



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년05월24일
(11) 등록번호 10-2668900
(24) 등록일자 2024년05월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 498/10 (2006.01) A61K 31/407 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/14 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01) A61P 29/00 (2023.01)
C07D 487/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 498/10 (2013.01)
A61K 31/407 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7011080
(22) 출원일자(국제) 2018년09월27일
심사청구일자 2021년09월14일
(85) 번역문제출일자 2020년04월16일
(65) 공개번호 10-2020-0061365
(43) 공개일자 2020년06월02일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2018/035827
(87) 국제공개번호 WO 2019/065791
국제공개일자 2019년04월04일
(30) 우선권주장
JP-P-2017-190838 2017년09월29일 일본(JP)
(56) 선행기술조사문헌
W02017021805 A1
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이샤
일본 오사카시 주오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
가마타 마코토
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2초
메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이
샤 나이
스기야마 히데유키
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2초
메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 교교 가부시키키가이
샤 나이
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 7 항

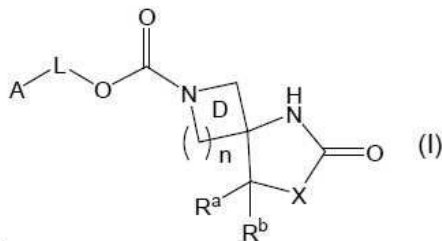
심사관 : 조호정

(54) 발명의 명칭 **복소환형 화합물**

(57) 요약

본 발명은 MAGL 억제 작용을 가지며, 그리고 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료용 제제로서 유용한 것으로 기대되는 화합물을 제공한다.

본 발명은 식 (I)로 제시된 화합물 또는 그의 염에 관한 것이다:



식 중, 각 기호는 본 명세서에 정의된 바와 같다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/424 (2013.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 25/14 (2018.01)
A61P 25/16 (2018.01)
A61P 25/22 (2018.01)
A61P 25/24 (2018.01)
A61P 25/28 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
C07D 487/10 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

JP2016525092 A
JP2015510938 A
W02017087863 A1
PATEL J. Z. et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2015년, Vol.25, No.7, 1436-1442쪽

(72) 발명자

나카무라 미노루

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나
이

무라카미 마사타카

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나
이

이케다 슈헤이

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나
이

오카와 도모히로

일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나
이

도쿠하라 히데카즈

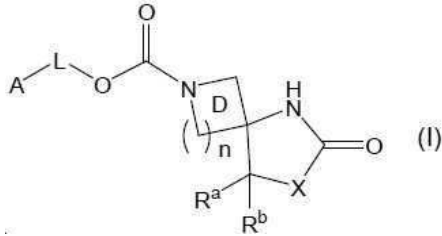
일본 가나가와켄 후지사와시 무라오카히가시 2쵸메 26반치노 1 다케다 야쿠힌 고교 가부시키키가이샤 나
이

명세서

청구범위

청구항 1

식 (I)로 제시된 화합물 또는 그의 염:



식 중,

A는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기이고

이는 하기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되고:

(a) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기

(i) 할로겐 원자, 및

(ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기,

(b) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기:

(i) 할로겐 원자, 및

(ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기,

(c) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기:

(i) 할로겐 원자, 및

(ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기, 및

(d) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기:

(i) 할로겐 원자, 및

(ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기, 및

이는 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 선택적으로 추가로 치환되고;

L은 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌 기이고;

고리 D는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환이고;

n은 1 또는 2이고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이고; 그리고

R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.

청구항 2

청구항 1 에 있어서,

A는 하기로부터 선택되는 하나의 치환체에 의해 사이클로부틸 기이고:

- (a) 3개의 할로겐 원자에 의해 치환된 페녹시 기, 및
- (b) 3개의 할로겐 원자에 의해 치환된 페녹시메틸 기;

L은 결합이고;

고리 D는 아제티딘 고리이고;

n은 1이고;

X는 -O-이고; 그리고

R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자인, 화합물 또는 이의 염.

청구항 3

시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.

청구항 4

시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.

청구항 5

시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.

청구항 6

청구항 1 에 따른 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제로서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증의 예방 또는 치료용 제제인, 약제.

청구항 7

청구항 1 에 있어서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증의 예방 또는 치료에서 사용되는 화합물 또는 이의 염.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 모노아실글리세롤 리파제 (때때로 본 명세서에서 약칭 "MAGL"임) 억제 작용을 갖는 복소환형 화합물, 상기 화합물을 함유하는 약제 및 기타 동종의 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 아라키돈산 (때때로 본 명세서에서 "AA"로 약칭) 및 그것의 생성물 생체내, 에이코사노이드는, 중추 및 말초 신경계에서 염증을 야기하는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 1: Science, vol. 294, 페이지 1871-1875, 2001]. 아라키돈산 생산 경로 및 에이코사노이드 생산 경로를 억제하는 억제제는 염증성 질환을 위한 치료 약물로서 유망하고, 그리고 비-스테로이드 항-염증성 약물 예컨대 사이클로옥시게나제 억제제 및 기타 동종의 것은 염증성 통증을 위한 치료 약물로서 사용되었다. 그러나, 사이클로옥시게나제 억제제가 장시간 사용될 때, 소화관 장애는 때때로 부작용으로 발전하여 문제를 야기한다. 또한, 순환 부작용 예컨대 심근경색증, 뇌 경색 및 기타 동종의 것은 또한 최근에 문제를 야기한다.

[0003] 신경교 세포의 활성화에 의해 동반되는 뇌 염증은 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병 등)의 병리적 변화 특징인 것으로 제안되었다[비-특허 문서 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol), vol. 41, 페이지 115-128, 2010]. 항-염증성 약물이 신경교 세포의 활성화를 억제하고 알츠하이머병의 병리적 특징인 타우 과발현의 동물 모델 (인간 변이체 타우 형질전환 마우스 등)의 동물 모델에서 신경퇴행성 진행을 억제하는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 3: Neuron, vol. 53, 페이지 337-351, 2007]. 또한, 신경퇴행성 질환 예컨대 알츠하이머병 및 기타 동종의 것의 치료를 위한 뇌 염증을 억제하는 억제제의 유효성은 제안되었고 [비-특허 문서 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, 페이지 193-201, 2010], 그리고 뇌 염증을 억제하는 치료 약물은 신경퇴행성 질환을 위한 치료적 또는 예방적 약물로서 유망하다.

[0004] 모노아실글리세롤 리파제 (MAGL)은 모노아실글리세롤을 지방산 및 글리세롤로 가수분해하는 효소이다. 중추신경계에서, MAGL의 기질은 아라키돈산 및 글리세롤로 분해되는 2-아라키도노일글리세롤 (또한 본 명세서에서 일명 2-AG)이다 [비-특허 문서 5: Chemistry and Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, 페이지 149-158, 2002]. 최근에, 아라키돈산 및 에이코사노이드의 생산의 억제, 신경교 세포의 활성화의 억제, 염증성 사이토카인의 생산의 억제, 및 알츠하이머병의 병리적 발견인 A β 플라크의 축적에 대한 작용 감소는 MAGL 결핍된 마우스의 교배종 동물 및 아밀로이드 β (또한 본 명세서에서 일명 A β) 과발현 동물 모델 (APP/PS1 이중 형질전환 마우스 등)에서 보고되었다[비-특허 문서 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, 페이지 617-623, 2012], 그리고 MAGL의 작용을 억제하는 억제제 등은 알츠하이머병의 치료적 또는 예방적 약물로서 유망하다.

[0005] 또한, MAGL의 기질인 2-AG의 수용체로서, 칸나비노이드 수용체 1 (본 명세서에서 CB1로 칭함) 및 칸나비노이드 수용체 2 (본 명세서에서 CB2로 칭함)가 확인되었다 [비-특허 문서 7: 생화학 약리학 (Biochem.Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995]. CB1은 뇌 영역에서 주로 발견된다 [비-특허 문서 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, 페이지 605-613, 1988], 그리고 CB2은 뇌 영역 내의 면역세포, 및 미세신경교 세포에서 발견된다 [비-특허 문서 9: Neuroscience Letters (Neurosci.Lett.), vol. 396, 페이지 113-116, 2006]. 최근에, CB1 수용체 효능제가 인지 기능을 개선하는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 10: Journal of Alzheimer's Disease (J. Alzheimers.Dis.), vol. 30, 페이지 439-459, 2012], 그리고 MAGL의 기질인 2-AG는, A β 로 인한 신경 세포사에 대항하여 보호 작용을 나타낸다 [비-특허 문서 11: Neuroscience, vol. 178, 페이지 159-168, 2011]. 따라서, 2-AG의 분해를 억제하는 MAGL 억제제는 알츠하이머병에서 관측된 뇌의 염증, 신경 세포사, A β 축적 및 기타 동종의 것을 억제함으로써 완화 증상을 억제하기 위한 뿐만 아니라 질환 진행을 억제하기 위한 효과를 갖는 치료적 또는 예방적 약물로서 유망하다.

[0006] 신경퇴행성 질환 중 하나인 파킨슨병은 중뇌 흑질 도파민 신경 세포의 퇴행에 의해 야기된 운동 장애와 연관된 질환인데, 신경교 세포의 활성화가 보고되었다 [비-특허 문서 12: Annals of Neurology (Ann.Neurol.) vol. 57, 페이지 168-175, 2005]. 1-메틸-4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘은 중뇌 흑질 도파민 신경의 세포사를 유도하는 것을 알려져 있지만, MAGL 결핍된 마우스에서 신경 세포사에 대항하여 보호 작용을 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 13: Science, vol. 334, 페이지 809-813, 2011]. 따라서, MAGL의 작용을 억제하는 억제제 등은 파킨슨병을 위한 신규한 치료 약물로서 유망하다.

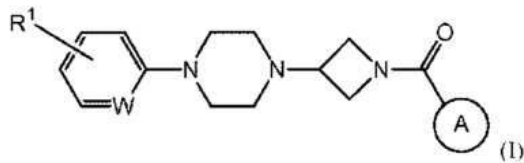
- [0007] 근위축 측삭 경화증 (본 명세서에서 ALS로 칭함)는 운동 뉴런의 퇴행과 연관된 질환이고, 그리고 효과적인 치료는 현재 없다. ALS에서의 신경교 세포의 활성화가 보고되었다 [비-특허 문서 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol.Dis.) vol. 15, 페이지 601-609, 2004]. CB2의 활성화가 ALS의 동물 모델인 돌연변이체 초과산화물 디스무타제 과발현 마우스에서 질환의 진행을 억제하는 것으로 또한 보고되었다 [비-특허 문서 15: European Journal of Pharmacology (Eur.J. Pharmacol.), vol. 542, 페이지 100-105, 2006]. 또한, MAGL- 결핍된 마우스에서의 뇌 염증이 생체내의 MAGL의 생성물인 아라키돈산을 감소시킴으로써 억제됨이 보고되었다 [비-특허 문서 13: Science, vol. 334, 페이지 809-813, 2011]. 따라서, MAGL 억제제는 ALS용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0008] 신경퇴행성 질환 중 하나인 헌팅턴병은, 신경 기능이 폴리글루타민 응집으로 인해 신경 세포사 및 뇌 염증에 의해 손실되는 질환이다. CB2의 활성화가 뇌 염증을 억제하고 헌팅턴병의 동물 모델인 R6/2 마우스에서 신경보호 작용을 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 16: Brain, vol. 132, 페이지 3152-3164, 2009]. 또한, 뇌 염증은, MAGL 결핍된 마우스에서 MAGL의 수득한 생성물인 아라키돈산을 감소시킴으로써 억제됨이 보고되었다 [비-특허 문서 13: Science, vol. 334, 페이지 809-813, 2011]. 따라서, MAGL 억제제는 헌팅턴병용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0009] MAGL의 기질인 2-AG는, 자가면역 뇌척수염 모델, 즉, 중심 탈수초화 질환 중 하나인 다발성 경화증의 동물 모델에서 질환 상태의 진행을 억제하는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, 페이지 126-141, 2011]. 또한, 뇌 염증은 MAGL의 수득한 생성물인 아라키돈산을 감소시켜서 MAGL 결핍된 마우스에서 억제됨이 보고되었다 [비-특허 문서 13: Science, vol. 334, 페이지 809-813, 2011]. 따라서, MAGL 억제제는 다발성 경화증용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0010] 외상성 뇌 손상 (TBI)는 개체의 건강에 대해 극도로 유해한 영향을 발휘하는 병태이고, 효과적인 치료가 현재는 없다. MAGL의 기질인 2-AG는, 폐쇄 머리 손상 동물 모델에서 신경 세포사에 대항하여 보호 작용을 갖는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 18: Nature, vol. 413, 페이지 527-531, 2001]. 따라서, MAGL 억제제는 외상성 뇌 손상을 신규한 치료적 또는 예방적 약물로서 유망하다.
- [0011] 녹내장은 시력의 손실의 가장 흔한 원인이고, 심각한 사회적 문제로 간주된다. MAGL의 기질인 2-AG는, 안구내 관류 모델에서 수성 배출을 활성화하는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, 페이지 106-114, 2008]. 따라서, MAGL 억제제는 녹내장을 신규한 치료적 또는 예방적 약물로서 유망하다.
- [0012] 불안 장애는 아주 빈번하게 생기고, 삶의 질을 크게 영향을 주는 정신적 질환이다. MAGL의 기질인 2-AG는, 불안 장애의 효과적인 시험 시스템인 상승된 플러스 미로 테스트에서 항-불안 작용을 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, 페이지 10-17, 2013]. 따라서, MAGL 억제제는 불안 장애용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0013] MAGL의 기질인 2-AG는, 포르말린 테스트에서 통각억제 효과를 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, 페이지 693-701, 2007]. 또한, 2-AG는 암종성 통증 모델인 기계적 통각과민증 테스트에서 효과를 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 22: Pharmacological Research (Pharmacol.Res.), vol. 64, 페이지 60-67, 2011]. 따라서, MAGL 억제제는 염증성 통증 및 신경 통증용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0014] 간질은 일상 생활에 크게 영향을 미친다. 뇌 염증은 측두엽 간질 환자의 해마에서 유도된 것으로 알려져 있고, 신경교 세포의 활성화에 의해 동반된 뇌 염증은 경련성 공격에 관여된다 [비-특허 문서 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, 페이지 413-419, 2010]. MAGL의 기질인 2-AG는, 급성 경련 모델인 펜틸렌테트라졸-유도된 경련성 공격에 대한 억제 작용을 갖는다 [비-특허 문서 24: Neurochemical Research (Neurochem. Res.), vol. 36, 페이지 1520-1525, 2011]. 따라서, MAGL 억제제는 간질용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0015] 우울증은 현대 사회에서 아주 빈번하게 생기고 삶의 질에 크게 영향을 미치는 질환이다. MAGL의 기질인 2-AG는, 우울증의 효과적인 시험 시스템인 만성적 스트레스 모델에 대한 항-우울증 작용을 나타내는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, 페이지 1763-1776, 2014]. 따라서, MAGL 억제제는 우울증용 신규한 치료 약물로서 유용하다.
- [0016] 편두통은 현대 사회에서 아주 빈번하게 생기고 삶의 질에 크게 영향을 미치는 질환이다. 편두통을 발달시키는 인자 중 하나는 뇌 염증이다. CB2의 활성화는, 편두통의 효과적인 시험 시스템인 니트로글리세린-투여된 랫트에

서 진통 작용을 갖는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, No. 14, 2014]. 따라서, MAGL 억제제는 편두통용 신규한 치료 약물로서 유용하다.

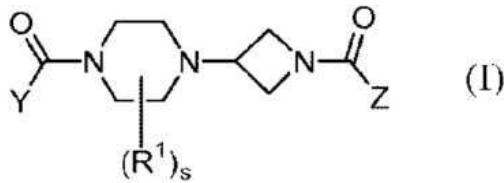
[0017] 뇌 부종은 다양한 뇌병증과 회합하여 발달된 질환이다. 뇌 부종의 원인 중 하나는 혈액-뇌 장벽의 붕괴이다. 아라키돈산 및 에이코사노이드는 혈액-뇌 장벽을 붕괴시키는 것으로 알려져 있다 [비-특허 문서 27: Brain Research, vol. 1298, 페이지 13-23, 2009]. MAGL의 작용을 억제하는 억제제는 MAGL에 의해 아라키돈산의 생산을 감소시킨다. 따라서, MAGL 억제제는 뇌 부종용 신규한 치료 약물로서 유용하다.

[0018] 뇌 허혈은 뇌 경색의 개시를 야기하는 하나의 인자이다. MAGL의 기질인 2-AG는, 뇌 허혈에 효과적인 시험 시스템에서 뇌 보호 작용을 갖는 것으로 보고되었다 [비-특허 문서 28: Brain Research, vol. 1474, 페이지 91-99, 2012]. 따라서, MAGL 억제제는 뇌 허혈용 신규한 치료 약물로서 유용하다.

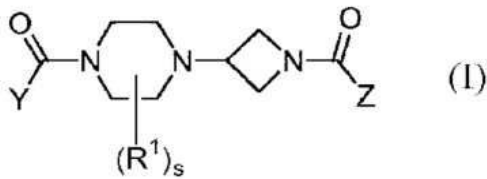
[0019] 복소환형 화합물로서, 하기 화합물은 공지되어 있다. 특허 문서 1은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



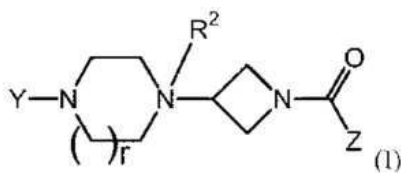
[0020] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 1에서 정의된 바와 같고,
 [0021] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 통증 및 기타 동종의 것의 치료에 유용하다.
 [0022] 특허 문서 2은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:
 [0023] 특허 문서 2은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0024] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 2에서 정의된 바와 같고,
 [0025] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 통증 및 기타 동종의 것의 치료에 유용하다.
 [0026] 특허 문서 3은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:
 [0027] 특허 문서 3은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



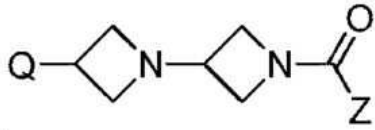
[0028] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 3에서 정의된 바와 같고,
 [0029] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 통증 및 기타 동종의 것의 치료에 유용하다.
 [0030] 특허 문서 4은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:
 [0031] 특허 문서 4은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0032] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 4에서 정의된 바와 같고,
 [0033] 특허 문서 4은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:

[0034] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 통증 및 기타 동종의 것의 치료에 유용하다.

[0035] 특허 문서 5는 하기 식에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:

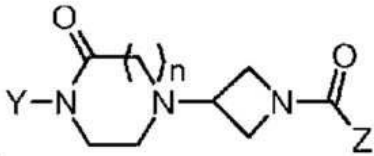


[0036]

[0037] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 5에서 정의된 바와 같고,

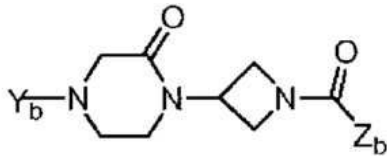
[0038] 는 MAGL 억제제로서 유용하다.

[0039] 특허 문서 6는 하기를 기재하고 있다: 하기 식에 의해 제시된 화합물:



[0040]

[0041] (식 중, 각각의 기호는 특허 문서 6에서 정의된 바와 같음), 및 하기 식에 의해 제시된 화합물:

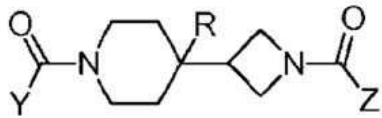


[0042]

[0043] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 6에서 정의된 바와 같고,

[0044] 는 MAGL 억제제로서 유용하다.

[0045] 특허 문서 7는 하기 식에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:

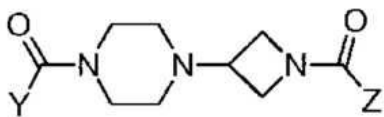


[0046]

[0047] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 7에서 정의된 바와 같고,

[0048] 는 MAGL 억제제로서 유용하다.

[0049] 특허 문서 8은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



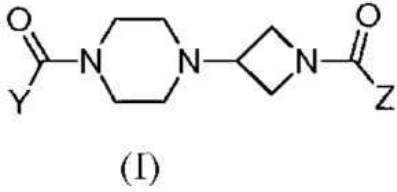
(I)

[0050]

[0051] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 8에서 정의된 바와 같고,

[0052] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 대사 질환 (비만, 당뇨병)의 치료, 개선 또는 예방에 유용하다.

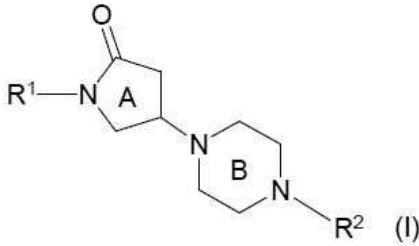
[0053] 특허 문서 9은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0054] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 9에서 정의된 바와 같고,
 [0055] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 대사 질환 (비만, 당뇨병)의 치료, 개선 또는 예방에 유용하다.

[0056] 특허 문서 10은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:

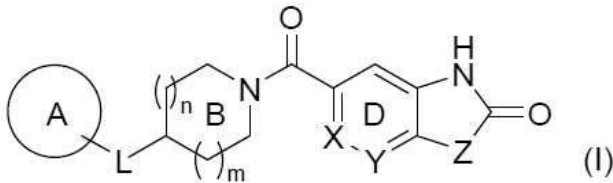
[0057] 특허 문서 10은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0058] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 10에서 정의된 바와 같고,
 [0059] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 신경퇴행성 질환, 불안 장애, 통증 및 간질의 치료, 개선 또는 예방에 유용하다.

[0060] 특허 문서 11은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:

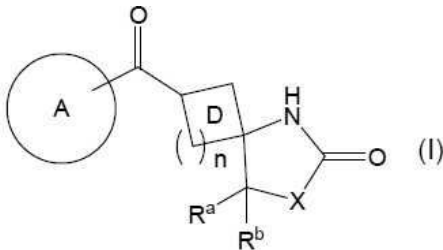
[0061] 특허 문서 11은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0062] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 11에서 정의된 바와 같고,
 [0063] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경

[0064] 화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료에 유용하다.

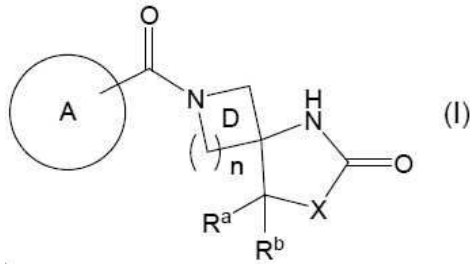
[0065] 특허 문서 12은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0066] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 12에서 정의된 바와 같고,
 [0067] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경

[0068] 화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0069] 특허 문서 13은 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물을 기재하고 있다:



[0070]

[0071] 식 중, 각각의 기호는 특허 문서 13에서 정의된 바와 같고,

[0072] 는 MAGL 억제제이고, 그리고 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0073] **문서 목록**

[0074] **특허 문서**

[0075] 특허 문서 1: WO 2010/124122

[0076] 특허 문서 2: WO 2010/124082

[0077] 특허 문서 3: WO 2010/124086

[0078] 특허 문서 4: WO 2010/124121

[0079] 특허 문서 5: WO 2012/030907

[0080] 특허 문서 6: WO 2012/044613

[0081] 특허 문서 7: WO 2012/054716

[0082] 특허 문서 8: WO 2013/049289

[0083] 특허 문서 9: WO 2013/049293

[0084] 특허 문서 10: WO 2015/099196

[0085] 특허 문서 11: WO 2016/158956

[0086] 특허 문서 12: WO 2017/171100

[0087] 특허 문서 13: WO 2017/170830

[0088] **비-특허 문서**

[0089] 비-특허 문서 1: Science, vol. 294, 페이지 1871-1875, 2001

[0090] 비-특허 문서 2: Molecular Neurobiology (Mol. Neurobiol), vol. 41, 페이지 115-128, 2010

[0091] 비-특허 문서 3: Neuron, vol. 53, 페이지 337-351, 2007

[0092] 비-특허 문서 4: Nature Reviews Neurology (Nat. Rev. Neurol.), vol. 6, 페이지 193-201, 2010

[0093] 비-특허 문서 5: Chemistry and Physics of Lipids (Chem phys Lipids) vol. 121, 페이지 149-158, 2002

[0094] 비-특허 문서 6: Cell Report (Cell Rep.), vol. 1, 페이지 617-623, 2012

[0095] 비-특허 문서 7: Biochemical Pharmacology (Biochem.Pharmacol.) vol. 50, 83-90, 1995

[0096] 비-특허 문서 8: Molecular Pharmacology (Mol. Pharmacol.), vol. 34, 페이지 605-613, 1988

[0097] 비-특허 문서 9: Neuroscience Letters (Neurosci.Lett.), vol. 396, 페이지 113-116, 2006

[0098] 비-특허 문서 10: Journal of Alzheimer's Disease (J. Alzheimers.Dis.), vol. 30, 페이지 439-459, 2012

- [0099] 비-특허 문서 11: Neuroscience, vol. 178, 페이지 159-168, 2011
- [0100] 비-특허 문서 12: Annals of Neurology (Ann.Neurol.) vol. 57, 페이지 168-175, 2005
- [0101] 비-특허 문서 13: Science, vol. 334, 페이지 809-813, 2011
- [0102] 비-특허 문서 14: Neurobiology of Disease (Neurobiol.Dis.) vol. 15, 페이지 601-609, 2004
- [0103] 비-특허 문서 15: European Journal of Pharmacology (Eur.J. Pharmacol.), vol. 542, 페이지 100-105, 2006
- [0104] 비-특허 문서 16: Brain, vol. 132, 페이지 3152-3164, 2009
- [0105] 비-특허 문서 17: Brain Research (Brain Res.), vol. 1390, 페이지 126-141, 2011
- [0106] 비-특허 문서 18: Nature, vol. 413, 페이지 527-531, 2001
- [0107] 비-특허 문서 19: Experimental Eye Research (Exp. Eye Res.), vol. 87, 페이지 106-114, 2008
- [0108] 비-특허 문서 20: Behavioural Brain Research (Behav. Brain Res.), vol. 252, 페이지 10-17, 2013
- [0109] 비-특허 문서 21: British Journal of Pharmacology, vol. 150, 페이지 693-701, 2007
- [0110] 비-특허 문서 22: Pharmacological Research (Pharmacol.Res.), vol. 64, 페이지 60-67, 2011
- [0111] 비-특허 문서 23: Nature Medicine (Nature Med.), vol. 16, 페이지 413-419, 2010
- [0112] 비-특허 문서 24: Neurochemical Research (Neurochem.Res.), vol. 36, 페이지 1520-1525, 2011
- [0113] 비-특허 문서 25: Neuropsychopharmacology, vol. 39, 페이지 1763-1776, 2014
- [0114] 비-특허 문서 26: Journal of Headache and Pain, vol. 15, No. 14, 2014
- [0115] 비-특허 문서 27: Brain Research, vol. 1298, 페이지 13-23, 2009
- [0116] 비-특허 문서 28: Brain Research, vol. 1474, 페이지 91-99, 2012

발명의 내용

해결하려는 과제

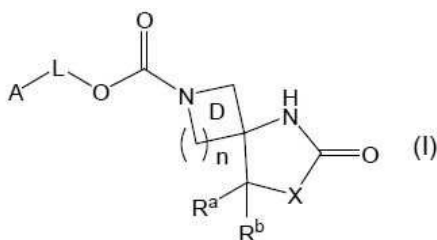
- [0117] 본 발명의 목적은 MAGL 억제 작용을 갖는 화합물을 제공하는 것이되, 이 화합물은 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료용 제제로서 유용한 것으로 기대된다.

과제의 해결 수단

- [0118] 본 발명자들은, 상기-언급된 문제를 해결하기 위한 시도에서 집중적인 연구를 수행했고, 하기 식 (I)에 의해 제시된 화합물이 MAGL 억제 작용을 가짐으로써, 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 본 발명의 완료로 취득된 동종의 것의 예방 또는 치료용 제제로서 유용할 것으로 기대됨을 발견했다.

- [0119] 따라서, 본 발명은 하기를 제공한다.

- [0120] [1] 식 (I)로 제시된 화합물:



- [0121]

- [0122] 식 중,
- [0123] A는 선택적으로 치환된 포화된 환형 기이고,
- [0124] L은 결합 또는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬렌 기이고,
- [0125] 고리 D는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환된 고리이고,
- [0126] n은 1 또는 2이고,
- [0127] X는 -O-, -CR¹R²- 또는 -NR³-이고,
- [0128] R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 C₁₋₆ 알킬 기이되, 이러한 기는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환되고, 그리고
- [0129] R¹, R² 및 R³ 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 치환체이고,
- [0130] 또는 이의 염 (이하에서 때때로 화합물 (I)로 칭함).
- [0131] [2] 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염으로서,
- [0132] A는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기이고
- [0133] 이는 하기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체에 의해 치환되고:
- [0134] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기
- [0135] (i) 할로겐 원자, 및
- [0136] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기,
- [0137] (b) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기:
- [0138] (i) 할로겐 원자, 및
- [0139] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기,
- [0140] (c) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기:
- [0141] (i) 할로겐 원자, 및
- [0142] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기, 및
- [0143] (d) 하기로부터 선택된 1 내지 4개의 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기:
- [0144] (i) 할로겐 원자, 및
- [0145] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기, 및
- [0146] 이는 1 내지 3개의 C₁₋₆ 알킬 기에 의해 선택적으로 추가로 치환되고;
- [0147] L은 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌 기이고;
- [0148] 고리 D는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환이고;
- [0149] n은 1 또는 2이고;
- [0150] X는 -O- 또는 -CH₂-이고; 그리고
- [0151] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.

- [0152] [3] 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염으로서,
- [0153] A는 하기로부터 선택되는 하나의 치환체에 의해 사이클로부틸 기이고:
- [0154] (a) 3개의 할로겐 원자에 의해 치환된 페녹시 기, 및
- [0155] (b) 3개의 할로겐 원자에 의해 치환된 페녹시메틸 기;
- [0156] L은 결합이고;
- [0157] 고리 D는 아제티딘 고리이고;
- [0158] n은 1이고;
- [0159] X는 -O-이고; 그리고
- [0160] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0161] [4] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.
- [0162] [5] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.
- [0163] [6] 시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 또는 이의 염.
- [0164] [7] 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염을 포함하는 약제.
- [0165] [8] 상기-언급된 [7]의 약제로서, 모노아실글리세롤 리파제 억제제인, 약제.
- [0166] [9] 상기-언급된 [7]의 약제로서, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증의 예방 또는 치료용 제제인, 약제.
- [0167] [10] 포유동물에서 모노아실글리세롤 리파제를 억제하는 방법으로서, 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염의 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0168] [11] 포유동물에서 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증을 예방 또는 치료하는 방법으로서, 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염의 유효량을 상기 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0169] [12] 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증의 예방 또는 치료에서 사용되는, 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염.
- [0170] [13] 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증의 예방 또는 치료용 제제의 제조를 위한 상기-언급된 [1]의 화합물 또는 염의 용도.

