



## (54) 당뇨병의 치료 또는 예방을 위한 디펩티딜 펩티다제 억제제로서 베타-아미노 테트라하이드로이미다조 (1, 2- a) 피라진 및 테트라하이드로트리아졸로 (4, 3- a) 피라진

### 요약

본 발명은 디펩티딜 펩티다제-IV 효소의 억제제("DP-IV 억제제")이고 당뇨병 및 특히 2형 당뇨병과 같은, 디펩티딜 펩티다제-IV 효소가 관계된 질환의 예방 또는 치료에 유용한 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 물질을 포함하는 약제학적 조성물 및 디펩티딜 펩티다제-IV 효소가 관계된 상기 질환의 치료 또는 예방에서 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

### 색인어

디펩티딜 펩티다제 억제제, 베타-아미노 테트라하이드로이미다조 (1, 2- A) 피라진, 테트라하이드로트리아졸로 (4, 3- A) 피라진, 부분입체이성체, 인슐린 비의존성(2형) 당뇨병, HMG-CoA 환원효소 억제제

### 명세서

#### 배경기술

당뇨병은 다중 원인 인자로부터 유래되고 공복 상태 또는 경구 당부하 검사(oral glucose tolerance test)동안 당의 투여 후 혈당의 증가된 수준 또는 고혈당증(hyperglycemia)으로 특징지어지는 질환 과정과 관계가 있다. 지속되거나 제어되지 않는 고혈당증은 증가되고 시기 상조의 질병률 및 사망률과 연관되어 있다. 자주 비정상적인 당 항상성은 지질, 지질단백질 및 아포지질단백질 대사의 변형 및 다른 대사 및 혈액학적 질환과 직접적 및 간접적으로 연관되어 있다. 따라서 2형 당뇨병을 앓는 환자에게 관상동맥질환(coronary heart disease), 뇌졸중, 말초혈관질환(peripheral vascular disease), 고혈압, 신증(nephropathy), 신경병증(neuropathy), 및 망막증(retinopathy)을 포함하는, 거대혈관 및 미세혈관 합병증의 특히 증가된 위험이 있다. 그러므로, 당항상성, 지질 대사 및 고혈압의 치료학적 제어는 당뇨병의 임상 조치 및 치료에서 결정적으로 중요하다.

당뇨병은 일반적으로 두 가지 형태로 알려져 있다. 1형 당뇨병, 또는 인슐린 의존형 진성 당뇨병(insulin-dependent diabetes mellitus : IDDM)에서, 환자들은 당 이용을 조절하는 호르몬인 인슐린을 거의 또는 전혀 생산하지 못한다. 2형 당뇨병, 또는 인슐린 비의존형 진성 당뇨병(noninsulin dependent diabetes mellitus : NIDDM)에서, 환자는 자주 비당뇨 개체와 비교하여 동일하거나 심지어 증가된 혈장 인슐린 수준을 가진다; 그러나, 상기 환자들은 근육, 간 및 지방조직인, 주요 인슐린-민감성 조직에 당 및 지질 대사에 있어 인슐린 촉진 효과에 대한 내성이 발달되어 있고, 혈장 인슐린 수준은, 증가된 반면, 현저한 인슐린 내성을 극복하기에 불충분하다.

인슐린 내성은 주로 인슐린 수용체의 감소된 수에 기인한 것이 아니라 아직 이해되지 않은 인슐린 수용체 결합 후 결합에 기인한 것이다. 인슐린 반응에 대한 이러한 내성은 근육에서 당 흡수, 산화 및 저장의 불충분한 인슐린 활성 및 지방 조직에서 지방분해 및 간에서 당 생산 및 분비의 부적절한 인슐린 저해를 초래한다.

오랫동안 실질적으로 변하지 않은, 2형 당뇨병의 이용가능한 치료에 한계가 인지되어 왔다. 운동 및 식이 섭취의 칼로리 감소는 당뇨 상태를 극적으로 개선시킬 것이나, 상기 치료에 대한 순응은 매우 확립된 정착 생활방식 및 과도한 음식 소비, 특히 포화 지방의 상당량을 함유한 음식 때문에 매우 어렵다. 더 많은 인슐린을 분비하기 위한 췌장의  $\beta$ 세포를 자극하는, 설포닐우레아(예를 들어, 톨부타미드 및 글리피지드) 또는 메글리티니드의 투여에 의해, 및/또는 설포닐우레아 또는 메글리티니드가 효과가 없는 경우 인슐린 주사에 의해 인슐린의 혈장 수준을 증가시키는 것은 바로 인슐린 내성의 조직을 자극하기에 충분한 고농도의 인슐린을 초래할 수 있다. 그러나, 위험하게도 저혈당 수준이 인슐린 또는 인슐린 분비촉진제(설포닐우레아 또는 메글리티니드)의 투여로부터 초래될 수 있고, 훨씬 더 높은 혈장 인슐린 수준에 기인한 인슐린 내성의 증가된 수준이 발생할 수 있다. 비구아니드는 고혈당증의 일부 교정을 초래하는 인슐린 민감성을 증가시킨다. 그러나, 2개의 비구아니드인, 펜포르민 및 메트포르민은 젖산산독증(lactic acidosis) 및 구토/설사를 유도할 수 있다. 메트포르민은 펜포르민보다 더 적은 부작용을 지니며 자주 2형 당뇨병의 치료에 처방된다.

글리타존(즉, 5-벤질티아졸리딘-2,4-디온)은 2형 당뇨병의 많은 증상을 개선하는 가능성을 지닌 보다 최근에 기술된 화합물의 부류이다. 상기 제제는 고혈당증의 발생없이 증가된 혈당 수준의 부분적 또는 완전한 교정을 초래하면서 2형 당뇨병의 여러 동물 모델에서 근육, 간 및 지방 조직 중의 인슐린 민감도를 실질적으로 증가시킨다. 시판되는 글리타존은 피옥시졸 증식 인자 활성화 수용체(PPAR), 주로 PPAR-감마 아형의 효능제이다. PPAR-감마 효능제는 일반적으로 글리타존으로 관찰되는 향상된 인슐린 감작에 책임있는 것으로 여겨진다. II형 당뇨병의 치료용으로 시험되는 더 신규한 PPAR 효능제는 알파, 감마 또는 델타 아형, 또는 이들 배합물의 효능제이고, 많은 경우에 글리타존과 화학적으로 상이하다(즉, 이들은 티아졸리딘디온이 아니다). 심각한 부작용(예를 들면, 간 독성)은 트로글리타존과 같은 몇몇 글리타존으로 발생한다.

상기 질환의 부가적인 치료 방법은 여전히 연구중이다. 최근에 도입되거나 여전히 개발중인 신규한 생화학적 접근방법은 알파-글루코시다제 억제제(예를 들면, 아카보스) 및 단백질 티로신 포스파타제-1B(PTP-1B) 억제제를 사용한 치료를 포함한다.

디펩티딜 펩티다제-IV("DP-IV" 또는 "DPP-IV")효소의 억제제인 화합물은 또한 당뇨병, 특히 2형 당뇨병 치료에 유용할 수 있는 약제로서 연구중이다. 예를 들어 WO 제97/40832호, WO 제98/19998호, 미국 특허 제5,939,560호, 문헌[참고 : *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(10), 1163 - 1166 (1996); 및 *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6(22), 2745 - 2748 (1996)]에서 알 수 있다. 2형 당뇨병의 치료에서 DP-IV 억제제의 유용성은 생체내에서 DP-IV가 글루카곤 유사 펩티드-1(GLP-1) 및 위억제 펩티드(gastric inhibitory peptide: GIP)를 즉시 불활성화시킨다는 사실에 기초한다. GLP-1 및 GIP는 인크레틴이고 음식물이 소비되는 경우 생산된다. 인크레틴은 인슐린 생산을 촉진한다. DP-IV의 억제는 인크레틴의 감소된 불활성화를 유도하고, 이는 차례로 췌장에 의한 인슐린 생산을 촉진하는 인크레틴의 증가된 효과를 초래한다. 그러므로 DP-IV 억제제는 혈청 인슐린의 증가된 수준을 초래한다. 유리하게, 인크레틴은 음식이 소비된 경우에만 신체에 의해서 생산되기 때문에, DP-IV 억제는 과도하게 낮은 혈당(저혈당증)을 초래할 수 있는, 식사 사이와 같은 부적절한 시간에 인슐린의 수준을 증가시키는 것을 기대할 수 없다. 그러므로 DP-IV 억제는 인슐린 분비촉진제의 사용과 관련된 위험한 부작용인, 저혈당증의 위험을 증가시키지 않고 인슐린을 증가시키는 것을 기대할 수 있다.

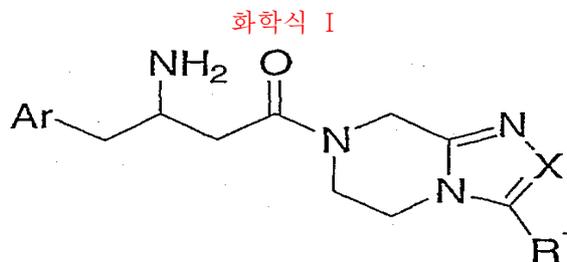
DP-IV 억제제는 또한 본원에서 논의되는 바와 같이, 다른 치료학적 유용성이 있다. DP-IV 억제제는 특히 당뇨병 이외의 유용성에 대해, 현재까지 광범위하게 연구되어 있지 않다. 향상된 DP-IV 억제제가 당뇨병 및 잠재적으로 다른 질환과 상태의 치료를 위해 발견되도록 신규한 화합물이 요구된다.

**발명의 요약**

본 발명은 디펩티딜 펩티다제-IV 효소 억제제("DP-IV 억제제")인 화합물로서 당뇨병 및 특히 2형 당뇨병과 같은, 디펩티딜 펩티다제-IV 효소와 연관된 질환의 치료 또는 예방에 유용한 화합물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 화합물을 포함하는 약제학적 조성물 및 디펩티딜 펩티다제-IV 효소가 연관된 상기 질환의 치료 또는 예방에서 상기 화합물 및 조성물의 용도에 관한 것이다.

**발명의 상세한 설명**

본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 개개의 부분입체이성체에 관한 것이다:



상기식에서,

Ar은 비치환되거나 1 내지 5개의 R<sup>3</sup>[여기서, R<sup>3</sup>는 (1) 할로젠, (2) 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬, (3) 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된 OC<sub>1-6</sub>알킬, 및 (4) CN으로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다]으로 치환된 페닐이고;

X는

(1) N, 및

(2) CR<sup>2</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는

(1) 수소,

(2) CN,

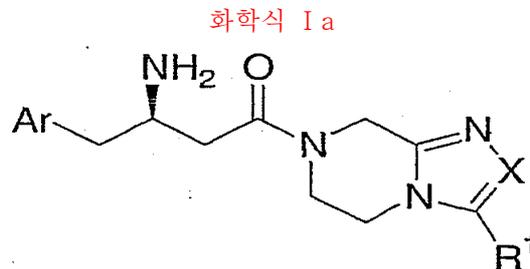
(3) 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 1 내지 5개의 할로젠 또는 페닐[여기서, 페닐은 비치환되거나 할로젠, CN, OH, R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>H 및 직쇄 또는 측쇄인 CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된다]로 치환되는 C<sub>1-10</sub>알킬,

(4) 비치환되거나 할로젠, CN, OH, R<sup>4</sup>, OR<sup>4</sup>, NHSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, CO<sub>2</sub>H, 및 직쇄 또는 측쇄인 CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환되는 페닐, 및

(5) N, S 및 O로부터 독립적으로 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 포함하며 포화되거나 불포화되고, 비치환되거나 옥소, OH, 할로젠, C<sub>1-6</sub>알킬, 및 OC<sub>1-6</sub>알킬[여기서, C<sub>1-6</sub>알킬 및 OC<sub>1-6</sub>알킬은 직쇄 또는 측쇄이고 임의로 1 내지 5개의 할로젠으로 치환된다]로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환될 수 있는, 5- 또는 6-원 헤테로사이클로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

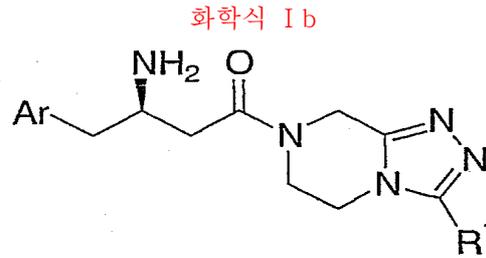
R<sup>4</sup>는 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 할로젠, CO<sub>2</sub>H, 및 직쇄 또는 측쇄인 CO<sub>2</sub>C<sub>1-6</sub>알킬로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 그룹으로 치환되는 C<sub>1-6</sub>알킬이다.

본 발명의 양태는 화학식 I a의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 개개의 부분입체이성체를 포함한다:



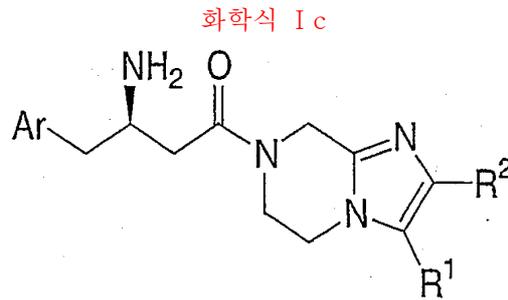
상기식에서 X, Ar 및 R<sup>1</sup>은 본원에서 정의된다.

본 발명의 다른 양태는 화학식 I b의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 개개의 부분입체이성체를 포함한다:



상기식에서 Ar 및 R<sup>1</sup>은 본원에서 정의된다.

본 발명의 또다른 양태는 화학식 I c의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 이의 개개의 부분입체이성체를 포함한다:



상기식에서 Ar, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 본원에서 정의된다.

본 발명에서, Ar이 비치환되거나

- (1) 플루오로,
- (2) 브로모, 및
- (3) CF<sub>3</sub>로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 5개의 치환체로 치환된 페닐인 것이 바람직하다.

본 발명에서, Ar이

- (1) 페닐,
- (2) 2-플루오로페닐,
- (3) 3,4-디플루오로페닐,
- (4) 2,5-디플루오로페닐,
- (5) 2,4,5-트리플루오로페닐,
- (6) 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐, 및
- (7) 4-브로모-2,5-디플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명에서, R<sup>1</sup>이

(1) 수소, 및

(2) 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 페닐 또는 1 내지 5개의 플루오로로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 바람직하다.

본 발명에서, R<sup>1</sup>이

(1) 수소,

(2) 메틸,

(3) 에틸,

(4) CF<sub>3</sub>,

(5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

(6) CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>,

(7) 페닐, 및

(8) 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명에서, R<sup>1</sup>이

(1) 수소,

(2) 메틸,

(3) 에틸,

(4) CF<sub>3</sub>, 및

(5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 더욱 바람직하다.

