

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0057569
C07D 498/20 (2006.01) (43) 공개일자 2006년05월26일

(21) 출원번호	10-2006-7000400
(22) 출원일자	2006년01월06일
번역문 제출일자	2006년01월06일
(86) 국제출원번호	PCT/GB2004/002904
국제출원일자	2004년07월06일
	(87) 국제공개번호 WO 2005/005435
	국제공개일자 2005년01월20일

(30) 우선권주장 60/485,523 2003년07월08일 미국(US)

(71) 출원인
 아스트라제네카 아베
 스웨덴 에스아-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자
 창, 후이-팡
 미국 19850-5437 텔라웨어주 월밍تون 콩코드 파이크 1800아스트라제
 네카 알앤디 월밍تون
 필립스, 에이피온
 미국 19850-5437 텔라웨어주 월밍تون 콩코드 파이크 1800아스트라제
 네카 알앤디 월밍تون

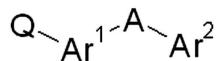
(74) 대리인
 장수길
 김영

심사청구 : 없음

(54) 알파7 니코틴계 아세틸콜린 수용체와 친화도를 갖는스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘-2'-온] 유도체

요약

<화학식 I >



화학식 I의 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염 (여기서 Ar^1 , A 및 Ar^2 는 명세서에 정의된 바와 동일함), 이들을 함유하는 제약 조성물 및 제형물, 단독으로 또는 다른 치료 활성 화합물 또는 물질과 조합하여 질병 및 상태를 치료하는데 이를 사용하는 방법, 이들을 제조하는데 사용되는 과정 및 중간체, 치료를 위한 약물로서 이들의 용도, 약물 제조에서의 이들의 용도 및 진단 및 분석 목적을 위한 이들의 용도가 기재된다.

색인어

스피로아자비시클로화합물, $\alpha 7$ 니코틴계 아세틸콜린 수용체

명세서

기술분야

본 발명은 신규 스피로아자비시클로화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염, 이들의 제조 방법, 이들을 함유한 제약 조성물 및 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

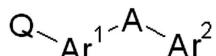
배경기술

알츠하이머 병, 인지 장애, 주의 장애, 불안, 우울증, 금연, 신경보호, 정신분열병, 진통, 뚜렷 증후군 및 파킨슨 병과 같은 감소된 콜린계 작용에 연루하는 광범위한 장애의 치료를 위해 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물을 사용하는 것은 문헌 [McDonald et al., (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA; Williams et al., (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223; Holladay et al. (1997) J. Med. Chem. 40 (26), 4169-4194; Arneric and Brioni (Eds.) (1998) "Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities", John Wiley & Sons, New York; Levin (Ed.) (2001) "Nicotinic Receptors in the Nervous System" CRC Press]에서 논의되어 있다.

발명의 요약

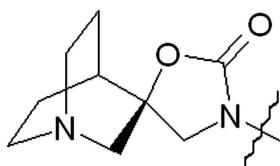
본 발명은 하기 화학식 I에 따르는 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 리간드인 니코틴계 아세틸콜린 수용체-반응성 화합물, 즉 화학식 I에 따르는 본 발명의 화합물 (nAChRs) 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다.

화학식 I



여기서, Q는 하기 화학식 II의 잔기이며,

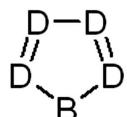
화학식 II



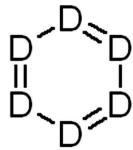
$-A-$ 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 로부터 선택되거나, 또는 Ar^1 과 Ar^2 를 직접 연결하는 결합이며,

Ar^1 은 하기 화학식 III 또는 화학식 IV로부터 선택되며,

화학식 III



화학식 IV



B는 O, S 또는 NR¹이며,

R¹은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R³으로부터 선택되며,

D는 각 경우 독립적으로 N 또는 CR²로부터 선택되며, 단 D는 두 경우 이하에서 N이며,

R²는 각 경우 독립적으로 수소, -R³, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷, -OR⁸, Q 또는 결합으로부터 선택되며, 단 R²는 한 경우에서는 Q이며, 한 경우에서는 Ar¹을 A로 연결하는 결합이거나 -A-가 결합인 경우 Ar²로의 결합이며,

R³은 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷ 또는 -OR⁸로부터 선택된 치환체 2개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R⁴는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -NR¹⁰R¹¹ 또는 -OR⁸로부터 선택되며,