발명의 효과

- [0171] 본 발명에 따르면, 우월한 MAGL 억제 작용을 갖는 화합물로서, 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료용 제제로서 유용한 것으로 기대되는 화합물이 제공될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0172] 본 발명은 하기에서 상세히 설명된다.
- [0173] 본 명세서에서 사용된 각각의 치환체의 정의는 하기에서 상세히 기재된다. 달리 구체화되지 않는 한, 각각의 치환체는 하기 정의를 갖는다.
- [0174] 본 명세서에서, "할로겐 원자"의 예는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.
- [0175] 본 명세서에서, "C₁₋₆ 알킬 기"의 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸,

펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 1-에틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1,1-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸 및 2-에틸부틸을 포함한다.

[0176] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로겐 원자를 선택적으로 갖는 C_{1-6} 알킬 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 메틸, 클로로메틸, 디플루오로메틸, 트리클로로메틸, 트리플루오로메틸, 에틸, 2-브로모에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 테트라플루오로에틸, 펜타플루오로에틸, 프로필, 2,2-디플루오로프로필, 3,3,3-트리플루오로프로필, 이소프로필, 부틸, 4,4,4-트리플루오로부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸, 펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 헥실 및 6,6,6-트리플루오로헥실을 포함한다.

[0177] 본 명세서에서, " C_{2-6} 알케닐 기"의 예는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-1-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 3-메틸-2-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 4-메틸-3-펜테닐, 1-헥세닐, 3-헥세닐 및 5-헥세닐을 포함한다.

[0178] 본 명세서에서, " C_{2-6} 알킬닐 기"의 예는 에티닐, 1-프로피닐, 2-프로피닐, 1-부티닐, 2-부티닐, 3-부티닐, 1-펜티닐, 2-펜티닐, 3-펜티닐, 4-펜티닐, 1-헥시닐, 2-헥시닐, 3-헥시닐, 4-헥시닐, 5-헥시닐 및 4-메틸-2-펜티닐을 포함한다.

[0179] 본 명세서에서, " C_{3-10} 사이클로알킬 기"의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 바이사이클로[2.2.1]헵틸, 바이사이클로[2.2.2]옥틸, 바이사이클로[3.2.1]옥틸 및 아다만틸을 포함한다.

[0180] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{3-10} 사이클로알킬 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로겐 원자를 선택적으로 갖는 C_{3-10} 사이클로알킬 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 사이클로프로필, 2,2-디플루오로사이클로프로필, 2,3-디플루오로사이클로프로필, 사이클로부틸, 디플루오로사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다.

[0181] 본 명세서에서, " C_{3-10} 사이클로알케닐 기"의 예는 사이클로프로페닐, 사이클로부테닐, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헵테닐 및 사이클로옥테닐을 포함한다.

[0182] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴 기"의 예는 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1-안트릴, 2-안트릴 및 9-안트릴을 포함한다.

[0183] 본 명세서에서, " C_{7-16} 아르알킬 기"의 예는 벤질, 펜에틸, 나프틸메틸 및 페닐프로필을 포함한다.

[0184] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알콕시 기"의 예는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, tert-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0185] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알콕시 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로겐 원자를 선택적으로 갖는 C_{1-6} 알콕시 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 4,4,4-트리플루오로부톡시, 이소부톡시, sec-부톡시, 펜틸옥시 및 헥실옥시를 포함한다.

[0186] 본 명세서에서, " C_{3-10} 사이클로알킬옥시 기"의 예는 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시, 사이클로헵틸옥시 및 사이클로옥틸옥시를 포함한다.

[0187] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬티오 기"의 예는 메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, sec-부틸티오, tert-부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.

[0188] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬티오 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로겐 원자를 선택적으로 갖는 C_{1-6} 알킬티오 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 메틸티오, 디플루오로메틸티오, 트리플루오로메틸티오, 에틸티오, 프로필티오, 이소프로필티오, 부틸티오, 4,4,4-트리플루오로부틸티오, 펜틸티오 및 헥실티오를 포함한다.

- [0189] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬-카보닐 기"의 예는 아세틸, 프로파노일, 부타노일, 2-메틸프로파노일, 펜타노일, 3-메틸부타노일, 2-메틸부타노일, 2,2-디메틸프로파노일, 헥사노일 및 헵타노일을 포함한다.
- [0190] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬-카보닐 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로젠 원자를 선택적으로 갖는 C_{1-6} 알킬-카보닐 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 아세틸, 클로로아세틸, 트리플루오로아세틸, 트리클로로아세틸, 프로파노일, 부타노일, 펜타노일 및 헥사노일을 포함한다.
- [0191] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알콕시-카보닐 기"의 예는 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 이소부톡시카보닐, sec-부톡시카보닐, tert-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐 및 헥실옥시카보닐을 포함한다.
- [0192] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴-카보닐 기"의 예는 벤조일, 1-나프토일 및 2-나프토일을 포함한다.
- [0193] 본 명세서에서, " C_{7-16} 아르알킬-카보닐 기"의 예는 페닐아세틸 및 페닐프로피오닐을 포함한다.
- [0194] 본 명세서에서, "5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기"의 예는 니코티노일, 이소니코티노일, 테노일 및 푸로일을 포함한다.
- [0195] 본 명세서에서, "3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기"의 예는 모폴리닐카보닐, 피페리디닐카보닐 및 피롤리디닐카보닐을 포함한다.
- [0196] 본 명세서에서, "모노- 또는 디- C_{1-6} 알킬-카바모일 기"의 예는 메틸카바모일, 에틸카바모일, 디메틸카바모일, 디에틸카바모일 및 N-에틸-N-메틸카바모일을 포함한다.
- [0197] 본 명세서에서, "모노- 또는 디- C_{7-16} 아르알킬-카바모일 기"의 예는 벤질카바모일 및 펜에틸카바모일을 포함한다.
- [0198] 본 명세서에서, " C_{1-6} 알킬설폰닐 기"의 예는 메틸설폰닐, 에틸설폰닐, 프로필설폰닐, 이소프로필설폰닐, 부틸설폰닐, sec-부틸설폰닐 및 tert-부틸설폰닐을 포함한다.
- [0199] 본 명세서에서, "선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬설폰닐 기"의 예는 1 내지 7, 바람직하게는 1 내지 5개의, 할로젠 원자를 선택적으로 갖는 C_{1-6} 알킬설폰닐 기를 포함한다. 상기의 특정 예는 메틸설폰닐, 디플루오로메틸설폰닐, 트리플루오로메틸설폰닐, 에틸설폰닐, 프로필설폰닐, 이소프로필설폰닐, 부틸설폰닐, 4,4,4-트리플루오로부틸설폰닐, 펜틸설폰닐 및 헥실설폰닐을 포함한다.
- [0200] 본 명세서에서, " C_{6-14} 아릴설폰닐 기"의 예는 페닐설폰닐, 1-나프틸설폰닐 및 2-나프틸설폰닐을 포함한다.
- [0201] 본 명세서에서, "치환체"의 예는 할로젠 원자, 시아노 기, 니트로 기, 선택적으로 치환된 탄화수소 기, 선택적으로 치환된 복소환형 기, 아실 기, 선택적으로 치환된 아미노기, 선택적으로 치환된 카바모일 기, 선택적으로 치환된 티오카바모일 기, 선택적으로 치환된 설파모일 기, 선택적으로 치환된 하이드록시 기, 선택적으로 치환된 설파닐 (SH) 기 및 선택적으로 치환된 실릴 기를 포함한다.
- [0202] 본 명세서에서, "탄화수소 기" ("선택적으로 치환된 탄화수소 기"의 "탄화수소 기"를 포함)는 C_{1-6} 알킬 기, C_{2-6} 알케닐 기, C_{2-6} 알키닐 기, C_{3-10} 사이클로알킬 기, C_{3-10} 사이클로알케닐 기, C_{6-14} 아릴 기 및 C_{7-16} 아르알킬 기를 포함한다.
- [0203] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 탄화수소 기"의 예는 하기 치환체 기 A로부터 선택된 치환체(들)를 선택적으로 갖는 탄화수소 기를 포함한다.
- [0204] [치환체 기 A]
- [0205] (1) 할로젠 원자,
- [0206] (2) 니트로 기,
- [0207] (3) 시아노 기,
- [0208] (4) 옥소 기,

- [0209] (5) 하이드록시 기,
- [0210] (6) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알콕시 기,
- [0211] (7) C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시, 나프트옥시),
- [0212] (8) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시),
- [0213] (9) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴옥시 기 (예를 들어, 피리딜옥시),
- [0214] (10) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴옥시 기 (예를 들어, 모폴리닐옥시, 피페리디닐옥시),
- [0215] (11) C₁₋₆ 알킬-카보닐옥시 기 (예를 들어, 아세톡시, 프로파노일옥시),
- [0216] (12) C₆₋₁₄ 아릴-카보닐옥시 기 (예를 들어, 벤조일옥시, 1-나프토일옥시, 2-나프토일옥시),
- [0217] (13) C₁₋₆ 알콕시-카보닐옥시 기 (예를 들어, 메톡시카보닐옥시, 에톡시카보닐옥시, 프로폭시카보닐옥시, 부톡시카보닐옥시),
- [0218] (14) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일옥시 기 (예를 들어, 메틸카바모일옥시, 에틸카바모일옥시, 디메틸카바모일옥시, 디에틸카바모일옥시),
- [0219] (15) C₆₋₁₄ 아릴-카바모일옥시 기 (예를 들어, 페닐카바모일옥시, 나프틸카바모일옥시),
- [0220] (16) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐옥시 기 (예를 들어, 니코티노일옥시),
- [0221] (17) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐옥시 기 (예를 들어, 모폴리닐카보닐옥시, 피페리디닐카보닐옥시),
- [0222] (18) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬설포닐옥시 기 (예를 들어, 메틸설포닐옥시, 트리플루오로메틸설포닐옥시),
- [0223] (19) C₁₋₆ 알킬 기에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴설포닐옥시 기 (예를 들어, 페닐설포닐옥시, 톨루엔설포닐옥시),
- [0224] (20) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬티오 기,
- [0225] (21) 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기,
- [0226] (22) 3- 내지 14-원 비-방향족 복소환형 기,
- [0227] (23) 포르밀 기,
- [0228] (24) 카복시 기,
- [0229] (25) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬-카보닐 기,
- [0230] (26) C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기,
- [0231] (27) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기,
- [0232] (28) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기,
- [0233] (29) C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기,
- [0234] (30) C₆₋₁₄ 아릴옥시-카보닐 기 (예를 들어, 페닐옥시카보닐, 1-나프틸옥시카보닐, 2-나프틸옥시카보닐),
- [0235] (31) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카보닐 기 (예를 들어, 벤질옥시카보닐, 펜에틸옥시카보닐),
- [0236] (32) 카바모일 기,
- [0237] (33) 티오카바모일 기,

- [0238] (34) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기,
- [0239] (35) C₆₋₁₄ 아릴-카바모일 기 (예를 들어, 페닐카바모일),
- [0240] (36) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카바모일 기 (예를 들어, 피리딜카바모일, 티에닐카바모일),
- [0241] (37) 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카바모일 기 (예를 들어, 모폴리닐카바모일, 피페리디닐카바모일),
- [0242] (38) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬설포닐 기,
- [0243] (39) C₆₋₁₄ 아릴설포닐 기,
- [0244] (40) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴설포닐 기 (예를 들어, 피리딜설포닐, 티에닐설포닐),
- [0245] (41) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬설피닐 기,
- [0246] (42) C₆₋₁₄ 아릴설피닐 기 (예를 들어, 페닐설피닐, 1-나프틸설피닐, 2-나프틸설피닐),
- [0247] (43) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴설피닐 기 (예를 들어, 피리딜설피닐, 티에닐설피닐),
- [0248] (44) 아미노기,
- [0249] (45) 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, N-에틸-N-메틸아미노),
- [0250] (46) 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노),
- [0251] (47) 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노),
- [0252] (48) C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노),
- [0253] (49) 포르밀아미노기,
- [0254] (50) C₁₋₆ 알킬-카보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로파노일아미노, 부타노일아미노),
- [0255] (51) (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카보닐) 아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노),
- [0256] (52) C₆₋₁₄ 아릴-카보닐아미노기 (예를 들어, 페닐카보닐아미노, 나프틸카보닐아미노),
- [0257] (53) C₁₋₆ 알콕시-카보닐아미노기 (예를 들어, 메톡시카보닐아미노, 에톡시카보닐아미노, 프로폭시카보닐아미노, 부톡시카보닐아미노, tert-부톡시카보닐아미노),
- [0258] (54) C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카보닐아미노기 (예를 들어, 벤질옥시카보닐아미노),
- [0259] (55) C₁₋₆ 알킬설포닐아미노기 (예를 들어, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노),
- [0260] (56) C₁₋₆ 알킬 기에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴설포닐아미노기 (예를 들어, 페닐설포닐아미노, 톨루엔설포닐아미노),
- [0261] (57) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기,
- [0262] (58) C₂₋₆ 알케닐 기,
- [0263] (59) C₂₋₆ 알키닐 기,
- [0264] (60) C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기,
- [0265] (61) C₃₋₁₀ 사이클로알케닐 기, 및
- [0266] (62) C₆₋₁₄ 아릴 기.

- [0267] "선택적으로 치환된 탄화수소 기" 중 상기-언급된 치환체의 수는, 예를 들어, 1 내지 5, 바람직하게는 1 내지 3 개이다. 치환체의 수가 2개의 이상일 때, 각각의 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0268] 본 명세서에서, "복소환형 기" ("선택적으로 치환된 복소환형 기"의 "복소환형 기" 포함)는 (i) 방향족 복소환형 기, (ii) 비-방향족 복소환형 기 및 (iii) 7- 내지 10-원 브릿징된 복소환형 기를 포함하되, 이들 각각은, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다.
- [0269] 본 명세서에서, "방향족 복소환형 기" ("5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기" 포함)는 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 복소환형 기를 포함하되, 이는, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유한다.
- [0270] "방향족 복소환형 기"의 바람직한 예는 하기를 포함한다: 5- 또는 6-원 단환형 방향족 복소환형 기 예컨대 티에닐, 퓨릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피라다지닐, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 트리아지닐 및 기타 동종의 것; 및
- [0271] 8- 내지 14-원 융합된 다환형 (바람직하게는 이환형 또는 삼환형) 방향족 복소환형 기 예컨대 벤조티오펜, 벤조푸라닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 벤조티아졸릴, 벤즈이소티아졸릴, 벤조트리아졸릴, 이미다조피리디닐, 티에노피리디닐, 푸로피리디닐, 피롤로피리디닐, 피라졸로피리디닐, 옥사졸로피리디닐, 티아졸로피리디닐, 이미다조피라지닐, 이미다조피리미디닐, 티에노피리미디닐, 푸로피리미디닐, 피롤로피리미디닐, 피라졸로피리미디닐, 옥사졸로피리미디닐, 티아졸로피리미디닐, 피라졸로트리아지닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 펜옥사티이닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 1H-인다졸릴, 퓨리닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴녹살리닐, 퀴나졸리닐, 신놀리닐, 카바졸릴, β -카볼리닐, 펜안트리디닐, 아크리디닐, 펜아지닐, 페노티아지닐, 펜옥사지닐 및 기타 동종의 것.
- [0272] 본 명세서에서, "비-방향족 복소환형 기" ("3- 내지 14-원 비-방향족 복소환형 기" 포함)는, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 함유하는 3- 내지 14-원 (바람직하게는 3- 내지 10-원) 비-방향족 복소환형 기를 포함한다.
- [0273] "비-방향족 복소환형 기"의 바람직한 예는 하기를 포함한다: 3- 내지 8-원 단환형 비-방향족 복소환형 기 예컨대 아지리디닐, 옥시라닐, 티이라닐, 아제티디닐, 옥세타닐, 티에타닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로푸라닐, 피롤리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 티아졸리닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로이소티아졸릴, 테트라하이드로옥사졸릴, 테트라하이드로이속사졸릴, 피페리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피리디닐, 디하이드로피리디닐, 디하이드로티오피라닐, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로피리다지닐, 디하이드로피라닐, 테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로티오피라닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아제피닐, 옥세파닐, 아조카닐, 디아조카닐 및 기타 동종의 것; 및
- [0274] 9- 내지 14-원 융합된 다환형 (바람직하게는 이환형 또는 삼환형) 비-방향족 복소환형 기 예컨대 디하이드로벤조푸라닐, 디하이드로벤즈이미다졸릴, 디하이드로벤즈옥사졸릴, 디하이드로벤조티아졸릴, 디하이드로벤즈이소티아졸릴, 디하이드로나프토[2,3-b]티에닐, 테트라하이드로이소퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 4H-퀴놀리지닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 테트라하이드로티에노[2,3-c]피리디닐, 테트라하이드로벤즈아제피닐, 테트라하이드로퀴녹살리닐, 테트라하이드로펜안트리디닐, 헥사하이드로페노티아지닐, 헥사하이드로펜옥사지닐, 테트라하이드로프탈라지닐, 테트라하이드로나프티리디닐, 테트라하이드로퀴나졸리닐, 테트라하이드로신놀리닐, 테트라하이드로카바졸릴, 테트라하이드로- β -카볼리닐, 테트라하이드로아크리디닐, 테트라하이드로펜아지닐, 테트라하이드로티오피라닐, 옥타하이드로이소퀴놀릴 및 기타 동종의 것.
- [0275] 본 명세서에서, "7- 내지 10-원 브릿징된 복소환형 기"의 바람직한 예는 퀴누클리디닐 및 7-아자바이사이클로[2.2.1]헵타닐을 포함한다.
- [0276] 본 명세서에서, "질소-함유 복소환형 기"의 예는 적어도 하나의 질소 원자를 고리-구성 원자로서 함유하는 "복소환형 기"를 포함한다.
- [0277] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 복소환형 기"의 예는 상기-언급된 치환체 기 A로부터 선택된 치환체(들)을 선택적으로 갖는 복소환형 기를 포함한다.

- [0278] "선택적으로 치환된 복소환형 기" 중 치환체의 수는, 예를 들어, 1 내지 3개이다. 치환체의 수가 2개의 이상일 때, 각각의 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0279] 본 명세서에서, "아실 기"의 예는 포르밀 기, 카복시 기, 카바모일 기, 티오카바모일 기, 설피노 기, 설포 기, 설파모일 기 및 포스포노 기를 포함하고, 이들 각각은 "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₃₋₁₀ 사이클로알케닐 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기 및 3- 내지 14-원 비-방향족 복소환형 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체를 가지며, 상기 각각은 선택적으로 할로젠 원자, 선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알콕시 기, 하이드록시 기, 니트로 기, 시아노 기, 아미노기 및 카바모일 기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".
- [0280] "아실 기"의 예는 또한 탄화수소-설포닐 기, 헤테로사이클릴설포닐 기, 탄화수소-설피닐 기 및 헤테로사이클릴 설피닐 기를 포함한다.
- [0281] 여기서, 탄화수소-설포닐 기는 탄화수소 기-결합된 설포닐 기를 의미하고, 헤테로사이클릴설포닐 기는 복소환형 기-결합된 설포닐 기를 의미하고, 탄화수소-설피닐 기는 탄화수소 기-결합된 설피닐 기를 의미하고, 헤테로사이클릴설피닐 기는 복소환형 기-결합된 설피닐 기를 의미한다.
- [0282] "아실 기"의 바람직한 예는 포르밀 기, 카복시 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₂₋₆ 알케닐-카보닐 기 (예를 들어, 크로토노일), C₃₋₁₀ 사이클로알킬-카보닐 기 (예를 들어, 사이클로부탄카보닐, 사이클로펜탄카보닐, 사이클로헥산카보닐, 사이클로헵탄카보닐), C₃₋₁₀ 사이클로알케닐-카보닐 기 (예를 들어, 2-사이클로헥센카보닐), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴옥시-카보닐 기 (예를 들어, 페닐옥시카보닐, 나프틸옥시카보닐), C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-카보닐 기 (예를 들어, 벤질옥시카보닐, 펜에틸옥시카보닐), 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카바모일 기 (예를 들어, 디알릴카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클로알킬-카바모일 기 (예를 들어, 사이클로프로필카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카바모일 기 (예를 들어, 페닐카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카바모일 기 (예를 들어, 피리딜카바모일), 티오카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 메틸티오카바모일, N-에틸-N-메틸티오카바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카바모일 기 (예를 들어, 디알릴티오카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클로알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 사이클로프로필티오카바모일, 사이클로헥실티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카바모일 기 (예를 들어, 페닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 벤질티오카바모일, 펜에틸티오카바모일), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴티오카바모일 기 (예를 들어, 피리딜티오카바모일), 설피노 기, C₁₋₆ 알킬설피닐 기 (예를 들어, 메틸설피닐, 에틸설피닐), 설포 기, C₁₋₆ 알킬설포닐 기, C₆₋₁₄ 아릴설포닐 기, 포스포노 기 및 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬포스포노 기 (예를 들어, 디메틸포스포노, 디에틸포스포노, 디이소프로필포스포노, 디부틸포스포노)를 포함한다.
- [0283] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 아미노기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 아미노기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기, 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기, C₁₋₆ 알킬설포닐 기 및 C₆₋₁₄ 아릴설포닐 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".
- [0284] 선택적으로 치환된 아미노기의 바람직한 예는 아미노기, 모노- 또는 디-(선택적으로 할로젠화된 C₁₋₆ 알킬) 아미노기 (예를 들어, 메틸아미노, 트리플루오로메틸아미노, 디메틸아미노, 에틸아미노, 디에틸아미노, 프로필아미노, 디부틸아미노), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐아미노기 (예를 들어, 디알릴아미노), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클

로알킬아미노기 (예를 들어, 사이클로프로필아미노, 사이클로헥실아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴아미노기 (예를 들어, 페닐아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬아미노기 (예를 들어, 벤질아미노, 디벤질아미노), 모노- 또는 디-(선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬)-카보닐아미노기 (예를 들어, 아세틸아미노, 프로피오닐아미노), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐아미노기 (예를 들어, 벤조일아미노), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐아미노기 (예를 들어, 벤질카보닐아미노), 모노- 또는 디-5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐아미노기 (예를 들어, 니코티노일아미노, 이소니코티노일아미노), 모노- 또는 디-3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐아미노기 (예를 들어, 피페리디닐카보닐아미노), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알콕시-카보닐아미노기 (예를 들어, tert-부톡시카보닐아미노), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴아미노기 (예를 들어, 피리딜아미노), 카바모일아미노기, (모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일) 아미노기 (예를 들어, 메틸카바모일아미노), (모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일) 아미노기 (예를 들어, 벤질카바모일아미노), C₁₋₆ 알킬설포닐아미노기 (예를 들어, 메틸설포닐아미노, 에틸설포닐아미노), C₆₋₁₄ 아릴설포닐아미노기 (예를 들어, 페닐설포닐아미노), (C₁₋₆ 알킬)(C₁₋₆ 알킬-카보닐) 아미노기 (예를 들어, N-아세틸-N-메틸아미노) 및 (C₁₋₆ 알킬)(C₆₋₁₄ 아릴-카보닐) 아미노기 (예를 들어, N-벤조일-N-메틸아미노)를 포함한다.

[0285] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 카바모일 기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 카바모일 기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기, 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".

[0286] 선택적으로 치환된 카바모일 기의 바람직한 예는 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기, 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-카바모일 기 (예를 들어, 디알릴카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클로알킬-카바모일 기 (예를 들어, 사이클로프로필카바모일, 사이클로헥실카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카바모일 기 (예를 들어, 페닐카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-카바모일 기 (예를 들어, 아세틸카바모일, 프로피오닐카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-카바모일 기 (예를 들어, 벤조일카바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카바모일 기 (예를 들어, 피리딜카바모일)을 포함한다.

[0287] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 티오카바모일 기"의 하기를 선택적으로 갖는 티오카바모일 기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기, 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".

[0288] 선택적으로 치환된 티오카바모일 기의 바람직한 예는 티오카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 메틸티오카바모일, 에틸티오카바모일, 디메틸티오카바모일, 디에틸티오카바모일, N-에틸-N-메틸티오카바모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-티오카바모일 기 (예를 들어, 디알릴티오카바모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클로알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 사이클로프로필티오카바모일, 사이클로헥실티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-티오카바모일 기 (예를 들어, 페닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-티오카바모일 기 (예를 들어, 벤질티오카바모일, 페닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-티오카바모일 기 (예를 들어, 아세틸티오카바모일, 프로피오닐티오카바모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-티오카바모일 기 (예를 들어, 벤조일티오카바모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴티오카바모일 기 (예를 들어, 피리딜티오카바모일)을 포함한다.

[0289] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 설파모일 기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 설파모일 기를 포함한다: "C₁₋

₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기, 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기 및 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기로부터 선택된 1 또는 2개의 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".

[0290] 선택적으로 치환된 설파모일 기의 바람직한 예는 설파모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-설파모일 기 (예를 들어, 메틸설파모일, 에틸설파모일, 디메틸설파모일, 디에틸설파모일, N-에틸-N-메틸설파모일), 모노- 또는 디-C₂₋₆ 알케닐-설파모일 기 (예를 들어, 디알릴설파모일), 모노- 또는 디-C₃₋₁₀ 사이클로알킬-설파모일 기 (예를 들어, 사이클로프로필설파모일, 사이클로헥실설파모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-설파모일 기 (예를 들어, 페닐설파모일), 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-설파모일 기 (예를 들어, 벤질설파모일, 펜에틸설파모일), 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카보닐-설파모일 기 (예를 들어, 아세틸설파모일, 프로피오닐설파모일), 모노- 또는 디-C₆₋₁₄ 아릴-카보닐-설파모일 기 (예를 들어, 벤조일설파모일) 및 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴설파모일 기 (예를 들어, 피리딜설파모일)을 포함한다.

[0291] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 하이드록시 기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 하이드록시 기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기, C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐 기, C₁₋₆ 알콕시-카보닐 기, 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기, 카바모일 기, 모노- 또는 디-C₁₋₆ 알킬-카바모일 기, 모노- 또는 디-C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일 기, C₁₋₆ 알킬설포닐 기 및 C₆₋₁₄ 아릴설포닐 기로부터 선택된 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".

[0292] 선택적으로 치환된 하이드록시 기의 바람직한 예는 하이드록시 기, C₁₋₆ 알콕시 기, C₂₋₆ 알케닐옥시 기 (예를 들어, 알릴옥시, 2-부테닐옥시, 2-펜테닐옥시, 3-헥세닐옥시), C₃₋₁₀ 사이클로알킬옥시 기 (예를 들어, 사이클로헥실옥시), C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시, 나프틸옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시, 펜에틸옥시), C₁₋₆ 알킬-카보닐옥시 기 (예를 들어, 아세틸옥시, 프로피오닐옥시, 부티릴옥시, 이소부티릴옥시, 피발로일옥시), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐옥시 기 (예를 들어, 벤조일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카보닐옥시 기 (예를 들어, 벤질카보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴카보닐옥시 기 (예를 들어, 니코티노일옥시), 3- 내지 14-원 비-방향족 헤테로사이클릴카보닐옥시 기 (예를 들어, 피페리딘카보닐옥시), C₁₋₆ 알콕시-카보닐옥시 기 (예를 들어, tert-부톡시카보닐옥시), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴옥시 기 (예를 들어, 피리딜옥시), 카바모일옥시 기, C₁₋₆ 알킬-카바모일옥시 기 (예를 들어, 메틸카바모일옥시), C₇₋₁₆ 아르알킬-카바모일옥시 기 (예를 들어, 벤질카바모일옥시), C₁₋₆ 알킬설포닐옥시 기 (예를 들어, 메틸설포닐옥시, 에틸설포닐옥시) 및 C₆₋₁₄ 아릴설포닐옥시 기 (예를 들어, 페닐설포닐옥시)를 포함한다.

[0293] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 설파닐 기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 설파닐 기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기, C₇₋₁₆ 아르알킬 기, C₁₋₆ 알킬-카보닐 기, C₆₋₁₄ 아릴-카보닐 기 및 5- 내지 14-원 방향족 복소환형 기로부터 선택된 치환체, 상기 각각은 선택적으로, 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체" 및 할로겐화된 설파닐 기를 갖는다.

[0294] 선택적으로 치환된 설파닐 기의 바람직한 예는 설파닐 (-SH) 기, C₁₋₆ 알킬티오 기, C₂₋₆ 알케닐티오 기 (예를 들어, 알릴티오, 2-부테닐티오, 2-펜테닐티오, 3-헥세닐티오), C₃₋₁₀ 사이클로알킬티오 기 (예를 들어, 사이클로헥실티오), C₆₋₁₄ 아릴티오 기 (예를 들어, 페닐티오, 나프틸티오), C₇₋₁₆ 아르알킬티오 기 (예를 들어, 벤질티오, 펜에틸티오), C₁₋₆ 알킬-카보닐티오 기 (예를 들어, 아세틸티오, 프로피오닐티오, 부티릴티오, 이소부티릴티오, 피발로일티오), C₆₋₁₄ 아릴-카보닐티오 기 (예를 들어, 벤조일티오), 5- 내지 14-원 방향족 헤테로사이클릴티오 기 (예를 들어, 피리딜티오) 및 할로겐화된 티오 기 (예를 들어, 펜타플루오로티오)를 포함한다.