본 발명에서 R<sup>1</sup>이 수소 또는 CF<sub>3</sub>인 것이 훨씬 더 바람직하다.

본 발명에서, R<sup>2</sup>가

(1) 수소,

(2) 직쇄 또는 측쇄이고 비치환되거나 1 내지 5개의 플루오로로 치환된 C<sub>1-6</sub>알킬,

(3) 비치환되거나 플루오로, OCH<sub>3</sub>, 및 OCF<sub>3</sub>로부터 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐로부터 선택되는 것이 바람직하다.

본 발명에서, R<sup>2</sup>가

(1) 수소,

- (2) 메틸,
- (3) 에틸,
- (4)  $CF_3$ ,
- (5)  $CH_2CF_3$ ,
- (6)  $CF_2CF_3$ ,
- (7) 페닐,
- (8) (4-메톡시)페닐,
- (9) (4-트리플루오로메톡시)페닐,
- (10) 4-플루오로페닐, 및
- (11) 3,4-디플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것이 더 바람직하다.

본 발명에서  $R^2$ 가  $CF_3$  또는  $CF_2CF_3$ 인 것이 훨씬 더 바람직하다.

본 발명에서  $R^3$ 가 F, Br 또는  $CF_3$ 인 것이 바람직하다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 비대칭 중심을 함유할 수 있어서 라세미체 및 라세미체 혼합물, 단일 거울상이성체, 부분 입체이성체 혼합물 및 개개의 부분입체이성체로서 발생할 수 있다. 본 발명의 화합물은 베타 탄소 원자에 하나의 비대칭 중심을 가진다. 추가적인 비대칭 중심은 분자상에 다양한 치환체의 특성에 좌우되어 존재할 수 있다. 각각의 상기 비대칭 중심은 독립적으로 2개의 광학 이성체를 생성할 것이고 혼합체에서 가능한 모든 광학 이성체 및 부분입체이성체와 순수 화합물 또는 부분적으로 정제된 화합물이 본 발명의 범위내에 포함되는 것을 의도한다. 본 발명은 이러한 화합물의 모든 가능한 이성체형을 포함하도록 의도된다.

본원에서 기술된 화합물의 일부는 올레핀 이중 결합을 함유하고, 달리 명시되지 않는다면, E 및 Z 기하이성체 모두를 포함하는 것으로 의도된다.

본원에서 기술된 화합물의 일부는 호변이성체(tautomer)로서 존재할 수 있는데, 이는 하나 이상의 이중 결합 이동에 의해서 수반되는 상이한 수소 결합점을 갖는다. 예를 들어, 케톤 및 이의 에놀형은 케토-에놀 호변이성체이다. 개개의 호변이성체뿐 아니라 이의 혼합물도 본 발명의 화합물에 포함된다.

화학식 I 은 바람직한 입체화학 없이 화합물 부류의 구조를 나타낸다. 화학식 Ia는 상기 화합물이 제조되는 베타 아미노산의 아민 그룹에 부착된 탄소 원자에서 바람직한 입체 화학을 나타낸다.

상기 부분입체이성체의 독립적 합성 또는 이의 크로마토그래피적 분리는 본원에서 밝혀진 방법학의 적절한 변형에 의해서 본 기술분야에서 공지된 것처럼 이루어질 수 있다. 이의 절대 입체화학은 결정성 생성물 또는 필요한 경우, 공지된 절대 배열의 비대칭 중심을 함유한 시약으로 유도된 결정성 중간 생성물의 x-레이 결정학에 의해서 측정될 수 있다.

바람직하다면, 화합물의 라세미체 혼합물은 분리되어서 개개의 거울상이성체로 분리될 수 있다. 분리는 부분입체이성체 혼합물을 형성하기 위해서 화합물의 라세미체 혼합물에 순수 거울상 이성체 화합물을 결합시킨 후, 분별 결정학 또는 크로마토그래피와 같은 표준적인 방법에 의해서 개개의 부분입체이성체를 분리하는 것과 같은 당해 분야에 널리 공지된 방법에 의해서 수행될 수 있다. 결합 반응으로 자주 거울상이성체상으로 순수한 산 또는 염기를 사용하여 염이 형성된다. 이

후에 부분입체이성체의 유도체는 부가된 키랄 잔기의 절단에 의해서 순수 거울상이성체로 전환될 수 있다. 화합물의 라세미체 혼합물은 또한 당업계에 널리 공지된 방법인, 키랄 고정상을 이용한 크로마토그래피 방법에 의해서 직접 분리될 수 있다.

또한, 화합물의 임의의 거울상이성체는 당업계에 널리 공지된 방법에 의해 광학적으로 순수한 개시 물질 또는 공지된 배열의 시약을 사용하여 입체선택적 합성에 의해서 수득될 수 있다.

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기 또는 유기 염기 및 무기 또는 유기 산을 포함하는 약제학적으로 허용되는 비-독성 염기 또는 산으로부터 제조되는 염을 지칭한다. 무기 염기로부터 유래되는 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제이철, 제일철, 리튬, 마그네슘, 망간 염, 망간, 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다. 특히 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 및 나트륨 염이 바람직하다. 고형의 염은 하나 이상의 결정 구조로 존재할 수 있고, 또한 수화물 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 비-독성 유기 염기로부터 유래된 염은 일급, 이급 및 삼급 아민, 천연적으로 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 아민 환, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들어 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌-디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 하이dra바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민 및 트로메타민 등을 포함한다.

본 발명의 화합물이 염기성인 경우, 염은 무기 및 유기 산을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 비-독성 산으로부터 제조될 수 있다. 상기 산은 아세트산, 벤젠설폰산, 벤조산, 캄포르설폰산, 시트르산, 에탄설폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 하이드로브롬산, 염산, 이세티온산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄설폰산, 뮤크산, 질산, 파모산, 판토텐산, 인산, 석신산, 황산, 타르타르산 및 p-톨루엔설폰산 등을 포함한다. 시트르산, 하이드로브롬산, 염산, 말레산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 타르타르산이 특히 바람직하다.

본원에서 사용된 바와 같이, 화학식 I의 화합물을 지칭할 경우 또한 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것으로 의도된다고 이해될 수 있다.

당업자에게 인지되는 바, 본원에서 사용된 바와 같이 할로 또는 할로젠은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함하는 것으로 의도된다. 유사하게, C<sub>1-8</sub>알킬에서와 같이, C<sub>1-8</sub>은 C<sub>1-8</sub>알킬이 구체적으로 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 및 옥틸을 포함하는 것처럼, 직쇄 또는 측쇄 배열에서 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8개의 탄소를 갖는 그룹을 확인하는 것으로 정의된다. 마찬가지로, C<sub>0</sub>알킬에서와 같이, C<sub>0</sub>은 직접적인 공유 결합의 존재를 확인하는 것으로 정의된다. 치환체로 독립적으로 치환되는 것으로 지정되는 그룹은 다수의 상기 치환체로 독립적으로 치환될 수 있다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "헤테로사이클"은 하기 열거하는 것들에서 5- 또는 6-원 환 계열을 포함하는 것으로 예상된다: 벤지미다졸릴, 벤조디옥사닐, 벤조퓨라닐, 벤조피라졸릴, 벤조티아디아졸릴, 벤조트리아졸릴, 벤조티오펜릴, 벤족사디아졸릴, 벤족사졸릴, 카르바졸릴, 카르보리닐, 크로마닐, 신노리닐, 퓨라닐, 이미다졸릴, 인돌리닐, 인돌릴, 인돌아지닐, 인다졸릴, 이소벤조퓨라닐, 이소인돌릴, 이소퀴놀릴, 이소티아졸릴, 이속사졸릴, 나프티리디닐, 옥사디아졸릴, 옥사졸릴, 피라지닐, 피라졸릴, 피리도피리디닐, 피리다지닐, 피리딜, 피리미딜, 피롤릴, 퀴나졸리닐, 퀴놀리닐, 퀴녹사리닐, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 티아졸리디닐, 티아졸릴, 티에닐, 트리아졸릴, 아제티디닐, 1,4-디옥사닐, 헥사하이드로아제피닐, 피페라지닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르포리닐, 티오모르포리닐, 디하이드로벤지미다졸릴, 디하이드로벤조퓨라닐, 디하이드로벤조티오펜릴, 디하이드로벤족사졸릴, 디하이드로퓨라닐, 디하이드로이미다졸릴, 디하이드로인돌릴, 디하이드로이소옥사졸릴, 디하이드로이소티아졸릴, 디하이드로옥사디아졸릴, 디하이드로옥사졸릴, 디하이드로피라지닐, 디하이드로피라졸릴, 디하이드로피리디닐, 디하이드로피리미디닐, 디하이드로피롤릴, 디하이드로퀴놀리닐, 디하이드로테트라졸릴, 디하이드로티아디아졸릴, 디하이드로티아졸릴, 디하이드로티에닐, 디하이드로트리아졸릴, 디하이드로아제티디닐, 메틸렌디옥시벤조일, 테트라하이드로퓨라닐, 테트라하이드로이미다졸릴, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 및 테트라하이드로티에닐.

본 발명을 예시화하는 것은 실시예 및 본원에서 밝혀진 화합물의 용도이다.

본 발명내에서 특정한 화합물은 다음 실시예에서 밝혀진 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 개개의 부분입체이성체로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물을 포함한다.

주요 화합물은 유효량의 화합물의 투여를 포함하여, 억제제를 필요로 하는 포유동물과 같은 환자에서 디펩티딜 펩티다제-IV 효소를 억제하는 방법에서 유용하다. 본 발명은 디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성의 억제제로서 본원에서 밝혀진 화합물의 용도에 관한 것이다.

사람과 같은 영장류에 부가하여, 다양한 다른 포유동물은 본 발명의 방법에 따라서 치료될 수 있다. 예를 들면, 소, 양, 염소, 말, 개, 고양이, 기니아 피그, 쥐 또는 다른 소과, 양과, 말과, 개과, 고양이과, 설치류 또는 쥐과 종을 포함하나 이에 한정되지 않는 포유동물이 치료될 수 있다. 그러나, 상기 방법은 또한 조류 중 (예를 들어, 닭)과 같은 다른 종에서도 실행될 수 있다.

본 발명은 추가로 본 발명의 화합물에 약제학적 담체 또는 희석제를 배합시키는 것을 포함하는, 사람 및 동물에서 디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성을 억제하는 약제를 제조하기 위한 방법에 관한 것이다.

본 방법에서 치료되는 개체는 일반적으로 포유동물, 바람직하게 사람, 디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성의 억제가 요구되는 남성 또는 여성이다. 용어 "치료학적 유효량"은 연구자, 의사, 의사 또는 임상 연구자에 의해서 조사되는 조직, 기관, 동물 또는 사람의 생물학적 또는 의학적 반응을 이끌어내는 주요 화합물의 양을 의미한다.

본원에서 사용된 바와 같이 용어 "조성물"은 특정화된 양으로 특정화된 성분을 포함하는 생성물뿐 아니라, 직접 또는 간접으로, 특정화된 양으로 특정화된 성분의 배합물로부터 유래하는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 의도된다. 약제학적 조성물과 관련된 상기 용어는 활성 성분(들) 및 담체를 구성하는 비활성 성분(들)뿐 아니라, 직접 또는 간접으로, 임의의 둘 이상 성분의 배합물, 착화합물 또는 집합체, 또는 하나 이상 성분의 분리, 또는 하나 이상 성분의 상호작용 또는 다른 반응 형태로부터 유래되는 임의의 생성물을 포함하는 것으로 예상된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조되는 임의의 조성물을 포함한다. "약제학적으로 허용되는"에 의해 담체, 희석제 또는 부형제는 상기 제형의 다른 성분과 조화를 이루어야만 하고 이의 수용체에 유해해서는 안된다는 것을 의미한다.

용어 화합물 "의 투여" 및/또는 "을 투여하는"은 본 발명의 화합물 또는 본 발명의 화합물의 프로드럭을 치료를 필요로 하는 개체에 제공하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성의 억제제로서 본 발명에 따른 화합물의 유용성은 당업계에 공지된 방법학에 의해서 나타낼 수 있다. 억제 상수는 다음과 같이 측정한다. 연속적 형광측정 검정(fluorometric assay)은 기질 Gly-Pro-AMC로 사용되는데, 이는 DP-IV에 의해서 절단되어 형광성 AMC 이탈 그룹이 방출된다. 상기 반응을 기술하는 반응속도 변수는  $K_m = 50 \mu\text{M}$ ;  $k_{cat} = 75 \text{ s}^{-1}$ ;  $k_{cat}/K_m = 1.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ 이다. 전형적인 반응물은 100  $\mu\text{l}$ 의 전체 반응 용적 중에 약 50 pM 효소, 50  $\mu\text{M}$  Gly-Pro-AMC, 및 완충액(100 mM HEPES, pH 7.5, 0.1 mg/ml BSA)을 함유한다. AMC의 유리는 360 nm의 여기 파장 및 460 nm의 방출 파장을 사용하여 96-웰 배양접시 형광광도계로 연속적으로 모니터링된다. 상기 조건하에서, 대략 0.8  $\mu\text{M}$  AMC는 섭씨 25도에서 30분 후 생성된다. 이 연구에서 사용되는 효소는 바칼로바이러스 발현 시스템(Bac-To-Bac, Gibco BRL)에서 생산되는 가용성 사람 단백질(막관통 도메인 및 세포질 확장부분은 제외됨)이었다. Gly-Pro-AMC 및 GLP-1의 가수분해에 대한 반응속도 상수는 천연 효소의 문헌 측정치를 따르는 것이 발견되었다. 화합물에 대한 해리 상수를 측정하기 위해서, DMSO중 억제제 용액은 효소 및 기질(최종 DMSO 농도가 1%이다)을 함유한 반응물에 첨가되었다. 모든 실험을 상기에서 기술된 표준 반응 조건을 사용하여서 실온에서 수행하였다. 해리 상수( $K_i$ )를 측정하기 위해서, 반응 속도는 경쟁적 억제에 대한 미카엘리스-멘톤 방정식(Michaelis-Menton equation)에 대한 비선형 회귀(nonlinear regression)에 의해 조정되었다. 해리 상수를 재생하는데 있어 오류는 전형적으로 두 배 미만이다.

특히, 다음 실시예의 화합물은 전술한 검정에서, 일반적으로 약 1  $\mu\text{M}$  미만의  $IC_{50}$ 으로서 디펩티딜 펩티다제-IV 효소를 억제하는 활성을 가졌다. 상기 결과는 디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성의 억제제로서의 용도에서 당해 화합물의 내재된 활성을 나타낸다.

