스튜던트-t 시험을 이용하였다.
- [0781] 4. 당을 투여한지 30분후 혈당의 하강% 및 곡선 아래 면적(AUC)을 계산하였다.
- [0782] **결과**
- [0783] **1. 실시예 1의 화합물: 실험 1, 2**
- [0784] 수컷 KKAy 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 1의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 1.5g/kg의 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. 10mg/kg 및 30mg/kg의 실시예 1의 화합물을 투여한 그룹 둘 모두의 혈당 수준은 글루코스를 투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 낮았다. 대조군과 비교시, 혈당의 비율은 각각 16.22% 및 17.15% 감소되었다.
- [0785] 암컷 KKAy 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 1의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 2.5g/kg 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. 3mg/kg 및 10mg/kg의 실시예 1의 화합물의 투여량에서 혈당 수준은 글루코스를 투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 상당히 낮았다. 혈당의 비율은 각각 40.63% 및 24.68% 감소되었다.
- [0786] **2. 실시예 2의 화합물: 실험 3, 4**
- [0787] 수컷 KKAy 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 2의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 1.5g/kg 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. 10mg/kg 및 30mg/kg의 실시예 2의 화합물을 투여한 경우 둘 모두 글루코스를 투여한 지 30분 후의 혈당 수준은 대조군에 비해 낮았다. 대조군과 비교시, 혈당의 비율은 각각 13.79% 및 12.23% 감소되었다.
- [0788] 암컷 KKAy 마우스를 6시간동안 굶긴 후, 이중 증류된 물, 서로 다른 투여량의 실시예 2의 시험 화합물을 위관 영양 공급하여 처리하였다. 투여한 지 30분 후에, 경구 글루코스 내성 시험을 수행하였다. 결과는, 2.5g/kg 글루코스를 위관 영양 공급 방법으로 투여한 후 대조군에서의 혈당 수준이 상당히 증가하여 30분에 피크를 이루었음을 나타내었다. 10mg/kg의 실시예 2의 화합물의 투여량에서 혈당 수준은 글루코스를 투여한 지 30분 후에 대조군에 비해 낮았다($P=0.075$, 아노바(anova)). 혈당의 비율은 21.55% 감소되었다. 그러나, 마우스들마다 개별적인 차이가 크기 때문에, 결과는 유의한 차이를 갖지 않았다.
- [0789] **결론:**
- [0790] 실시예 1 및 실시예 2의 시험 화합물은 둘 모두 II형 당뇨병 KKAy 마우스에서 경구 글루코스 내성 시험에 대해 일부 혈당강하 효과를 갖는다.