- [0295] 본 명세서에서, "선택적으로 치환된 실릴 기"의 예는 하기를 선택적으로 갖는 실릴 기를 포함한다: "C₁₋₆ 알킬 기, C₂₋₆ 알케닐 기, C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, C₆₋₁₄ 아릴 기 및 C₇₋₁₆ 아르알킬 기로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체, 상기 각각은 선택적으로 치환체 기 A로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 갖는다".
- [0296] 선택적으로 치환된 실릴 기의 바람직한 예는 트리-C₁₋₆ 알킬실릴 기 (예를 들어, 트리메틸실릴, tert-부틸(디메틸)실릴)을 포함한다.
- [0297] 본 명세서에서, "복소환"의 예는 방향족 복소환 및 비-방향족 복소환을 포함하고, 이들 각각은, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유한다.
- [0298] 본 명세서에서, "방향족 복소환"의 예는 5- 내지 14-원 (바람직하게는 5- 내지 10-원) 방향족 복소환은 포함하고, 이 복소환은, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유한다. "방향족 복소환"의 바람직한 예는 하기를 포함한다: 5- 또는 6-원 단환형 방향족 헤테로사이클 예컨대 티오펜, 푸란, 피롤, 이미다졸, 피라졸, 티아졸, 이소티아졸, 옥사졸, 이속사졸, 피리딘, 피라진, 피리미딘, 피리다진, 1,2,4-옥사디아졸, 1,3,4-옥사디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 1,3,4-티아디아졸, 트리아졸, 테트라졸, 트리아진 및 기타 동종의 것; 및 8- 내지 14-원 융합된 다환형 (바람직하게는 이환형 또는 삼환형) 방향족 헤테로사이클 예컨대 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 벤즈이속사졸, 벤조티아졸, 벤즈이소티아졸, 벤조트리아졸, 이미다조피리딘, 티에노피리딘, 푸로피리딘, 피롤로피리딘, 피라졸로피리딘, 옥사졸로피리딘, 티아졸로피리딘, 이미다조피라진, 이미다조피리미딘, 티에노피리미딘, 푸로피리미딘, 피롤로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 옥사졸로피리미딘, 티아졸로피리미딘, 피라졸로피리미딘, 피라졸로트리아진, 나프토[2,3-b]티오펜, 펜옥사티인, 인돌, 이소인돌, 1H-인다졸, 퓨린, 이소퀴놀린, 퀴놀린, 프탈라진, 나프티리딘, 퀴녹살린, 퀴나졸린, 시놀린, 카바졸, β-카보린, 펜안트리딘, 아크리딘, 켄아진, 페노티아진, 펜옥사진 및 기타 동종의 것.
- [0299] 본 명세서에서, "비-방향족 복소환"의 예는 3- 내지 14-원 (바람직하게는 4- 내지 10-원) 비-방향족 복소환은 포함하고, 이 복소환은, 탄소 원자 이외의 고리-구성 원자로서, 질소 원자, 황 원자 및 산소 원자로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로 원자를 함유한다. "비-방향족 복소환"의 바람직한 예는 하기를 포함한다: 3- 내지 8-원 단환형 비-방향족 헤테로사이클 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 파리롤린, 파이롤리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 피라졸린, 피라졸리딘, 티아졸린, 티오졸리딘, 테트라하이드로이소티아졸, 테트라하이드로옥사졸, 테트라하이드로이속사졸, 피페리딘, 피페라진, 테트라하이드로피리딘, 디하이드로피리딘, 디하이드로티오피란, 테트라하이드로피리미딘, 테트라하이드로피리다진, 디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 테트라하이드로티오피란, 모폴린, 티오모폴린, 아제판, 디아제판, 아제핀, 아조칸, 디아조칸, 옥세판 및 기타 동종의 것; 및 9- 내지 14-원 융합된 다환형 (바람직하게는 이환형 또는 삼환형) 비-방향족 헤테로사이클 예컨대 디하이드로벤조푸란, 디하이드로벤즈이미다졸, 디하이드로벤즈옥사졸, 디하이드로벤조티아졸, 디하이드로벤즈이소티아졸, 디하이드로나프토[2,3-b]티오펜, 테트라하이드로이소퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 4H-퀴놀리진, 인돌린, 이소인돌린, 테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘, 테트라하이드로벤즈아제핀, 테트라하이드로퀴녹살린, 테트라하이드로펜안트리딘, 헥사하이드로페노티아진, 헥사하이드로펜옥사진, 테트라하이드로프탈라진, 테트라하이드로나프티리딘, 테트라하이드로퀴나졸린, 테트라하이드로시놀린, 테트라하이드로카바졸, 테트라하이드로-β-카보린, 테트라하이드로아크리딘, 테트라하이드로켄아진, 테트라하이드로티오택산텐, 옥타하이드로이소퀴놀린 및 기타 동종의 것.
- [0300] 본 명세서에서, "질소-함유 복소환"의 예는 적어도 하나의 질소 원자를 고리-구성 원자로서 함유하는 "복소환"을 포함한다.
- [0301] 식 (I) 중 각각의 기호의 정의는 하기에서 상세히 설명된다.
- [0302] A는 선택적으로 치환된 포화된 환형 기이다.
- [0303] A에 의해 제시된 "선택적으로 치환된 포화된 환형 기"의 "포화된 환형 기"에는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기 및 포화된 복소환형 기를 포함한다. "포화된 복소환형 기"의 예는 "비-방향족 복소환형 기" 중으로부터 포화된 기를 포함하고, 그리고 상기의 특정 예는 3- 내지 8-원 포화된 단환형 비-방향족 복소환형 기 예컨대 아지리디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 티오모폴리닐, 이미다졸리디닐, 옥사졸리디닐, 피라졸리디닐, 티아졸리디닐, 테트라하이드로이소티아졸릴, 테트라하이드로이속사졸릴, 테트라하이드로피리미디닐, 테트라하이드로피리다지닐, 아제파닐, 디아제파닐, 아조카닐, 디아조카닐, 옥시라닐, 옥세타닐, 테트라하이드로푸릴,

테트라하이드로피라닐, 티이라닐, 티에타닐, 테트라하이드로티에닐, 테트라하이드로티오피라닐 및 기타 동종의 것을 포함한다.

- [0304] "A에 의해 제시된 선택적으로 치환된 포화된 환형 기"의 "포화된 환형 기"는 바람직하게는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기, 더 바람직하게는 C₃₋₆ 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 추가 더 바람직하게는 사이클로부틸 기 또는 사이클로헥실 기, 특히 바람직하게는 사이클로부틸 기이다.
- [0305] A에 의해 제시된 "선택적으로 치환된 포화된 환형 기"의 "포화된 환형 기"는, 예를 들어, 상기-언급된 치환체 기 A로부터 선택된 치환체(들)에 의해 선택적으로 치환된다. 치환체의 수는, 예를 들어, 1 내지 3이다. 치환체의 수가 2 이상일 때, 각각의 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다. 또한, 치환체 기 A는 선택적으로, 상기-언급된 치환체 기 A로부터 선택된 치환체(들)에 의해 추가 치환된다. 치환체의 수는, 예를 들어, 1 내지 3이다. 치환체의 수가 2 이상일 때, 각각의 치환체는 동일 또는 상이할 수 있다.
- [0306] 치환체의 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0307] (a) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시),
- [0308] (b) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₆₋₁₄ 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)),
- [0309] (c) 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시),
- [0310] (d) 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤질옥시메틸)), 및
- [0311] (e) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸).
- [0312] 치환체의 더 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0313] (a) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시),
- [0314] (b) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₆₋₁₄ 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)), 및
- [0315] (c) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸).
- [0316] 치환체의 특정 바람직한 예는 하기를 포함한다:
- [0317] (a) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시), 및
- [0318] (b) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₆₋₁₄ 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)).
- [0319] "선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기", "선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기", "선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기" 및 "선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기"의 치환체의 바람직한 예는 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자) 및 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸)를 포함한다.
- [0320] A는 바람직하게는 선택적으로 치환된 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기 (바람직하게는 C₃₋₆ 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 특히 바람직하게는 사이클로부틸)이다.
- [0321] A는 더 바람직하게는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기 (바람직하게는 C₃₋₆ 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 특히 바람직하게는 사이클로부틸)이되,
- [0322] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0323] (a) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시),

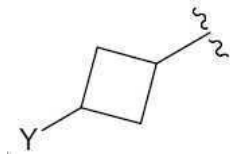
- [0324] (b) 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₆₋₁₄ 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)),
- [0325] (c) 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시), 및
- [0326] (d) 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤질옥시메틸)), 및
- [0327] 이는 하기로부터 선택된 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 선택적으로 추가로 치환되고:
- [0328] (e) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸).
- [0329] A는 추가로 더 바람직하게는 C₃₋₁₀ 사이클로알킬 기 (바람직하게는 C₃₋₆ 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 특히 바람직하게는 사이클로부틸)이되,
- [0330] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0331] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시):
 - [0332] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
 - [0333] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0334] (b) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₆₋₁₄ 아릴옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₆₋₁₄ 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)):
 - [0335] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
 - [0336] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0337] (c) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시):
 - [0338] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
 - [0339] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0340] (d) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시-C₁₋₆ 알킬 기 (바람직하게는 C₇₋₁₆ 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤질옥시메틸)):
 - [0341] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
 - [0342] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0343] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환된다.
- [0344] A는 더욱 더 바람직하게는 하기이다:
 - [0345] (1) 사이클로부틸 기
- [0346] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0347] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 페녹시 기:
 - [0348] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
 - [0349] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0350] (b) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택

적으로 치환된 페녹시메틸 기:

- [0351] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0352] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0353] (c) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 벤질옥시 기:
- [0354] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0355] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0356] (d) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 벤질옥시메틸 기:
- [0357] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0358] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0359] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환됨, 또는
- [0360] (2) 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환된 사이클로헥실 기:
- [0361] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 페녹시 기:
- [0362] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0363] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸).
- [0364] A는 더욱 더 바람직하게는 사이클로부틸 기이되,
- [0365] 이는 하기로부터 하나의 치환체로 치환되고:
- [0366] (a) 하기로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페녹시 기:
- [0367] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0368] (ii) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸), 및
- [0369] (b) 하기로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페녹시메틸 기:
- [0370] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0371] (ii) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸), 및
- [0372] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환된다.
- [0373] A는 특히 바람직하게는, 하기로부터 선택된 하나의 치환체에 의해 치환된 사이클로부틸 기이다:
- [0374] (a) 3개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자)에 의해 치환된 페녹시 기, 및
- [0375] (b) 3개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자)에 의해 치환된 페녹시메틸 기.
- [0376] 또 다른 구현예로서, A가 치환된 사이클로부틸 기일 때, 하나의 치환체 Y는 하기로부터 선택된다:
- [0377] (a) 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시),
- [0378] (b) 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{6-14} 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)),
- [0379] (c) 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시), 및
- [0380] (d) 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{7-16} 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤

질옥시메틸))

[0381] 이는 바람직하게는, 하기 부분적인 구조에서 나타낸 바와 같은 사이클로부탄 고리상의 3-위치에서 치환된다.

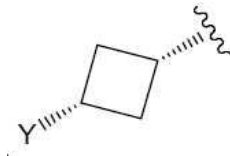


[0382]

[0383] 이 경우에, 사이클로부탄 기는 하기로부터 선택된 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 선택적으로 추가로 치환된다:

[0384] (e) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸).

[0385] 상기-언급된 부분적인 구조는 바람직하게는 하기이다:



[0386]

[0387] L은 결합 또는 할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬렌 기이다.

[0388] L에 의해 제시된 "선택적으로 치환된 C₁₋₃ 알킬렌 기"의 "C₁₋₃ 알킬렌 기"의 예는 -CH₂-, -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH(C₂H₅)-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂- 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0389] L은 바람직하게는 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌 기 (예를 들어, -CH₂-)이다.

[0390] L은 바람직하게는 결합이다.

[0391] 고리 D는 할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환된 고리이다.

[0392] 고리 D에 의해 제시된 "할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환된 고리" 중 "고리"의 예는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 및 기타 동종의 것을 포함한다. "4- 또는 5-원 질소-함유 복소환"의 예는 "복소환" 중으로부터 적어도 하나의 질소 원자를 고리 구성 원자로서 함유하는 4- 또는 5-원 고리를 포함하고, 그리고 상기의 특정 예는 아제티딘, 파이롤리딘 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0393] 고리 D에 의해 제시된 "할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환된 고리"의 "고리"는 바람직하게는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 파이롤리딘), 더 바람직하게는 아제티딘 고리 또는 파이롤리딘 고리, 특히 바람직하게는 아제티딘 고리이다.

[0394] 고리 D는 바람직하게는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 파이롤리딘)이되, 이는 할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환된다.

[0395] 고리 D는 더 바람직하게는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 파이롤리딘)이다.

[0396] 고리 D는 추가로 더 바람직하게는 아제티딘 고리 또는 파이롤리딘 고리이다.

[0397] 고리 D는 특히 바람직하게는 아제티딘 고리이다.

[0398] n은 1 또는 2이다.

[0399] n은 바람직하게는 1이다.

[0400] X는 -O-, -CR¹R²- 또는 -NR³-이다.

[0401] R¹, R² 및 R³ 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 치환체이다. "치환체"의 예는 치환체 기 A로부터 선택된 치환체

(들)를 포함한다.

- [0402] X는 바람직하게는 -O- 또는 $-CR^1R^2-$ 이다.
- [0403] R^1 및 R^2 둘 모두는 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0404] X는 더 바람직하게는 -O- 또는 $-CH_2-$ 이다.
- [0405] X는 추가로 더 바람직하게는 -O-이다.
- [0406] R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬 기이되, 이러한 기는 할로젠 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0407] R^a 및 R^b 둘 모두는 바람직하게는 수소 원자이다.
- [0408] 고리 D, n, X, R^a 및 R^b 의 조합은 바람직하게는 이다
- [0409] 고리 D는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 파이롤리딘);
- [0410] n은 1 또는 2이고;
- [0411] X는 -O- 또는 $-CH_2-$ 이고; 그리고
- [0412] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이고,
- [0413] 더 바람직하게는
- [0414] 고리 D는 아제티딘 고리 또는 파이롤리딘 고리이고;
- [0415] n은 1 또는 2이고;
- [0416] X는 -O- 또는 $-CH_2-$ 이고; 그리고
- [0417] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이고,
- [0418] 특히 바람직하게는
- [0419] 고리 D는 아제티딘 고리이고;
- [0420] n은 1이고;
- [0421] X는 -O-이고; 그리고
- [0422] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0423] 화합물 (I)의 바람직한 예는 하기 화합물을 포함한다.
- [0424] [화합물 A]
- [0425] 화합물 (I), 식 중,
- [0426] A는 C_{3-10} 사이클로알킬 기 (바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 특히 바람직하게는 사이클로부틸)이되,
- [0427] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0428] (a) 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시),
- [0429] (b) 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{6-14} 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)),
- [0430] (c) 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시), 및

- [0431] (d) 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{7-16} 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤질옥시메틸)), 및
- [0432] 이는 하기로부터 선택된 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 선택적으로 추가로 치환되고:
- [0433] (e) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸);
- [0434] L은 결합 또는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-3} 알킬렌 기이고;
- [0435] 고리 D는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 파이롤리딘)이되, 이는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된 C_{1-6} 알킬 기(들)에 의해 선택적으로 추가로 치환되고;
- [0436] n은 1 또는 2이고;
- [0437] X는 -O- 또는 $-CR^1R^2-$ 이고;
- [0438] R^1 및 R^2 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 치환체이고; 그리고
- [0439] R^a 및 R^b 각각은 독립적으로 수소 원자 또는 C_{1-6} 알킬 기이되, 이러한 기는 할로겐 원자(들)에 의해 선택적으로 치환된다.
- [0440] [화합물 B]
- [0441] 화합물 (I), 식 중,
- [0442] A는 C_{3-10} 사이클로알킬 기 (바람직하게는 C_{3-6} 사이클로알킬 기 (예를 들어, 사이클로부틸, 사이클로헥실), 특히 바람직하게는 사이클로부틸)이되,
- [0443] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0444] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시 기 (예를 들어, 페녹시):
- [0445] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0446] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0447] (b) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_{6-14} 아릴옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{6-14} 아릴옥시메틸 기 (예를 들어, 페녹시메틸)):
- [0448] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0449] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0450] (c) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시 기 (예를 들어, 벤질옥시):
- [0451] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0452] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0453] (d) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 C_{7-16} 아르알킬옥시- C_{1-6} 알킬 기 (바람직하게는 C_{7-16} 아르알킬옥시메틸 기 (예를 들어, 벤질옥시메틸)):
- [0454] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0455] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0456] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C_{1-6} 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환되고;

- [0457] L은 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌 기 (예를 들어, -CH₂-)이고;
- [0458] 고리 D는 4- 또는 5-원 질소-함유 복소환 (예를 들어, 아제티딘, 피롤리딘);
- [0459] n은 1 또는 2이고;
- [0460] X는 -O- 또는 -CH₂-이고; 그리고
- [0461] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0462] [화합물 C]
- [0463] 화합물 (I), 식 중,
- [0464] A는 하기이다:
- [0465] (1) 사이클로부틸 기
- [0466] 이는 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환되고:
- [0467] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 페녹시 기:
- [0468] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0469] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0470] (b) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 페녹시메틸 기:
- [0471] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0472] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸),
- [0473] (c) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 벤질옥시 기:
- [0474] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0475] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0476] (d) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 벤질옥시메틸 기:
- [0477] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0478] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸, 트리플루오로메틸), 및
- [0479] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환됨, 또는
- [0480] (2) 하기로부터 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) 치환체에 의해 치환된 사이클로헥실 기:
- [0481] (a) 하기로부터 선택된 1 내지 4 (바람직하게는 1 내지 3, 더 바람직하게는 2 또는 3개의) 치환체에 의해 선택적으로 치환된 페녹시 기:
- [0482] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자), 및
- [0483] (ii) 선택적으로 할로겐화된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 트리플루오로메틸);
- [0484] L은 결합 또는 C₁₋₃ 알킬렌 기 (예를 들어, -CH₂-)이고;
- [0485] 고리 D는 아제티딘 고리 또는 피롤리딘 고리이고;
- [0486] n은 1 또는 2이고;

- [0487] X는 -O- 또는 -CH₂-이고; 그리고
- [0488] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0489] [화합물 D]
- [0490] 화합물 (I), 식 중,
- [0491] A는 사이클로부틸 기이되,
- [0492] 이는 하기로부터 하나의 치환체로 치환되고:
- [0493] (a) 하기로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페녹시 기:
- [0494] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0495] (ii) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸), 및
- [0496] (b) 하기로부터 선택된 2 또는 3개의 치환체에 의해 치환된 페녹시메틸 기:
- [0497] (i) 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자, 염소 원자), 및
- [0498] (ii) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸), 및
- [0499] 이는 1 내지 3 (바람직하게는 1개의) C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸)에 의해 선택적으로 추가로 치환되고;
- [0500] L은 결합이고;
- [0501] 고리 D는 아제티딘 고리이고;
- [0502] n은 1이고;
- [0503] X는 -O-이고; 그리고
- [0504] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0505] [화합물 E]
- [0506] 화합물 (I), 식 중,
- [0507] A는 하기로부터 선택되는 하나의 치환체에 의해 사이클로부틸 기이고:
- [0508] (a) 3개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자)에 의해 치환된 페녹시 기, 및
- [0509] (b) 3개의 할로겐 원자 (예를 들어, 불소 원자)에 의해 치환된 페녹시메틸 기;
- [0510] L은 결합이고;
- [0511] 고리 D는 아제티딘 고리이고;
- [0512] n은 1이고;
- [0513] X는 -O-이고; 그리고
- [0514] R^a 및 R^b 둘 모두는 수소 원자이다.
- [0515] 화합물 (I)의 특정 예는 실시예 1 내지 64의 화합물을 포함한다.
- [0516] 이들 중에서,
- [0517] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (실시예 16) 또는 이의 염;
- [0518] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (실시예 18) 또는 이의 염; 및
- [0519] 시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (실

시예 46) 또는 이의 염

이 바람직하다.

- [0520] 이 바람직하다.
- [0521] 화합물 (I)이 염일 때, 염의 예는 금속 염, 암모늄 염, 유기 염기를 갖는 염, 무기 산을 갖는 염, 유기 산을 갖는 염, 및 염기성 또는 산성 아미노산을 갖는 염을 포함한다. 금속 염의 바람직한 예는 알칼리 금속 염 예컨대 나트륨 염, 칼륨 염 및 기타 동종의 것; 알칼리 토금속 염 예컨대 칼슘 염, 마그네슘 염, 바륨 염 및 기타 동종의 것; 및 알루미늄 염을 포함한다. 유기 염기를 갖는 염의 바람직한 예는 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 2,6-루티딘, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 사이클로헥실아민, 디사이클로헥실아민, N,N'-디벤질에틸렌디아민 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다. 무기 산을 갖는 염의 바람직한 예는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다. 유기 산을 갖는 염의 바람직한 예는 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 석신산, 말산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다. 염기성 아미노산을 갖는 염의 바람직한 예는 아르기닌, 라이신, 오르니틴 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다. 산성 아미노산을 갖는 염의 바람직한 예는 아스파르트산, 글루탐산 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다. 이들 중에서, 약제학적으로 허용가능한 염이 바람직하다. 예를 들어, 화합물이 산성 작용기를 가질 때, 염의 예는 무기 염 예컨대 알칼리 금속 염 (예를 들어, 나트륨 염, 칼륨 염 등), 알칼리토 금속 염 (예를 들어, 칼슘 염, 마그네슘 염 등) 및 동종의 것, 암모늄 염 등을 포함하고, 그리고 화합물이 염기성 작용기를 가질 때, 염의 예는 무기 산 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 및 동종의 것, 및 유기 산을 갖는 염 예컨대 아세트산, 프탈산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 석신산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 및 기타 동종의 것을 갖는 염을 포함한다.
- [0522] 화합물 (I)이 이성질체 예컨대 호변이성질체, 광학 이성질체, 입체이성질체, 위치 이성질체 및 회전 이성질체를 함유할 때, 이성질체 또는 혼합물 중 임의의 것은 또한 본 발명의 화합물 내에 포괄된다또한, 화합물 (I)이 광학 이성질체를 함유할 때, 라세미체로부터 분리된 광학 이성질체는 화합물 (I) 내에 포괄된다.
- [0523] 화합물 (I)은 결정 형태로 수득될 수 있다. 단일 결정형 또는 결정성 혼합물은 화합물 (I) 내에 포괄될 수 있다
- [0524] 화합물 (I)은 약제학적으로 허용가능한 공-결정 또는 공-결정 염일 수 있다. 본 명세서에서 사용된 바와 같은 공-결정 또는 공-결정 염은 실온에서 2개 이상의 독특한 고체로 구성된 결정성 물질을 의미하고, 이들 각각은 특유의 물리적 특성 예컨대 구조, 용융점, 및 융합열, 흡습성, 용해도, 및 안정성을 갖는다. 공-결정 또는 공-결정 염은 자체 알려진 공-결정화 방법에 따라 생산될 수 있다.
- [0525] 화합물 (I)는 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 비-용매화물일 수 있고, 그리고 둘 모두는 화합물 (I) 내에 포괄된다.
- [0526] 동위원소 (예를 들어, ²H, ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I, 등)로 표시되거나 치환된 화합물은 또한 화합물 (I) 내에 포괄된다. 동위원소로 표시되거나 치환된 화합물은, 예를 들어, 양전자 방출 단층촬영 (PET) (PET 추적자)에 대해 사용된 추적자로서 사용될 수 있고, 의료 진단 및 기타 동종의 것의 분야에서 유용할 것으로 기대된다.
- [0527] 본 발명의 화합물의 생산 방법은 아래에서 설명된다.
- [0528] 하기 생산 방법으로 각각의 단계에서 사용된 원료 화합물 및 시약 및 수득된 화합물 각각은 염의 형태일 수 있고, 그와 같은 염의 예는 본 발명의 화합물의 염 및 기타 동종의 것과 유사한 것들을 포함한다.
- [0529] 각각의 단계에서 수득된 화합물이 유리 형태일 때, 자체 알려진 방법에 따라 목적 염으로 전환될 수 있다. 각각의 단계에서 수득된 화합물이 염일 때, 자체 알려진 방법에 따라 목적 유리 형태 또는 다른 염으로 전환될 수 있다.
- [0530] 각각의 단계에서 수득된 화합물은 다음 반응을 위한 반응 혼합물 또는 조 생성물로서 직접 사용될 수 있다. 대안적으로, 각각의 단계에서 수득된 화합물은 자체 알려진 방법, 예를 들어, 분리 수단 예컨대 농도, 결정화, 재결정화, 증류, 용매 추출, 분별 증류, 칼럼 크로마토그래피 및 기타 동종의 것에 따라 반응 혼합물로부터 단리 및 정제될 수 있다.
- [0531] 각각의 단계에서 사용된 원료 화합물 및 시약은 상업적으로 입수가능할 때, 상업적으로 입수가능한 생성물은 또한 사용된 직접 사용될 수 있다
- [0532] 각각의 단계의 반응에서, 반응 시간은 사용될 시약 및 용매의 종류에 따라 변하지만, 달리 구체화되지 않는 한

일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 10 min - 8 hr이다.

- [0533] 각각의 단계의 반응에서, 반응 온도는 사용될 시약 및 용매의 종류에 따라 변하지만, 달리 구체화되지 않는 한 일반적으로 -78 °C - 300 °C, 바람직하게는 -78 °C - 150 °C.
- [0534] 각각의 단계의 반응에서, 압력은 사용될 시약 및 용매의 종류에 따라 변하지만, 달리 구체화되지 않는 한, 일반적으로 1 atm - 20 atm, 바람직하게는 1 atm - 3 atm이다.
- [0535] 마이크로웨이브 합성기 예컨대 Biotage에 의해 제조된 개시제 및 기타 동종의 것은 각각의 단계의 반응을 위해 사용될 수 있다. 반응 온도는 사용될 시약 및 용매의 종류에 따라 변하지만, 달리 구체화되지 않는 한, 일반적으로 실온 - 300 °C, 바람직하게는 50 °C에서 - 250 °C. 반응 시간은 사용될 시약 및 용매의 종류에 따라 변하지만, 달리 구체화되지 않는 한 일반적으로 1 min - 48 hr, 바람직하게는 1 min - 8 hr.
- [0536] 각각의 단계의 반응에서, 시약은, 달리 구체화되지 않는 한 상대 기질에 대해 0.5 당량 - 20 당량, 바람직하게는 0.8 당량 - 5 당량의 양으로 사용된다. 시약이 촉매로서 사용될 때, 시약은 기질에 대해 0.001 당량 - 1 당량, 바람직하게는 0.01 당량 - 0.2 당량의 양으로 사용된다. 시약이 반응 용매로서 사용될 때, 시약은 용매 양으로 사용된다.
- [0537] 달리 구체화되지 않는 한, 각각의 단계의 반응은 용매없이, 또는 원료 화합물을 적합한 용매에서 용해 또는 현탁화시킴으로서 수행된다. 용매의 예는 실시예에 기재된 것들 및 하기 용매를 포함한다.
- [0538] 알코올: 메탄올, 에탄올, tert-부틸 알코올, 2-메톡시에탄올 및 기타 동종의 것;
- [0539] 에테르: 디에틸 에테르, 디페닐 에테르, 테트라하이드로푸란, 1,2-디메톡시에탄 및 기타 동종의 것;
- [0540] 방향족 탄화수소: 클로로벤젠, 톨루엔, 자일렌 및 기타 동종의 것;
- [0541] 포화된 탄화수소: 사이클로헥산, 헥산 및 기타 동종의 것;
- [0542] 아미드: N,N-디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈 및 기타 동종의 것;
- [0543] 할로겐화된 탄화수소: 디클로로메탄, 탄소 테트라클로라이드 및 기타 동종의 것;
- [0544] 니트릴: 아세토니트릴 및 기타 동종의 것;
- [0545] 설폭사이드: 디메틸 설폭사이드 및 기타 동종의 것;
- [0546] 방향족 유기 염기: 피리딘 및 기타 동종의 것;
- [0547] 무수물: 아세트산 무수물 및 기타 동종의 것;
- [0548] 유기 산: 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산 및 기타 동종의 것;
- [0549] 무기 산: 염산, 황산 및 기타 동종의 것;
- [0550] 에스테르: 에틸 아세테이트 및 기타 동종의 것;
- [0551] 케톤: 아세톤, 메틸 에틸 케톤 및 기타 동종의 것;
- [0552] 물.
- [0553] 상기-언급된 용매는 적절한 비로 그것의 2개 이상의 종류의 혼합물에서 사용될 수 있다.
- [0554] 염기가 각각의 단계의 반응을 위해 사용될 때, 그것의 예는 실시예에 기재된 것들 및 하기 염기를 포함한다.
- [0555] 무기 염기: 수산화나트륨, 수산화마그네슘, 탄산나트륨, 탈산칼슘, 나트륨 수소 카보네이트 및 기타 동종의 것;
- [0556] 유기 염기: 트리에틸아민, 디에틸아민, 피리딘, 4-디메틸아미노피리딘, N,N-디메틸아닐린, 1,4-디아자바이사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]-7-운데센, 이미다졸, 피페리딘 및 기타 동종의 것;
- [0557] 금속 알콕사이드: 나트륨 에톡사이드, 칼륨 tert-부톡사이드 및 기타 동종의 것;
- [0558] 알칼리 금속 하이드라이드: 수소화나트륨 및 기타 동종의 것;
- [0559] 금속 아미드: 나트륨 아미드, 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 헥사메틸디실라자이드 및 기타 동종의 것;
- [0560] 유기 리튬: n-부틸리튬 및 기타 동종의 것.