디펩티딜 펩티다제-IV 효소(DP-IV)는 넓은 범위의 생물학적 기능을 내포하고 있는 세포 표면 단백질이다. 이는 넓은 조직 분포(장, 신장, 간, 췌장, 태반, 흉선, 비장, 상피 세포, 혈관 내막, 림프구 세포 및 골수성 세포, 혈청), 및 특정 조직과 세포형 발현 수준을 가진다. DP-IV은 T 세포 활성 표지 CD26과 동일하고, 실험관 내에서 다수의 면역조절성, 내분비성, 및 신경성 펩티드를 절단할 수 있다. 이는 사람 또는 다른 종에서 다양한 질환 진행에 상기 펩티다제의 잠재 역할을 제시하고 있다.

따라서, 본 발명의 화합물은 다음 질환, 장애 및 상태의 치료 또는 예방하는 방법에서 유용하다.

**II형 당뇨병 및 관련 장애** : 인크레틴 GLP-1 및 GIP는 생체내에서 DP-IV에 의해 신속하게 불활성화된다는 것이 널리 확립되어 있다. DP-IV<sup>(-/-)</sup>-결핍 쥐에 대한 연구 및 예비 임상 시험은 DP-IV 억제제가 GLP-1 및 GIP의 정상상태 농도를 증가시키고, 이는, 향상된 당부하를 초래하는 것으로 보인다. GLP-1 및 GIP의 유사함으로, 당 조절에 연관된 다른 글루카곤 계열 펩티드(예. PACAP, 글루카곤)도 또한 DP-IV에 의해서 불활성화되는 것 같다. DP-IV에 의한 상기 펩티드의 불활성화는 또한 당 항상성 역할을 할 수 있다.

따라서 본 발명의 DP-IV 억제제는 II형 당뇨병의 치료 및 대사증후군 X, 반응성 저혈당, 및 당뇨병 이상지혈증을 포함하는, II형 당뇨병에 자주 수반하는 수많은 상태의 예방 및 치료에 유용하다. 하기에 언급되는 비만은 본 발명의 화합물로써 치료에 반응할 수 있는 II형 당뇨병에서 자주 발견되는 또 다른 상태이다.

다음의 질환, 장애 및 상태는 2형 당뇨병과 관련되므로, 본 발명의 화합물로써 치료에 의해서, 치료, 제어되거나, 일부의 경우에 예방될 수 있다 : (1) 고혈당증, (2) 저당부하(low glucose tolerance), (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지혈증, (7) 고지혈증, (8) 고중성지방혈증, (9) 고콜레스테롤 혈증, (10) 저HDL 수준, (11) 고LDL 수준, (12) 동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착(vascular restenosis), (14) 과민성 대장증후군(irritable bowel syndrome), (15) 크론 질환(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염(ulcerative colitis)을 포함하는 염증성 장질환(inflammatory bowel diseases), (16) 다른 염증성 상태, (17) 췌장염(pancreatitis), (18) 복부 비만, (19) 퇴행성 신경 질환, (20) 망막증(retinopathy), (21) 신증(nephropathy), (22) 신경병증(neuropathy), (23) 증후군 X, (24) 난소의 과남성호르몬혈증(ovarian hyperandrogenism)(다낭성 난소 증후군(polycystic ovarian syndrome)), 및 인슐린 내성이 한 구성성분인 다른 장애.

**비만** : DP-IV 억제제는 비만 치료에 유용할 것이다. 이는 GLP-1 및 GLP-2의 음식물 섭취 및 위 배출에 대한 관찰된 억제 효과상에 기초한다. 사람에서 GLP-1의 외인성 투여는 음식물 섭취를 현저하게 감소시키고 위 배출을 느리게 한다[참고 : Am. J. Physiol. 277, R910 - R916 (1999)]. 쥐와 생쥐에서 GLP-1의 ICV 투여는 또한 음식물 섭취에 중요한 효과를 가진다[참고 : Nature Medicine 2, 1254 - 1258 (1996)]. 먹이섭취의 상기 억제는 GLP-1R<sup>(-/-)</sup> 쥐에서는 관찰되지 않고, 이는, 이러한 효과가 뇌의 GLP-1 수용체를 통해서 중재된다는 것을 나타내는 것이다. GLP-1과 유사하게, GLP-2는 또한 DP-IV에 의해 조절된다. GLP-2의 ICV 투여는 또한 GLP-1에서 관찰된 효과와 유사하게, 음식물 섭취를 억제한다[참고 : Nature Medicine 6, 802 - 807 (2000)].

**성장 호르몬 결핍** : DP-IV 억제는, 뇌하수체 전엽으로부터 성장 호르몬의 분비를 촉진하는 펩티드인 성장 호르몬 분비 인자(GRF)가 생체내에서 DP-IV 효소에 의해서 절단된다(WO 제00/56297)는 가설에 근거하여, 성장 호르몬 결핍의 치료에 유용할 것이다. 다음 데이터는, GRF가 내인성 기질이라는 증거를 제시한다 : (1) GRF는 실험관에서 효과적으로 절단되어서 불활성 생성물 GRF[3-44]를 생성한다[참고 : BBA 1122, 147-153 (1992)]; (2) GRF는 혈장에서 신속하게 GRF[3-44]로 분해된다; 이는 DP-IV 억제제 디프로틴 A에 의해서 예방된다; 및 (3) GRF[3-44]는 사람 GRF 형질전환 돼지의 혈장에서 발견된다[참고 : J.Clin. Invest. 83, 1533-1540 (1989)]. 그러므로 DP-IV 억제제는 성장 호르몬 분비촉진제로 간주되는 징후의 동일 영역에서 유용할 것이다.

**장 손상** : 장 손상 치료용 DP-IV 억제제를 사용하는 것에 대한 잠재성은, DP-IV에 대한 유사 내인성 기질인 글루카곤 유사 펩티드-2(GLP-2)가 장 상피상에 영양상 효과를 나타낼 수 있다는 것을 제시하는 연구 결과에 의해 제안된다[참고 : Regulatory Peptides 90, 27-32 (2000)]. GLP-2의 투여는 설치류에서 증가된 소장 중량을 초래하고 대장염(colitis) 및 장염(enteritis)의 설치류 모델에서 장 손상을 감소시킨다.

**면역 억제** : DP-IV 억제는 T 세포 활성화 및 케모킨(chemokine) 프로세싱에서 DP-IV 효소, 및 질환의 생체내 모델에서 DP-IV 억제제의 효능을 포함하는 연구에 기초한, 면역 반응의 조절에 유용할 것이다. DP-IV는 CD26, 즉, 활성화된 면역 세포에 대한 세포 표면 표지와 유사한 것으로 보여져 왔다. CD26의 발현은 면역 세포의 분화 및 활성화 상태에 의해 조절된다. CD26은 T 세포 활성화의 실험관 모델에서 보조자극 분자로서 기능한다는 것이 일반적으로 받아들여진다. 다수의 케모킨은 말단에서 두 번째 위치에 프롤린을 함유하여서, 아마도 비-특이적 아미노펩티다제에 의한 분해로부터 이들을 보호한다. 이들 중 상당수가 DP-IV에 의해 실험관내에서 프로세싱되는 것으로 보여졌다. 몇몇 경우(RANTES, LD78-베타, MDC, 에오타신, SDF-1알파)에, 절단은 주화성(chemotaxis) 및 신호전달 검정에서 변형된 활성을 초래한다. 수용체 선택은 또한 몇몇 경우(RANTES)에 변형된 것으로 보인다. 다수의 케모킨의 다중 N-말단 절단형은 DP-IV 가수분해의 예정된 생성물을 포함하는, 실험관내 세포 배양 시스템으로 확인되어 왔다.

DP-IV 억제제는 동물 모델의 이식 및 관절염에서 유효한 면역억제제로서 나타나고 있다. DP-IV의 비가역성 억제제인 프로디핀(Pro-Pro-디페닐-포스포네이트)은 7일 내지 14일된 쥐에서 2배의 심장 동종이식 생존률로 나타냈다[참고 : Transplantation 63, 1495 - 1500 (1997)]. DP-IV 억제제는 쥐의 콜라겐 및 알킬디아민-유도된 관절염에서 시험되었고 상기 모델에서 뒷발 부종의 통계적으로 현저한 완화를 나타내고 있다[참고 : Int. J. Immunopharmacology 19, 15-24 (1997), Immunopharmacology 40, 21-26 (1998)]. DP-IV는 류마티스 관절염, 다발성 경화증(multiple sclerosis), 그레이브스 병(Graves' disease), 및 하시모토 갑상선염(Hashimoto's thyroiditis)을 포함하는 다수의 자가면역 질환에서 상향조절된다[참고 : Immunology Today 20, 367 - 375 (1999)].

**HIV 감염** : DP-IV 억제제는 HIV 세포 침입을 억제하는 다수의 케모킨이 DP-IV에 대한 잠재적 기질이기에 때문에 HIV 감염 또는 AIDS의 치료 또는 예방에 유용할 것이다[참고 : Immunology Today 20, 367 - 375 (1999)]. SDF-1알파의 경우에, 절단은 항바이러스 활성을 감소시킨다[참고 : PNAS 95, 6331 - 6 (1998)]. 따라서, DP-IV의 억제를 통한 SDF-1알파의 안정화는 HIV 감염성을 감소시킬 것으로 기대된다.

**혈구생성(hematopoiesis)** : DP-IV 억제제는 DP-IV가 혈구생성에 관련될 수 있기 때문에 혈구생성의 치료 또는 예방에 유용할 것이다. DP-IV 억제제, Val-Boro-Pro는 사이클로포스파미드-유도된 호중구감소증의 생쥐 모델에서 혈구생성을 촉진하였다(WO 제99/56753호).

**신경 장애** : DP-IV 억제제는 다양한 신경 과정에 관계된 다수의 펩티드가 DP-IV에 의해서 실험관내에서 절단되기 때문에 다양한 신경 또는 정신 장애의 치료 또는 예방에 유용할 것이다. 따라서 DP-IV 억제제는 신경 장애의 치료에서 치료학적 이득을 가질 수 있다. 엔도모르핀-2, 베타-카소모르핀, 및 물질 P 모두는 DP-IV에 대한 실험관내 기질로 나타나고 있다. 모든 경우에, 실험관내 절단은  $k_{cat}/K_m \sim 10^6 M^{-1} s^{-1}$  이상으로 매우 효율적이다. 쥐에서 무통의 전기 쇼크 점프 시험 모델에서, DP-IV 억제제는 외인성 엔도모르핀-2의 존재에 무관한 현저한 효과를 나타냈다[참고 : Brain Research 815, 278 - 286 (1999)].

**종양 침입 및 전이** : DP-IV 억제제는 DP-IV를 포함하는 여러 개의 엑토펙티다제(ectopeptidase) 발현의 증가 및 감소는 정상 세포가 악성 표현형으로 형질전환되는 동안 관찰되기 때문에 종양 침입 및 전이의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다[참고 : J. Exp. Med. 190, 301 - 305 (1999)]. 상기 단백질의 상향 또는 하향 조절은 조직 및 세포형에 특이적으로 나타난다. 예를 들어, 증가된 CD26/DP-IV 발현은 T 세포 림프종, T 세포 급성 림프성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia), 세포 분화성 갑상선 암, 기질 세포 암(basal cell carcinomas), 및 유방암에서 관찰되고 있다. 따라서, DP-IV 억제제는 상기 암 치료에서 유용할 것이다.

**양성 전립선 비대증(Benign Prostatic Hypertrophy)** : DP-IV 억제제는 증가된 DP-IV 활성이 환자의 전립 조직에서 BPH로 나타나기 때문에 양성 전립선 비대증의 치료에 유용할 것이다[참고 : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333 - 338 (1992)].

**정자 운동성/남성 피임** : DP-IV 억제제는 정액에서, 정자 운동성에 중요한 전립선 유래 세포 소기관인 프로스타토솜이 DP-IV 활성의 매우 높은 수준을 가지고 있기 때문에 정자 운동성 변형 및 남성 피임에 유용할 것이다[참고 : Eur. J. Clin. Chem. Clin. Biochem 30, 333 - 338 (1992)].

**치은염(Gingivitis)** : DP-IV 억제제는 DP-IV 활성이 치은구액(gingival crevicular fluid) 및 치주 질환 중증과 관련된 일부 연구에서 발견되기 때문에 치은염의 치료에 유용할 것이다[참고 : Arch. Oral Biol. 37, 167 - 173 (1992)].

**골다공증** : DP-IV 억제제는 GIP 수용체가 골아세포(osteoblast)에 존재하기 때문에 골다공증의 치료 또는 예방에 유용할 것이다.

본 발명의 화합물은 하나 이상의 다음 상태 또는 질환을 치료 또는 예방에 유용성을 가진다: (1) 고혈당증, (2) 저당부하, (3) 인슐린 내성, (4) 비만, (5) 지질 장애, (6) 이상지혈증, (7) 고지혈증, (8) 고중성지방혈증, (9) 고콜레스테롤 혈증, (10) 저HDL 수준, (11) 고LDL 수준, (12) 동맥경화증 및 이의 후유증, (13) 혈관 재협착, (14) 과민성 대장증후군, (15) 크론 질환 및 궤양성 대장염을 포함하는 염증성 장질환, (16) 다른 염증성 상태, (17) 궤양염, (18) 복부 비만, (19) 퇴행성 신경 질환, (20) 망막증, (21) 신증, (22) 신경병증, (23) 증후군 X, (24) 난소의 과남성호르몬혈증(다낭성 난소 증후군), (25) II형 당뇨병, (26) 성장 호르몬 결핍증, (27) 호중구감소증, (28) 신경 장애, (29) 종양 전이, (30) 양성 전립선 비대증, (31) 치은염, (32) 고혈압, (33) 골다공증, 및 DP-IV의 억제에 의해 치료되거나 예방될 수 있는 다른 상태.

본 발명의 화합물은 추가로 전술한 질환, 장애 및 상태를 다른 인자와의 배합물로 치료 또는 예방하는 방법에서 유용하다.