- [0561] 산 또는 산 촉매가 각각의 단계의 반응을 위해 사용될 때, 그것의 예는 실시예에 기재된 것들 및 하기 산 및 산 촉매를 포함한다.
- [0562] 무기 산: 염산, 황산, 질산, 브롬화수소산, 인산 및 기타 동종의 것;
- [0563] 유기 산: 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, p-톨루엔설폰산, 10-캄포르설폰산 및 기타 동종의 것;
- [0564] 루이스산: 붕소 트리플루오라이드 디에틸 에테르 착물, 아연 아이오다이드, 무수 알루미늄 클로라이드, 무수 염화아연, 무수 철 클로라이드 및 기타 동종의 것.
- [0565] 달리 구체화되지 않는 한, 각각의 단계의 반응은 자체 알려진 방법, 예를 들어, 하기에 기재된 방법에 따라 수행된다: Jikken Kagaku Kouza, 5th Edition, vol.13-19 (the Chemical Society of Japan ed.); Shin Jikken Kagaku Kouza, vol.14-15 (the Chemical Society of Japan ed.); Fine Organic Chemistry, Revised 2nd Edition (L.F.Tietze, Th.Eicher, Nankodo); Organic Name Reactions, Reaction Mechanism and Essence, Revised Edition (Hideo Togo, Kodansha); ORGANIC SYNTHESSES Collective Volume I-VII (John Wiley & Sons Inc.); Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Experimental Procedures (Jie Jack Li, OXFORD UNIVERSITY); Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol.1 -Vol.14 (Elsevier Japan); Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis (translated by Kiyoshi Tomioka, Kagakudojin); Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc.), 1989, 등, 또는 실시예들에서 기재된 방법.
- [0566] 각각의 단계에서, 작용기의 보호 또는 탈보호 반응은 하기에 따라 수행된다: 자체 알려진 방법, 예를 들어, 하기에서 기재된 방법: "Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed", Wiley-Interscience, Inc., 2007 (Theodora W.Greene, Peter G.M.Wuts); "Protecting Groups 3rd Ed." Thieme, 2004 (P.J. Kocienski) 등, 또는 실시예들에서 기재된 방법.
- [0567] 알코올 및 기타 동종의 것의 하이드록시 기 및 페놀계 하이드록시 기에 대한 보호기의 예는 에테르-유형 보호기 예컨대 메톡시메틸 에테르, 벤질 에테르, tert-부틸디메틸실릴 에테르, 테트라하이드로피라닐 에테르 및 기타 동종의 것; 카복실레이트 에스테르-유형 보호기 예컨대 아세테이트 에스테르 및 기타 동종의 것; 설포네이트 에스테르-유형 보호기 예컨대 메탄설포네이트 에스테르 및 기타 동종의 것; 카보네이트 에스테르-유형 보호기 예컨대 tert-부틸카보네이트 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0568] 알데하이드의 카보닐 기에 대한 보호기의 예는 아세탈-유형 보호기 예컨대 디메틸아세탈 및 기타 동종의 것; 환형 아세탈-유형 보호기 예컨대 1,3-디옥산 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0569] 케톤의 카보닐 기에 대한 보호기의 예는 케탈-유형 보호기 예컨대 디메틸케탈 및 기타 동종의 것; 환형 케탈-유형 보호기 예컨대 1,3-디옥산 및 기타 동종의 것; 옥심-유형 보호기 예컨대 O-메틸옥심 및 기타 동종의 것; 하이드라존-유형 보호기 예컨대 N,N-디메틸하이드라존 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0570] 카복실기에 대한 보호기의 예는 에스테르-유형 보호기 예컨대 메틸 에스테르 및 기타 동종의 것; 아마이드-유형 보호기 예컨대 N,N-디메틸아מיד 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0571] 티올에 대한 보호기의 예는 에테르-유형 보호기 예컨대 벤질 티오에테르 및 기타 동종의 것; 에스테르-유형 보호기 예컨대 티오아세테이트 에스테르, 티오카보네이트, 티오카바메이트 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0572] 아미노기에 대한 보호기 및 방향족 복소환 예컨대 이미다졸, 피롤, 인돌 및 기타 동종의 것의 예는 카바메이트-유형 보호기 예컨대 벤질 카바메이트 및 기타 동종의 것; 아마이드-유형 보호기 예컨대 아세트아מיד 및 기타 동종의 것; 알킬 아민-유형 보호기 예컨대 N-트리페닐메틸아민 및 기타 동종의 것; 설포아מיד-유형 보호기 예컨대 메탄설포아מיד 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0573] 보호기는 제거된 자체 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 산, 염, 자외선, 하이드라진, 페닐하이드라진, 나트륨 N-메틸디티오카바메이트, 테트라부틸암모늄 플루오라이드, 팔라듐 아세테이트, 트리알킬실릴 할라이드 (예를 들어, 트리메틸실릴 아이오다이드, 트리메틸실릴 브로마이드) 및 동종의 것, 환원 방법, 및 기타 동종의 것을 사용하는 방법을 이용하여 제거될 수 있다.
- [0574] 환원 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 환원제의 예는 금속 하이드라이드 예컨대 리튬 수소화알루미늄, 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 디이소부틸수소화알루

미늄 (DIBAL-H), 나트륨 보로하이드라이드, 테트라메틸암모늄 트리야세톡시보로하이드라이드 및 기타 동종의 것; 보란 예컨대 보란 테트라하이드로푸란 착물 및 기타 동종의 것; 라니 니켈; 라니 코발트; 수소; 포름산; 트리에틸실란 및 기타 동종의 것을 포함한다. 탄소-탄소 이중 결합 또는 삼중 결합이 환원될 때, 촉매 예컨대 팔라듐-탄소, 린들러 촉매 및 기타 동종의 것을 사용하는 방법이 이용될 수 있다.

[0575] 산화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 산화제의 예는 퍼옥사이드 예컨대 m-클로로퍼벤조산 (mCPBA), 과산화수소, tert-부틸하이드로퍼옥사이드 및 기타 동종의 것; 퍼클로레이트 예컨대 테트라부틸암모늄 퍼클로레이트 및 기타 동종의 것; 클로레이트 예컨대 나트륨 클로레이트 및 기타 동종의 것; 아염소산염 예컨대 나트륨 아염소산염 및 기타 동종의 것; 피아이오테이트 예컨대 나트륨 피아이오테이트 및 기타 동종의 것; 초고가 요오드 시약 예컨대 아이오도일벤젠 및 기타 동종의 것; 망간을 함유하는 시약 예컨대 망간 디옥사이드, 칼륨 과망간산염 및 기타 동종의 것; 납 예컨대 납 테트라아세테이트 및 기타 동종의 것; 크로뮴을 함유하는 시약 예컨대 피리디늄 클로로크로메이트 (PCC), 피리디늄 디크로메이트 (PDC), 존스 시약 및 기타 동종의 것; 할로젠 화합물 예컨대 N-브로모석신이미드 (NBS) 및 기타 동종의 것; 산소; 오존; 황 트리옥사이드-피리딘 착물; 오스뮴 테트록사이드; 셀레늄 디옥사이드; 2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논 (DDQ) 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0576] 라디칼 고리화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 라디칼 개시제의 예는 아조 화합물 예컨대 아조비스 이소부티로니트릴 (AIBN) 및 기타 동종의 것; 수용성 라디칼 개시제 예컨대 4-4'-아조비스-4-시아노펜탄산 (ACPA) 및 기타 동종의 것; 공기 또는 산소의 존재에서 트리에틸붕소; 벤조일 과산화물 및 기타 동종의 것을 포함한다. 사용될 라디칼 시약의 예는 트리부틸스탄난, 트리스트리메틸실릴실란, 1,1,2,2-테트라페닐디실란, 디페닐실란, 사마륨 아이오다이드 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0577] 비티히 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 비티히 시약의 예는 알킬리텐 포스포란 및 기타 동종의 것을 포함한다. 알킬리텐 포스포란은 자체 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 포스포늄 염을 강염기와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0578] 호머-에몬스 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 시약의 예는 포스포노아세테이트 예컨대 메틸 디메틸포스포노아세테이트, 에틸 디에틸포스포노아세테이트 및 기타 동종의 것; 및 염기 예컨대 알칼리 금속 하이드라이드, 유기 리튬 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0579] 프리델-크래프츠 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 루이스산 및 산 염화물의 조합 또는 루이스산 및 알킬화제의 조합 (예를 들어, 알킬 할라이드, 알코올, 올레핀 등)가 시약으로서 사용된다. 대안적으로, 유기 산 또는 무기 산은 또한 루이스산 대신에 사용될 수 있다, 및 무수물 예컨대 아세트산 무수물 및 기타 동종의 것은 또한 산 염화물 대신에 사용될 수 있다.

[0580] 방향족 친핵성 치환 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 친핵체 (예를 들어, 아민, 이미다졸 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기 등)가 시약으로서 사용된다.

[0581] 카보 음이온에 의한 친핵성 부가 반응, 카보 음이온에 의한 친핵성 1,4-부가 반응 (마이클 부가 반응) 또는 카보 음이온에 의한 친핵성 치환 반응 이 각각의 단계에서 수행될 때, 및 카보 음이온의 생성에 사용될 염기의 예는 유기 리튬, 금속 알콕시드, 무기 염기, 유기 염기 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0582] 그리냐드 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 그리냐드 시약의 예는 아릴마그네슘 할라이드 예컨대 페닐 마그네슘 브로마이드 및 기타 동종의 것; 및 알킬마그네슘 할라이드 예컨대 메틸마그네슘 브로마이드 및 기타 동종의 것을 포함한다. 그리냐드 시약은 자체 알려진 방법에 따라, 예를 들어, 용매로서 에테르 또는 테트라하이드로푸란에서 알킬 할라이드 또는 아릴 할라이드를 금속 마그네슘과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0583] 크노에베나겔 축합 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 2개의 전자 끄는 기를 갖는 활성화된 메틸렌 기를 갖는 화합물 (예를 들어, 말론산, 디에틸 말로네이트, 말로노니트릴 등) 및 염기 (예를 들어, 유기 염기, 금속 알콕시드, 무기 염기)가 시약으로서 사용된다.

[0584] 빌스마이어-헤크 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 포스포릴 클로라이드 및 아마이드 유도체 (예를 들어, N,N-디메틸포름아미드 등)가 시약으로서 사용된다.

[0585] 알코올, 알킬 할라이드 또는 설포네이트의 아지드화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 아지드화 제제의 예는 디페닐포스포릴아자이드 (DPPA), 트리메틸실릴아자이드, 아지드화나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다. 예를 들어, 알코올의 아지드화 반응에 대해, 디페닐포스포릴아자이드 및 1,8-디아자바이사이클로 [5.4.0]운텍-7-엔 (DBU)를 사용하는 방법, 트리메틸실릴아자이드 및 루이스산을 사용하는 방법, 및 기타 동종의

것이 이용된다.

- [0586] 환원성 아미노화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 환원제의 예는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드, 수소, 포름산 및 기타 동종의 것을 포함한다. 기질이 아민 화합물일 때, 사용될 카보닐 화합물의 예는 파라포름알데하이드, 알데하이드 예컨대 아세트알데하이드 및 동종의 것, 및 케톤 예컨대 사이클로헥산온 및 기타 동종의 것을 포함한다. 기질이 카보닐 화합물일 때, 사용될 아민의 예는 암모니아, 일차 아민 예컨대 메틸아민 및 기타 동종의 것; 이차 아민 예컨대 디메틸아민 및 동종의 것, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0587] 미츠노부 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 아조디카복실레이트 (예를 들어, 디에틸 아조디카복실레이트 (DEAD), 디이소프로필 아조디카복실레이트 (DIAD) 등) 및 트리페닐포스핀이 시약으로서 사용된다.
- [0588] 에스테르화 반응, 아미드화 반응 또는 우레아 형성 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 시약에는 아실 할라이드 예컨대 산 염화물, 산 브로마이드 및 기타 동종의 것; 활성화된 카복실산 예컨대 무수물, 활성화된 에스테르, 설페이트 및 기타 동종의 것을 포함한다. 카복실산의 활성화제의 예는 카보디이미드 축합제 예컨대 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드 (WSCD) 및 기타 동종의 것; 트리아진 축합제 예컨대 4-(4,6-디메톡시-1,3,5-트리아진-2-일)-4-메틸모폴리늄 클로라이드 n-수화물 (DMT-MM) 및 기타 동종의 것; 카보네이트 축합제 예컨대 1,1-카보닐디이미다졸 (CDI) 및 기타 동종의 것; 디페닐포스포릴 아자이드 (DPPA); 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄 염 (BOP 시약); 2-클로로-1-메틸-피리디늄 아이오다이드 (무카이야마 시약); 티오닐 클로라이드; 저급 알킬 할로포르메이트 예컨대 에틸 클로로포르메이트 및 기타 동종의 것; 0-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스포레이트 (HATU); 황산; 이들의 조합 및 기타 동종의 것을 포함한다. 카보디이미드 축합제가 사용될 때, 첨가제 예컨대 1-하이드록시벤조트리아졸 (HOBt), N-하이드록시석신이미드 (HOSu), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 및 기타 동종의 것이 반응 시스템에 첨가될 수 있다.
- [0589] 커플링 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 금속 촉매의 예는 팔라듐 화합물 예컨대 팔라듐(II) 아세테이트, 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), 디클로로비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II), 디클로로비스(트리에틸포스핀)팔라듐(II), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센팔라듐(II) 클로라이드 및 기타 동종의 것; 니켈 화합물 예컨대 테트라키스(트리페닐포스핀)니켈(0) 및 기타 동종의 것; 로듐 화합물 예컨대 트리스(트리페닐포스핀)로듐(III) 클로라이드 및 기타 동종의 것; 코발트 화합물; 구리 화합물 예컨대 산화구리, 구리(I) 아이오다이드 및 기타 동종의 것; 백금 화합물 및 기타 동종의 것을 포함한다. 또한, 염기는 반응 시스템에 첨가될 수 있고, 그리고 그것의 예는 무기 염기 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0590] 티오카보닐화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 인 펜타설파이드는 티오카보닐화제로서 전형적으로 사용된다. 대안적으로, 1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드 구조를 갖는 시약 (예를 들어, 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디설파이드 (라엔손 시약) 등)은 또한 인 펜타설파이드 대신에 사용될 수 있다.
- [0591] 할로겐화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 할로겐화제의 예는 N-아이오도석신이미드, N-브로모석신이미드 (NBS), N-클로로석신이미드 (NCS), 브롬, 설푸릴 클로라이드 및 기타 동종의 것을 포함한다. 또한, 반응은 라디칼 개시제 예컨대 열, 광, 벤조일 과산화물, 아조비스이소부티로니트릴 및 기타 동종의 것에 대해 반응 시스템 반응을 수행함으로써 가속화될 수 있다.
- [0592] 하이드록시 기의 할로겐화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 할로겐화제의 예는 무기 산, 구체적으로, 염산의 할로겐화수소산 및 산 할라이드, 티오닐 클로라이드, 옥시염화인 및 염소화를 위한 기타 동종의 것, 48% 브롬화수소산 및 브롬화를 위한 기타 동종의 것을 포함한다. 또한, 알코올을 트리페닐포스핀 및 탄소 테트라클로라이드 또는 탄소 테트라브로마이드 등과 반응시켜서 알킬 할라이드를 생산하는 방법은 이용될 수 있다. 대안적으로, 알코올을 상응하는 설포네이트로 전환시키는 단계, 및 그 다음 설포네이트를 리튬 브로마이드, 리튬 클로라이드 또는 요오드화나트륨과 반응시키는 단계를 포함하는, 2개의 단계를 통해 알킬 할라이드를 생산하는 방법은 또한 이용될 수 있다.
- [0593] 아부조브 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 시약의 예는 알킬 할라이드 예컨대 에틸 브로모아세테이트 및 기타 동종의 것; 및 포스파이트 예컨대 트리에틸 포스파이트, 트리(이소프로필) 포스파이트 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0594] 설포네이트 에스테르화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 설포네이트의 예는 메탄설포닐 클로라이드, p-톨루엔설포닐 클로라이드, 메탄설포닉 무수물, 트리플루오로메탄설포닉 무수물, p-톨루엔설포닉 무수물 및 기타

동종의 것을 포함한다.

[0595] 가수분해 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 산 또는 염기가 시약으로서 사용된다. tert-부틸 에스테르의 산성 가수분해 반응에 대해, 포름산, 트리에틸실란 및 기타 동종의 것이 부산물인 환원성 트랩 tert-부틸 양이온에 첨가될 수 있다.

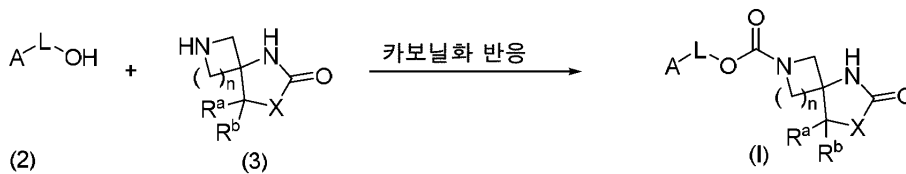
[0596] 탈수 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 탈수제의 예는 황산, 오산화이인, 옥시염화인, N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, 알루미늄, 다인산 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0597] 카보닐화 반응이 각각의 단계에서 수행될 때, 사용될 시약의 예는 트리포스겐, 1,1'-카보닐비스-1H-이미다졸, 디포스겐, 페닐 클로로포르메이트 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0598] 화합물 (I)은 하기 반응식에 따라 합성될 수 있다. 반응식의 식 중 각각의 기호는 달리 구체화되지 않는 한 상기에 정의된 바와 같다. P¹는 "아미노기에 대한 보호기"이다. "아미노기에 대한 보호기"의 예는 상기-연급된 아미노기에 대한 보호기로서 예시된 것들 외에 tert-부톡시카보닐 기 및 동종의 것을 포함한다. R⁴은 선택적으로 치환된 C₁₋₆ 알킬 기 (예를 들어, 메틸)이다.

[0599] 화합물 (I)은 화합물 (2) 및 화합물 (3)에 대해 카보닐화 반응을 수행하여 생산될 수 있다.

(반응식 1)

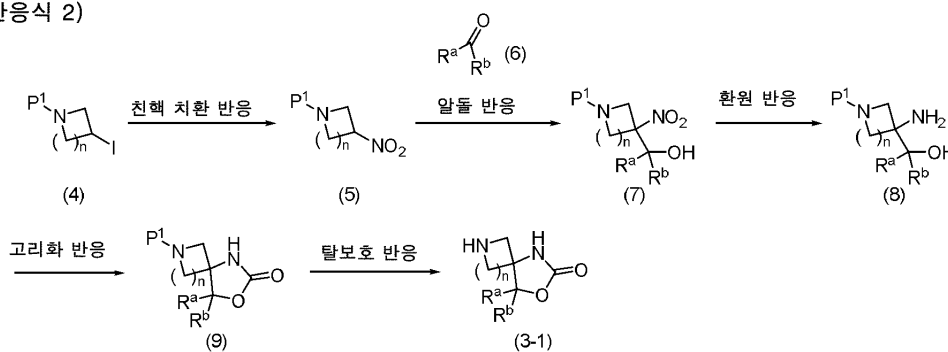


[0600]

[0601] 또한, 원할 때, 화합물 (I)은 탈보호 반응, 아실화 반응, 알킬화 반응, 미츠노부 반응, 수소부가 반응, 산화 반응, 환원 반응, 탄소 사슬 연장의 반응, 할로겐화 반응, 치환체 교환 반응, 커플링 반응, 카보 음이온에 의한 친핵성 부가 반응, 그리냐드 반응, 데옥소불소화 반응 및 기타 동종의 것을 단독으로 또는 2개 이상을 조합하여 수행함으로써 합성될 수 있다.

[0602] 반응식 1에서 사용된 화합물 (3) 중에서, 화합물 (3) (식중, X는 -O-임) 인 화합물 (3-1)은 하기 방법에 따라 화합물 (4)로부터 생산될 수 있다.

(반응식 2)



[0603]

[0604] 화합물 (5)은 화합물 (4)에 대해 친핵성 치환 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 친핵체의 예는 아질산나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0605] 화합물 (7)은 염기의 존재에서 화합물 (5)에 대해 화합물 (6)과의 알돌 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 트리에틸아민 및 기타 동종의 것을 포함한다.

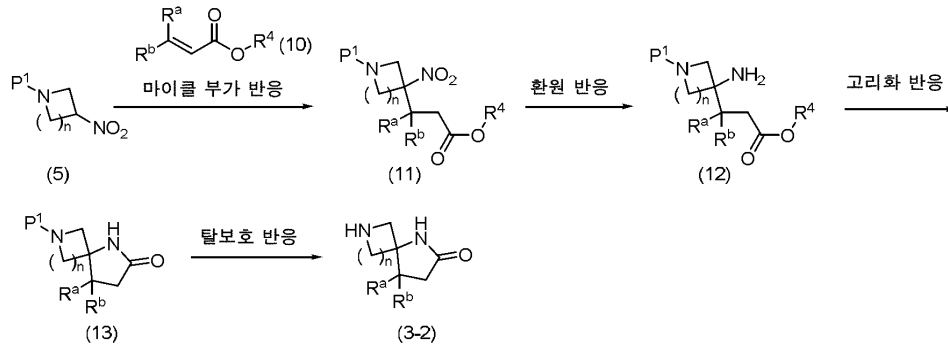
[0606] 화합물 (8)은 화합물 (7)에 대해 환원 반응을 수행하여 생산될 수 있다.

[0607] 화합물 (9)은 염기의 존재에서 화합물 (8)에 대해 카보닐화 반응을 이용하는 고리화 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 트리에틸아민 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0608] 화합물 (3-1)은 화합물 (9)에 대해 탈보호 반응을 수행하여 생산될 수 있다.

[0609] 반응식 1에서 사용된 화합물 (3) 중에서, 화합물 (3) (식 중, X는 -CH₂-임)인 화합물 (3-2)은 하기 방법에 따라 화합물 (5)로부터 생산될 수 있다.

(반응식 3)



[0610]

[0611] 화합물 (11)은 염기의 존재에서 화합물 (5)에 대해 화합물 (10)과의 마이클 부가 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 DBU, 탄산칼륨 및 기타 동종의 것을 포함한다.

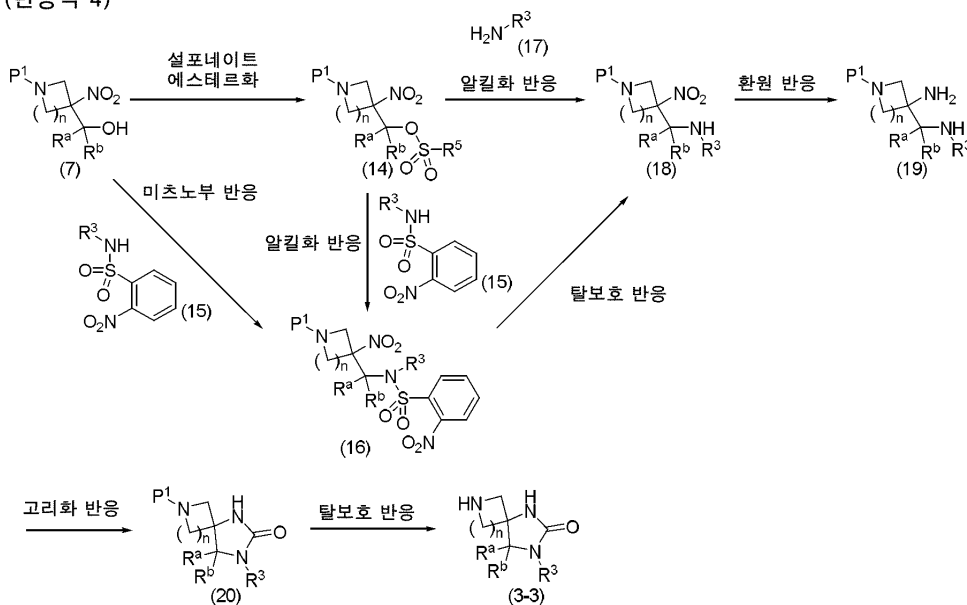
[0612] 화합물 (12)은 화합물 (11)에 대해 환원 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 반응 조건으로서, 나트륨 보로하이드라이드 및 니켈(II) 클로라이드 헥사하이드레이트의 조합 사용, 수소 분위기 하의 라니 니켈의 사용, 및 기타 동종의 것이 이용될 수 있다.

[0613] 화합물 (13)은 염기의 존재에서 화합물 (12)에 대해 고리화 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 탄산칼륨 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0614] 화합물 (3-2)은 화합물 (13)에 대해 탈보호 반응을 수행하여 생산될 수 있다.

[0615] 반응식 1에서 사용된 화합물 (3) 중에서, 화합물 (3) (식 중, X는 -NR³-임)인 화합물 (3-3)은 하기 방법에 따라 화합물 (7)로부터 생산될 수 있다. R⁵은 메틸, p-메틸페닐 또는 트리플루오로메틸이다.

(반응식 4)



[0616]

[0617] 화합물 (14)은 염기의 존재에서 화합물 (7)에 대해 설포네이트 에스테르화를 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 트리에틸아민, 피리딘 및 기타 동종의 것을 포함한다.

[0618] 화합물 (16)은 화합물 (7)에 대해 화합물 (15)와의 미츠노부 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 화합물 (16)은 또한 염기의 존재에서 화합물 (14)에 대해 화합물 (15)와의 알킬화 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예

는 상기-언급된 유기 염기, 무기 염기, 금속 알콕시드, 알칼리 금속 하이드라이드 및 금속 아미드를 포함한다.

- [0619] 화합물 (18)은 염기의 존재에서 화합물 (14)에 대해 화합물 (17)과의 알킬화 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 염기의 예는 상기-언급된 알킬화 반응에서 예시된 염기를 포함한다. 화합물 (18)은 또한 염기 및 친핵체의 존재에서 화합물 (16)에 대해 탈보호 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 사용될 친핵체의 예는 티오글리콜 산, 티오페놀 및 기타 동종의 것을 포함한다. 염기의 예는 트리에틸아민, 수산화리튬, 탄산칼륨 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0620] 화합물 (20)은 화합물 (19)에 대해 고리화 반응을 수행하여 생산될 수 있다. 고리화 반응은 염기를 사용하여 수행될 수 있다. 사용될 염기의 예는 트리에틸아민 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0621] 각각의 반응식에서 개시 물질로 사용되는 화합물 (2), (4), (6), (10), (15) 및 (17)은, 상업적으로 입수가능한 생성물일 수 있거나 또는 알려진 자체 알려진 방법에 따라 생산될 수 있다.
- [0622] 화합물 (I)의 개시 화합물 및/또는 생산 중간체는 염을 형성할 수 있다. 염은, 반응이 수행될 수 있는 한 특별히 제한되지 않는다. 그것의 예는 화합물 (I)에 의해 선택적으로 형성된 염과 유사한 것들, 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0623] 화합물 (I)의 배치 이성질체 (E, Z 형)에 대해서, 이성질체화가 일어날 때, 순수한 화합물을 얻기 위해 예를 들어, 종래의 분리 수단 예컨대 추출, 재결정화, 증류, 크로마토그래피 및 기타 동종의 것에 따라 단리 및 정제될 수 있다. 또한, 상응하는 순수한 이성질체는 또한 Shin Jikken Kagaku Kouza 14 (The Chemical Society of Japan ed.), 페이지 251 내지 253, 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 19 (The Chemical Society of Japan ed.), 페이지 273 내지 274에 기재된 방법 또는 상기와 유사한 방법에 따라 가열, 산 촉매, 전이 금속 착물, 금속 촉매, 라디칼 촉매, 광 조사, 강한 염기 촉매 및 동종의 것을 사용하여 이중 결합을 이성질체화하여 수득될 수 있다.
- [0624] 화합물 (I)은 치환체의 종류에 따라 입체이성질체를 함유하고, 그리고 각각의 입체이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명 내에 포괄된다.
- [0625] 화합물 (I)는 수화물 또는 비-수화물일 수 있다.
- [0626] 목적 생성물이 상기-언급된 반응에 의해 유리 형태로 수득될 때, 종래의 방법에 따라 염으로 전환될 수 있거나, 또는 목적 생성물이 염으로서 수득될 때, 종래의 방법에 따라 유리 형태 또는 다른 염으로 전환될 수 있다. 이렇게 얻은 화합물 (I)은 또한 알려진 방법 예컨대 이동, 농도, 용매 추출, 증류, 결정화, 재결정화, 크로마토그래피 및 기타 동종의 것에 따라 반응 혼합물로부터 단리 및 정제될 수 있다.
- [0627] 화합물 (I)이 배치 이성질체, 부분입체이성질체, 이형태체 및 동종의 것을 함유할 때, 각각은 요망하는 경우 상기-언급된 분리 및 정제 방법에 따라 단리될 수 있다. 또한, 화합물 (I)이 라세미일 때, d-형 및 l-형은 종래의 광학 분할에 따라 단리될 수 있다.
- [0628] 이렇게 얻은 화합물 (I), 그것의 다른 반응 중간체 및 그것의 개시 화합물은 자체 알려진 방법, 예를 들어, 추출, 농도, 중화, 여과, 증류, 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 분취 고성능 액체 크로마토그래피 (분취 HPLC), 중간 정도-압력 분취 액체 크로마토그래피 (중간 정도-압력 분취 LC) 및 기타 동종의 것에 따라 반응 혼합물로부터 단리 및 정제될 수 있다.
- [0629] 화합물 (I)의 염은 자체 알려진 방법에 따라 생산될 수 있다. 예를 들어, 화합물 (I)이 염기성 화합물일 때, 무기 산 또는 유기 산을 첨가하여, 또는 화합물 (I)이 산성 화합물일 때, 유기 염기 또는 무기 염기를 첨가하여 생산될 수 있다.
- [0630] 화합물 (I)이 광학 이성질체를 함유할 때, 각각의 광학 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 포괄되고, 그리고 이들 이성질체는 광학 분할을 거치거나, 요망하는 경우 자체 알려진 방법에 따라 각각 생산될 수 있다.
- [0631] 화합물 (I)이 배치 이성질체, 부분입체이성질체, 이형태체 및 동종의 것을 함유할 때, 각각은 요망하는 경우 상기-언급된 분리 및 정제 방법에 따라 단리될 수 있다. 또한, 화합물 (I)이 라세미일 때, S-형 및 R-형은 종래의 광학 분할에 따라 단리될 수 있다.
- [0632] 화합물 (I)이 입체이성질체를 함유할 때, 각각의 이성질체 및 이들의 혼합물은 본 발명 내에 포괄된다.

- [0633] 본 발명의 화합물은 하기 예의 질환의 예방 또는 치료용 제제로서 포유동물 (예를 들어, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 소과, 양, 원숭이, 인간 등)에 유용한 것으로 기대된다:
- [0634] (1) 정신과 질환 [예를 들어, 우울증, 주요 우울증, 양극성 우울증, 기분부전 장애, 정서 장애 (계절성 정서적 장애 및 기타 동종의 것), 재발성 우울증, 산후 우울증, 스트레스 장애, 우울증 증상, 조병, 불안, 일반화된 불안 장애, 불안 증후군, 공황 장애, 공포증, 사회적 공포증, 사회적 불안 장애, 강박 장애, 외상후 스트레스 증후군, 외상후 스트레스 장애, 투렛 증후군, 자폐증, 취약 X 증후군, 레트 증후군, 조정 장애, 양극성 장애, 신경증, 정신분열증 (예를 들어, 양성 증상, 음성 증상, 인지 손상), 만성 피로 증후군, 불안 신경증, 강박성 신경증, 공황 장애, 간질, 불안 장애, 불안, 불안해하는 정신적 상태, 정서 비정상, 순환기질, 신경 과민, 실신, 중독, 낮은 성적 충동, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 정신병적 주요 우울증, 난치성 우울증, 우울 장애, 강경증, 파과성 정신분열증, 편집성 정신분열증],
- [0635] (2) 신경퇴행성 질환 [예를 들어, 알츠하이머병, 알츠하이머-유형 노인성 치매, 파킨슨병, 헌팅턴병, 다-경색 치매, 전두측두 치매, 치매 파킨슨 유형, 진행성 핵상 마비, Pick's 증후군, 니만-Pick 증후군, 피질기저 퇴행증, 다운 질환, 혈관 치매, 뇌염후 파킨슨증, 루이체 치매, HIV 치매, 근위축 측삭 경화증 (ALS), 모터 신경발생 질환 (MND), 크로이펠츠-야콥병 또는 프리온병, 뇌성 마비, 진행성 핵상 마비, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증, 시신경척수염 (NMO), 수술후 인지 기능이상 (POCD), 수술후 섬망 (포드), 섬망],
- [0636] (3) 연령 관련 인지 기억 장애 [예를 들어, 연령 관련 기억 장애, 노인성 치매],
- [0637] (4) 수면 장애 [예를 들어, 고유 수면 장애 (예를 들어, 정신생리 불면증 및 기타 동종의 것), 외적인 수면 장애, 일주기 리듬 장애 (예를 들어, 비행 시차 증후군 (시차증), 교대 근무 수면 장애, 불규칙한 수면-각성 패턴, 지연된 수면 위상 증후군, 진전된 수면 위상 증후군, 비-24-시간 수면-각성 및 기타 동종의 것), 반응소실증, 내부 의료와 연관된 수면 장애 또는 정신과 장애 (예를 들어, 만성적 폐쇄성 폐 질환, 알츠하이머병, 파킨슨병, 뇌혈관 치매, 정신분열증, 우울증, 불안 신경증), 스트레스 불면증, 불면증, 불면증 신경증, 수면 무호흡 증후군],
- [0638] (5) 마취제, 외상성 질환, 또는 신경퇴행성 질환 및 동종의 것에 의해 야기된 호흡 저하,
- [0639] (6) 외상성 뇌 손상, 뇌 뇌출혈, 신경증적 식욕부진, 섭식 장애, 신경성 식욕부진, 식욕과다, 다른 섭식 장애, 알코올 의존, 알코올 남용, 알코올성 기억상실증, 알코올 편집증, 알코올 선호, 알코올 금단, 알코올성 정신이상, 알코올 중독, 알코올성 질투, 알코올성 조병, 알코올-의존적 정신과 장애, 알코올성 정신이상, 파마코필리아, 약물섭취공포증, 파마코매니아, 약물 금단, 스트레스 두통, 긴장성 두통, 당뇨병성 신경병증, 비만, 당뇨병, 근육 경련, 메니에르 질환, 자율신경 운동실조증, 탈모증, 녹내장, 고혈압, 심장 질환, 빈맥, 울혈성 심부전, 파호흡, 기관지 천식, 무호흡, 갑작스러운 영아 사망 증후군, 염증성 질환, 알러지성 질환, 발기불능, 갱년기 장애, 불임, 신생물 (예를 들어, 암, 간 신생물, 결장 신생물, 유방 신생물, 전립선 신생물, 신경교세포종, 뼈 신생물, 입 신생물, 비만세포종, 담관암종, 루이스 폐 암종 등), HIV 감염에 의해 야기된 면역결핍 증후군, 스트레스에 의해 야기된 면역결핍 증후군, 뇌척수 수막염, 말단비대증, 실금, 대사 증후군, 골다공증, 위궤양, 과민성 장 증후군, 염증성 장 질환, 췌양성 대장염, 크론병, 스트레스 위장 장애, 스트레스 구토, 설사, 변비, 수술후 장폐색증, 류마티스성 관절염, 골관절염, 기능성 소화불량, 통각과민증, 인슐린 내성, 권투선수 치매, 메스꺼움, 구토, 신생물 전이, 뇌 손상, 발작, 체중 변화, 체중 증가, 체중 감소, 결장염, 알코올중독, 저체온증, 지방간, 죽상경화증, 감염, 근육 경직, 고혈압, 뇌졸중, 유아기의 악성 이주 부분 발작, 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 이상지혈증, 내장 비만, 안구 저혈압, 식욕부진, 섬유증, 심근경색증, 악액질, 유도된 정신병적 장애, 운동실조증, AIDS 소모성 증후군, 간경변 심근병증, 요독성 가려움증, 신경행동 징후, 세뇨관간질 신염 및 포도막염 증후군, 간질성 방광염, 색소성 망막염, 자가면역 질환, 관상동맥 질환, 아스피린-유도된 천식, 혈소판 저장 풀 결핍, 당뇨병성 배아병증, 아르투스형 두드러기, 천식, 독성 오일 증후군, 귀염증 및 동종의 것,
- [0640] (7) 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경병성 통증, 급성 통증, 말초 신경병증과 연관된 통증, 중추 통증, 섬유근육통, 겸상 적혈구 질환에서 혈관폐색 동통성 위기, 다발성 경화증-매개된 경직 또는 통증, 기능성 가슴 통증, 복합 부위 통증 증후군 등),
- [0641] (8) 편두통,
- [0642] (9) 뇌 부종,

- [0643] (10) 뇌 허혈, 허혈, 및 기타 동종의 것.
- [0644] 본 발명의 화합물이 우월한 MAGL 억제 작용을 가지고 있기 때문에, 상기-언급된 질환에 대한 우월한 예방적 또는 치료 효과가 기대될 수 있다.
- [0645] 본 발명의 화합물이 우월한 MAGL 억제 작용을 가지고 있기 때문에, for 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 동종의 것, 특히 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 다발성 경화증, 불안 장애, 통증, 간질 또는 우울증에 대한 우월한 예방적 또는 치료 효과가 기대될 수 있다.
- [0646] 화합물 (I)은 전구약물로서 사용될 수 있다.
- [0647] 화합물 (I)의 전구약물은 하기를 의미한다: 살아있는 신체의 생리 조건 하에서 효소, 위산, 등으로 인한 반응으로 화합물 (I)로 전환되는 화합물, 즉, 효소에 따라 산화, 환원, 가수분해, 등에 의한 화합물 (I)로 전환되는 화합물; 위산, 등으로 인한 가수분해 등에 의해 화합물 (I)로 전환되는 화합물.
- [0648] 화합물 (I)의 전구약물은 하기일 수 있다: 화합물 (I)에서의 아미노기에 대해 아실화, 알킬화 또는 인산화를 수행하여 수득된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I)에서의 아미노기에 대해 에이코사노일화, 알라닐화, 펜틸아미노카보닐화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메톡시카보닐화, 테트라하이드로푸라닐화, 피롤리딘메틸화, 피발로일옥시메틸화 또는 tert-부틸화, 등을 수행하여 수득된 화합물); 화합물 (I)에서의 하이드록시 기에 대해 아실화, 알킬화, 인산화 또는 붕소화를 수행하여 수득된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I)에서의 하이드록시 기에 대해 아세틸화, 팔미토일화, 프로파노일화, 피발로일화, 석시닐화, 푸마릴화, 알라닐화 또는 디메틸아미노메틸카보닐화, 등을 수행하여 수득된 화합물); 화합물 (I)에서의 카복실기에 대해 에스테르화 또는 아미드화를 수행하여 수득된 화합물 (예를 들어, 화합물 (I)에서의 카복실기에 대해 에틸 에스테르화, 페닐 에스테르화, 카복시메틸 에스테르화, 디메틸아미노메틸 에스테르화, 피발로일옥시메틸 에스테르화, 에톡시카보닐옥시에틸 에스테르화, 프탈리딜 에스테르화, (5-메틸-2-옥소-1,3-디옥솔렌-4-일)메틸 에스테르화, 사이클로헥실옥시카보닐에틸 에스테르화 또는 메틸아미드화, 등을 수행하여 수득된 화합물) 및 기타 동종의 것. 이들 화합물 중 임의의 것은 자체 알려진 방법에 의해 화합물 (I)로부터 생산될 수 있다. 화합물 (I)의 전구약물은 하기에 기재된 바와 같이 생리 조건 하에서 화합물 (I)로 전환되는 화합물일 수 있다: Development of Pharmaceutical Products, vol. 7, Molecule Design, 163-198, Hirokawa Shoten (1990).
- [0649] 본 발명의 화합물은 우월한 생체내 동력학 (예를 들어, 혈장 약물 반감기, 뇌내 전달성, 대사 안정성)은, 저독성을 나타낸다 (예를 들어, 급성 독성, 만성 독성, 유전적 독성, 생식 독성, 심장독성, 약물 상호작용, 발암원성 등의 측면에서 약제로서 더 우수함). 본 발명의 화합물은 안정성의 포유동물 (예를 들어, 인간, 원숭이, 소, 말, 돼지, 마우스, 랫트, 햄스터, 토끼, 고양이, 개, 양 및 염소)에게 경구로 또는 비경구로 투여될 약제학적으로 허용가능한 담체 등과 혼합된 약제 또는 약제학적 조성물로서 직접 사용된다. "비경구"의 예는 정맥내, 근육내, 피하, 장기내, 비강내, 진피내, 점적주입, 뇌내, 직장내, 질내, 복강내 및 종양내 투여, 종양 등의 부근에의 투여 및 병변에의 직접적인 투여를 포함한다.
- [0650] 본 발명의 화합물의 용량은 투여 경로, 증상 및 동종의 것에 따라 변하지만, 예를 들어, 화합물이 알츠하이머병을 가지고 있는 환자 (성인, 체중 40 - 80 kg, 예를 들어, 60 kg)에게 경구로 투여될 때, 예를 들어, 0.001 - 1000 mg/kg 체중/일, 바람직하게는 0.01 - 100 mg/kg 체중/일, 더 바람직하게는 0.1 - 10 mg/kg 체중/일이다. 이러한 양은 일당 1 내지 3개의 부분으로 투여될 수 있다.
- [0651] 본 발명의 화합물을 함유하는 약제는 약제학적 제제의 생산 방법으로서 자체 알려진 방법에 따라 단독으로 또는 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약제학적 조성물로서 사용될 수 있다 (예를 들어, Japanese Pharmacopoeia 등에 기재된 방법). 본 발명의 화합물을 함유하는 약제는 예를 들어, 하기의 형태로 안정하게 투여될 수 있다: 정제 (당-코팅 정제, 필름-코팅 정제, 설하 정제, 경구 봉해 정제, 볼 및 기타 동종의 것 포함), 알약, 분말, 과립, 캡슐 (연질 캡슐, 마이크로캡슐 포함), 트로키, 시럽, 액체, 에멀션, 현탁액, 방출 조절 제제 (예를 들어, 즉시-방출 제제, 지속-방출 제제, 지속-방출 마이크로캡슐), 에어로졸, 필름 (예를 들어, 경구 봉해 필름, 경구 점막-접착 필름), 주사 (예를 들어, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사, 복강내 주사), 점적 주입, 경피 흡수 유형 제제, 연고, 로션, 접착 제제, 좌약 (예를 들어, 직장 좌약, 질 좌약), 펠릿, 비강 제제, 폐 제제 (흡입제), 점안액 및 동종의 것, 경구로 또는 비경구로 (예를 들어, 정맥내, 근육내, 피하, 기관내, 비강내, 진피내, 점적주입, 뇌내, 직장내, 질내, 복강내 투여, 및 병변에 투여).

- [0652] 상기 언급된 "약제학적으로 허용가능한 담체"로서, 제제 물질 (개시 물질)로서 종래에 사용된 다양한 유기 또는 무기 담체가 사용될 수 있다. 예를 들어, 부형제, 윤회제, 결합제, 붕해제 및 기타 동종의 것은 고형 제제를 위해 사용되고, 그리고 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장제, 완충액, 슈딩제 및 기타 동종의 것은 액상 제제를 위해 사용된다. 필요한 경우, 제제 첨가제 예컨대 보존제, 산화방지제, 착색제, 감미제 및 기타 동종의 것이 또한 사용될 수 있다.
- [0653] 부형제의 예는 락토스, 수크로스, D-만니톨, 전분, 옥수수 전분, 결정성 셀룰로스, 가벼운 무수 규산 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0654] 윤회제의 예는 스테아르산마그네슘, 칼슘 스테아레이트, 탈크, 콜로이드 실리카 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0655] 결합제의 예는 결정성 셀룰로스, 백색 당, D-만니톨, 덱스트린, 하이드록시프로필셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 전분, 수크로스, 젤라틴, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 나트륨 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0656] 붕해제의 예는 전분, 카복시메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 전분, L-하이드록시프로필셀룰로스 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0657] 용매의 예는 주사용 물, 알코올, 프로필렌 글리콜, 매크로골, 참깨 오일, 옥수수 오일, 올리브 오일 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0658] 가용화제의 예는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, D-만니톨, 벤질 벤조에이트, 에탄올, 트리스아미노메탄, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 나트륨 시트레이트 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0659] 현탁화제의 예는 계면활성제 예컨대 스테아릴 트리에탄올아민, 나트륨 라우릴 설페이트, 라우릴아미노프로피온산, 레시틴, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 글리세린 모노스테아레이트 및 기타 동종의 것; 친수성 폴리머 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈, 카복시메틸셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 및 기타 동종의 것; 등을 포함한다.
- [0660] 등장제의 예는 글루코스, D-소르비톨, 염화나트륨, 글리세린, D-만니톨 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0661] 완충액의 예는 완충 용액 예컨대 포스페이트, 아세테이트, 카보네이트, 시트레이트 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0662] 슈딩제의 예는 벤질 알코올 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0663] 보존제의 예는 p-옥시벤조에이트, 클로로부탄올, 벤질 알코올, 페닐에틸 알코올, 데하이드로아세트산, 소르브산 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0664] 산화방지제의 예는 설파이트, 아스코르브산, α-토코페롤 및 기타 동종의 것을 포함한다.
- [0665] 약제학적 조성물은 투약 형태, 투여 방법, 담체 및 동종의 것에 따라 변하지만, 본 발명의 화합물을 제제의 총량의 일반적으로 0.01 - 100%(w/w), 바람직하게는 0.1 - 95%(w/w)의 비로 첨가함으로써 종래의 방법에 따라 생산될 수 있다.
- [0666] 본 발명의 화합물은 다른 활성 성분 (이하에서 약칭 수반 약물임)와 함께 사용될 수 있다.
- [0667] 수반 약물의 예는 하기를 포함한다. 벤조디아제핀 (클로르디아제폭시드, 디아제팜, 칼륨 클로르아제페이트, 로라제팜, 클로나제팜, 알프라졸람 등), L-유형 칼슘 채널 억제제 (프레가발린 등), 삼환형 또는 테트라사이클릭 항우울제 (이미프라민 하이드로클로라이드, 아미트립틸린 하이드로클로라이드, 데시프라민 하이드로클로라이드, 클로미프라민 하이드로클로라이드 등), 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (플루복사민 말레에이트, 플루옥세틴 하이드로클로라이드, 시탈로프람 하이드로브로마이드, 세르트알린 하이드로클로라이드, 파록세틴 하이드로클로라이드, 에스시탈로프람 옥살레이트 등), 세로토닌-노르아드레날린 재흡수 억제제 (벤라팍신 하이드로클로라이드, 돌록세틴 하이드로클로라이드, 데스벤라팍신 하이드로클로라이드 등), 노르아드레날린 재흡수 억제제 (레복세틴 메실레이트 등), 노르아드레날린-도파민 재흡수 억제제 (부프로피온 하이드로클로라이드 등), 미타자핀, 트라조돈 하이드로클로라이드, 네파조돈 하이드로클로라이드, 부프로피온 하이드로클로라이드, 세티립틴 말레에이트, 5-HT_{1A} 효능제 (부스피론 하이드로클로라이드, 탄도스피론 시트레이트, 오세모조탄 하이드로클로라이드 등), 5-HT₃ 길항제 (Cyamemazine 등), 심장 비-선택적 β 억제제 (프로프라놀롤 하이드로클로라이드, 옥스프레놀롤 하이드로클로라이드 등), 히스타민 H₁ 길항제 (하이드록시진 하이드로클로라이드 등), 정신분열증용 치료

약물 (클로르프로마진, 할로페리돌, 설피라이드, 클로자핀, 트리플루페라진 하이드로클로라이드, 플루벤아진 하이드로클로라이드, 올란자핀, 쿠에티아핀 푸마레이트, 리스페리돈, 아리피프라졸 등), CRF 길항제, 다른 항불안 약물 (메프로바메이트 등), 타키킨인 길항제 (MK-869, 사레두탄트 등), 대사지향성 글루타메이트 수용체에 대해 작용하는 약제, CCK 길항제, $\beta 3$ 아드레날린 길항제 (암비베그론 하이드로클로라이드 등), GAT-1 억제제 (티아가빈 하이드로클로라이드 등), N-형 칼슘 채널 억제제, 탄산탈수소효소 II 억제제, NMDA 글리신 모이어티 효능제, NMDA 길항제 (메만틴 등), 주변 벤조디아제핀 수용체 효능제, 바소프레신 길항제, 바소프레신 V1b 길항제, 바소프레신 V1a 길항제, 포스포디에스테라제 억제제, 오피오이드 길항제, 오피오이드 효능제, 우리딘, 니코틴산 수용체 효능제, 갑상선 호르몬 (T3, T4), TSH, TRH, MAO 억제제 (페넨진 설페이트, 트라닐사이프로민 설페이트, 모클로베마이드 등), 5-HT_{2A} 길항제, 5-HT_{2A} 역효능제, COMT 억제제 (엔타카폰 등)용 치료 약물, 양극성 장애 (리튬 카보네이트, 나트륨 발프로에이트, 라모트리진, 킬루졸, 펠바메이트 등), 칸나비노이드 CB1 길항제 (리모나반트 등), FAAH 억제제, 나트륨 통로 억제제, 항-ADHD 약물 (메틸페니데이트 하이드로클로라이드, 메트암페타민 하이드로클로라이드 등), 알코올중독용 치료 약물용 치료 약물, 자폐증용 치료 약물, 만성 피로 증후군용 치료 약물, 경련용 치료 약물, 섬유근육통 증후군용 치료 약물, 두통용 치료 약물, 불면증 (에티졸람, 조피클론, 트리아졸람, 졸피탐, 라멜테온, 인디플론 등)용 치료 약물, 흡연 중단용 치료 약물, 중증 근무력증용 치료 약물, 뇌 경색용 치료 약물, 조병용 치료 약물, 과민증용 치료 약물, 통증용 치료 약물, 기분저하증용 치료 약물, 자율신경 운동실조증용 치료 약물, 수컷 및 여성 성적 기능이상용 치료 약물, 편두통용 치료 약물, 병적 도박꾼용 치료 약물, 하지 불안 증후군용 치료 약물, 물질 중독용 치료 약물, 알코올-관련된 증후군용 치료 약물, 과민성 장 증후군용 치료 약물, 알츠하이머병 (도네페질, 갈란타민, 메만틴, 리바스티그민 등)용 치료 약물, 파킨슨병용 치료 약물 (레보도파, 카비도파, 벤세라자이드, 셀레길린, 조니사마이드, 엔타카폰, 아만타딘, 탈리펙솔, 프라미펙솔, 아포모르핀, 카베르골린, 브로모크립틴, 인스트라데파일린, 트리헥시페니딜, 프로메타진, 페르골라이드, 등), 헌팅턴병용 치료 약물 (클로르프로마진 하이드로클로라이드, 할로페리돌, 레세르핀 등), ALS용 치료 약물 (킬루졸 등, 신경친화성 인자 등), 다발성 경화증 (분자 표적 약물 예컨대 핑골리모드, 인터페론 베타 1b, 나탈리주맙 및 동종의 것, 등), 항간질 약물 (페나이트oin, 카바마제핀, 페노바르비탈, 프리미돈, 조니사마이드, 나트륨 발프로에이트, 에토석시마이드, 디아제팜, 니트라제팜, 클로나제팜, 클로바잠, 가바펜틴, 토피라메이트, 라모트리진, 레베타라세탐, 스티리펜톨, 루핀아미드, 등)용 치료 약물, 지질 비정상 예컨대 콜레스테롤-저하 약물 (스타틴 시리즈 (프라바스타틴 나트륨, 아토르바스타틴, 심바스타틴, 로수바스타틴 등), 피브레이트 (클로파이브레이트 등), 스쿠알렌 합성효소 억제제), 치매로 인한 방랑벽의 이상 행동 또는 억제제 (진정제, 항불안 약물 등), 세포자멸사 억제제, 항비만 약물용 치료 약물, 당뇨병용 치료 약물, 고혈압용 치료 약물, 저혈압용 치료 약물, 류마티스 (DMARD), 항암제용 치료 약물, 부갑상선 (PTH), 칼슘 수용체 길항제, 성 호르몬 또는 이의 유도체 (프로게스테론, 에스트라디올, 에스트라디올 벤조에이트 등), 뉴런 분화 프로모터, 신경 재생 프로모터, 비-스테로이드 항-염증성 약물 (멜록시캄, 테녹시캄, 인도메타신, 이부프로펜, 셀레콕싯, 로페콕싯, 아스피린 등), 스테로이드 (텍사메타손, 코르티손 아세테이트 등), 항-사이토카인 약물 (TNF 억제제, MAP 키나제 억제제 등), 항체 약제, 핵산 또는 핵산 유도체, 압타머 약물 및 기타 동종의 것.

- [0668] 본 발명의 화합물 및 수반 약물을 배합시킴으로써, 하기와 같은 우월한 효과가 달성된다:
- [0669] (1) 용량은 본 발명의 화합물 또는 수반 약물의 단일 투여와 비교하여 감소될 수 있고,
- [0670] (2) 본 발명의 화합물과 조합될 약물은 환자의 조건 (온건한 경우, 심각한 경우 및 기타 동종의 것)에 따라 선택될 수 있고,
- [0671] (3) 치료의 기간은 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 수반 약물을 선택하여 더 길게 설정될 수 있고,
- [0672] (4) 지속된 치료 효과는 본 발명의 화합물과 상이한 작용 및 기전을 갖는 수반 약물을 선택하여 설계될 수 있고,
- [0673] (5) 상승작용 효과는 본 발명의 화합물 및 수반 약물, 및 동종의 것의 조합 상에 의해 얻을 수 있다.
- [0674] 이하에서 조합하여 사용된 본 발명의 화합물 및 수반 약물은 "본 발명의 조합 제제"로 칭한다.
- [0675] 본 발명의 조합 제제를 사용할 때, 본 발명의 화합물 및 수반 약물의 투여 시간은 제한되지 않고, 그리고 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적 조성물 및 수반 약물 또는 그의 약제학적 조성물은 동시에 투여 대상체에게 투여될 수 있고, 또는 상이한 시간에 투여될 수 있다. 수반 약물의 투약량은 임상적으로 사용된 용량에 따라 결정될 수 있고, 투여 대상체, 투여 경로, 질환, 조합 및 기타 동종의 것에 따라 적절하게 선택될 수 있다.

- [0676] 본 발명의 수반 약물의 투여 방식은 특별히 제한되지는 않고, 그리고 본 발명의 화합물 및 수반 약물이 투여시 조합되면 충분하다. 그와 같은 투여 방식의 예는 하기 방법을 포함한다:
- [0677] (1) 본 발명의 화합물 및 수반 약물을 동시에 가공처리하여 수득된 단일 제제의 투여, (2) 동일한 투여 경로에 의해 별도로 생산되었던 본 발명의 화합물의 제제 및 수반 약물의 두 종류의 동시 투여, (3) 엇갈린 방식으로 동일한 투여 경로에 의해 별도로 생산되었던 본 발명의 화합물의 제제 및 수반 약물의 두 종류의 투여, (4) 상이한 투여 경로에 의해 별도로 생산되었던 본 발명의 화합물의 제제 및 수반 약물의 두 종류의 동시 투여, (5) 엇갈린 방식 (예를 들어, 본 발명의 화합물 및 수반 약물 순서의 투여, 또는 그 역순의 투여)으로 상이한 투여 경로에 의해 별도로 생산되었던 본 발명의 화합물의 제제 및 수반 약물의 두 종류의 투여 및 기타 동종의 것.
- [0678] 본 발명의 조합 제제는 저독성을 나타낸다. 예를 들어, 본 발명의 화합물 또는(및) 상기 언급된 수반 약물은 약 제학적 조성물 예컨대 정제 (당-코팅 정제 및 필름-코팅 정제 포함), 분말, 과립, 캡슐 (연질 캡슐 포함), 액체, 주사, 좌약, 지속된-이형제, 등을 제조하기 위해 알려진 방법에 따라 약리적으로 허용가능한 담체와 조합될 수 있다. 이들 조성물은 안전하게 경구로 또는 비-경구로 (예를 들어, 국소, 직장, 정맥내 투여 등) 투여될 수 있다. 주사는 정맥내로, 근육내로, 피하로, 또는 기관내 투여에 의해 또는 직접적으로 병변에 투여될 수 있다.
- [0679] 본 발명의 조합 제제의 생산을 위해 사용가능한 약리적으로 허용가능한 담체의 예는 상기-언급된 담체와 유사한 것들을 포함한다.
- [0680] 본 발명의 조합 제제 중 본 발명의 화합물 대 수반 약물의 혼합 비는 투여 대상체, 투여 경로, 질환 및 기타 동종의 것에 따라 적절하게 선택될 수 있다.
- [0681] 예를 들어, 본 발명의 조합 제제 중 본 발명의 화합물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하고, 제제를 기준으로 일반적으로 약 0.01 내지 약 100 wt%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50 wt%, 추가 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20 wt%이다.
- [0682] 본 발명의 조합 제제 중 수반 약물의 함량은 제제의 형태에 따라 상이하고, 제제를 기준으로 일반적으로 약 0.01 내지 약 100 wt%, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 50 wt%, 추가 바람직하게는 약 0.5 내지 약 20 wt%이다.
- [0683] **실시예**
- [0684] 본 발명은 제한적인 것으로 해석되지 않는 실시예, 실험 실시예 및 제형 실시예를 참고로 하기에서 상세히 설명되고, 그리고 본 발명은 본 발명의 범위 내에 변할 수 있다.
- [0685] 하기 실시예에서, "실온"은 일반적으로 약 10 °C 내지 약 35 °C를 의미한다. 혼합된 용매에 대해 나타낸 비는 달리 구체화되지 않는 한 용적 혼합 비이다. %는 달리 구체화되지 않는 한 wt%를 의미한다.
- [0686] 실시예 중 칼럼 크로마토그래피에 의한 용출은 달리 구체화되지 않는 한 TLC (박층 크로마토그래피)에 의한 관찰 하에서 수행되었다. TLC에 의한 관찰에서, 60 F₂₅₄ (Merck 제조)는 TLC 플레이트로서 사용되었고, 칼럼 크로마토그래피에서 용출 용매로서 사용된 용매는 전개 용매로서 사용되었고, 그리고 UV 검출기는 검출을 위해 사용되었다. 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에서, NH의 표시는 아미노프로필실란-결합된 실리카겔의 사용을 의미하고, 그리고 디올의 표시는 3-(2,3-디하이드록시프로폭시)프로필실란-결합된 실리카겔의 사용을 의미한다. 분취 HPLC (고성능 액체 크로마토그래피)에서, C18의 표시는 옥타데실-결합된 실리카겔의 사용을 의미한다. 용출 용매의 비는, 달리 구체화되지 않는 한, 용적 혼합 비이다.
- [0687] ¹H NMR의 분석에 대해, ACD/SpecManager (상표명) 소프트웨어 및 기타 동종의 것이 사용되었다. 매우 경미한 양성자 피크를 갖는 하이드록실 기, 아미노기 및 동종의 것의 피크는 때때로 기재되지 않는다.
- [0688] MS는 LC/MS에 의해 측정되었다. 이온화 방법으로서, ESI 방법, 또는 APCI 방법이 사용되었다. 데이터는 실제의 측정된 값 (발견됨)을 나타낸다. 분자 이온 피크가 일반적으로 관측되지만, 단편 이온이 때때로 관측된다. 염의 경우에, 유리 형태의 분자 이온 피크 또는 단편 이온 피크가 일반적으로 관측된다.
- [0689] 분말 X-선 회절 패턴은 Rigaku Ultima IV로부터 Cu-K α 특징적인 방사선을 사용하여 측정되었고, 그리고 특징적인 피크가 기재되었다.
- [0690] 실시예에서, 하기 약어 사용된다.

- [0691] mp: 용융점
- [0692] MS: 질량 스펙트럼
- [0693] M: mol 농도
- [0694] CDCl_3 : 디클로로메탄
- [0695] DMSO-d_6 : 디메틸소박사이드
- [0696] $^1\text{H NMR}$: 양성자 핵자기 공명
- [0697] LC/MS: 액체 크로마토그래프 질량 분광분석기
- [0698] ESI: 전자 분무 이온화
- [0699] APCI: 대기압 화학 이온화
- [0700] DIAD: 디이소프로필 아조디카복실레이트
- [0701] DMSO: 디메틸 설펑사이드
- [0702] DMA: N,N-디메틸아세트아미드
- [0703] DMAP: N,N-디메틸-4-아미노피리딘
- [0704] DMF: N,N-디메틸포름아미드
- [0705] TBAF: 테트라부틸암모늄 플루오라이드
- [0706] TEA: 트리에틸아민
- [0707] THF: 테트라하이드로푸란
- [0708] 실시예 1
- [0709] 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0710] A) tert-부틸((시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [0711] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (500 mg), 1,2-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.383 mL) 및 THF (10 mL)의 혼합물에 칼륨 tert-부톡사이드 (333 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (900 mg)을 조 생성물로서 얻었다.
- [0712] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 0.05 (6H, s), 0.86 (9H, s), 1.90-2.04 (2H, m), 2.87-3.00 (2H, m), 3.98-4.11 (1H, m), 4.41-4.54 (1H, m), 7.18 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 11.3, 2.1 Hz).
- [0713] B) 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄올
- [0714] tert-부틸((시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (조 생성물, 900 mg) 및 THF (10 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 3.7 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (486 mg).
- [0715] $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.89-2.02 (2H, m), 2.81-2.92 (2H, m), 3.79-3.93 (1H, m), 4.37-4.49 (1H, m), 5.24 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.19 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J =

11.3, 2.1 Hz).