본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 또는 다른 약제가 유용한 질환 또는 상태의 치료, 예방, 억제 또는 개선에 하나 이상의 다른 약제와의 배합물이 사용될 수 있는데, 상기 약제의 배합물은 어느 쪽의 단독의 약제보다 더 안전하거나 효과적이다. 상기 다른 약제(들)은 이의 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 화학식 I의 화합물과 함께 동시 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 다른 약제들과 동시에 사용될 경우, 상기 다른 약제 및 화학식 I의 화합물을 함유하는 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물이 바람직하다. 그러나, 배합물 치료는 또한 화학식 I의 화합물 및 하나 이상의 다른 약제가 상이하게 중복되는 스케줄 상으로 투여되는 치료를 포함할 수 있다. 하나 이상의 다른 활성 성분과의 배합물로 사용될 경우, 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분은 각각 단독으로 사용되는 경우보다 더 낮은 투여량으로 사용될 수 있다는 것이 또한 예상된다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물에 부가하여, 하나 이상의 다른 활성 성분을 함유하는 것을 포함한다.

화학식 I의 화합물과 배합하여, 및 개별적으로 또는 동일한 약제학적 조성물내에서 투여될 수 있는 다른 활성 성분의 예는 다음을 포함하나, 이에 한정되지 않는다:

(a) 다른 디펩티딜 펩티다제 IV (DP-IV) 억제제;

(b) (i) KRP-297과 같은 PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제 및 페노피브르산 유도체와 같은 PPAR  $\alpha$  효능제 (겔피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 베자피브레이트)를 포함하는, 글리타존과 같은 PPAR  $\gamma$  효능제 (예. 트로글리타존, 피오글리타존, 엔글리타존, MCC-555, 로지글리타존 등) 및 다른 PPAR 리간드, (ii) 메트포르민 및 펜포르민과 같은 비구아니드, 및 (iii) 단백질 티로신 포스파타제-1B (PTP-1B) 억제제를 포함하는 인슐린 감작제;

(c) 인슐린 또는 인슐린 모방약;

(d) 설포닐유레아 및 톨부타미드 및 글리피지드, 메글리티니드와 같은 다른 인슐린 분비촉진제 및 관련된 물질;

(e)  $\alpha$ -글루코시다제 억제제 (예. 아카르보스);

(f) WO 제98/04528호, WO 제99/01423호, WO 제00/39088호, 및 WO 제00/69810호에서 기술된 바와 같은 글루카곤 수용체 효능제;

(g) WO 제00/42026호 및 WO 제00/59887호에서 기술된 바와 같은 GLP-1, GLP-1 모방약, 및 GLP-1 수용체 효능제;

(h) WO 제00/58360호에서 기술된 바와 같은 GIP 및 GIP 모방약, 및 GIP 수용체 효능제;

(i) WO 제01/23420호에서 기술된 바와 같은 PACAP, PACAP 모방약, 및 PACAP 수용체 3 효능제;

(j) (i) HMG-CoA 환원효소 억제제 (로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 리바스타틴, 이타바스타틴, 로수바스타틴, 및 다른 스타틴), (ii) 결합수지 (콜레스티라민, 콜레스티폴, 및 가교-연결된 텍스트란의 디알킬아미노알킬 유도체), (iii) 니코티닐 알코올, 니코틴산 또는 이의 염, (iv) 페노피브르산 유도체와 같은 PPAR  $\alpha$  효능제 (겔피브로질, 클로피브레이트, 페노피브레이트 및 베자피브레이트), (v) KRP-297과 같은 PPAR  $\alpha/\gamma$  이중 효능제, (vi) 베타-시토스테롤 및 에제티미브와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제, (vii) 아실 CoA : 아바시미브와 같은 콜레스테롤 아실트랜스퍼라제 억제제, 및 (viii) 프로부콜과 같은 항-산화제와 같은 콜레스테롤 저하제;

(k) WO 제97/28149호에서 기술된 바와 같은 PPAR  $\delta$  효능제;

(l) 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 펜테르민, 시부트라민, 올리스타트, 뉴로펩티드 Y5 억제제, 및  $\beta 3$  아드레날린 수용체 효능제와 같은 항비만 화합물;

(m) 회장 담즙산 운송체 억제제; 및

(n) 아스피린, 비-스테로이드 소염성 약물, 글루코코르티코이드, 아줄피딘, 및 사이클로옥시제나제 2 선택적 억제제와 같은 소염제.

상기 배합물은 하나의 다른 활성 화합물뿐 아니라, 둘 이상의 다른 활성 화합물까지도 같이 본 발명의 화합물의 배합물에 포함한다. 비제한적인 예는 비구아니드, 설포닐우레아, HMG-CoA 환원제 억제제, PPAR 효능제, PTP-1B 억제제, 다른 DP-IV 억제제, 및 항-비만 화합물로부터 선택된 둘 이상의 활성 화합물과 화학식 I 의 화합물의 배합물을 포함한다.

게다가, 본 발명의 화합물은 본 발명의 화합물이 유용한 질환 또는 상태의 치료/예방/억제 또는 개선에 사용되는 다른 약제와의 배합으로 사용될 수 있다. 상기 다른 약제는 이의 통상적으로 사용되는 경로 및 양으로, 본 발명의 화합물과 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물이 하나 이상의 다른 약제와 동시에 사용되는 경우, 본 발명의 화합물에 부가하여 상기 다른 약제를 함유하는 약제학적 조성물이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 본 발명의 화합물에 부가하여, 하나 이상의 다른 활성 성분을 또한 함유하는 것을 포함한다.

두 번째 활성 성분에 대한 본 발명의 화합물의 화합물 중량비는 다양할 수 있고 각 성분의 유효량에 좌우될 수 있다. 일반적으로, 각 성분의 유효량이 사용될 것이다. 따라서, 예를 들면, 본 발명의 화합물은 다른 제제와 배합되는 경우, 다른 제제에 대한 본 발명의 화합물의 중량비는 일반적으로 약 1000 : 1 내지 약 1 : 1000, 바람직하게 약 200 : 1 내지 약 1 : 200의 범위가 될 것이다. 본 발명의 화합물 및 다른 활성 성분의 배합물은 또한 일반적으로 상기 기술된 범위내이지만, 각 경우에 각각의 활성 성분의 유효량이 사용되어야만 한다.

상기 배합물에서 본 발명의 화합물 및 다른 활성 제제는 독립적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 부가적으로, 하나의 성분의 투여는 다른 제제의 투여에 우선적, 동시적 또는 후속적이 될 수 있다.

본 발명의 화합물은 경구, 비경구 (예를 들면, 근육내, 복강내, 정맥내, ICV, 수조내(intracisternal) 주사 또는 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입 분무, 코, 질, 직장, 허밀, 또는 국부 투여 경로에 의해서 투여될 수 있고 통상적인 약제학적으로 허용되는 비-독성 담체, 보조제 및 투여의 각 경로에 적절한 비히클을 함유하는 적절한 투여량 단위 제형으로, 단독 또는 함께 제조될 수 있다. 생쥐, 쥐, 말, 소, 양, 개, 고양이, 원숭이 등과 같은 온혈 동물의 치료에 부가하여, 본 발명의 화합물은 사람에게 사용시 효과적이다.

본 발명의 화합물의 투여용 약제학적 조성물은 편리하게 투여량 단위형으로 제시될 수 있고 약학 분야에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해서 제조될 수 있을 것이다. 모든 방법은 활성 성분을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와의 결합으로 이끄는 단계를 포함한다. 일반적으로, 약제학적 조성물은 활성 성분이 액형 담체 또는 미분된 고형 담체 또는 두 가지 모두와 균일하고 고르게 혼합되도록 한 후, 필요하다면, 생성물을 목적하는 제형으로 형성함으로써 제조된다. 약제학적 조성물에서 목적 활성 화합물은 충분한 양으로 포함되어서 질환의 과정 또는 상태에 목적하는 효과를 생성한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "조성물"은 특정한 양으로 특정한 성분을 포함하는 생성물뿐 아니라, 특정한 양으로 특정한 성분의 배합물을 직접 또는 간접으로 초래하는 임의의 생성물까지 포함하도록 예정된다.

활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 정제, 트로키, 로젠쥐, 수성 또는 유성 현탁액, 분산용 분말 또는 과립, 에멀전, 경질 또는 연질 캡슐 또는 시럽 또는 엘릭서(elixir)와 같은 경구용에 적합한 형태가 될 수 있다. 경구용 조성물은 약제학적 조성물의 제조 분야에 공지된 임의의 방법에 따라서 제조될 수 있고 상기 조성물은 약제학적으로 정밀하고 입에 맞는 제제를 제공하기 위해서 감미료, 향료, 착색제, 및 보존제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 제제를 함유할 수 있다. 정제는 정제 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 비-독성 부형제와 함께 혼합물에서 활성 성분을 함유한다. 이러한 부형제는 예를 들어, 탄산 칼슘, 탄산 나트륨, 락토스, 인산 칼슘 또는 인산 나트륨과 같은 비활성 희석제; 과립제 및 봉해제, 예를 들어 옥수수 녹말 또는 알긴산; 결합제, 예를 들어 녹말, 젤라틴 또는 아카시아, 및 윤활제, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산 또는 탈크일 수 있다. 정제는 피복되지 않을 수 있거나 위장관에서 봉해 및 흡수를 지연시키고 그로써 장기간동안 지속된 작용을 제공하기 위해서 공지된 기술로 피복될 수 있다. 예를 들어, 글리세릴 모노스테아레이트 또는 글리세릴 디스테아레이트와 같은 시간 지연 물질이 사용될 수 있다. 이는 또한 조절 방출용 치료학적 삼투정제를 형성하기 위한 미국 특허 제 4,256,108호; 제4,166,452호; 및 제4,265,874호에 기술된 기술에 의해 피복될 수 있다.

경구용 제형은 또한 활성 성분이 불활성 고형 희석제, 예를 들면 탄산칼슘, 인산 칼슘 또는 카올린과 혼합된 경질 젤라틴 캡슐, 또는 활성 성분이 물 또는 유성 매질, 예를 들어 땅콩 오일, 액상 파라핀 또는 올리브 오일과 혼합된 연질 젤라틴 캡슐로 제시될 수 있다.

수성 현탁액은 혼합물에 수성 현탁액 제조에 적절한 부형제와 활성 성분을 함유한다. 상기 부형제는 현탁제, 예를 들어 나트륨 카르복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시-프로필메틸셀룰로스, 나트륨 알지네이트, 폴리비닐-피롤리돈, 겐트라گان트 및 겐 아카시아이다; 분산제 또는 습윤제는 천연 발생 포스파티드, 예를 들어 레시틴, 또는 지방산과 알킬렌 옥

사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 스테아레이트 또는 장쇄 지방족 알코올과 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 헵타데카에틸렌옥시세타놀 또는 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레이트와 같은 지방산 및 헥시톨에서 유래된 부분 에스테르를 가진 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 또는 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 부분 에스테르를 가진 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예를 들어 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트일 수 있다. 수성 현탁액은 또한 하나 이상의 보존제, 예를 들어 에틸 또는 n-프로필, p-하이드록시벤조에이트, 하나 이상의 착색제, 하나 이상의 향료, 및 수크로스 또는 사카린과 같은 하나 이상의 감미료를 함유할 수 있다.

유성 현탁액은 식물성 오일, 예를 들어 아라키스 오일, 올리브 오일, 깨 오일 또는 코코넛 오일, 또는 액상 파라핀과 같은 무기 오일에서 활성 성분을 현탁시킴으로써 제조될 수 있다. 유성 현탁액은 증점제, 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀 또는 세틸 알코올을 함유할 수 있다. 상기에 제시된 것과 같은 감미료, 및 향료는 입에 맞는 경구 제제를 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 이러한 조성물은 아스코르브산과 같은 항산화제의 첨가로 보존될 수 있다.

물의 첨가에 의해 수성 현탁액의 제조에 적합한 분산용 분말 및 과립은 분산제 또는 습윤제, 현탁제 및 하나 이상의 보존제와 함께 혼합물에 활성 성분을 제공한다. 적합한 분산제 또는 습윤제 및 현탁제는 상기에서 이미 언급된 바에 의해서 예시된다. 부가적 부형제, 예를 들어 감미료, 향료 및 착색제도 또한 존재할 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전 형이 될 수 있다. 유상은 식물성 오일, 예를 들면 올리브 오일 또는 아라키스 오일, 또는 무기 오일, 예를 들면 액상 파라핀 또는 이의 혼합물이 될 수 있다. 적합한 유화제는 천연 발생 검, 예를 들어 검 아카시아 또는 검 트라가칸트, 천연 발생 포스포티드, 예를 들어 콩, 레시틴, 및 지방산 및 헥시톨 무수물로부터 유래된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예를 들면 소르비탄 모노올레이트, 및 에틸렌 옥사이드와 상기 부분 에스테르의 축합 생성물, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트가 될 수 있다. 에멀전은 또한 감미료 및 향료를 함유할 수 있다.

시럽 및 엘릭서는 감미료, 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨 또는 수크로스로 제조될 수 있다. 상기 제형은 또한 점화제, 보존제 및 향료와 착색제를 함유할 수 있다.

약제학적 조성물은 멸균 주사용 수성 또는 유지성 현탁액 형으로 될 수 있다. 이러한 현탁액은 적합한 분산제 또는 습윤제 및 상기에서 언급된 현탁제를 사용하여 공지된 기술을 따라서 제조될 수 있다. 멸균 주사용 제제는 또한, 예를 들어 1,3-부탄디올중 용액과 같은 비독성 비경구적으로 허용되는 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용 용액 또는 현탁액이 될 수 있다. 사용될 수 있는 허용되는 비휘발 및 용매중에는 물, 링거스 용액(Ringer's solution) 및 등장성 염화 나트륨 용액이 있다. 부가적으로, 멸균되고 비휘발성 오일은 통상적으로 용매 또는 현탁 배지로서 사용된다. 상기 목적으로 임의의 혼합용 비휘발성 오일은 합성 모노 또는 디글리세리드를 포함하여 사용될 수 있다. 부가적으로, 올레산과 같은 지방산에서 주사용 제제의 용도가 발견된다.

본 발명의 화합물은 또한 약제의 직장 투여용 좌약형으로 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 통상의 온도에서 고형이나 직장 온도에서 액형인 적합한 비자극성 부형제와 약제를 혼합하여서 제조될 수 있고 따라서 약제를 방출하기 위해서 직장에서 용융될 것이다. 상기 물질은 코코아 버터 및 폴리에틸렌 글리콜이다.

본 발명의 화합물을 함유한, 국소용 크림, 연고, 젤리, 용액 또는 현탁액 등이 사용된다. (상기 적용을 위해서, 국소 적용은 구강 청결제 및 가글액을 포함한다.)

본 발명의 약제학적 조성물 및 방법은 추가로 본원에서 나타난 바와 같이 일반적으로 상기 언급된 병리적 상태의 치료에 적용되는 다른 치료학적 활성 화합물을 포함할 수 있다.