- [0716] C) tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-3-니트로아제티딘-1-카복실레이트
- [0717] tert-부틸 3-니트로아제티딘-1-카복실레이트 (90 g) 및 아세트니트릴 (1.25 L)의 혼합물에 포름알데하이드 (37%의 수용액, 73 mL)을 첨가하고, 그리고 그 다음 TEA (60 mL)을 실온에서 상기에 적가하고, 그리고 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (85 g).
- [0718] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.45 (9H, s), 2.68 (1H, brs), 4.11 (2H, d, $J = 10.4$ Hz), 4.19-4.21 (2H, m), 4.39-4.46 (2H, m).
- [0719] D) tert-부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0720] tert-부틸 3-(하이드록시메틸)-3-니트로아제티딘-1-카복실레이트 (85 g), 라니 니켈 (9 g) 및 메탄올 (1.5 L)의 혼합물에 대해 60 psi에서 실온에서 16시간 동안 수소첨가를 거쳤다. 반응 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축하여 중간체를 얻었다 (68 g). 수득된 중간체 (68 g), TEA (100 mL) 및 THF (1.5 L)의 혼합물에 트리포스겐 (40 g)을 0 °C에서 첨가하고, 그리고 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반했다. 그 다음, 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 수성 탄산수소나트륨 용액에 부었고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/석유 에테르)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (58 g).
- [0721] ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 1.43 (9H, s), 4.03 (2H, d, $J = 10.1$ Hz), 4.13 (2H, d, $J = 9.5$ Hz), 4.53 (2H, s), 6.52 (1H, brs).
- [0722] E) 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트
- [0723] tert-부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (58 g) 및 에틸 아세테이트 (1.2 L)의 혼합물에 토실산 수화물 (58 g)을 실온에서 첨가하고, 그리고 혼합물을 환류 하에서 2시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 토실산 수화물 (14.5 g)을 상기에 첨가하고, 그리고 혼합물을 가열된 환류 하에서 추가 2시간 동안 가열. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 그리고 고체를 여과로 수집하고, 디에틸 에테르로 세정하고, 그리고 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (62 g).
- [0724] ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (3H, s), 4.05-4.15 (4H, m), 4.54 (2H, s), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 8.51-8.54 (3H, m).
- [0725] F) 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0726] 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄올 (486 mg), TEA (1.08 mL) 및 아세트니트릴 (16 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (202 mg)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (583 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (605 mg).
- [0727] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.06-2.21 (2H, m), 2.93-3.07 (2H, m), 3.92-4.17 (4H, m), 4.47 (2H, s), 4.54-4.71 (2H, m), 7.20 (1H, t, $J = 8.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.69 (1H, dd, $J = 11.4, 2.0$ Hz), 8.40 (1H, s).
- [0728] 실시예 2
- [0729] 시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0730] 시스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올 (328 mg), TEA (1.03 mL) 및 아세트니트릴 (15 mL)의 혼합물에 트리포스겐

(191 mg)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (553 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 디소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (436 mg).

[0731] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.59-2.72 (2H, m), 3.65-3.78 (1H, m), 3.89-4.16 (4H, m), 4.36 (2H, s), 4.43-4.45 (3H, m), 7.24-7.40 (5H, m), 8.39 (1H, s).

[0732] 실시예 3

[0733] 시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[0734] A) tert-부틸((시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란

[0735] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄을 (500 mg) 및 DMF (9.3 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 109 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 혼합물 of 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-메틸벤젠 (597 mg) 및 DMF (3.1 mL)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (782 mg).

[0736] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.67-1.81 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52-2.64 (2H, m), 3.55 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.88 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.29 (2H, s), 7.16 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 7.26-7.37 (2H, m).

[0737] B) 시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부탄을

[0738] tert-부틸((시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (782 mg) 및 THF (12 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 4.6 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (461 mg).

[0739] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65-1.80 (2H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.58 (2H, m), 3.46-3.59 (1H, m), 3.60-3.74 (1H, m), 4.30 (2H, s), 4.99 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.13-7.20 (1H, m), 7.27-7.36 (2H, m).

[0740] C) 시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[0741] 시스-3-((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부탄을 (461 mg), TEA (1.13 mL) 및 아세트니트릴 (10 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (211 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (641 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (575 mg).

[0742] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.88 (2H, dtd, J = 9.8, 7.3, 2.9 Hz), 2.31 (3H, s), 2.65 (2H, dtd, J = 9.7, 6.6, 2.9 Hz), 3.71 (1H, quint, J = 6.8 Hz), 3.89-4.01 (2H, m), 4.08 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.33 (2H, s), 4.40-4.57 (3H, m), 7.18 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.32 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.38 (1H, s).

[0743] 실시예 4

- [0744] 시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0745] A) tert-부틸((시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [0746] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (500 mg) 및 DMF (9.3 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 109 mg)을 아르곤 분위기 하에서 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 4-(브로모메틸)-1-클로로-2-메틸벤젠 (597 mg) 및 DMF (3.1 mL)의 혼합물을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (833 mg).
- [0747] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.67-1.83 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.59 (2H, dtd, J = 9.0, 6.4, 2.9 Hz), 3.57 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.89 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.30 (2H, s), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.8 Hz), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz).
- [0748] B) 시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0749] tert-부틸((시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (833 mg) 및 THF (12 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 4.9 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 64시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (511 mg).
- [0750] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.64-1.80 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.47-2.59 (2H, m), 3.47-3.59 (1H, m), 3.60-3.75 (1H, m), 4.29 (2H, s), 4.99 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.14 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.28 (1H, s), 7.36 (1H, d, J = 8.1 Hz).
- [0751] C) 시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0752] 시스-3-((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부탄올 (511 mg), TEA (1.26 mL) 및 아세트니트릴 (11 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (234 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (711 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (651 mg).
- [0753] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.65 (2H, dtd, J = 9.7, 6.6, 3.0 Hz), 3.71 (1H, quint, J = 6.8 Hz), 3.91-4.01 (2H, m), 4.08 (2H, d, J = 9.3 Hz), 4.32 (2H, s), 4.42-4.57 (3H, m), 7.16 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.29 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.38 (1H, s).
- [0754] 실시예 5
- [0755] 시스-3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0756] A) tert-부틸((시스-3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [0757] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (400 mg) 및 DMF (5 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 87 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로모메틸)-2,3-디플루오로-4-메틸벤젠 (481 mg)을 상기에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 밤새 아르곤 분위기 하에서 실온에서 교반했다. 혼합물을 물에 부었고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (636 mg).

- [0758] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.00-0.02 (6H, m), 0.84 (9H, s), 1.65-1.81 (2H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.1 Hz), 2.54-2.66 (2H, m), 3.58 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.89 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.38 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.01-7.18 (2H, m).
- [0759] B) 시스-3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0760] tert-부틸((시스-3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (636 mg) 및 THF (10 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 2.8 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (302 mg).
- [0761] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63-1.79 (2H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.1 Hz), 2.51-2.58 (2H, m), 3.54 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 3.61-3.74 (1H, m), 4.38 (2H, d, J = 1.1 Hz), 5.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.88-7.29 (2H, m).
- [0762] C) 시스-3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0763] 3-((2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부탄올 (302 mg), TEA (0.74 mL) 및 아세트니트릴 (10 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (137 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (417 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (300 mg).
- [0764] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.77-1.92 (2H, m), 2.27 (3H, d, J = 2.1 Hz), 2.59-2.71 (2H, m), 3.60-3.81 (1H, m), 3.89-4.02 (2H, m), 4.02-4.13 (2H, m), 4.41 (2H, s), 4.45-4.54 (3H, m), 6.96-7.20 (2H, m), 8.38 (1H, s).
- [0765] 실시예 6
- [0766] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0767] A) tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란
- [0768] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (400 mg) 및 DMF (6.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 95.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로모메틸)-2,3,4-트리플루오로벤젠 (534 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (716 mg).
- [0769] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.64-1.90 (2H, m), 2.53-2.67 (2H, m), 3.59 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 3.90 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.40 (2H, s), 7.23-7.40 (2H, m).
- [0770] B) 시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0771] tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란 (715 mg) 및 THF (7.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 3.1 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (413 mg).
- [0772] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.79 (2H, m), 2.51-2.60 (2H, m), 3.50-3.61 (1H, m), 3.61-3.78 (1H,

m), 4.40 (2H, s), 5.02 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.23-7.38 (2H, m).

- [0773] C) 시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0774] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄올 (250 mg), TEA (0.898 mL) 및 아세트니트릴 (5.0 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (112 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (340 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (176 mg).
- [0775] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.76-1.98 (2H, m), 2.57-2.79 (2H, m), 3.74 (1H, quint, J = 6.8 Hz), 3.87-4.21 (4H, m), 4.36-4.61 (5H, m), 7.21-7.43 (2H, m), 8.39 (1H, s).
- [0776] 실시예 7
- [0777] 시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0778] A) tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란
- [0779] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (500 mg) 및 DMF (5 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 109 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로모메틸)-2,4,5-트리플루오로벤젠 (0.358 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (428 mg).
- [0780] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.69-1.80 (2H, m), 2.54-2.65 (2H, m), 3.54-3.65 (1H, m), 3.84-3.95 (1H, m), 4.35 (2H, s), 7.47-7.59 (2H, m).
- [0781] B) 시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0782] tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란 (428 mg) 및 THF (8 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 1.5 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 포화 염수 실온에서 첨가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (126 mg).
- [0783] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.65-1.79 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.56 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.62-3.75 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.01 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.52 (2H, ddt, J = 10.8, 9.5, 6.7 Hz).
- [0784] C) 시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0785] 시스-3-((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄올 (126 mg), TEA (0.333 mL) 및 아세트니트릴 (3 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (56.4 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (163 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (77.3 mg).
- [0786] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.94 (2H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 3.74 (1H, quint, J = 6.8 Hz), 3.92-4.14 (4H, m), 4.34-4.55 (5H, m), 7.48-7.61 (2H, m), 8.39 (1H, s).

- [0787] 실시예 8
- [0788] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0789] A) tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란
- [0790] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄을 (400 mg) 및 DMF (7.4 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 87 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 혼합물 of 2-(브로모메틸)-1,3,5-트리플루오로벤젠 (489 mg) 및 DMF (2.5 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (682 mg).
- [0791] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.00 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.63-1.77 (2H, m), 2.52-2.65 (2H, m), 3.57 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.90 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.36 (2H, s), 7.13-7.27 (2H, m).
- [0792] B) 시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄을
- [0793] tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)실란 (682 mg) 및 THF (9.8 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 3.9 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (397 mg).
- [0794] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.60-1.75 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 3.53 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.60-3.75 (1H, m), 4.35 (2H, s), 5.00 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.13-7.27 (2H, m).
- [0795] C) 시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0796] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부탄을 (397 mg), TEA (0.953 mL) 및 아세트니트릴 (8.5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (178 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (539 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (218 mg).
- [0797] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.71-1.91 (2H, m), 2.56-2.78 (2H, m), 3.71 (1H, quint, J = 6.8 Hz), 3.89-4.01 (2H, m), 4.02-4.15 (2H, m), 4.39 (2H, s), 4.43-4.56 (3H, m), 7.15-7.28 (2H, m), 8.38 (1H, s).
- [0798] 실시예 9
- [0799] 시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0800] A) tert-부틸((시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [0801] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄을 (270 mg) 및 DMF (3 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 58.7 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그리고 4-(브로모메틸)-1,2-디클로로벤젠 (0.213 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (240 mg).
- [0802] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.71-1.83 (2H, m), 2.54-2.65 (2H, m), 3.53-3.64 (1H, m), 3.90 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.35 (2H, s), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.3 Hz).

- [0803] B) 시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0804] tert-부틸((시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (240 mg) 및 THF (3 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 0.66 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (100 mg).
- [0805] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.80 (2H, m), 2.51-2.59 (2H, m), 3.49-3.61 (1H, m), 3.61-3.75 (1H, m), 4.35 (2H, s), 4.97-5.03 (1H, m), 7.31 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.56 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.1 Hz).
- [0806] C) 시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0807] 시스-3-((3,4-디클로로벤질)옥시)사이클로부탄올 (100 mg), TEA (0.186 mL) 및 아세트니트릴 (2 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (42.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (122 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 그 다음 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1% TFA을 함유함))로 정제했다. 수득된 분획에 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (18.5 mg).
- [0808] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.89 (2H, dtd, J = 9.8, 7.3, 2.9 Hz), 2.60-2.71 (2H, m), 3.73 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.92-4.14 (4H, m), 4.35-4.56 (5H, m), 7.32 (1H, dd, J = 8.3, 1.9 Hz), 7.56-7.64 (2H, m), 8.39 (1H, s).
- [0809] 실시예 10
- [0810] 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0811] A) 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부탄올
- [0812] 시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부탄올 (352 mg) 및 DMF (4.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 51.8 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 혼합물 of 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (277 mg) 및 DMF (1.5 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (315 mg)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 310 mg) 및 THF (4.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 0.27 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (132 mg).
- [0813] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.70 (1H, d, J = 6.4 Hz), 1.88-2.03 (2H, m), 2.69-2.85 (2H, m), 3.67 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.96 (1H, sxt, J = 7.0 Hz), 4.52 (2H, s), 7.31 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.42 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.52-7.64 (1H, m).
- [0814] B) 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0815] 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부탄올 (131 mg), TEA (0.275 mL) 및 아세트니트릴 (3.5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (51.3 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안

교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (156 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (73.6 mg).

[0816] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-2.03 (2H, m), 2.61-2.78 (2H, m), 3.78 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.90-4.19 (4H, m), 4.41-4.61 (5H, m), 7.57-7.77 (3H, m), 8.39 (1H, s).

[0817] 실시예 11

[0818] 시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[0819] A) tert-부틸((시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란

[0820] 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄올 (416 mg) 및 DMF (7.7 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 90 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 혼합물 of 3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질 메탄설포네이트 (653 mg) 및 DMF (2.6 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (549 mg).

[0821] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.02 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.72-1.86 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 3.62 (1H, quint, J = 7.0 Hz), 3.91 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 4.45 (2H, s), 7.49 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.64 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0822] B) 시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부탄올

[0823] tert-부틸((시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (549 mg) 및 THF (7.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 2.8 mL)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (293 mg).

[0824] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.83 (2H, m), 2.50-2.61 (2H, m), 3.52-3.76 (2H, m), 4.45 (2H, s), 5.03 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 8.1, 0.8 Hz), 7.64 (1H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.1 Hz).

[0825] C) 시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[0826] 시스-3-((3-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부탄올 (293 mg), TEA (0.582 mL) 및 아세트니트릴 (5.2 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (108 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (329 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (46.0 mg).

[0827] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.83-2.03 (2H, m), 2.60-2.79 (2H, m), 3.76 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 3.89-4.02 (2H, m), 4.09 (2H, d, J = 8.7 Hz), 4.39-4.59 (5H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.39 (1H, s).

[0828] 실시예 12

- [0829] 시스-3-((2-플루오로-4-메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0830] A) (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트
- [0831] (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메탄올 (1.78 g), 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (1.94 g) 및 아세트니트릴 (20 mL)의 혼합물에 TEA (1.93 mL)을 0 °C에서 적가하고, 그리고 트리메틸아민 하이드로클로라이드 (88 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 40분 동안 교반하고, 그리고 염수와 에틸 아세테이트 사이에서 분할시켰다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (2.97 g).
- [0832] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.63 (2H, m), 2.02-2.28 (3H, m), 2.42 (3H, s), 3.86 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 3.99 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.31 (2H, s), 7.21-7.39 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.70-7.85 (2H, m).
- [0833] B) 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2-플루오로-4-메틸벤젠
- [0834] (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (300 mg), 2-플루오로-4-메틸페놀 (131 mg), 탄산 칼륨 (239 mg) 및 DMF (3.0 mL)의 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (260 mg).
- [0835] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.80 (2H, m), 2.15-2.39 (6H, m), 3.88-3.99 (3H, m), 4.37 (2H, s), 6.86-6.93 (1H, m), 6.97-7.06 (2H, m), 7.23-7.39 (5H, m).
- [0836] C) 시스-3-((2-플루오로-4-메틸페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0837] 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2-플루오로-4-메틸벤젠 (260 mg), 팔라듐/탄소 (Pd 10%, 50% 함수, 184 mg) 및 메탄올 (20 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 2시간 동안 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 그리고 용액을 NH 실리카겔에 통과시키고, 그리고 에틸 아세테이트로 용출하여 표제 화합물을 얻었다 (182 mg).
- [0838] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.55-1.69 (2H, m), 2.01-2.18 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.24-2.35 (2H, m), 3.90-4.07 (3H, m), 5.00 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.86-6.93 (1H, m), 6.96-7.05 (2H, m).
- [0839] D) 시스-3-((2-플루오로-4-메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0840] 시스-3-((2-플루오로-4-메틸페녹시)메틸)사이클로부탄올 (182 mg), TEA (0.483 mL) 및 아세트니트릴 (9 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (90 mg)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (260 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시키고, 그리고 에틸 아세테이트로 용출시켰다. 용액을 농축하고, 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산 (3/1)로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (238 mg).
- [0841] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.75-1.93 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.26-2.47 (3H, m), 3.90-4.14 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.70-4.85 (1H, m), 6.86-6.95 (1H, m), 6.97-7.06 (2H, m), 8.34-8.42 (1H, m).
- [0842] 실시예 13
- [0843] 시스-3-((4-플루오로-2-메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0844] A) 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-4-플루오로-2-메틸벤젠

- [0845] 4-플루오로-2-메틸페놀 (120 mg), 탄산칼륨 (263 mg) 및 DMA (5 mL)의 혼합물에 (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (300 mg)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (215 mg).
- [0846] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.67-1.88 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.19-2.41 (3H, m), 3.79-4.01 (3H, m), 4.38 (2H, s), 6.79-7.07 (3H, m), 7.18-7.46 (5H, m).
- [0847] B) 시스-3-((4-플루오로-2-메틸페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0848] 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-4-플루오로-2-메틸벤젠 (215 mg), 팔라듐/탄소 (Pd 10%, 50% 함수, 100 mg) 및 메탄올 (20 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (145 mg).
- [0849] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.57-1.74 (2H, m), 2.03-2.14 (1H, m), 2.15 (3H, s), 2.23-2.35 (2H, m), 3.87 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.91-4.05 (1H, m), 5.00 (1H, brs), 6.72-7.13 (3H, m).
- [0850] C) 시스-3-((4-플루오로-2-메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0851] 시스-3-((4-플루오로-2-메틸페녹시)메틸)사이클로부탄올 (145 mg), TEA (0.38 mL) 및 아세트니트릴 (5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (71.6 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (217 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (125 mg).
- [0852] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.98 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.26-2.45 (3H, m), 3.91 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.94-4.02 (2H, m), 4.03-4.12 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.66-4.88 (1H, m), 6.80-7.10 (3H, m), 8.38 (1H, s).
- [0853] 실시예 14
- [0854] 시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0855] A) 에틸 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄카복실레이트
- [0856] 2,6-디메틸피리딘 (9.44 mL), 에틸 시스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (5.84 g) 및 DMF (50 mL)의 혼합물에 tert-부틸(디메틸)실릴 트리플루오로메탄설포네이트 (11 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (10.4 g).
- [0857] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.02 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.89-2.02 (2H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 2.53-2.65 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.11-4.22 (1H, m).
- [0858] B) (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올
- [0859] 에틸 시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부탄카복실레이트 (10.4 g) 및 THF (100 mL)의 혼합물에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (1.69 g)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 상기 혼합물에 황산나트륨 10 수화물을 0 °C에서 첨가하고, 그리고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피

(에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (5.66 g).

- [0860] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.01 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.48-1.62 (2H, m), 1.71-1.86 (1H, m), 2.11-2.24 (2H, m), 3.27-3.38 (2H, m), 4.03-4.15 (1H, m), 4.42 (1H, t, J = 5.5 Hz).
- [0861] C) (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트
- [0862] (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (3.25 g), TEA (2.71 mL) 및 아세트니트릴 (35 mL)의 혼합물에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (3.01 g) 및 트리메틸아민 하이드로클로라이드 (144 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 그 다음 실온에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (5.12 g).
- [0863] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ -0.02 (6H, s), 0.82 (9H, s), 1.40-1.54 (2H, m), 1.92-2.07 (1H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 2.42 (3H, s), 3.97 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.08 (1H, quint, J = 7.3 Hz), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.73-7.84 (2H, m).
- [0864] D) tert-부틸((시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [0865] (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (678 mg), 2-클로로-4-플루오로페놀 (349 mg), 탄산칼륨 (379 mg) 및 DMF (5.0 mL)의 혼합물을 밤새 80 °C에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (338 mg).
- [0866] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.00 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.65-1.80 (2H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.24-2.40 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.15 (1H, quint, J = 7.3 Hz), 7.07-7.18 (2H, m), 7.33-7.45 (1H, m).
- [0867] E) 시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0868] tert-부틸((시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (337 mg) 및 THF (4.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 1.5 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (214 mg).
- [0869] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.58-1.74 (2H, m), 2.04-2.21 (1H, m), 2.22-2.39 (2H, m), 3.87-4.09 (3H, m), 5.01 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.07-7.26 (2H, m), 7.31-7.52 (1H, m).
- [0870] F) 시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0871] 시스-3-((2-클로로-4-플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올 (213 mg), TEA (0.770 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (96.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (291 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화했다. 수득된 고체를 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (10 mM NH_4HCO_3)을 함유함)로 정제했다. 수득된 분획을 부분적으로 감압 하에서 농축하고, 그리고 잔류물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (235 mg).

- [0872] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.81-2.01 (2H, m), 2.24-2.46 (3H, m), 3.89-4.15 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.69-4.88 (1H, m), 7.03-7.24 (2H, m), 7.34-7.56 (1H, m), 8.39 (1H, s).
- [0873] 실시예 15
- [0874] 시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0875] A) 에틸 시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부탄카복실레이트
- [0876] 에틸 시스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (500 mg), 이미다졸 (283 mg), DMAP (21.2 mg) 및 DMF (12 mL)의 혼합물에 tert-부틸(디페닐)클로로실란 (1.05 g)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.23 g).
- [0877] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (9H, s), 1.12-1.22 (3H, m), 2.05-2.18 (2H, m), 2.27-2.41 (2H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.94-4.09 (2H, m), 4.10-4.22 (1H, m), 7.36-7.52 (6H, m), 7.53-7.66 (4H, m).
- [0878] B) (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올
- [0879] 에틸 시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부탄카복실레이트 (4.3 g) 및 THF (50 mL)의 혼합물에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (469 mg) 및 THF (50 mL)의 혼합물을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반했다. 상기 혼합물에 황산나트륨 10 수화물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 15분 동안 교반했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (3.54 g).
- [0880] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (9H, s), 1.64-1.82 (3H, m), 2.06-2.17 (2H, m), 3.31-3.36 (2H, m), 4.04-4.16 (1H, m), 4.43 (1H, t, J = 5.4 Hz), 7.31-7.51 (6H, m), 7.55-7.67 (4H, m).
- [0881] C) (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트
- [0882] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (900 mg), 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (554 mg) 및 아세트니트릴 (9.0 mL)의 혼합물에 TEA (0.551 mL) 및 트리메틸아민 하이드로클로라이드 (25.3 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.29 g).
- [0883] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.95 (9H, s), 1.54-1.73 (2H, m), 1.82-1.97 (1H, m), 2.03-2.21 (2H, m), 2.39 (1H, s), 2.42 (3H, s), 3.98 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.37-7.51 (8H, m), 7.53-7.62 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.3 Hz).
- [0884] D) tert-부틸((시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)디페닐실란
- [0885] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (500 mg), 4-클로로-2-플루오로페놀 (178 mg), 탄산칼륨 (210 mg) 및 DMF (4.0 mL)의 혼합물을 80 °C에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (439 mg).
- [0886] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.98 (9H, s), 1.74-1.94 (2H, m), 2.01-2.15 (1H, m), 2.17-2.35 (2H, m), 4.00 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.17 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 7.08-7.24 (2H, m), 7.35-7.52 (7H, m), 7.56-7.71 (4H, m).
- [0887] E) 시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올

- [0888] tert-부틸((시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)디페닐실란 (430 mg) 및 THF (4.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 0.41 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (202 mg).
- [0889] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52-1.72 (2H, m), 2.02-2.20 (1H, m), 2.22-2.40 (2H, m), 3.89-4.08 (3H, m), 5.03 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.10-7.23 (2H, m), 7.35-7.46 (1H, m).
- [0890] F) 시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0891] 시스-3-((4-클로로-2-플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올 (200 mg), TEA (0.723 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (90.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (273 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화했다. 수득된 고체를 HPLC (칼럼: CHIRALPAK AD, 50 mmID x 500 mmL, Daicel Corporation 제조, 이동상: 헥산/에탄올 (400/600 (v/v)))로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (170 mg).
- [0892] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.76-1.94 (2H, m), 2.22-2.46 (3H, m), 3.88-4.23 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.66-4.91 (1H, m), 7.11-7.27 (2H, m), 7.37-7.50 (1H, m), 8.39 (1H, s).
- [0893] 실시예 16
- [0894] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0895] A) tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)실란
- [0896] (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (53.3 g), 2,3,4-트리플루오로페놀 (22.6 g), 탄산세슘 (70.3 g) 및 DMF (290 mL)의 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 이러한 혼합물에 DMF (50 mL) 중 2,3,4-트리플루오로페놀 (8.52 g)의 용액을 실온에서 첨가하고, 그리고 혼합물을 3일 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 그리고 톨루엔/에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (45.6 g).
- [0897] ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 0.05 (6H, s), 0.88 (9H, s), 1.70-1.89 (2H, m), 2.09-2.30 (1H, m), 2.37-2.52 (2H, m), 3.97 (2H, d, J = 6.4 Hz), 4.12-4.25 (1H, m), 6.56-6.73 (1H, m), 6.77-6.96 (1H, m).
- [0898] B) 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0899] tert-부틸(디메틸)((시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸)옥시)실란 (46.6 g) 및 THF (270 mL)의 혼합물에 TBAF 수화물 (42.2 g)을 0 °C에서 나누어서 첨가하고, 그리고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 물로 희석하고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 그리고 물 및 포화 염수로 세정했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 재추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정했다. 유기층을 조합하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (31.2 g).
- [0900] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52-1.72 (2H, m), 2.03-2.21 (1H, m), 2.24-2.38 (2H, m), 3.91-4.09 (3H, m), 5.04 (1H, d, J = 6.4 Hz), 6.94-7.10 (1H, m), 7.13-7.35 (1H, m).
- [0901] C) 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실

레이트

- [0902] 시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄을 (2.25 g), TEA (6.73 mL) 및 아세트니트릴 (24 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (1.01 g)을 0 °C에서 첨가하고, 그리고 반응 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 이러한 혼합물에 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (2.91 g)을 0 °C에서 첨가하고, 그리고 반응 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하고, 물로 희석하고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화했다. 수득된 고체를 에탄올/물/헵탄으로부터 재결정화하여 표제 화합물을 얻었다 (2.54 g).
- [0903] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.78-2.00 (2H, m), 2.24-2.47 (3H, m), 3.91-4.20 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.72-4.87 (1H, m), 6.96-7.09 (1H, m), 7.19-7.32 (1H, m), 8.39 (1H, s).
- [0904] mp 145 °C
- [0905] 분말 X-선 결정 회절 패턴 (회절각 2θ): 9.8° , 13.6° , 14.4° , 15.2° , 18.2° , 19.6° , 22.0° , 24.3° , 25.4° 및 29.1°
- [0906] 실시예 17
- [0907] 시스-3-((2,4,5-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0908] A) 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2,4,5-트리플루오로벤젠
- [0909] 2,4,5-트리플루오로페놀 (282 mg), 탄산칼륨 (527 mg) 및 DMF (6 mL)의 혼합물에 (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (600 mg)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (455 mg).
- [0910] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.67-1.80 (2H, m), 2.16-2.40 (3H, m), 3.94 (1H, quint, J = 7.3 Hz), 4.02 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.37 (2H, s), 7.23-7.45 (6H, m), 7.57 (1H, td, J = 10.9, 7.9 Hz).
- [0911] B) 시스-3-((2,4,5-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0912] 1-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2,4,5-트리플루오로벤젠 (455 mg), 팔라듐/탄소 (Pd 10%, 50% 함수, 100 mg) 및 메탄올 (5 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물에 팔라듐/탄소 (Pd 10%, 50% 함수, 100 mg) 및 메탄올 (5 mL)을 첨가하고, 그리고 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 2시간 동안 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (307 mg).
- [0913] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.56-1.68 (2H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 3.94-4.02 (3H, m), 5.03 (1H, brs), 7.38 (1H, dt, J = 12.4, 8.0 Hz), 7.56 (1H, td, J = 11.0, 7.9 Hz).
- [0914] C) 시스-3-((2,4,5-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0915] 시스-3-((2,4,5-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올 (307 mg), TEA (0.737 mL) 및 아세트니트릴 (6 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (157 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (397 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (219 mg).

- [0916] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.78-1.92 (2H, m), 2.27-2.47 (3H, m), 3.94-4.13 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.72-4.85 (1H, m), 7.39 (1H, dt, $J = 12.3, 8.0$ Hz), 7.58 (1H, td, $J = 10.9, 7.5$ Hz), 8.39 (1H, s).
- [0917] 실시예 18
- [0918] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0919] A) 2-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-1,3,5-트리플루오로벤젠
- [0920] (시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (350 mg), 2,4,6-트리플루오로페놀 (180 mg) 및 DMF (4.0 mL)의 혼합물에 탄산칼륨 (209 mg)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 밤새 교반하고 80 °C에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (298 mg).
- [0921] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.63-1.84 (2H, m), 2.07-2.24 (1H, m), 2.24-2.41 (2H, m), 3.86-3.97 (1H, m), 4.01 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 4.36 (2H, s), 7.17-7.40 (7H, m).
- [0922] B) 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0923] 2-((시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-1,3,5-트리플루오로벤젠 (294 mg), 수산화팔라듐/탄소 (Pd 20%, 50% 함수, 30.0 mg) 및 에틸 아세테이트 (4.0 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (211 mg).
- [0924] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.52-1.73 (2H, m), 1.96-2.15 (1H, m), 2.17-2.35 (2H, m), 3.89-4.07 (3H, m), 4.99 (1H, d, $J = 6.4$ Hz), 7.02-7.40 (2H, m).
- [0925] C) 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0926] 시스-3-((2,4,6-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올 (209 mg), TEA (0.751 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (93.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (284 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 결정화하여 표제 화합물을 얻었다 (266 mg).
- [0927] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.75-2.02 (2H, m), 2.17-2.46 (3H, m), 3.89-4.20 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.76 (1H, quint, $J = 7.3$ Hz), 7.16-7.37 (2H, m), 8.38 (1H, s).
- [0928] mp 111° C
- [0929] 분말 X-선 결정 회절 패턴 (회절각 2θ): 3.7° , 7.4° , 14.8° , 18.1° , 20.6° , 22.3° 및 24.4°
- [0930] 실시예 19
- [0931] 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0932] A) 시스-3-(에톡시카보닐)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0933] 에틸 시스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (324 mg), TEA (1.04 mL) 및 아세트니트릴 (19 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (233 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (562 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔

류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (370 mg).