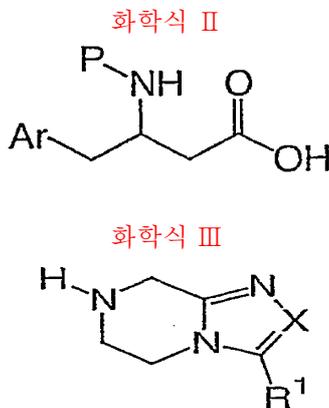
디펩티딜 펩티다제-IV 효소 활성의 억제를 요구하는 상태의 치료 또는 예방에서, 적당한 투여 수준은 일반적으로 단일 또는 다중 투여될 수 있으며, 하루에 환자 체중당 약 0.01 내지 500 mg일 것이다. 바람직하게, 투여량 수준은 하루에 약 0.1 내지 약 250 mg/kg; 더욱 바람직하게 하루에 약 0.5 내지 약 100 mg/kg이 될 것이다. 적합한 투여량 수준은 하루에 약 0.01 내지 250 mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 100 mg/kg 또는 하루에 약 0.1 내지 50 mg/kg이 될 것이다. 상기 범위내에서 투여량은 하루에 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5 또는 5 내지 50 mg/kg이 될 것이다. 경구 투여에서, 조성물은 바람직하게 치료될 환자에게 투여량의 징후 조절을 위한 활성 성분이 1.0 내지 1000 mg, 특히 활성 성분이 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 20.0, 25.0, 50.0, 75.0, 100.0, 150.0, 200.0, 250.0, 300.0, 400.0, 500.0, 600.0, 750.0, 800.0, 900.0, 및 1000.0 mg을 함유한 정제형으로 제공된다. 상기 화합물은 하루에 1 내지 4번, 바람직하게 하루에 한 번 또는 두 번의 섭생으로 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물이 필요한 당뇨병 및/또는 고혈당증 또는 고중성지방 혈증 또는 다른 질환을 치료하거나 예방하는 경우, 일반적으로 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물이 동물 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg의 하루 투여량으로, 바람직하게 일일 단일 용량 또는 하루에 두 번 내지 여섯 번으로 나누어지거나, 지속된 방출 형으로서 투여되는 경우에 수득된다. 가장 큰 포유동물에서, 하루 총 투여량은 약 1.0 mg 내지 약 1000 mg, 바람직하게 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 70 kg 성인의 경우, 하루 총 투여량은 일반적으로 약 7 mg 내지 약 350 mg일 것이다. 상기 투여 섭생은 최적의 치료학적 반응을 제공하도록 조정될 수 있다.

그러나, 임의의 특정 환자에 대한 특정 투여량 수준 및 투여 빈도는 다양할 것이고 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사작용의 안정성 및 작용 기간, 나이, 체중, 일반 건강상태, 성별, 식이상태, 투여의 방법 및 시간, 배설 속도, 약제 배합, 특정 상태의 중증도, 및 치료를 받는 개체를 포함하는 인자의 다양성에 좌우될 것이라는 것을 이해할 수 있다.

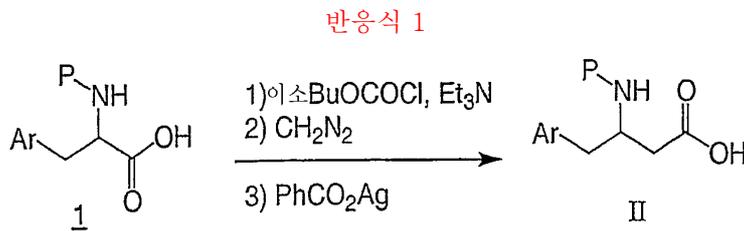
본 발명의 화합물을 제조하는 여러 가지 방법은 다음의 반응식 및 실시예에서 제시된다. 개시 물질은 당해 분야에 공지되거나 본원에서 제시된 바와 같은 방법에 따라서 제조된다.

본 발명의 화합물은 표준 펩티드 커플링 조건 이후에 탈보호화를 사용하여, 화학식 II의 화합물과 같은 베타 아미노산 중간체 및 화학식 III의 화합물과 같은 치환된 헤테로사이클릭 중간체로부터 제조될 수 있다. 이러한 중간체의 제조는 하기의 반응식에서 기술된다.



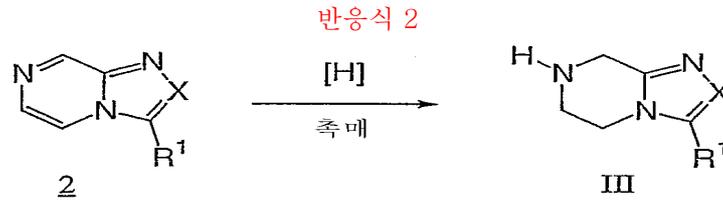
상기식에서,

Ar, X 및 R<sup>1</sup>은 상기에서 정의된 바와 같고 P는 3급-부톡시카르보닐, 벤질옥시카르보닐, 또는 9-플루오레닐메톡시카르보닐과 같은 적합한 질소 보호기이다.

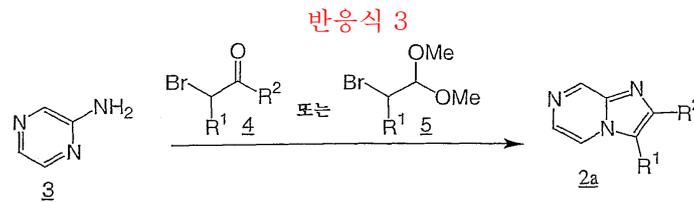


화학식 II의 화합물은 시판되고, 문헌에서 공지되거나, 당업자에게 친숙한 다양한 방법에 의해서 용이하게 제조될 수 있다. 하나의 통상적인 경로는 반응식 1에서 제시된다. 시판될 수 있거나, 예를 들어, 디-3급-부틸-디카르보네이트(P = Boc), 카르보벤질옥시 클로라이드(P = Cbz), 또는 N-(9-플루오레닐메톡시카르보닐옥시)석신이미드(P = Fmoc)를 사용하여 보호함으로써 상응하는 아미노산으로부터 즉시 제조될 수 있는 산 1은 이소부틸 클로로포름에이트 및 트리에틸아민 또는 디이소프로필에틸아민과 같은 염기로 처리한 후 디아조메탄으로 처리한다. 이어서, 수득한 디아조케톤은 메탄올 또는 수성 디옥산과 같은 용매 중의 은 벤조에이트로 처리하고 베타 아미노산 II를 제공하기 위해서 문헌[참조 : Sewald et al., *Synthesis*, 837 (1997)]의 방법을 따라서 초음파 처리를 할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 거울상이성체적으로 순수 베타 아미노산 II의 제조를 위해서, 거울상이성체적으로 순수한 알파 아미노산 1을 사용할 수 있다. 상기

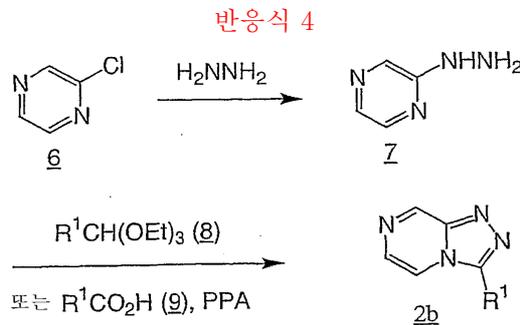
화합물에 대한 대안적 경로를 다음 문헌[참고 : E. Juaristi, *Enantioselective Synthesis of  $\beta$ -Amino Acids*, Ed., Wiley-VCH, New York: 1997, Juaristi et al., *Aldrichimica Acta*, 27, 3 (1994), Cole et al., *Tetrahedron*, 32, 9517 (1994)]에서 찾을 수 있다.



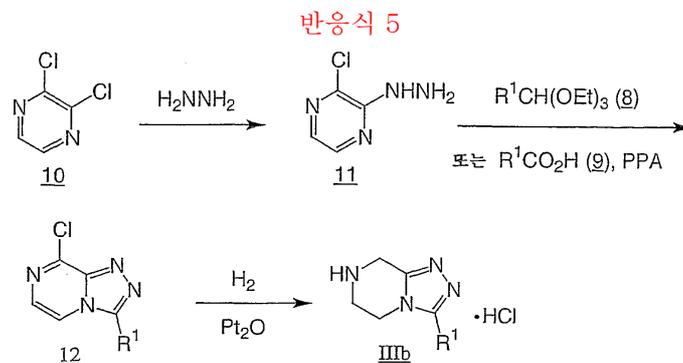
화합물 III은 시판되고, 문헌에서 공지되거나, 당업자에게 친숙한 다양한 방법에 의해서 용이하게 제조될 수 있다. 하나의 통상적인 경로는 반응식 2에서 제시된다. 불포화 유도체 2는 화학식 III을 제공하기 위해서 예를 들어, 수소 가스 및 촉매, 예를 들어 탄소상의 팔라듐 또는 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매중에 산화백금으로 처리함으로써 환원시킨다.



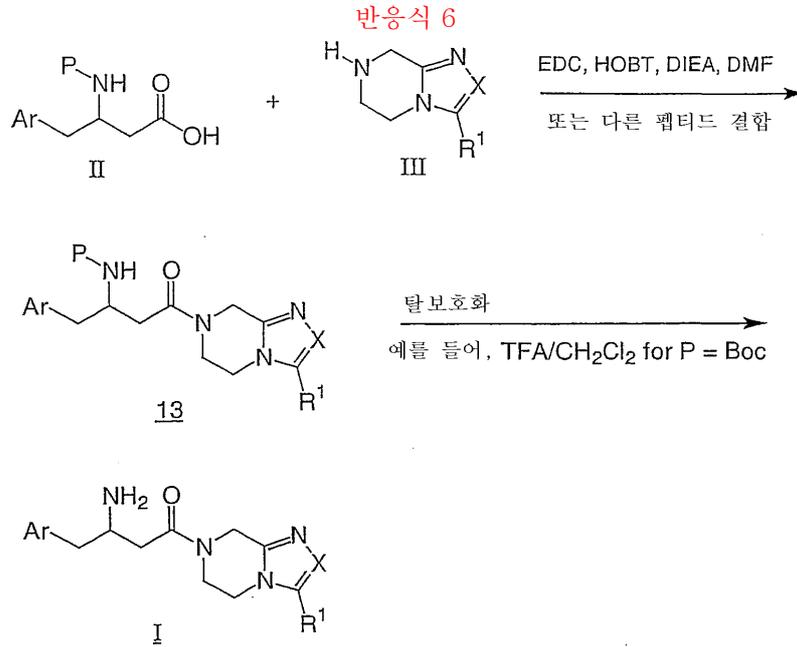
반응식 2로부터, 중간체 2는 자체로 시판되고, 문헌에서 공지되거나, 당업자에게 친숙한 다양한 방법에 의해서 용이하게 제조될 수 있다. X가 CR<sup>2</sup>인 경우 상기 방법은 반응식 3에서 제시된다. 아미노피라진 3은 중간체 2a를 제공하기 위해서 메탄올 또는 에탄올과 같은 용매중에 2-브로모케톤 4와 같은 2-할로케톤으로 처리한다. 한편, R<sup>2</sup>가 H인 중간체 2a의 제조를 위해서, 2-브로모-디메틸아세트알 5 및 염산과 같은 산의 촉매적인 양을 중간체 4 대신에 사용할 수 있다.



X가 N인 중간체 2b의 제조에 대한 통상적인 방법은 반응식 4에서 제시된다. 클로로피라진 6은 하이드라진으로 처리하여 하이드라지노피라진 7을 제공한다. 화합물 7은 2b를 생성하기 위해서 트리에틸 오르토에스테르 8과 같은 오르토에스테르 또는 2b를 생성하기 위해서 승온에서 폴리인산중의 카르복실산 9와 축합시킬 수 있다.



X가 N인 화합물 IIIb의 제조에 대한 대안적 경로는 반응식 5에서 제시된다. 화합물 12는 클로로피라진 6 대신에 디클로로 피라진 10을 사용하여 상기에서 개요된 방법에 따라서 제조한다. 이후에 화합물 12를 산화백금과 같은 촉매를 사용하여서 촉매적 수소첨가반응시켜 모노하이드로클로라이드 염으로서 화합물 IIIb를 제공한다.



중간체 II 및 III을 표준 펩티드 커플링 조건, 예를 들어, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드(EDC), 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBT), 및 N,N-디메틸포름아미드(DMF) 또는 디클로로메탄과 같은 용매중에 염기, 일반적으로 디이소프로필에틸아민을 주위온도에서 3 내지 48시간 동안 사용하여 결합시켜서 반응식 6에서 제시된 바와 같은 중간체 13을 제공한다. 이후에 보호기를 예를 들어, Boc 경우에 트리플루오로아세트산 또는 메탄올 염화 수소로 제거하여 목적하는 아민 I을 생성한다. 상기 생성물은 필요하다면, 재결정, 연화(trituration), 예비 박층 크로마토그래피, 문헌[참조 : W.C. Still et al, *J. Org. Chem.*, 43, 2923 (1978)]에서 기술된 바와 같은 실리카 겔상에 섬광 크로마토그래피, 또는 HPLC에 의해서 목적하지 않는 부산물로부터 정제한다. HPLC에 의해서 정제된 화합물은 상응하는 염으로서 분리될 수 있다. 중간체의 정제는 동일한 방식으로 이루어진다.

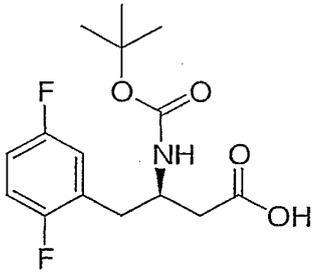
일부 경우에 반응식 6에서 기술된 커플링 반응으로부터 중간체 13을 추가로 보호기 제거 전에, 예를 들어, X 또는 R<sup>1</sup>상에 치환체의 조작으로 변형할 수 있다. 이러한 조작은 당업자에게 통상적으로 공지된 환원, 산화, 알킬화, 아실화, 및 가수분해 반응을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

일부 경우에 선행한 반응식을 수행하는 순서는 반응을 촉진하거나 목적하지 않는 반응 생성물을 피하기 위하여 다양할 수 있다. 다음의 실시예가 제공되어서 본 발명은 더욱 완전히 이해될 수 있다. 다음의 실시예는 단지 제시될 뿐이며 임의의 방법으로 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

삭제

**실시예**

중간체 1



(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부탄산

단계 A. (R,S)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,5-디플루오로페닐알라닌

3급-부탄올 5 mL중에 2,5-디플루오로-DL-페닐알라닌 0.5 g(2.49 mmol)의 용액에 차례로 2N 수산화나트륨 수용액 1.5 mL 및 디-3급-부틸 디카르보네이트 543 mg을 첨가하였다. 상기 반응물을 주위온도에서 16시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하였다. 유기 상을 차례로 1N 염산 및 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 통해서 건조하여 진공상에서 농축시켰다. 조 물질을 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 97 : 2 : 1 디클로로메탄 : 메탄올 : 아세트산)로 정제하여서 표제 화합물 671 mg을 산출하였다. MS 302 (M + 1).