- [0934] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.17 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.04-2.18 (2H, m), 2.44-2.57 (2H, m), 2.69-2.84 (1H, m), 3.90-4.15 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.78 (1H, quint, J = 7.6 Hz), 8.39 (1H, s).
- [0935] B) 시스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0936] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (70.6 mg) 및 THF (6.2 mL)의 혼합물에 시스-3-(에톡시카보닐)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (370 mg) 및 THF (6.2 mL)의 혼합물을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 동일한 온도에서 30분 동안 교반했다. 혼합물에 물, 15% 수성 수산화나트륨 용액 및 물을 연속으로 0 °C에서 첨가하고, 그리고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (67.7 mg)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 67.7 mg), 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀 (47.6 mg) 및 THF (5.3 mL)의 혼합물에 트리페닐포스핀 (폴리머-지지된, 3 mmol/g, 440 mg) 및 비스(2-메톡시에틸) (E)-디아젠-1,2-디카복실레이트 (124 mg)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분할시켰다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (28.5 mg).
- [0937] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.79-1.95 (2H, m), 2.27-2.46 (3H, m), 3.90-4.02 (2H, m), 4.03-4.19 (4H, m), 4.47 (2H, s), 4.72-4.87 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 7.53 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 11.2, 2.0 Hz), 8.39 (1H, s).
- [0938] 실시예 20
- [0939] 시스-3-((2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0940] A) 시스-3-(((4-메틸페닐)설포닐)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0941] 시스-3-(하이드록시메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (67.9 mg) 및 피리딘 (2 mL)의 혼합물에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (60.6 mg)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 희석하고, 1 M 염산 및 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (109 mg)을 조 생성물로서 얻었다.
- [0942] MS: [M+H] $^+$ 411.2.
- [0943] B) 시스-3-((2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0944] 시스-3-(((4-메틸페닐)설포닐)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (조 생성물, 109 mg), 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페놀 (78 mg), 탄산칼륨 (110 mg) 및 DMF (3 mL)의 혼합물을 80 °C에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물을 아세트산에틸로 실온에서 희석하고, 포화 염수로 세정하고, 그리고 무수 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 용액을 NH 실리카겔에 통과시켜, 에틸 아세테이트로 용출하고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (19.4 mg).
- [0945] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.85-2.02 (2H, m), 2.30-2.54(3H, m), 3.91-4.19 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.71-4.87 (1H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.9, 2.1 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.39 (1H, s).
- [0946] 실시예 21

- [0947] 트랜스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0948] A) (트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트
- [0949] (트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메탄올 (236 mg), TEA (0.256 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 4-메틸벤젠설포닐 클로라이드 (281 mg) 및 트리메틸아민 하이드로클로라이드 (11.7 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 45분 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (425 mg).
- [0950] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.99-2.24 (4H, m), 2.45 (3H, s), 2.48-2.64 (1H, m), 4.02 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.05-4.16 (1H, m), 4.36 (2H, s), 7.27-7.44 (7H, m), 7.72-7.84 (2H, m).
- [0951] B) 1-((트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2,3,4-트리플루오로벤젠
- [0952] (트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메틸 4-메틸벤젠설포네이트 (417 mg), 2,3,4-트리플루오로페놀 (214 mg), 탄산칼륨 (250 mg) 및 DMF (4.0 mL)의 혼합물을 80 °C에서 8시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 2,3,4-트리플루오로페놀 (428 mg) 및 탄산칼륨 (499 mg)을 첨가하고, 그리고 혼합물을 100 °C에서 6시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 80 °C에서 14시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트/톨루엔으로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 그 다음 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (NH, 에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (352 mg).
- [0953] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.12 (4H, t, J = 6.6 Hz), 2.61 (1H, dt, J = 13.5, 6.6 Hz), 4.08 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.21 (1H, quint, J = 6.7 Hz), 4.36 (2H, s), 7.04 (1H, tdd, J = 9.2, 4.9, 2.6 Hz), 7.18-7.43 (6H, m).
- [0954] C) 트랜스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올
- [0955] 1-((트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)메톡시)-2,3,4-트리플루오로벤젠 (346 mg), 수산화팔라듐/탄소 (Pd 20%, 50% 함수, 35.0 mg) 및 에틸 아세테이트 (5.0 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (212 mg).
- [0956] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 1.92-2.16 (4H, m), 4.05 (2H, d, J = 7.2 Hz), 4.27 (1H, sxt, J = 6.8 Hz), 5.03 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.97-7.10 (1H, m), 7.18-7.34 (1H, m).
- [0957] D) 트랜스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0958] 트랜스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부탄올 (100 mg), TEA (0.299 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (44.7 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (136 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산 및 메탄올/에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (130 mg).
- [0959] ^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 2.13-2.31 (4H, m), 2.58-2.77 (1H, m), 3.92-4.22 (6H, m), 4.48 (2H, s), 5.02 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 6.98-7.12 (1H, m), 7.19-7.34 (1H, m), 8.40 (1H, s).
- [0960] 실시예 22

- [0961] 트랜스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0962] A) 트랜스-3-(에톡시카보닐)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0963] 에틸 트랜스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (329 mg), TEA (1.04 mL) 및 아세트니트릴 (19 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (233 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (562 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (330 mg).
- [0964] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.07-1.27 (3H, m), 2.19-2.36 (2H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.98-3.13 (1H, m), 3.88-4.19 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.96 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 8.40 (1H, s).
- [0965] B) 트랜스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0966] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (63.0 mg) 및 THF (5.5 mL)의 혼합물에 트랜스-3-(에톡시카보닐)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (330 mg) 및 THF (5.5 mL)의 혼합물을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 0 °C에서 30분 동안 교반했다. 혼합물에 물, 15% 수성 수산화나트륨 용액 및 물을 0 °C에서 연속으로 첨가하고, 그리고 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (메탄올/에틸 아세테이트)로 정제하여 중간체를 얻었다 (49.3 mg)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 49.3 mg), 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀 (34.6 mg) 및 THF (3.9 mL)의 혼합물에 트리페닐포스핀 (폴리머-지지된, 3 mmol/g, 320 mg) 및 비스(2-메톡시에틸) (E)-디아젠-1,2-디아카복실레이트 (90 mg)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할시켰다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트), 및 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (5.4 mg).
- [0967] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.17-2.31 (4H, m), 2.59-2.78 (1H, m), 3.92-4.03 (2H, m), 4.05-4.14 (2H, m), 4.19 (2H, d, J = 6.8 Hz), 4.48 (2H, s), 5.04 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 7.31-7.43 (1H, m), 7.54 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.73 (1H, m), 8.40 (1H, s).
- [0968] 실시예 23
- [0969] (시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0970] A) 에틸 3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부탄카복실레이트
- [0971] 에틸 3-((메틸설포닐)옥시)사이클로부탄카복실레이트 (1.5 g), 요오드화나트륨 (2.53 g) 및 아세톤 (15 mL)의 혼합물을 130 °C에서 2시간 동안 마이크로웨이브로 조사했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물에 디이소프로필 에테르를 첨가하고, 불용성 물질을 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 농축했다. 잔류물에 DMF (7 mL)을 첨가하고, 그리고 2,4,6-트리플루오로페놀 (999 mg), 탄산칼륨 (2.05 g) 및 DMF (7 mL)의 혼합물을 상기에 실온에서 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (1.04 g).
- [0972] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.19-3.17 (5H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.48-4.80 (1H, m), 7.19-7.34 (2H, m).
- [0973] B) (3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메탄올

- [0974] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (215 mg) 및 THF (10 mL)의 혼합물에 에틸 3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부탄카복실레이트 (1.04 g) 및 THF (10 mL)의 혼합물을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 동일한 온도에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물에 10% 수성 칼륨 나트륨 타르테이트 용액 및 에틸 아세테이트를 0 °C에서 첨가하고, 그리고 불용성 물질을 여과로 제거했다. 여과물의 유기층을 분리하고, 그리고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 조합하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (566 mg).
- [0975] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.81-1.93 (1H, m), 2.05-2.40 (4H, m), 3.33-3.43 (2H, m), 4.41-4.75 (2H, m), 7.17-7.31 (2H, m).
- [0976] C) (3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0977] (3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메탄올 (251 mg), TEA (0.497 mL) 및 아세트니트릴 (6 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (112 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (325 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (160 mg).
- [0978] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.82-1.94 (1H, m), 2.01-2.19 (2H, m), 2.19-2.38 (2H, m), 3.94-4.01 (4H, m), 4.05-4.13 (2H, m), 4.42-4.56 (2H, m), 4.73 (1H, quint, J = 6.5 Hz), 7.18-7.32 (2H, m), 8.39 (1H, d, J = 2.6 Hz).
- [0979] D) (시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0980] (3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (150 mg)을 HPLC (칼럼: CHIRALCEL OJ (상표명), 50 mmID×500 mmL, Daicel Corporation 제조, 이동상: 헥산/에탄올 = 45/55)로 분해하고, 그리고 더 짧은 체류 시간을 갖는 분획을 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (26.8 mg).
- [0981] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.80-1.95 (2H, m), 1.98-2.16 (1H, m), 2.27-2.39 (2H, m), 3.92-4.03 (4H, m), 4.03-4.13 (2H, m), 4.45-4.56 (3H, m), 7.18-7.33 (2H, m), 8.40 (1H, s).
- [0982] 실시예 24
- [0983] (시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0984] A) 에틸 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트
- [0985] 에틸 시스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (1 g) 및 DMF (10 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 305 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 30분 동안 교반하고, 그리고 1,2-디플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (1.26 g) 및 DMF (10 mL)의 혼합물을 상기에 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (386 mg).
- [0986] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.19 (3H, t, J = 7.2 Hz), 2.18-2.33 (2H, m), 2.72-2.95 (3H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.77-4.89 (1H, m), 7.21 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 11.5, 2.1 Hz).

- [0987] B) (시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올
- [0988] 리튬 알루미늄 하이드라이드 (52.6 mg) 및 THF (4 mL)의 혼합물에 에틸 시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트 (386 mg) 및 THF (4 mL)의 혼합물을 0 °C에서 적가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 2시간 동안 교반했다. 혼합물에 10% 수성 칼륨 나트륨 타르트레이트 용액 및 에틸 아세테이트를 실온에서 첨가하고, 불용성 물질을 여과로 제거했다. 여과물의 유기층을 분리하고, 그리고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 조합하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (367 mg)을 조 생성물로서 얻었다.
- [0989] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.94 (2H, m), 2.01-2.16 (1H, m), 2.43-2.56 (2H, m), 3.40 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.58 (1H, t, J = 5.4 Hz), 4.75 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, dd, J = 8.6, 0.8 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 11.4, 2.0 Hz).
- [0990] C) (시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0991] (시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올 (215 mg), TEA (0.374 mL) 및 아세트니트릴 (5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (85 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (244 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (45.4 mg).
- [0992] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.95 (2H, m), 2.19-2.35 (1H, m), 2.53-2.68 (2H, m), 3.93-4.14 (6H, m), 4.47 (2H, s), 4.77 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 7.20 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 11.4, 2.0 Hz), 8.39 (1H, s).
- [0993] 실시예 25
- [0994] (트랜스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0995] (3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (150 mg)을 HPLC (칼럼: CHIRALCEL OJ (상표명), 50 mmID×500 mmL, Daicel Corporation 제조, 이동상: 헥산/에탄올 = 45/55)로 분해하고, 그리고 더 긴 체류 시간을 갖는 분획을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (66.2 mg).
- [0996] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07-2.19 (2H, m), 2.19-2.32 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.92-4.02 (4H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.47 (2H, s), 4.73 (1H, quint, J = 6.5 Hz), 7.18-7.34 (2H, m), 8.39 (1H, s).
- [0997] 실시예 26
- [0998] (시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [0999] A) 에틸 시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트
- [1000] 에틸 시스-3-하이드록시사이클로부탄카복실레이트 (1 g) 및 THF (20 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 305 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그리고 2-클로로-1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠 (0.950 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (352 mg).

- [1001] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.19-2.30 (2H, m), 2.74-2.95 (3H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.81-4.91 (1H, m), 7.17 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 1.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.7 Hz).
- [1002] B) (시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올
- [1003] 에틸 시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트 (352 mg) 및 THF (4 mL)의 혼합물에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (62.1 mg) 및 THF (4 mL)의 혼합물을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 혼합물에 10% 수성 칼륨 나트륨 타르trate 용액 및 에틸 아세테이트를 0 °C에서 첨가하고, 그리고 불용성 물질을 여과로 제거했다. 여과물의 유기층을 분리하고, 그리고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 조합하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (195 mg).
- [1004] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.80-1.93 (2H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.44-2.56 (2H, m), 3.41 (2H, t, J = 5.4 Hz), 4.59 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.76 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.64 (1H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.82 (1H, d, J = 2.1 Hz).
- [1005] C) (시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1006] (시스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올 (195 mg), 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (230 mg), TEA (0.320 mL) 및 THF (12 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (72.2 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 0 °C에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 그 다음 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트니트릴 (0.1% TFA를 함유함))로 정제했다. 수득된 분획에 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (13.2 mg).
- [1007] ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.05-2.12 (2H, m), 2.28-2.44 (1H, m), 2.58-2.71 (2H, m), 4.09-4.13 (4H, m), 4.20-4.26 (2H, m), 4.54 (2H, s), 4.61-4.73 (1H, m), 6.73 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.6, 1.6 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.1 Hz).
- [1008] 실시예 27
- [1009] (트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1010] A) 에틸 트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트
- [1011] 에틸 시스-3-(((4-메틸페닐)설폰)옥시)사이클로부탄카복실레이트 (1 g), 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페놀 (725 mg) 및 DMF (20 mL)의 혼합물에 탄산칼륨 (695 mg)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 80 °C에서 16시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (473 mg).
- [1012] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.22 (3H, t, J = 7.1 Hz), 2.36-2.48 (2H, m), 2.68-2.79 (2H, m), 3.14-3.26 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.02 (1H, quint, J = 6.6 Hz), 7.11 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.85 (1H, d, J = 1.7 Hz).
- [1013] B) (트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올
- [1014] 에틸 트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부탄카복실레이트 (473 mg) 및 THF (5 mL)의 혼합물에 리튬 알루미늄 하이드라이드 (61.2 mg) 및 THF (5 mL)의 혼합물을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 아르곤

분위기 하에서 실온에서 1시간 동안 교반했다. 혼합물에 10% 수성 칼륨 타르트레이트 용액 및 에틸 아세테이트를 0 °C에서 첨가했다. 불용성 물질을 여과로 제거하고, 여과물의 유기층을 분리하고, 그리고 수성층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 조합하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (277 mg).

[1015] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10-2.24 (2H, m), 2.28-2.45 (3H, m), 3.48 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.69 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.94 (1H, quint, J = 6.5 Hz), 7.08 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61-7.68 (1H, m), 7.83 (1H, d, J = 1.7 Hz).

[1016] C) (트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1017] 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (296 mg), (트랜스-3-(2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸)메탄올 (277 mg), TEA (0.454 mL) 및 THF (6 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (103 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (29.7 mg).

[1018] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.19-2.29 (2H, m), 2.31-2.40 (2H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.97-4.17 (6H, m), 4.49 (2H, s), 5.00 (1H, quint, J = 6.6 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 1.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.42 (1H, s).

[1019] 실시예 28

[1020] 시스-3-(((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1021] A) 시스-3-(((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올

[1022] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (395 mg) 및 DMF (5 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 60.3 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하고, 그리고 4-(브로모메틸)-2-클로로-1-메틸벤젠 (280 mg) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (317 mg)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 316 mg) 및 THF (6.6 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 0.79 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그리고 TBAF (1 M THF 용액, 0.33 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (83.9 mg).

[1023] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.42-1.58 (2H, m), 1.80-1.99 (1H, m), 2.10-2.28 (2H, m), 2.31 (3H, s), 3.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.85-3.99 (1H, m), 4.41 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 7.6, 1.4 Hz), 7.28-7.41 (2H, m).

[1024] B) 시스-3-(((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1025] 시스-3-(((3-클로로-4-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (83 mg), TEA (0.192 mL) 및 아세트니트릴 (3.5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (43.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (104 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로

추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (69.9 mg).

- [1026] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65-1.82 (2H, m), 2.11 (1H, d, J = 6.8 Hz), 2.25-2.40 (5H, m), 3.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.87-4.15 (4H, m), 4.44 (4H, d, J = 10.0 Hz), 4.72 (1H, t, J = 7.5 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.28-7.38 (2H, m), 8.37 (1H, s).
- [1027] 실시예 29
- [1028] 시스-3-(((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1029] A) 시스-3-(((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올
- [1030] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (0.8 g) 및 DMF (20 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 122 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하고, 그리고 혼합물 of 4-(브로모메틸)-1-클로로-2-메틸벤젠 (567 mg) 및 DMF (2 mL)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (770 mg)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 769 mg) 및 THF (16 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 2.4 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 그리고 TBAF (1 M THF 용액, 0.80 mL)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (241 mg).
- [1031] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.41-1.61 (2H, m), 1.81-2.02 (1H, m), 2.10-2.27 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.81-4.02 (1H, m), 4.40 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.1, 1.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.1 Hz).
- [1032] B) 시스-3-(((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1033] 시스-3-(((4-클로로-3-메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (241 mg), TEA (0.558 mL) 및 아세트니트릴 (10 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (125 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (301 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (291 mg).
- [1034] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65-1.84 (2H, m), 2.03-2.20 (1H, m), 2.24-2.40 (5H, m), 3.38 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.87-4.15 (4H, m), 4.42 (2H, s), 4.46 (2H, s), 4.72 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.15 (1H, dd, J = 8.2, 1.6 Hz), 7.28 (1H, s), 7.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.37 (1H, s).
- [1035] 실시예 30
- [1036] 시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1037] A) tert-부틸((시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸)옥시)디메틸실란
- [1038] (시스-3-((tert-부틸(디메틸)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (400 mg) 및 DMF (4.0 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 89.0 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 10분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로

모메틸)-2-클로로-4-플루오로벤젠 (496 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (602 mg).

[1039] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 0.01 (6H, s), 0.84 (9H, s), 1.49-1.73 (2H, m), 1.86-2.13 (1H, m), 2.19-2.38 (2H, m), 3.43 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.12 (1H, quint, J = 7.3 Hz), 4.49 (2H, s), 7.16-7.33 (1H, m), 7.39-7.55 (2H, m).

[1040] B) 시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올

[1041] tert-부틸((시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸)옥시)디메틸실란 (600 mg) 및 THF (5.0 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 2.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (364 mg).

[1042] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46-1.63 (2H, m), 1.85-2.03 (1H, m), 2.16-2.31 (2H, m), 3.42 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.78-3.99 (1H, m), 4.49 (2H, s), 4.94 (1H, d, J = 6.4 Hz), 7.24 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.7, 2.6 Hz), 7.52 (1H, dd, J = 8.7, 6.4 Hz).

[1043] C) 시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1044] 시스-3-(((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (240 mg), TEA (0.818 mL) 및 아세트니트릴 (4.0 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (102 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 20분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (309 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (301 mg).

[1045] ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.68-1.85 (2H, m), 2.06-2.23 (1H, m), 2.26-2.42 (2H, m), 3.46 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.89-4.18 (4H, m), 4.49 (4H, d, J = 12.1 Hz), 4.73 (1H, quint, J = 7.5 Hz), 7.24 (1H, td, J = 8.5, 2.6 Hz), 7.40-7.61 (2H, m), 8.38 (1H, s).

[1046] 실시예 31

[1047] 시스-3-(((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1048] A) 시스-3-(((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올

[1049] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (1.01 g) 및 DMF (15 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 154 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로모메틸)-2,3,4-트리플루오로벤젠 (734 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (1.08 g)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 1.08 g) 및 THF (22 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 3.3 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (291 mg).

- [1050] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.39-1.60 (2H, m), 1.77-2.00 (1H, m), 2.14-2.33 (2H, m), 3.38 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.79-3.98 (1H, m), 4.50 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.13-7.45 (2H, m).
- [1051] B) 시스-3-(((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1052] 시스-3-(((2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (290 mg), TEA (0.657 mL) 및 아세트니트릴 (12 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (147 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (354 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (351 mg).
- [1053] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.64-1.83 (2H, m), 1.99-2.19 (1H, m), 2.21-2.43 (2H, m), 3.37-3.52 (2H, m), 3.83-4.19 (4H, m), 4.36-4.58 (4H, m), 4.72 (1H, quint, J = 7.5 Hz), 7.17-7.42 (2H, m), 8.38 (1H, s).
- [1054] 실시예 32
- [1055] 시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1056] A) tert-부틸(디페닐)((시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸)옥시)실란
- [1057] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (1.00 g) 및 DMF (15 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 129 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하고, 그리고 1-(브로모메틸)-2,4,5-트리플루오로벤젠 (793 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (981 mg).
- [1058] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.97 (9H, s), 1.61-1.80 (2H, m), 1.81-1.97 (1H, m), 2.07-2.25 (2H, m), 3.40 (2H, d, J = 6.0 Hz), 4.06-4.19 (1H, m), 4.45 (2H, s), 7.36-7.67 (12H, m).
- [1059] B) 시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올
- [1060] tert-부틸(디페닐)((시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸)옥시)실란 (981 mg) 및 THF (4 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 3.0 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (296 mg).
- [1061] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.40-1.59 (2H, m), 1.85-1.98 (1H, m), 2.13-2.31 (2H, m), 3.39 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.82-3.98 (1H, m), 4.45 (2H, s), 4.92 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.38-7.64 (2H, m).
- [1062] C) 시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1063] 시스-3-(((2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (301 mg), TEA (0.68 mL) 및 아세트니트릴 (5 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (127 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (385 mg)을 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터

터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (105 mg).

- [1064] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.65-1.81 (2H, m), 2.02-2.20 (1H, m), 2.26-2.37 (2H, m), 3.42 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.90-4.00 (2H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.72 (1H, quint, J = 7.4 Hz), 7.35-7.71 (2H, m), 8.37 (1H, s).
- [1065] 실시예 33
- [1066] 시스-3-(((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1067] A) 시스-3-(((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올
- [1068] (시스-3-((tert-부틸(디페닐)실릴)옥시)사이클로부틸)메탄올 (804 mg) 및 DMF (10 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 123 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 15분 동안 교반하고, 그리고 2-(브로모메틸)-1,3,5-트리플루오로벤젠 (584 mg) 및 DMF (2 mL)의 혼합물을 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 상기 혼합물에 0 °C에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (1.11 g)을 조 생성물로서 얻었다. 수득된 중간체 (조 생성물, 1.1 g) 및 THF (11 mL)의 혼합물에 TBAF (1 M THF 용액, 4.5 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 실온에서 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (82 mg).
- [1069] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29-1.56 (2H, m), 1.77-1.95 (1H, m), 2.12-2.30 (2H, m), 3.35 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.79-4.05 (1H, m), 4.44 (2H, s), 4.90 (1H, d, J = 6.6 Hz), 7.21 (2H, dd, J = 9.3, 8.0 Hz).
- [1070] B) 시스-3-(((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1071] 시스-3-(((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부탄올 (352 mg), TEA (0.797 mL) 및 아세트니트릴 (14 mL)의 혼합물에 트리포스젠 (178 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (429 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 상기 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (409 mg).
- [1072] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.59-1.78 (2H, m), 2.01-2.17 (1H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 3.39 (2H, d, J = 6.0 Hz), 3.90-3.98 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.42-4.50 (4H, m), 4.70 (1H, quint, J = 7.6 Hz), 7.11-7.34 (2H, m), 8.37 (1H, s).
- [1073] 실시예 39
- [1074] 트랜스-3-(2,3,4-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1075] A) 1-((트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)옥시)-2,3,4-트리플루오로벤젠
- [1076] 시스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올 (250 mg), 2,3,4-트리플루오로페놀 (249 mg), 트리페닐포스핀 (552 mg) 및 THF (5.0 mL)의 혼합물에 DIAD (40% 톨루엔 용액, 1.14 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 그리고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (426 mg).
- [1077] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.28-2.41 (2H, m), 2.46 (2H, dd, J = 6.8, 4.5 Hz), 4.28 (1H, tt, J = 7.0, 4.7 Hz), 4.40 (2H, s), 4.94 (1H, tt, J = 6.9, 4.2 Hz), 6.84 (1H, tdd, J = 9.2, 4.5, 2.6 Hz), 7.12-7.48

(6H, m).

- [1078] B) 트랜스-3-(2,3,4-트리플루오로페녹시)사이클로부탄올
- [1079] 1-((트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸)옥시)-2,3,4-트리플루오로벤젠 (417 mg), 수산화팔라듐/탄소 (Pd 20%, 50% 함수, 40.0 mg) 및 에틸 아세테이트 (6.0 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (287 mg).
- [1080] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.19-2.41 (4H, m), 4.28-4.44 (1H, m), 4.85-4.97 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.80 (1H, tdd, J = 9.2, 4.8, 2.6 Hz), 7.12-7.31 (1H, m).
- [1081] C) 트랜스-3-(2,3,4-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1082] 트랜스-3-(2,3,4-트리플루오로페녹시)사이클로부탄올 (280 mg), TEA (0.892 mL) 및 THF (6.0 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (133 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (385 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2일 동안 교반했다. 혼합물을 NH 실리카겔에 통과시키고, 에틸 아세테이트/메탄올 (10/1)로 용출하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 얻었다 (405 mg).
- [1083] ^1H NMR (300 MHz, CDCl $_3$) δ 2.44-2.77 (4H, m), 4.05-4.28 (4H, m), 4.56 (2H, s), 4.78-4.93 (1H, m), 5.19 (1H, tt, J = 7.2, 4.5 Hz), 6.02 (1H, s), 6.33-6.58 (1H, m), 6.71-6.96 (1H, m).
- [1084] 실시예 44
- [1085] 시스-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1086] A) 트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1087] 트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올 (9.65 g), TEA (37.6 mL) 및 THF (120 mL)의 혼합물을 얼음 염조에서 -10 °C로 냉각시켰다. 반응 혼합물의 내부 온도를 5 °C 이하로 유지하면서, 트리포스겐 (5.62 g) 및 THF (40 mL)의 혼합물을 30분에 걸쳐 상기에 적가했다. 반응 혼합물에 THF (50 mL)을 첨가하고, 혼합물을 -10 °C에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (16.3 g)의 혼합물에 더 작게 상기에 첨가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 실온에서 3일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고, 그리고 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (15.6 g).
- [1088] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.15-2.41 (4H, m), 3.91-4.13 (4H, m), 4.15-4.27 (1H, m), 4.37 (2H, s), 4.47 (2H, s), 4.87-5.02 (1H, m), 7.21-7.46 (5H, m), 8.39 (1H, s).
- [1089] B) 트랜스-3-하이드록시사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1090] 트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (7.50 g), 에틸 아세테이트 (50 mL) 및 메탄올 (50 mL)의 혼합물에 수산화팔라듐/탄소 (Pd 20%, 50% 함수, 750 mg)을 질소 분위기 하에서 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 4시간 동안 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (5.47 g).
- [1091] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.07-2.27 (4H, m), 3.91-4.15 (4H, m), 4.22-4.36 (1H, m), 4.47 (2H, s), 4.85-4.99 (1H, m), 5.11 (1H, d, J = 5.3 Hz), 8.40 (1H, s).
- [1092] C) 시스-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1093] 트랜스-3-하이드록시사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (250 mg), 2-클로로-4-플루오로페놀 (0.165 mL), 트리페닐포스핀 (폴리머-지지된, 3 mmol/g, 1.03 g) 및 THF (5.0 mL)의 혼합물에 DIAD (0.305 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 60 °C에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NH 실리카

겔에 통과시키고, 그리고 에틸 아세테이트/메탄올 (10/1)로 용출하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)으로 정제하고, 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하고, 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르 (1/10)로 세정하고, 그리고 80 °C에서 2시간 동안 감압 하에서 건조시켜 표제 화합물을 얻었다 (245 mg).

[1094] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.99-2.20 (2H, m), 2.90-3.06 (2H, m), 3.88-4.22 (4H, m), 4.40-4.53 (3H, m), 4.63 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 6.94-7.07 (1H, m), 7.15 (1H, td, J = 8.6, 3.0 Hz), 7.44 (1H, dd, J = 8.3, 3.0 Hz), 8.39 (1H, s).

[1095] 실시예 46

[1096] 시스-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1097] 트랜스-3-하이드록시사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (250 mg), 2,4,6-트리플루오로페놀 (229 mg), 트리페닐포스핀 (폴리머-지지된, 3 mmol/g, 1.03 g) 및 THF (5.0 mL)의 혼합물에 DIAD (0.305 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 60 °C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NH 실리카겔에 통과시키고, 그리고 에틸 아세테이트/메탄올 (9/1)로 용출하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 결정화하여 표제 화합물을 얻었다 (327 mg).

[1098] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.05-2.25 (2H, m), 2.67-2.86 (2H, m), 3.90-4.19 (4H, m), 4.34 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 4.43-4.56 (3H, m), 7.20-7.40 (2H, m), 8.40 (1H, s).

[1099] mp 160 °C

[1100] 분말 X-선 결정 회절 패턴 (회절각 2θ): 4.1° , 8.2° , 12.3° , 16.4° , 18.6° , 21.5° , 23.4° 및 24.7°

[1101] 실시예 50

[1102] 시스-3-(4-플루오로-3-메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1103] 트랜스-3-하이드록시사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트 (250 mg), 4-플루오로-3-메틸페놀 (0.172 mL), 트리페닐포스핀 (폴리머-지지된, 3 mmol/g, 1.03 g) 및 THF (5.0 mL)의 혼합물에 DIAD (0.305 mL)을 실온에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 1시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 60 °C에서 1시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 NH 실리카겔에 통과시키고, 그리고 에틸 아세테이트/메탄올 (9/1)로 용출하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 에틸 아세테이트/디이소프로필 에테르로부터 고형화하여 조 생성물을 얻었다 (257 mg). 수득된 조 생성물 (243 mg)을 에탄올/물로부터 재결정화하여 표제 화합물을 얻었다 (216 mg).