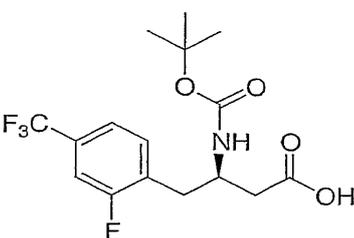
단계 B. (R,S)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-1-디아조-4-(2,5-디플루오로-페닐)부탄-2-온

0 °C에서 디에틸 에테르 100 mL중에 (R,S)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,5-디플루오로페닐알라닌 2.23 g(7.4 mmol)의 용액에 차례로 트리에틸아민 1.37 mL(8.1 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 0.931 mL(7.5 mmol)을 첨가하고 상기 반응물을 15분 동안 이 온도에서 교반하였다. 이어서 냉각된 디아조메탄의 에테르 용액을 황색이 유지될 때까지 첨가하고 교반은 추가로 16시간 동안 계속하였다. 과다 디아조메탄을 아세트산의 적가로 퀀치시키고, 상기 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하여 차례로 5 % 염산, 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 세척하며 황산마그네슘을 통해서 건조하고 진공상에서 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 4 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 디아조케톤 1.5 g을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.88 (m, 2H), 5.43 (bs, 1H), 5.18 (bs, 1H), 4.45 (bs, 1H), 3.19 - 3.12 (m, 1H), 2.97 - 2.80 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

단계 C. (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부탄산

- 30 °C에서 메탄올 100 mL중에 용해된 (R,S)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-1-디아조-4-(2,5-디플루오로페닐)부탄-2-온 2.14 g(6.58 mmol) 용액에 차례로 디이소프로필에틸아민 3.3 mL(19 mmol) 및 은 벤조에이트 302 mg(1.32 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 90분 동안 교반하고 에틸 아세테이트로 희석하며, 차례로 2N 염산, 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘을 통해서 건조하고 진공하에서 농축시켜 거울상이성체는 예비 키랄 HPLC(키랄파크 AD 칼럼, 헥산중 5 % 에탄올)에 의해 분리하여서 처음으로 용출된, 목적하는 (R)-거울상이성체 550 mg을 수득하였다. 상기 물질을 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 1N 수성 수산화 리튬 (3 : 1 : 1)의 혼합물 50 mL중에 용해하고 50 °C에서 4 시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 냉각하고, 5 % 묽은 염산으로 산성화시켜서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 통해서 건조하여 진공에서 농축시켜서 표제 화합물을 흰색 거품성 고체로 360 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.21 (m, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.10 (bs, 1H), 5.05 (m, 1H), 4.21 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.38 (s, 9H).

중간체 2



(3 R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]-부탄산단계 A. (2 R, 5 S)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-(2'-플루오로-4'-(트리플루오로메틸)벤질)-5-이소프로필피라진

- 70 °C에서 테트라하이드로퓨란 100 mL중에 시판용 (2S)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진 3.32 g (18 mmol)의 용액에 hexanone 1.6 M 부틸리튬 용액 12 mL(19mmol)을 첨가하였다. 상기 온도에서 20분 동안 교반한 후, 테트라하이드로퓨란 20 mL중에 2-플루오로-4-트리플루오로메틸벤질 브로마이드 5 g(19.5mmol)을 첨가하고 교반은 3시간 동안 계속하여서 주위온도로 반응물을 따뜻하게 하였다. 반응물을 물로 냉각하고, 진공에서 농축하며, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하며, 진공상에서 농축하였다. 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, hexanone 0 내지 5 % 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 표제 화합물 5.5 g을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.33 - 7.25 (m, 3H), 4.35 - 4.31 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.65 (s, 3H), 3.60 (t, 1H, J = 3.4 Hz), 3.33 (dd, 1H, J = 4.6, 13.5 Hz), 3.03 (dd, 1H, J = 7, 13.5 Hz), 2.25 - 2.15 (m, 1H), 1.0 (d, 3H, J = 7 Hz), 0.66 (d, 3H, J = 7 Hz).

단계 B. (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐-알라닌 메틸 에스테르

아세트니트릴 : 디클로로메탄 (10 : 1)의 혼합물 50 mL중에 (2R,5S)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-(2'-플루오로-4'-(트리플루오로메틸)벤질)-5-이소프로필피라진 5.5 g(15 mmol)의 용액에 1N 수성 트리플루오로아세트산 80 mL을 첨가하였다. 상기 반응물을 6시간 동안 교반하였고 유기 용매를 진공에서 제거하였다. 탄산 나트륨을 용액이 염기성(pH 8 초과)이 될 때까지 첨가한 후 반응물을 테트라하이드로퓨란 100 mL로 희석하고 디-3급-부틸 디카르보네이트 10 g (46 mmol)을 첨가하였다. 수득한 슬러리를 16시간 동안 교반하고, 진공에서 농축하며, 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 건조하며, 진공에서 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, hexanone의 20 % 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 표제 화합물 5.1 g을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.38 - 7.28 (m, 3H), 5.10 (bd, 1H), 4.65 - 3.98 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 3.13 - 3.05 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

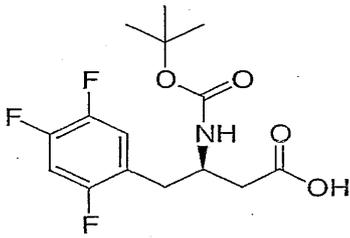
단계 C. (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐-알라닌

테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 1N 수산화 리튬 (3 : 1 : 1) 혼합물 350 mL중에 (R,S)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2-플루오로-4-트리플루오로메틸)페닐알라닌 메틸 에스테르 5.1 g(14 mmol)의 용액을 50 °C에서 4시간 동안 교반하였다. 상기 반응물을 냉각하고, 5 % 묽은 염산으로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 통해서 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물 4.8 g을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.45 - 7.38 (m, 3H), 4.44 - 4.40 (m, 1H), 3.38 - 3.33 (m, 1H), 2.98 (dd, 1H, J = 9.6, 13.5 Hz), 1.44 (s, 9H).

단계 D. (3 R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)-페닐]부탄산

0 °C에서 테트라하이드로퓨란 60 mL중에 단계 C로부터의 생성물 3.4 g(9.7 mmol)의 용액에 차례로 디이소프로필에틸아민 2.3 mL(13 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 1.7 mL(13 mmol)을 첨가하고 반응물을 상기 온도에서 30분 동안 교반하였다. 냉각된 디아조메탄 에테르 용액을 이어서 황색이 지속될 때까지 첨가하였고 교반은 추가로 16시간 동안 계속하였다. 과량의 디아조메탄을 아세트산 적가로 퀀치시키고 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하여 차례로 5 % 염산, 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 세척하고 황산마그네슘을 통해서 건조하여 진공에서 농축시켰다. 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 9 : 1 hexanone : 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 디아조케톤 0.5 g을 산출하였다. 0 °C에서 메탄올 100 mL중에 용해된 디아조케톤 0.5 g(1.33 mmol)의 용액에 차례로 디이소프로필에틸아민 0.7 mL (4 mmol) 및 은 벤조에이트 32 mg (0.13 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 2 시간동안 교반한 후 에틸 아세테이트로 희석하여 차례로 2N 염산, 포화 중탄산 나트륨수용액 및 염수로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘을 통해서 건조시키고, 진공에서 농축하며 테트라하이드로퓨란 : 메탄올 : 1N 수성 수산화리튬 (3 : 1 : 1) 혼합물의 50 mL에 용해하고 3시간 동안 50 °C에서 교반하였다. 반응물을 냉각시키고, 5 % 묽은 염산으로 산성화시켜 에틸 아세테이트로 추출하였다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 통해서 건조하고 진공에서 농축하여 흰색 거품성 고체로서 표제 화합물 410 mg을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ7.47 - 7.33 (m, 3H), 4.88 (bs, 1H), 4.26 - 3.98 (m, 1H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.83 - 2.77 (m, 1H), 2.58 - 2.50 (m, 2H), 1.29 (s, 9H).

중간체 3



(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄산

단계 A. (2S,5R)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필-5-(2',4',5'트리플루오로벤질)-피라진

표제 화합물(3.81 g)을 중간체 2, 단계 A에서 기술된 방법을 사용하여 (2S)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진 3.42 g(18.5 mmol)로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.01 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.64 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 2.98 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 0.99 (d, 3H, J = 8 Hz), 0.62 (d, 3H, J = 8 Hz).

단계 B. (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,4,5-트리플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르

아세트ونی트릴 20 mL중에 (2S,5R)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필-5-(2',4',5'트리플루오로-벤질)피라진 3.81 g(11.6 mmol) 용액에 2N 염산 20 mL을 첨가하였다. 상기 반응물을 72시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 30 mL에 용해시키고 트리에틸아민 10 mL(72 mmol) 및 디-3급-부틸디카르보네이트 9.68 g(44.8 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 16시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트로 희석하며 1N 염산 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨을 통해서 건조하고, 진공에서 농축시키며 설팅 크로마토그래피(실리카 겔, 9 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 표제 화합물 2.41 g을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ6.99 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.78 (m, 3H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

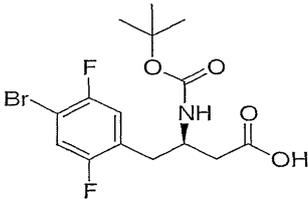
단계 C. (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,4,5-트리플루오로페닐알라닌

표제 화합물(2.01 g)을 중간체 2, 단계 C에서 기술된 방법을 사용하여 (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,4,5-트리플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르 2.41 g(7.5 mol)로부터 제조하였다. MS (M + 1)-BOC 220.9.

단계 D. (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)-부탄산

- 20 °C에서 디에틸 에테르 10 mL중에 (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-2,4,5-트리플루오로페닐알라닌 0.37 g (1.16 mmol)의 용액에 차례로 트리에틸아민 0.193 mL(1.3 mmol) 및 이소부틸 클로로포르메이트 0.18 mL (1.3 mmol)을 첨가하고, 반응물을 이 온도에서 15분 동안 교반하였다. 이후에 냉각된 디아조메탄 에테르 용액을 황색이 지속될 때까지 첨가하고 교반은 추가로 1시간 동안 계속하였다. 과량의 디아조메탄을 아세트산의 적가로 퀀치시키고, 반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 차례로 세척하며, 황산마그네슘을 통해서 건조하고 진공에서 농축시켰다. 설팅 크로마토그래피(실리카 겔, 3 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 디아조케톤 0.36 g을 산출하였다. 1,4-디옥산 : 물 (5 : 1)의 12 mL중에 용해된 디아조케톤 0.35 g(1.15 mmol) 용액에 은 벤조에이트 26 mg(0.113 mmol)을 첨가하였다. 수득한 용액을 2시간 동안 초음파분해하고 에틸 아세테이트로 희석하고 1N 염산 및 염수로 차례로 세척하여, 황산마그네슘을 통해서 건조시키고 진공에서 농축시켰다. 설팅 크로마토그래피(실리카 겔, 97 : 2 : 1 디클로로메탄 : 메탄올 : 아세트산)에 의한 정제로 표제 화합물 401 mg을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.06 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 5.06 (bs, 1H), 4.18 (m, 1H), 2.98 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 1.39 (s, 9H).

중간체 4



(3 R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(4-브로모-2,5-디플루오로페닐)-부탄산

단계 A. 4-브로모-2,5-디플루오로벤질 브로마이드

테트라하이드로퓨란 20 mL중에 4-브로모-2,5-디플루오로벤조산 (문헌[참조 : Ishikawa et al., *Kogyo Kagaku Zasshi*, pg 972 - 979, 1970]의 방법에 따라서 제조됨) 2g(8.44 mmol) 용액에 1M 보란-테트라하이드로퓨란 복합체 용액 40 mL을 첨가하였다. 상기 용액을 64시간 동안 환류하에서 가열하고 주위온도로 냉각시키며 메탄올 100 mL을 첨가하였다. 이후에 상기 반응물을 추가로 2시간 동안 가열하고, 냉각시키며 진공에서 농축하였다. 섭광 크로마토그래피(실리카 겔, 9 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의한 정제로 4-브로모-2,5-디플루오로벤질 알코올 1.6 g을 산출하였다. 0 °C에서 디클로로메탄 20 mL 중에 4-브로모-2,5-디플루오로벤질 알코올 1.3 g(5.6 mmol) 용액에 탄소 테트라브로마이드 2.27 mg (6.7 mmol) 및 트리페닐포스핀 1.8 g(6.7 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 이 온도에서 2시간 동안 교반하고, 용매를 진공에서 제거하며 잔류물을 디에틸 에테르 100 mL로 교반하였다. 상기 용액을 정제하고, 진공에서 농축하며, 섭광 크로마토그래피(실리카 겔, 9 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여서 표제 화합물 1.5 g을 산출하였다.

단계 B. (2 S,5 R)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필-5-(4'-브로모-2',5'-디플루오로벤질)피라진

표제 화합물(1.61 g)을 중간체 2, 단계 A에서 기술된 방법을 사용하여서 (2S)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필피라진 0.865 g(4.7 mmol) 및 4-브로모-2,5-디플루오로벤질 브로마이드 1.5 g(5.2 mmol)으로부터 제조하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.21 (m, 1H), 6.97 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.70 - 3.64 (m, 4H), 3.25 - 3.18 (m, 1H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.25 - 2.16 (m, 1H), 1.01 (d, 3H, J = 8 Hz), 0.65 (d, 3H, J = 8 Hz).

단계 C. ( R)- N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-4-브로모-2,5-디플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르

아세트니트릴 10 mL중에 (2S, 5R)-2,5-디하이드로-3,6-디메톡시-2-이소프로필-5-(4'-브로모-2',5'-디플루오로벤질)피라진 1.61 g(4.14 mmol) 용액에 2N 염산 10 mL을 첨가하였다. 상기 반응물을 16시간 동안 교반하고 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 디클로로메탄 30 mL에 용해하고 트리에틸아민 5.6 mL(40 mmol) 및 디-3급-부틸디카르보네이트 2.2 g(10 mmol)을 첨가하였다. 반응물을 16시간 동안 교반시키고, 에틸 아세테이트로 희석시키며, 포화 중탄산 나트륨 수용액 및 염수로 차례로 세척하였다. 유기 상을 황산마그네슘을 통해서 건조하고, 진공에서 농축시키며 섭광 크로마토그래피(실리카 겔, 9 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여서 표제 화합물 1.22 g을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.27 - 7.15 (m, 1H), 6.98 - 6.93 (m, 1H), 5.08 (bs, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.23 - 3.18 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

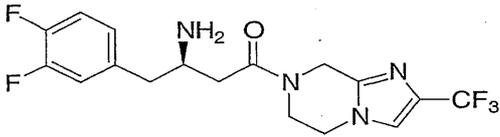
단계 D. ( R)- N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-4-브로모-2,5-디플루오로페닐알라닌

표제 화합물(1.34 g)은 중간체 2, 단계 C에서 기술된 방법을 사용하여서 (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-4-브로모-2,5-디플루오로페닐알라닌 메틸 에스테르 1.4 g(3.5 mmol)로부터 제조하였다. MS (M + 1) 380.3 및 382.3.