[1104] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.92-2.11 (2H, m), 2.19 (3H, d, J = 1.9 Hz), 2.83-3.05 (2H, m), 3.92-4.21 (4H, m), 4.36 (1H, quint, J = 6.7 Hz), 4.47 (2H, s), 4.61 (1H, quint, J = 7.2 Hz), 6.66 (1H, dt, J = 8.7, 3.6 Hz), 6.76 (1H, dd, J = 6.5, 2.9 Hz), 7.02 (1H, t, J = 9.2 Hz), 8.40 (1H, s).

[1105] 실시예 63

[1106] 시스-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-3-메틸사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트

[1107] A) 1-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-4-플루오로-2-니트로벤젠

[1108] 3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부탄올 (0.89 g) 및 DMF (10 mL)의 혼합물에 수소화나트륨 (60%, 204 mg)을 아르곤 분위기 하에서 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 1,4-디플루오로-2-니트로벤젠 (0.552 mL)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 아르곤 분위기 하에서 실온에서 1시간 동안 교반하고, 60 °C에서 3시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 밤새 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물에 0.1 M 염산을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하고, 그리고 그 다음 NH 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/

헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (629 mg).

- [1109] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (3H, s), 2.17-2.27 (2H, m), 2.61-2.70 (2H, m), 3.89 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 4.39 (2H, s), 7.17 (1H, dd, J = 9.4, 4.5 Hz), 7.24-7.39 (5H, m), 7.43-7.52 (1H, m), 7.86 (1H, dd, J = 7.9, 3.2 Hz).
- [1110] B) 2-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-5-플루오로아닐린
- [1111] 1-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-4-플루오로-2-니트로벤젠 (629 mg), 팔라듐/탄소 (에틸렌 디아민 착물, Pd 3.5-6.5%, 202 mg) 및 메탄올 (12 mL)의 혼합물을 수소 분위기의 정상압 하에서 실온에서 밤새 교반했다. 촉매를 여과로 제거하고, 그리고 여과물을 감압 하에서 농축하여 표제 화합물을 얻었다 (483 mg).
- [1112] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.33-1.41 (3H, m), 2.14-2.24 (2H, m), 2.42-2.48 (2H, m), 3.81 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 4.36 (2H, s), 4.97 (2H, s), 6.19 (1H, td, J = 8.6, 3.1 Hz), 6.43 (1H, dd, J = 10.9, 3.1 Hz), 6.61 (1H, dd, J = 8.7, 5.7 Hz), 7.24-7.37 (5H, m).
- [1113] C) 1-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-2-클로로-4-플루오로벤젠
- [1114] 2-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-5-플루오로아닐린 (483 mg) 및 염산 (6 M, 10 mL)의 혼합물에 아질 산나트륨 (133 mg) 및 물 (1 mL)의 혼합물을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 염화구리 (I) (190 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (209 mg).
- [1115] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.42 (3H, s), 2.15-2.27 (2H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.87 (1H, quint, J = 6.9 Hz), 4.38 (2H, s), 6.98-7.05 (1H, m), 7.09-7.17 (1H, m), 7.25-7.38 (5H, m), 7.44 (1H, dd, J = 8.5, 3.0 Hz).
- [1116] D) 시스-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-3-메틸사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트
- [1117] 요오드화나트륨 (187 mg) 및 아세트ونی트릴 (2 mL)의 혼합물에 클로로트리메틸실란 (0.159 mL)을 0 °C에서 첨가했다. 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 1-((3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸)옥시)-2-클로로-4-플루오로벤젠 (200 mg) 및 아세트ونی트릴 (2 mL)의 혼합물을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반하고, 그리고 그 다음 밤새 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 중간체를 얻었다 (93 mg). 수득된 중간체 (93 mg), TEA (0.287 mL) 및 아세트ونی트릴 (2 mL)의 혼합물에 트리포스겐 (64.8 mg)을 0 °C에서 첨가했다. 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30분 동안 교반하고, 그리고 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-6-온 토실레이트 (187 mg)을 0 °C에서 상기에 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 유기층을 분리하고, 물 및 포화 염수로 세정하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)으로 정제했다. 잔류물을 HPLC (C18, 이동상: 물/아세트ونی트릴 (0.1% TFA을 함유함))로 정제했다. 수득된 분획에 포화 수성 탄산수소나트륨 용액을 첨가하고, 그리고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로부터 고형화하여 표제 화합물을 얻었다 (74.7 mg).
- [1118] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (3H, s), 2.24-2.37 (2H, m), 2.65-2.76 (2H, m), 3.91-4.01 (2H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.68 (1H, quint, J = 7.1 Hz), 6.97-7.05 (1H, m), 7.08-7.17 (1H, m), 7.45 (1H, dd, J = 8.4, 3.1 Hz), 8.37 (1H, s).
- [1119] 실시예의 화합물은 하기 표 1에 나타나 있다. 표 중 MS는 실제의 측정된 값을 의미한다. 하기 표 중 실시예 34 내지 38, 40 내지 43, 45, 47 내지 49, 51 내지 62 및 64의 화합물을 상기-언급된 실시예에 기재된 방법, 또는

그와 유사한 방법에 따라 생산했다.

[1120]

표 1-1

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
1	시스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		402.9
2	시스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		331.1
3	시스-3-(3-클로로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		379.0
4	시스-3-(4-클로로-3-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		378.9
5	시스-3-(2,3-디플루오로-4-메틸벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		380.9
6	시스-3-(2,3,4-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9
7	시스-3-(2,4,5-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0
8	시스-3-(2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9

[1121]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
9	시스-3-((3,4- 디클로로벤질)옥시)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		398.8
10	시스-3-((2-플루오로-4- (트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		416.9
11	시스-3-((3-클로로-4- (트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		432.8
12	시스-3-((2-플루오로-4- 메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		363.0
13	시스-3-((4-플루오로-2- 메틸페녹시)메틸)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		363.0
14	시스-3-((2-클로로-4- 플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		382.9
15	시스-3-((4-클로로-2- 플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		382.9
16	시스-3-((2,3,4- 트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0

[1122]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
17	시스-3-((2,4,5- 트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9
18	시스-3-((2,4,6- 트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9
19	시스-3-((2-플루오로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		417.0
20	시스-3-((2-클로로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		432.9
21	트랜스-3-((2,3,4- 트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0
22	트랜스-3-((2-플루오로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		416.9
23	(시스-3-((2,4,6- 트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9
24	(시스-3-((2-플루오로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸) 메틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		416.9

[1123]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
25	(트랜스-3-(2,4,6- 트리플루오로페녹시)사이클로부틸)메틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		384.9
26	(시스-3-(2-클로로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸) 메틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		432.8
27	(트랜스-3-(2-클로로-4- (트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸) 메틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		432.9
28	시스-3-(((3-클로로-4- 메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		392.9
29	시스-3-(((4-클로로-3- 메틸벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		392.9
30	시스-3-(((2-클로로-4- 플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		397.0
31	시스-3-(((2,3,4- 트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		398.9
32	시스-3-(((2,4,5- 트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		398.9

[1124]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
33	시스-3-((2,4,6-트리플루오로벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		398.9
34	트랜스-3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		403.1
35	시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 2-옥소-3-옥사-1,7-디아자스피로[4.4]노난-7-카복실레이트 (광학 이성질체)		399.0
36	시스-3-(((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		431.0
37	트랜스-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		431.0
38	시스-4-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)사이클로헥실 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		430.9
39	트랜스-3-(2,3,4-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		371.0
40	시스-3-((2,4-디플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		367.1

[1125]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
41	시스-3-((3,4- 디플루오로벤질)옥시)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		367.0
42	트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부틸 6- 옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		331.0
43	트랜스-3-(2,4,6- 트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소- 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		370.9
44	시스-3-(2-클로로-4- 플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		368.9
45	시스-3-(3-플루오로-4- 메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		348.9
46	시스-3-(2,4,6- 트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소- 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		370.9
47	시스-3-(4-클로로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		351.0
48	시스-3-(4- 트리플루오로메틸)페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.1

[1126]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
49	시스-3-(3-클로로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		351.1
50	시스-3-(4-플루오로-3- 메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		349.1
51	시스-3-(2,3,4- 트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소- 7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		371.0
52	시스-3-(2-클로로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		351.0
53	시스-3-(4-메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5- 디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		331.1
54	시스-3-(4-클로로-2- 플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		369.0
55	시스-3-(4-플루오로-2- 메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		349.1
56	시스-3-(2-플루오로-4- 메틸페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7- 옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2- 카복실레이트		349.0

[1127]

실시예 번호	IUPAC 명칭	구조식	MS
57	시스-3-(2,4,5-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		371.0
58	시스-3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		345.1
59	트랜스-3-(벤질옥시)-1-메틸사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		345.1
60	시스-1-메틸-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0
61	트랜스-1-메틸-3-(2,4,6-트리플루오로페녹시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0
62	트랜스-3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		417.0
63	시스-3-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-3-메틸사이클로부틸 6-옥소-7-옥사-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		383.0
64	시스-3-((2,3,4-트리플루오로페녹시)메틸)사이클로부틸 6-옥소-2,5-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카복실레이트		385.0

[1128]

[1129] 참조예 1

[1130] (1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-올 (트랜스-3-(벤질옥시)사이클로부탄올과 동일함)

[1131] A) (1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부틸 4-니트로벤조에이트

[1132] 3-(벤질옥시)사이클로부탄올 (24.7 g) 및 메탄올 (300 mL)의 혼합물에 나트륨 보로하이드라이드 (5.30 g)을 0 °C에서 더 작게 첨가하고, 그리고 혼합물을 23° C 2시간 동안 교반했다. 메탄올을 감압 하에서 증발시키고, 그리고 잔류물을 0.5M 염산 (200 mL)로 희석했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출했다. 추출물을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 조 생성물을 얻었다 (21.8 g). 이러한 조 생성물을 HPLC (칼럼: CHIRALPAK AD (상표명), 50 mmID x 500 mmL, Daicel Corporation 제조, 이동상: 헥산/에탄올 (900/100 (v/v)))로 분해하여 (1s,3s)-3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-올 (17.7 g)을 얻었다. 수득된 (1s,3s)-3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-올 (10.0 g), 4-니트로벤조산 (14.07 g), 트리페닐포스핀 (22.07 g) 및 THF (125 mL)의 혼합물 DIAD (18.91 g)을 0 °C에서 적가하고, 그리고 혼합물을 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, 톨루엔으로 희석하고, 그리고 감압 하에서 농축하여 약 100 mL를 얻었다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (18.45 g).

- [1133] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.42-2.49 (4H, m), 4.34 (1H, quin, J = 5.8 Hz), 4.42 (2H, s), 5.21-5.40 (1H, m), 7.18-7.42 (5H, m), 8.15-8.27 (2H, m), 8.30-8.46 (2H, m).
- [1134] B) (1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부탄-1-올
- [1135] (1r,3r)-3-(벤질옥시)사이클로부탄 4-니트로벤조에이트 (18.37 g) 및 THF (100 mL)/메탄올 (20.0 mL)의 혼합물에 2M 수성 수산화나트륨 용액 (84 mL)을 0 °C에서 적가하고, 그리고 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 유기 용매를 감압 하에서 증발시키고, 그리고 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에서 분할시켰다. 추출물을 포화 염수로 세정하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 그리고 감압 하에서 농축했다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 (에틸 아세테이트/헥산)로 정제하여 표제 화합물을 얻었다 (9.65 g).
- [1136] ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.95-2.08 (2H, m), 2.12-2.25 (2H, m), 4.09-4.20 (1H, m), 4.27 (1H, tq, J = 7.1, 4.9 Hz), 4.33 (2H, s), 4.98 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.21-7.42 (5H, m).
- [1137] 실험 실시예 1: MAGL 단백질을 인코딩하는 인간 MGLL의 인코딩 및 발현 플라스미드의 작제
- [1138] 인간 MGLL cDNA을, 하기를 사용하는 PCR로 수득했다: 인간 ORF 클론 (DNA 형태; 클론 ID: 100004585)을 템플레이트로서.PCR에 대해, 2개의 종류의 프라이머:
- [1139] 5'-CCACCATCATCAGGATCCATGCCAGAGAAAGTCCCCCA-3'
- [1140] [서열번호: 1]
- [1141] 및
- [1142] 5'-TGGTGCTCGAGTGC GGCCGCTCAGGGTGGGGACGCAGTTC-3'
- [1143] [서열번호: 2]
- [1144] 및 PrimeSTAR MAX DNA 증합효소 (Takara Bio Inc.)을 사용하고, 그리고 (1) 1분 동안 98 °C에서 반응, (2) 하나의 사이클로서 10초 동안 98 °C 및 10초 동안 68 °C에서의 반응의 25개의 사이클, 및 (3) 1분 동안 72 °C에서의 반응을 수행했다. 수득된 PCR 생성물을 Bam HI 및 Not I (Takara Bio Inc.)로 소화시키고, Ligation High (Toyobo Co., Ltd.)을 사용하여 His x6 및 TEV 프로테아제 인식 서열) 가 삽입된 pET21HH(V) (pET21a (Novagen)의 Bam HI/Not I 부위에 삽입하고, 그리고 ECOSTM JM109 (Nippon Gene Co., Ltd.)에 도입함으로써, 에스케리치아 콜라이에 대한 발현 플라스미드 pET21HH(V)/His-hMGLLv2을 작제했다.
- [1145] 실험 실시예 2: 재조합 폴리히스티딘 태깅된 인간 MAGL 단백질의 제조
- [1146] 재조합 His-hMAGL 단백질을, ECOSTM Competent E. 콜리 BL21(DE3) (Nippon Gene Co., Ltd.)을 상기에서 제조된 pET21HH(V)/His-hMGLLv2 플라스미드로 형질전환함으로써 제조했다. 전환으로 수득된 에스케리치아 콜라이를 10 mL의 LB 배지 (1% 펩톤, 0.5% 효모 추출물, 0.5% 염화나트륨, 0.01% 암피실린)에 접종시키고, 그리고 30 °C에서 16시간 동안 배양했다. 수득된 배양 배지 (5 mL)을 수용하는 하기를 수용하고 있는 2L Sakaguchi 플라스크에 이식했다: 1L의 주요 발효 배지 (1.05% M9 배지 액체배지 (AMRESCO LLC), 0.5% 효모 추출물, 1.5% 소르비톨, 1.5% 카사미노산, 0.024% 황산마그네슘, 0.01% 발포방지제 PE-L (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.), 0.01% 암피실린), 및 37 °C 및 150 rpm에서 진탕 배양을 개시했다. 배양 배지의 탁도가 약 500 Klett 단위에 도달했을 때, 배양 온도를 16 °C로 낮추고, 이소프로필- β -D-티오갈락토포라노시드 (IPTG)을 1 mM의 최종 농도에 첨가하고, 그리고 혼합물을 19시간 동안 추가 배양했다. 배양의 완료 후, 배양 배지를 원심분리 (4 °C, 6,000 rpm, 10 min)하여 His-hMAGL-발현된 에스케리치아 콜라이를 얻었다. 그 다음, His-hMAGL-발현된 에스케리치아 콜라이를, 1% 트리톤 X-100, 20 mM 이미다졸, 3 mM DTT, 5 U/mL 벤조나제 (Merck) 및 150 mM NaCl를 함유하는 50 mM 트리스-HCl (pH 8.0, 100 ml)에 현탁시키고, 그리고 현탁액을 충분히 냉각시키고, 그리고 BRANSON Digital Sonifier 450 (Central Scientific Commerce, Inc.)의 3/4" 고체 유형 분쇄된 호른을 사용하여 진폭 =60%, 15 sec/ON, 30 sec/OFF에서 3분 동안 초음파처리를 거쳤다. 게다가, 균질물을 원심분리 (4 °C, 6,000 rpm, 20 min)하고, 상청액을 수득했다. 정제 장치로서, AKTA explorer 10s (GE Healthcare Japan Corporation)을 4 °C에서 사용했다. 수득된 상청액에 5M NaCl에 첨가하고 0.3 M의 최종 염 농도를 얻고, 그리고 혼합물을 통과시키고 완충액 A (0.05% 트리톤X-100, 1 mM DTT, 300 mM NaCl을 함유하는 50 mM 트리스-HCl (pH 8.0))로 미리 균형을 맞춘 5 mL의 Ni-NTA Superflow 카트리지를 (QIAGEN)에 흡착시켰다. 칼럼을 충분히 20 mM 이미다졸을

함유하는 완충액 A로 충분히 세정하고, 그리고 His-hMAGL을 250 mM의 최종 농도로 이미다졸을 함유하는 완충액 A로 용출했다. 용출물에 대해, 10% 글리세롤, 0.05% 트리톤X-100, 1 mM DTT 및 150 mM NaCl를 함유하는 50 mM 트리스-HCl pH 8.0와 균형을 이룬 HiLoad 16/600 Superdex 200 pg (GE Healthcare Japan Corporation)을 사용하여 겔 여과를 추가로 거쳤다. 용출된 분획을 Amicon Ultra-15 10K (Merck Millipore)로 농축하여 정제된 His-hMAGL 단백질을 얻었다. 단백질 농도를, BSA를 표준으로서 사용하는 BCA 단백질 검정 키트 (Thermo Fisher Scientific)로 측정했다.

[1147] 실험 실시예 3: MAGL 억제 활성의 측정

[1148] 상기에서 수득된 His-hMAGL을 효소 반응 완충제 (10 mM 트리스-HCl, pH 7.5, 1 mM EDTA, 0.025 (w/v)% 트리톤 X-100, 0.01% 소과 혈청 알부민)을 7.5 ng/mL의 농도로 희석했다. 384 웰 검정 플레이트 (Greiner 781280)의 각 웰에 디메틸 설폭사이드 (DMSO)에 용해된 테스트 화합물의 용액 (5 μ L)을 첨가하고, 이것을 상기-연급된 효소 반응 완충제로 희석하고, 그 다음 His-hMAGL 용액 (5 μ L)을 7.5 ng/mL의 농도로 희석하고, 그리고 혼합물을 실온에서 60분 동안 인큐베이션했다. 그 후에, 각 웰에 5 μ L의 150 μ M 2-아라키도닐글리세롤 (Tocris Bioscience)을 첨가하고, 그리고 혼합물을 실온에서 10분 동안 인큐베이션했다. 그 다음, 10 μ L의 2% 포름산 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)을 첨가하여 반응을 정지시켰다. 게다가, 3 μ M 아라키돈산-d8 (Cayman Chemical Company)을 함유하는 아세트니트릴 (50 μ L)을 첨가하고 혼합물을 교반했다.

[1149] 수득된 효소 반응 혼합물 중 아라키돈산의 양을 RapidFire-질량 분광분석법으로 측정하고, 아라키돈산-d8의 양을 수집하여 계산했다. 고처리량 온라인 고상 추출을 RapidFire 300™ 시스템 (Agilent Technologies, Inc.)을 사용하여 수행했다. 샘플을 SPE C4 카트리지 (Agilent Technologies, Inc.) 상에 장입하고, 그리고 1.5 mL/min의 유량으로 초순수/아세트니트릴 (70/30, v/v)에서 0.2 (v/v)% 아세트산 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)으로 탈염시키고, 아세트니트릴/초순수 (90/10, v/v)에 용해된 0.2(v/v)% 아세트산을 갖는 0.5 mL/min의 유량으로 용출하고, 그리고 질량 분광분석법 일부에 주입했다. 주사 바늘을 초순수 (500 밀리초) 및 아세트니트릴 (500 밀리초)로 세정하여 이월을 최소화했다. 흡인 시간 (주사 루프 5 μ L), 부하/크렌징 시간, 용출 시간 및 재-평형 시간은 300, 3000, 4250 및 1000 밀리초, 각각으로 조정되었고, 그리고 총 주기 시간은 약 10.0 초로 조정되었다. RapidFire300 시스템은 RapidFire UI 소프트웨어 버전 3.6 (Agilent Technologies, Inc.)을 사용하여 제어되었다.

[1150] 수득한 생성물의 질량 분광분석법은 음성 선택된 반응 모니터링 (SRM) 방식으로 전기분무 이온 소스 (TurboIon Spray™)가 장착된 API4000™ 삼중 사중극자 질량 분광분석기 (AB SCIEX)를 사용하여 수행되었다. SRM의 조건은 아래에 나타낸다. 기기의 파라미터는 아래와 같이 최적화되었다: 모세관 온도 600 °C, 이온 분무 전압 -4.5 kV, 충돌 가스 8, 커튼 가스 15 psi, 이온 원천 가스 1 60 psi, 이온 원천 가스 2 60 psi. 질량 분광분석기는 Analyst™ 소프트웨어 버전 1.5.1 (AB SCIEX)에 의해 제어되었다. 피크 면적 적분은 RapidFire 적분기 소프트웨어 버전 3.6 (Agilent Technologies, Inc.)을 사용하여 분석되었다.

[1151] MAGL 억제 속도 (%)는 하기 계산 식에 따라 계산되었다.

[1152] $(1 - (\text{테스트 화합물 첨가 기의 아라키돈산 생산 양} - \text{무효소 기의 아라키돈산 생산 양}) \div (\text{테스트 화합물-없는 기의 아라키돈산 생산 양} - \text{무효소 기의 아라키돈산 생산 양})) \times 100$

[1153] 결과는 하기 표 2에 나타나 있다.

표 2-1

실시예	% 억제율 (10 μ M)
1	100
2	101
3	101
4	100
5	99
6	101
7	100
8	100
9	99
10	99
11	100
12	101
13	102
14	98
15	103
16	100
17	101
18	102
19	98
20	100
21	100
22	103
23	100
24	103
25	100
26	100
27	100
28	100
29	100
30	100
31	100
32	100

[1154]

표 2-2

실시예	% 억제율 (10 μ M)
33	101
34	99
35	100
36	100
37	101
38	102
39	100
40	100
41	99
42	99
43	102
44	103
45	98
46	102
47	100
48	100
49	100
50	99
51	99
52	100
53	101
54	100
55	100
56	101
57	100
58	93
59	99
60	98
61	100
62	99
63	100
64	101

- [1155]
- [1156] 표 2로부터 명백한 바와 같이, 본 발명의 화합물은 MAGL 억제 활성을 갖는다.
- [1157] 실험 실시예 4: 뇌내 2-AG 및 아라키돈산 농도의 측정
- [1158] 마우스로서, 8-주령 수컷 C57BL/6J 마우스 (CLEA Japan, Inc.)을 사용했다 (6 마우스/기). 투여 용액을, 테스트 화합물 (화합물 1 (실시예 16의 화합물), 화합물 2 (실시예 18의 화합물) 및 화합물 3 (실시예 46의 화합물))을 0.5% 메틸셀룰로스 용액 (Wako Pure Chemical Industries, Ltd.)에 현탁시켜서 제조했다. 테스트 화합물의 용량을 1 mg/kg 체중/10 mL가 되도록 제조했다. 테스트 화합물을 1 mg/kg 체중으로 위관영양법에 의해 투여했다. 대뇌를 테스트 화합물의 투여 후에 단리하고 (테스트 화합물의 투여 후의 단리 시간은 표 3에 나타나 있음), 그리고 대뇌 반구를 추출했다. 수득된 대뇌 반구를 드라이아이스 상에서 냉동시키고, 그리고 냉동된 조직 중량을 측정했다.
- [1159] 뇌 조직을 4-배 (v/w)의 이소프로판올 (IPA)로 균질화하고, 그리고 IPA로 이중 회석했다. 회석된 샘플 (200 μ L)에 내부 표준 용액 (5 μ L) ([5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-에이코사테트라에노산 (AA-d₈, 0.5 nmol/mL IPA) 및 [5,6,8,9,11,12,14,15-D8]-(5Z,8Z,11Z,14Z)-5,8,11,14-에이코사테트라에노일-2-글리세롤 에스테르 (2-AG-d₈, 0.5nmol/mL IPA))을 첨가하고, 그리고 혼합물을 15000 rpm에서 5분 동안 원심분

리했다. 상청액을, 정량 분석을 위해 액체 크로마토그래피질량 분광분석기에 주입했다.

[1160] 액체 크로마토그래피를 위해, Shimadzu LC20A 시스템 (Shimadzu Corporation)을 사용했다. 분리를, 50℃의 칼럼 온도에서, 0.5 mL/min의 유량에서 Shim-팩 XR-ODS (2.2 μm, 2.0×30 mm, Shimadzu Corporation)를 사용하여 이동상 A (10 mmol/L HCOONH₄/HCOOH (100: 0.2, v/v)) 및 이동상 B (에탄올/IPA (3: 2, v/v))를 갖는 구배 용출 방법으로 수행했다. 구배 조건은 아래와 같다: 0-1 min, 1% B; 1-1.2 min, 1-55% B; 1.2-2.7 min, 55-75% B; 2.7-3.5 min, 75-99% B; 3.5-6 min, 99% B; 6-8 min, 1% B.

[1161] 질량 분광분석기를 위해, API5000 (AB SCIEX)을 사용했다. 액체 크로마토그래피로부터의 용출물을 터보스프레이 이온화 방법으로 직접 이온화하고, (5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-에이코사테트라에노산 (AA) 및 AA-d₈을 음성 이온화 방식으로 측정하고, 그리고 (5Z,8Z,11Z,14Z)5,8,11,14-에이코사테트라에노일-2-글리세롤 에스테르 (2-AG) 및 2-AG-d₈을 양이온화 방식으로 측정했다. 질량 분광분석기의 검출 조건은 표 4에 나타나 있다.

[1162] 보정 곡선을 위한 용액을 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 500, 1000 nmol/mL의 아세토니트릴의 농도로 제조했다. 이들 용액 (10 μL)을 200 μl의 IPA 및 5 μl의 내부 표준 용액과 혼합하고, 그리고 혼합물을 15000 rpm에서 5 분 동안 원심분리하고, 그리고 상청액을 액체 크로마토그래피 질량 분광분석기에 주입했다. 1/x² 가중치를 갖는 라이너 회귀를 보정 곡선 적합화를 위해 사용하고, 그리고 정량성을 100±20% 및 R²>0.99의 정확도로 확인했다.

[1163] 결과는 표 5에서 보여진다.

[1164] 표 5로부터 명확한 바와 같이, 화합물 1, 2 및 3은 C57BL/6J 마우스로의 경구 투여로 뇌로 이동되었고, 그리고 이들 화합물은 2-AG 농도로 증가되었고, 그리고 대조군과 비교하여 뇌내 아라키돈산 농도는 동시에 줄어들었다.

[1165] 표 3

테스트 화합물	테스트 화합물의 투여 후의 단리 시간 (시간)
화합물 1	1
화합물 2	1
화합물 3	1

[1166]

[1167] 표 4

질량 분광분석기 파라미터

표적 분자	극성	Q1	Q3	체류 시간 (msec)	DP (V)	EP (V)	CE (V)	CXP (V)
아라키돈산	-	303.2	205.2	25	-90	-11	-17	-15
아라키돈산-d8	-	311.4	267.4	25	-175	-10	-22	-17
2-아라키도닐 글리세롤	+	379.3	95	25	181	10	91	14
2-아라키도닐 글리세롤-d8	+	387.4	294.2	25	161	10	23	18

DP: 탈클러스터링 전위

EP: 입구 전위

CE: 절단 에너지

CXP: 충돌 세포 출구 전위

[1168]

[1169] 표 5

	2-AG 농도 (nmol/g)	아라키돈산 농도 (nmol/g)
대조군	13.5	203.1
화합물 1	82.3	119.8
화합물 2	128.7	84.3
화합물 3	79.0	138.0

[1170]

[1171] 제형 실시예

[1172] 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 약제는 예를 들어, 하기 제형에 의해 생산될 수 있다.

[1173] 1. 캡슐

[1174] (1) (1) 실시예 1에서 수득된 화합물	10 mg
[1175] (2) 락토스	90 mg
[1176] (3) 미세결정성 셀룰로스	70 mg
[1177] (4) 스테아르산마그네슘	10 mg
[1178] 1개의 캡슐	180 mg

[1179] 상기-언급된 (1), (2) 및 (3) 및 5 mg의 (4)의 총량은 블렌딩되고 과립화되며, 5 mg의 나머지 (4) 첨가한다. 전체의 혼합물은 젤라틴 캡슐 내에 밀봉된다.

[1180] 2. 정제

[1181] (1) (1) 실시예 1에서 수득된 화합물	10 mg
[1182] (2) 락토스	35 mg
[1183] (3) 옥수수전분	150 mg
[1184] (4) 미세결정성 셀룰로스	30 mg
[1185] (5) 스테아르산마그네슘	5 mg
[1186] 1개의 정제	230 mg

[1187] 상기-언급된 (1), (2) 및 (3), 20 mg의 (4) 및 2.5 mg의 (5)의 총량은 블렌딩되고 과립화되며, 10 mg의 나머지 (4) 및 2.5 mg의 나머지 (5)가 첨가되고 혼합물은 압축 형성되어 정제를 얻는다.

산업상 이용가능성

[1188] 산업상 이용가능성

[1189] 본 발명에 따르면, 신경퇴행성 질환 (예를 들어, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 근위축 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 녹내장, 다발성 경화증 등), 불안 장애, 통증 (예를 들어, 염증성 통증, 암성 통증, 신경인성 통증 등), 간질, 우울증 및 기타 동종의 것의 예방 또는 치료용 제제로서 유용한 것으로 기대되는 MAGL 억제 작용을 갖는 화합물이 제공될 수 있다.

[1190] 본원은 특허 출원 번호 2017-190838 (2017년 9월 29일 출원, 일본, 이들의 내용은 전체가 본 명세서에 포함됨) 을 기초로 한다.

서열 목록

<110> TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED

<120> HETEROCYCLIC COMPOUND

<130> 092791

<150> JP 2017-190838

<151> 2017-09-29

<160> 2

<170> KoPatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 41

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer

<400> 1

ccaccatcat cacggatcca tgccagagga aagttccccc a 41

<210> 2

<211> 40

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> primer

<400> 2

tggtgctcga gtgcggccgc tcagggtggg gacgcagttc 40