단계 E. (3 R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(4'-브로모-2',5'-디플루오로페닐)부탄산

표제 화합물(0.36 g)을 중간체 3, 단계 D에서 기술된 방법을 사용하여서 (R)-N-(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-4-브로모-2,5-디플루오로페닐알라닌 0.6 g(1.57 mmol)로부터 제조하였다. MS (M + 1) 394.1 및 396.1.

실시에 1



■ 2HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진, 디하이드로클로라이드

단계 A. 2-(트리플루오로메틸)이미다조 [1,2-α]피라진

에탄올(120 mL)중의 2-아미노피라진 (5.25 g, 55.2 mmol) 용액에 1-브로모-3,3,3-트리플루오로아세톤 (5.73 mL, 55.2 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 20 시간 동안 환류에서 교반하였다. 용매의 증발 후, 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산 나트륨 수용액 사이에 분획하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트 (3x)로 추출하였다. 합한 유기 상은 염수로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 농축하였다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 1 : 1 에틸 아세테이트 : 헥산, 이후에 100 % 에틸 아세테이트)에 의해 정제하여 고체로서 표제 화합물 2.35 g을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.02 (m, 2H), 8.13 (m, 1H), 9.22 (s, 1H), ESI-MS 188 (M + 1).

단계 B. 2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진

메탄올(100 mL)중의 2-(트리플루오로메틸)이미다조 [1,2-α]피라진 (2.0 g, 10.46 mmol, 단계 A로부터) 용액에 탄소상 10 % 팔라듐(400 mg)을 첨가하였다. 혼합물을 주위온도에서 14시간 동안 수소 대기하에서 교반하였다. 혼합물을 셀라이트(Celite)를 통해서 여과하고 메탄올 (3x)로 세척하였다. 여과액을 농축하고 섬광 크로마토그래피(실리카 겔, 에틸 아세테이트 중에 10 % 메탄올, 이후 1 % 수성 수산화 암모늄을 포함한 클로로포름중 15 % 메탄올)에 의해 정제하여 고체로서 표제 화합물 1.33 g을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.93 (bs, 1H), 3.26 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 3.99 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.10 (s, 1H), ESI-MS 192 (M + 1).

단계 C. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진

디클로로메탄(5 mL)중의 2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진 (64.3 mg, 0.34mmol, 단계 B로부터) 및 (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부탄산 (105.9 mg, 0.34 mmol) 용액에 0 °C에서 HOBT (54.5 mg, 0.42 mmol)을 첨가하였다. 상기 반응물을 0 °C에서 10분 동안 교반한 후, EDC (96.6 mg, 0.50 mmol)을 첨가하였다. 빙수조 제거 후, 반응물을 주위온도에서 14시간 동안 교반하도록 하였다. 혼합물을 농축하고 HPLC(길슨; YMC-Pack Pro C18 컬럼, 100 x 20 mm I. D.; 10 % 아세토니트릴, 90 % 물, 및 0.1 % 트리플루오로아세트산 내지 90 % 아세토니트릴, 10 % 물, 및 0.1 % 트리플루오로아세트산의 용매 구배)에 의해 정제하여 거품성 고체로서 표제 화합물 115 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.36 (s, 9H), 2.62 (m, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.34 (bs, 1H), 3.86 (m, 1H), 4.05 (m, 4H), 4.85 (m, 1H), 5.30 - 5.38 (m, 1H), 6.97 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), LC/MS 489 (M + 1).

단계 D. 7-[(3R)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진, 디하이드로클로라이드

7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조 [1,2-α]피라진 (110.8 mg, 0.226 mmol, 단계 C로부터)에 염화 수소로 포화된 메탄올 2 mL을 첨가하였다. 반응물을 주위온도에서 1시간 동안 교반하였다. 농축하여 거품성 고체로서 표제 화합물 89.5 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ2.97 - 3.10 (m, 4H), 3.91 - 4.34 (m, 5H), 4.90 - 5.04 (m, 2H), 7.16 - 7.33 (m, 2H), 8.01 - 8.08 (m, 1H). ESI-MS 389 (M + 1).

실시예 2



■2HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진, 디하이드로클로라이드

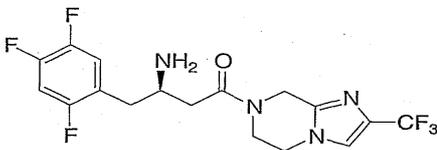
단계 A. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진

표제 화합물을 정제 방법을 제외한, 실시예 1 단계 C에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, DMF(6 mL)중에 2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진 (277 mg, 1.45 mmol, 실시예 1, 단계 B로부터), (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부탄산 (중간체 1.416 mg, 1.32 mmol), DIPEA (226 mg, 1.58 mol), HOBT (216 mg, 1.98 mol) 및 HATU (753 mg, 1.98 mol)로부터 제조하였다. 화합물을 예비 TLC (실리카 겔, 에틸 아세테이트중의 20% 헥산, 이후에 디클로로메탄중 10% 메탄올)에 의해 정제하여 거품성 고체로서 표제 화합물 360 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.35 (s, 9H), 2.62 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.88 - 4.16 (m, 5H), 4.73 (s, 1H), 4.85 (m, 1H), 5.26 - 5.39 (m, 1H), 6.90 (bs, 1H), 7.06 (m, 2H), 7.24 (m, 1H). ESI-MS 489 (M + 1).

단계 B. 7-[(3R)-3-아미노-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진, 디하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 염화 수소로 포화된 메탄올 1.5 mL중에 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진 (349.8 mg, 0.72 mol, 단계 A로부터)로부터 제조하였다. 용매를 증발시켜 거품성 고체로서 표제 화합물 299 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ3.10 - 3.17 (m, 2H), 2.89 - 2.99 (m, 2H), 3.94 - 4.22 (m, 4H), 4.33 (m, 1H), 4.91 - 5.48 (m, 2H), 7.07 - 7.23 (m, 3H), 8.05 (m, 1H). ESI-MS 389 (M + 1).

실시예 3



■2HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진, 디하이드로클로라이드

단계 A. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진

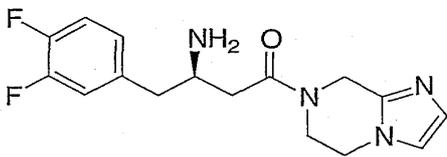
표제 화합물을 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 2-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-α]피라진 (31.7 mg, 0.166 mmol, 실시예 1, 단계 B로부터), (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄산 (중간체 3.57 mg, 0.166 mmol), HOBT (26.9 mg, 0.199 mmol), 및 디

클로로메탄 4 mL중 에 EDC (47.8 mg, 0.249 mmol)로부터 제조하였다. 예비 TLC (실리카 겔, 100 % 에틸 아세테이트, 이후에 디클로로메탄중 에 10 % 메탄올)에 의해 정제하여 거품성 고체로서 표제 화합물 40 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.35 (s, 9H), 3.00 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.93 (m, 1H), 4.04 - 4.24 (m, 2H), 4.23 (s, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.97 - 5.48 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 8.04 (m, 1H). ESI-MS 507 (M + 1).

단계 B. 7-[(3*R*)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진, 디하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 염화 수소로 포화된 메탄올 1.5 mL중 에 7-[(3*R*)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진 (38 mg, 0.075 mmol, 단계 A로부터)으로부터 제조하였다. 용매를 증발시켜 거품성 고체로서 표제 화합물 34 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ2.59 - 2.66 (m, 2H), 2.92 (m, 2H), 3.89 - 4.16 - 4.22 (m, 5H), 4.70 - 4.84 (m, 2H), 5.42 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.24 (m, 1H). ESI-MS 407 (M + 1).

실시예 4



■2HCl

7-[(3*R*)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진, 디하이드로클로라이드

단계 A. 이미다조[1,2-*a*]피라진

에탄올(40 mL)중 에 2-아미노피라진 (2.0 g, 21.03 mmol) 용액에 2-브로모-1,1-디메톡시에탄 (2.5 mL, 21.03 mmol)을 첨가하고 농축된 염산 5 방울을 적가하였다. 14시간 환류 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 중탄산 나트륨 수용액 사이에서 분획하였다. 수성 층을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하였다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고, 황산마그네슘을 통해서 건조하며, 농축시켰다. 잔류물을 섬광 크로마토그래피(100 % 에틸 아세테이트, 에틸 아세테이트중 에 10 % 메탄올, 이후 디클로로메탄중 에 10 % 메탄올)에 의해서 정제하여 고체로서 표제 화합물 536 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ7.70 (bs, 1H), 7.82 (bs, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 4.4 Hz), 8.10 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 9.12 (s, 1H).

단계 B. 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진

표제 화합물을 실시예 1, 단계 B에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 메탄올(50 mL)중 에 이미다조[1,2-*a*]피라진 (500 mg, 4.20 mmol, 단계 A로부터) 및 산화백금(250 mg)으로부터 제조하였다. 농축시켜 점성 오일로서 표제 화합물 (512 mg)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ3.37 (t, 1H, J = 5.5 Hz), 4.18 (t, 2H, J = 5.6 Hz), 4.88 (s, 1H), 7.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.33 (d, 1H).

단계 C. 7-[(3*R*)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진

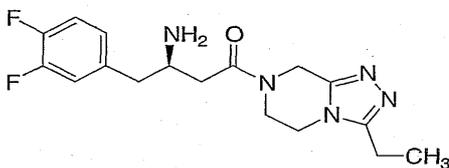
표제 화합물을 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 디클로로메탄 5 mL중 에 5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-*a*]피라진 (31.3 mg, 0.254 mmol, 단계 B로부터), (3*R*)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부탄산 (80 mg, mmol), DIPEA (32.8 mg, 0.254 mmol), HOBT (41.2 mg, 0.305 mmol), 및 EDC (73 mg, 0.381 mmol)로부터 제조하였다. HPLC (길슨; YMC-팩 Pro C18 칼럼, 100 x 20 mm I.D.; 10 % 아세토니트릴, 90 % 물, 및 0.1 % 트리플루오로아세트산 내지 90 % 아세토니트릴, 10 % 물, 0.1 % 트리플루오로아세트산의 용

매 구배 시스템)에 의한 정제로 점성 오일로서 표제 화합물 75 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.38 (s, 9H), 2.05 (bs, 1H), 2.62 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 3.81 - 4.04 (m, 5H), 4.64 - 4.88 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 6.88 (m, 2H), 7.05 (m, 3H). ESI-MS 421 (M + 1).

단계 D. 7-[(3R)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진, 디하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 염화 수소로 포화된 메탄올 1.5 mL중에 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,2-a]피라진 (72 mg, 0.171 mmol, 단계 C로부터)로부터 제조하였다. 농축하여 거품성 고체로서 표제 화합물 66 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ2.96 - 3.13 (m, 4H), 3.93 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 4.26 - 4.38 (m, 2H), 4.26 - 4.38 (m, 2H), 4.90 - 5.04 (m, 2H), 7.19 - 7.36 (m, 3H), 7.58 (m, 1H). ESI-MS 321 (M + 1).

실시예 5



■2HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 디하이드로클로라이드

단계 A. 8-클로로-3-에틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

문헌[참조 : Huynh-Dinh et al, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1028]에서 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여서 2,3-디클로로피라진 및 하이드라진으로부터 제조된, 3-클로로-2-하이드라지노피라진 (3.0 g, 20.75 mmol)에 트리에틸 오르토프로피오네이트 8 mL을 첨가하였다. 10시간 동안 환류 후, 반응물을 주위온도로 냉각시키고 침전물을 여과하였다. 고체를 섬광 크로마토그래피(100 % 에틸 아세테이트, 이후에 에틸 아세테이트중에 10 % 메탄올)로 정제하여 고체로서 표제 화합물 2.73 g을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.54 (t, 3H, J = 7.6 Hz), 3.16 (q, 2H, J = 7.8 Hz), 7.70 (d, 1H, J = 4.5 Hz), 7.83 (d, 1H, J = 4.8 Hz).

단계 B. 3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 하이드로클로라이드

표제 화합물을 수소 대기하에서(50 psi) 14시간 동안 파아(paar) 셰이커에 메탄올 200 mL중의 8-클로로-3-에틸-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (2.70 g, 14.8 mmol, 단계 A로부터) 및 산화백금 (0.4 g)로부터 제조하였다. 셀라이트를 통한 여과 후 농축으로 고체로서 표제 화합물을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ1.36 (t, 3H, J = 6.0 Hz), 2.84 (q, 2H, J = 6.0 Hz), 3.70 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.28 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 4.06 (s, 2H). ESI-MS 153 (M + 1).

단계 C. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

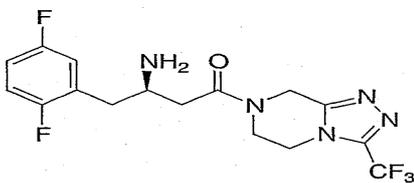
표제 화합물을 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 디클로로메탄 20 mL중에 3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 하이드로클로라이드 (400 mg, 2.12 mmol, 단계 B로부터), (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부탄산 (668 mg, 2.12 mmol), DIPEA (1.1 mL, 4.24 mmol), HOBT (343.8 mg, 2.54 mmol), 및 EDC (609.6 mg, 3.18 mmol)로부터 제조하였다. 조 생성물을 HPLC (길슨; YMC-팩 Pro C18 칼럼, 100 x 20 mm I.D.; 10 % 아세토니트릴, 90 % 물 및 0.1 % 트리플루오로아세트산

내지 90 % 아세트니트릴, 10 % 물, 및 0.1 % 트리플루오로아세트산의 용매 구배)에 의한 정제하여 점성 오일로서 표제 화합물 366.3 mg을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.31 - 1.34 (m, 12H), 2.67 - 2.92 (m, 6H), 4.03 - 4.12 (m, 4H), 5.03 - 5.31 (m, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.05 (m, 2H). ESI-MS 450 (M + 1).

단계 D. 7-[(3R)-3-아미노-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 디하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 염화 수소로 포화된 메탄올 1.5 mL중에 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-4-(3,4-디플루오로페닐)부타노일]-3-에틸-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (30 mg, 0.067 mmol, 단계 C로부터)로부터 제조하였다. 용매를 증발시켜 점성 오일로서 표제 화합물 28 mg을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ1.45 (t, 3H), 2.93 - 3.07 (m, 6H), 3.90 - 4.31 (m, 5H), 5.08 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.31 (m, 2H). ESI-MS 350 (M + H).

실시예 6



■HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 하이드로클로라이드

단계 A. 3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

문헌[참조 : P. J. Nelson 및 K. T. Potts, *J. Org. Chem.* **1962**, *27*, 3243, 조 생성물을 10 % 메탄올/디클로로메탄으로 추출하고 여과하며, 여과액을 농축하고 실리카 겔상에서 선풍 크로마토그래피로 정제하여 100 % 에틸 아세테이트 이후 디클로로메탄중에서 10 % 메탄올로 용출시키는 것은 제외]에서 기술된 바와 유사한 방법을 사용하여서 2-클로로피라진 및 하이드라진으로부터 제조된, 2-하이드라진피라진 (820 mg, 7.45 mmol), TFA (2.55 g, 22.4 mmol), 및 폴리인산 (10 mL)의 혼합물을 18시간 동안 교반하면서 140 °C로 가열하였다. 상기 용액을 얼음에 첨가하고 수산화 암모늄의 첨가로 중화시켰다. 수용액을 에틸 아세테이트(3x)로 추출하고, 염수로 세척하며, 무수 황산마그네슘을 통해서 건조하였다. 농축 후 선풍 크로마토그래피(실리카 겔, 1 : 1 헥산 : 에틸 아세테이트, 이후 100 % 에틸 아세테이트)에 의해 고체로서 표제 화합물(861mg)을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ8.17 - 8.20 (m, 2H), 9.54 (s, 1H). LC/MS (M + 1) 189.

단계 B. 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진(540 mg, 2.87 mmol, 단계 A로부터)을 주위온도에서 18시간 동안 에탄올(10 mL)중에 촉매로서 10 % Pd/C로 수소 대기하에서 수소를 첨가하였다. 셀라이트를 통한 여과 후 농축으로 어두운 색의 오일을 수득하였다. 디클로로메탄을 상기 오일에 첨가하고 불용성 흑색 침전물을 여과하였다. 여과액을 농축하여 오일로서 표제 화합물(495 mg)을 수득하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ2.21 (br, 1H), 3.29 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.09 (t, 2H, J = 5.5 Hz), 4.24 (s, 2H), LC/MS (M + 1) 193.

단계 C. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

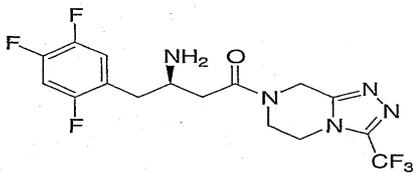
표제 화합물은 실시예 1, 단계 C에서 기술된 것과 유사한 방법을 사용하여서, (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부탄산 (중간체 1, 50 mg, 0.16 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (30 mg, 0.16 mmol)으로부터 제조하였다. 조 생성물을 예비 TLC(실리카 겔,

100 % 에틸 아세테이트, 이후 10 % 메탄올/디클로로메탄 (2X)에 의해서 정제하여 고체로서 표제 화합물(38.1 mg)을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.38 (s, 9H), 2.57 ~ 3.05 (m, 4H), 3.85 ~ 4.30 (m, 5H), 4.90 (s, 1H), 4.95 ~ 5.15 (m, 1H), 5.22 ~ 5.40 (br, 1H), 6.86 ~ 7.24 (m, 3H). LC/MS (M + 1-t-Boc) 390.

단계 D. 7-[(3R)-3-아미노-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-4-(2,5-디플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (19.1 mg, 0.039 mmol, 단계 C로부터)으로부터 제조하였다. 농축하여 고체로서 표제 화합물(16.1mg)을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ2.75 ~ 3.16 (m, 4H), 3.86 ~ 4.35 (m, 5H), 4.95 ~ 5.05 (m, 2H), 7.03 ~ 7.20 (m, 3H). LC/MS (M + 1) 390.

실시예 7



■HCl

7-[(3R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 하이드로클로라이드

단계 A. 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)-부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진

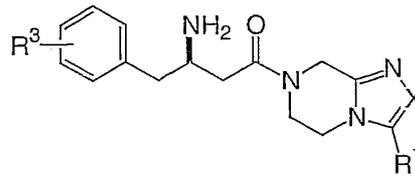
표제 화합물을 실시예 1, 단계 C에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, (3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시-카르보닐)-아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄산 (중간체 3, 50.1 mg, 0.15 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (39.2 mg, 0.20 mmol)으로부터 제조하였다. 조 생성물을 예비 TLC(실리카 겔, 100 % 에틸 아세테이트)에 의해서 정제하여 고체로서 표제 화합물 (29 mg)을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ1.37 (s, 9H), 2.61 ~ 3.00 (m, 4H), 3.92 ~ 4.30 (m, 5H), 4.93 (s, 1H), 4.95 ~ 5.12 (m, 1H), 5.22 ~ 5.35 (br, 1H), 6.83 ~ 6.95 (m, 1H), 7.02 ~ 7.12 (m, 1H). LC/MS (M + 1-t-Bu) 452.

단계 B. 7-[(3R)-3-아미노-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진, 하이드로클로라이드

표제 화합물을 실시예 1, 단계 D에서 기술된 방법과 유사한 방법을 사용하여서, 7-[(3R)-3-[(1,1-디메틸에톡시카르보닐)-아미노]-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부타노일]-3-(트리플루오로메틸)-5,6,7,8-테트라하이드로-1,2,4-트리아졸로[4,3-a]피라진 (22 mg, 0.039 mmol, 단계 A로부터)으로부터 제조하였다. 농축하여 고체로서 표제 화합물 (16.5 mg)을 산출하였다. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ2.75 ~ 3.15 (m, 4H), 3.82 ~ 4.35 (m, 5H), 4.90 ~ 5.05 (m, 2H), 7.16 ~ 7.25 (m, 1H), 7.30 ~ 7.42 (m, 1H). LC/MS (M + 1) 408.

실시예 1 내지 7에서 개요된 방법을 필수적으로 따라서, 표 1에 열거된 화합물을 제조하였다.

[표 1]



실시예	R <sup>3</sup>	X	R <sup>1</sup>	MS (M + 1)
8	2-F	C-Et	H	331
9	3-F, 4-F	C-Et	H	349
10	2-F	CH	H	303
11	2-F	C-CF <sub>3</sub>	H	371
12	3-F, 4-F	C-(4-F-Ph)	H	415
13	3-F, 4-F	C-Ph	H	397
14	3-F, 4-F	C-(4-OMe-Ph)	H	427
15	3-F, 4-F	C-(3-F, 4-F-Ph)	H	433
16	3-F, 4-F	C-(4-OCF <sub>3</sub> -Ph)	H	481
17	3-F, 4-F	C-C <sub>2</sub> F <sub>5</sub>	H	439
18	2-F	N	Et	352
19	3-F, 4-F	N	Et	336
20	2-F	N	Me	318
21	2-F, 5-F	N	Et	350
22	2-F	N	H	304
23	3-F, 4-F	N	H	322
24	3-F, 4-F	N	CF <sub>3</sub>	390
25	2-F, 4-CF <sub>3</sub>	N	CF <sub>3</sub>	440
26	3-F, 4-F	N	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	404
27	2-F, 5-F	N	CH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	404
28	2-F	CH	CH <sub>2</sub> Ph	393
29	2-F	CH	Ph	379
30	2-F, 4-CF <sub>3</sub>	C-CF <sub>3</sub>	H	439
31	2-F, 4-F, 5-F	C-CF <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	H	379
32	4-Br, 2-F, 5-F	C-CF <sub>3</sub>	H	467, 469
33	4-Br, 2-F, 5-F	N	CF <sub>3</sub>	468, 470

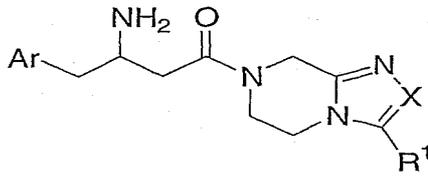
본 발명은 이의 임의의 특정한 양태에 대한 참고로서 기술되고 예시되면서, 당업자는 방법 및 프로토콜의 다양한 응용, 변화, 변형, 치환, 삭제 또는 부가가 본 발명의 목적 및 범위로 부터 벗어나지 않으며 실행될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 본원 상기에서 설명된 특정한 투여량에 대해 다른 효과적인 투여량은 상기에서 나타난 본 발명의 화합물로 임의의 증상에 대해 치료되는 포유동물의 반응에서 변화 결과로서 적용할 수 있다. 관찰된 특정한 약리학적 반응은 선택된 특이적 활성 화합물 또는 약제학적 담체로 존재하는 것뿐 아니라 제형의 형태 및 사용되는 투여 방법에 따르고 좌우되어 다양할 수 있으며, 결과에서 상기 예측된 변화 및 상이점은 본 발명의 대상 및 실습에 따라 예상된다. 따라서, 본 발명은 다음의 청구항의 범위에 의해 정의되며 청구항은 합리적인 범위내에서 넓게 이해되는 것으로 해석된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 I 의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 개개의 부분입체이성체.

화학식 I



상기식에서 :

Ar은 (1) 페닐, (2) 2-플루오로페닐, (3) 3,4-디플루오로페닐, (4) 2,5-디플루오로페닐, (5) 2,4,5-트리플루오로페닐, (6) 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐 및 (7) 4-브로모-2,5-디플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

X는 (1) N 및 (2) CR<sup>2</sup>로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R<sup>1</sup>은 (1) 수소, (2) 메틸, (3) 에틸, (4) CF<sub>3</sub>, (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (6) CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (7) 페닐 및 (8) 벤질로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R<sup>2</sup>는 (1) 수소, (2) 메틸, (3) 에틸, (4) CF<sub>3</sub>, (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (6) CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, (7) 페닐, (8) (4-메톡시)페닐, (9) (4-트리플루오로메톡시)페닐, (10) 4-플루오로페닐 및 (11) 3,4-디플루오로페닐로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

**청구항 2.**

삭제

**청구항 3.**

삭제

**청구항 4.**

삭제

**청구항 5.**

삭제

**청구항 6.**

삭제

**청구항 7.**

삭제

**청구항 8.**

삭제

**청구항 9.**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup>이 (1) 수소, (2) 메틸, (3) 에틸, (4) CF<sub>3</sub> 및 (5) CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 화합물.

청구항 10.  
삭제

청구항 11.  
삭제

청구항 12.  
삭제

청구항 13.

제1항에 있어서, R<sup>2</sup>가 CF<sub>3</sub> 또는 CF<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>인 화합물.

청구항 14.  
삭제

청구항 15.  
삭제

청구항 16.  
삭제

청구항 17.  
삭제

청구항 18.  
삭제

청구항 19.  
삭제

청구항 20.  
삭제

청구항 21.  
삭제

청구항 22.  
삭제

청구항 23.  
삭제

청구항 24.  
삭제

청구항 25.

삭제

청구항 26.

삭제

청구항 27.

삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

삭제

청구항 35.

삭제

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

삭제

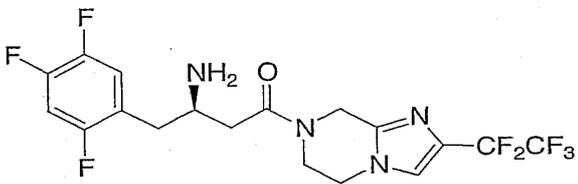
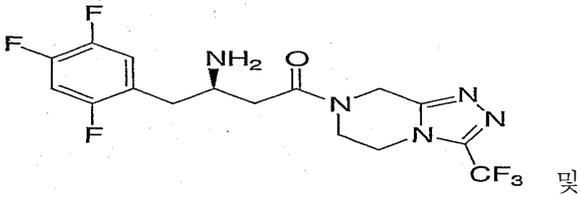
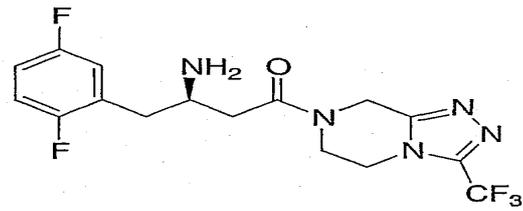
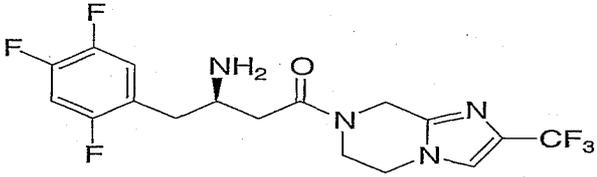
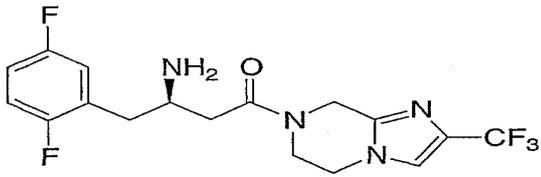
청구항 39.

삭제

청구항 40.

삭제

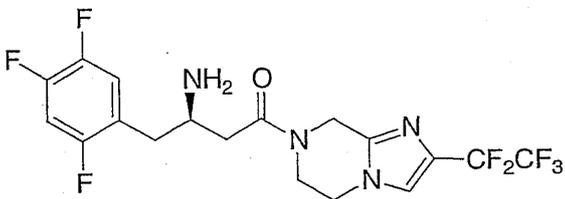
청구항 41.



되는 염. 로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용

청구항 42.

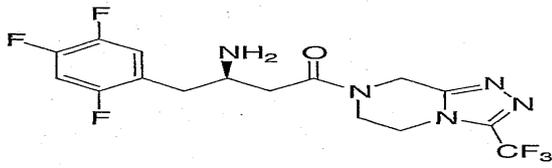
제41항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 43.

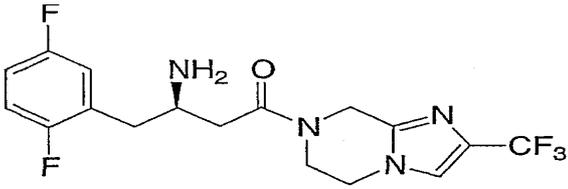
제41항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 44.

제41항에 있어서,



인 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 45.

제1항에 따른 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 2형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물에서 2형 당뇨병을 치료하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 46.

삭제