R⁵는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹ 또는 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되며,

R⁶ 및 R⁷은 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -C(O)R⁴ 또는 -S(O)_nR⁵로부터 선택되거나, 또는 -NR⁶R⁷의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pG(CH₂)_q (여기서 G는 O, S, NR⁸ 또는 결합임)가 되며,

R⁸은 수소 또는 R⁹로부터 선택되며,

R⁹는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹²로부터 선택된 치환체 1개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각 경우 독립적으로 수소, R¹², -C(O)R¹², -S(O)_nR¹²로부터 선택되거나, -NR¹⁰R¹¹의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pJ(CH₂)_q (여기서 J는 O, S, NH, NR¹² 또는 결합임)가 되며,

R¹²는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

Ar²는 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 비치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤�테로방향족 고리계로부터 선택되거나, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤�테로방향족 고리로부터

선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되며, 여기서 각각의 상기 Ar^2 잔기는 R^3 , $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알케닐, $\text{C}_2\text{-C}_6$ 알키닐, 할로겐, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^4$, $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{OR}^8$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있으며,

각 경우에서 n 은 0, 1 또는 2이고,

각 경우에서 p 는 2, 3 또는 4이고,

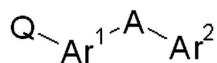
각 경우에서 q 는 0, 1 또는 2이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구물질 및 제약상 허용되는 염, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 제형물, 단독으로 또는 다른 치료-활성 화합물 또는 물질과 조합하여 사용해서 질병 및 상태를 치료하는 방법, 이들을 제조하는데 사용되는 방법 및 중간체, 약물로서의 이들의 용도, 약물의 제조에서의 이들의 용도 및 진단과 분석 목적을 위한 이들의 용도를 포함한다.

발명의 상세한 설명

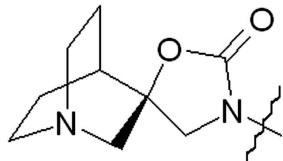
본 발명의 화합물은 하기 화학식 I에 따르는 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 리간드 ($n\text{AChRs}$) 및 이들의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구물질 및 제약상 허용되는 염이다.

<화학식 I>



여기서, Q는 하기 화학식 II의 잔기이며,

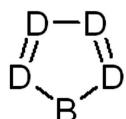
<화학식 II>



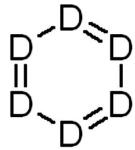
$-\text{A}-$ 는 $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ 또는 $-\text{NR}^1-$ 로부터 선택되거나, 또는 Ar^1 과 Ar^2 를 직접 연결하는 결합이며,

Ar^1 은 하기 화학식 III 또는 화학식 IV로부터 선택되며,

<화학식 III>



<화학식 IV>



B는 O, S 또는 NR¹이며,

R¹은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R³으로부터 선택되며,

D는 각 경우 독립적으로 N 또는 CR²로부터 선택되며, 단 D는 두 경우 이하에서 N이며,

R²는 각 경우 독립적으로 수소, -R³, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷, -OR⁸, Q 또는 결합으로부터 선택되며, 단 R²는 한 경우에서는 Q이며, 한 경우에서는 Ar¹을 A로 연결하는 결합이거나 -A-가 결합인 경우 Ar²로의 결합이며,

R³은 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷ 또는 -OR⁸로부터 선택된 치환체 2개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R⁴는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -NR¹⁰R¹¹ 또는 -OR⁸로부터 선택되며,

R⁵는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹ 또는 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되며,

R⁶ 및 R⁷은 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -C(O)R⁴ 또는 -S(O)_nR⁵로부터 선택되거나, -NR⁶R⁷의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pG(CH₂)_q (여기서 G는 O, S, NR⁸ 또는 결합임)가 되며,

R⁸은 수소 또는 R⁹로부터 선택되며,

R⁹는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹²로부터 선택된 치환체 1개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각 경우 독립적으로 수소, R¹², -C(O)R¹², -S(O)_nR¹²로부터 선택되거나, -NR¹⁰R¹¹의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pJ(CH₂)_q (여기서 J는 O, S, NH, NR¹² 또는 결합임)가 되며,

R¹²는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

Ar²는 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 비치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤�테로방향족 고리계로부터 선택되거나, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤�테로방향족 고리로부터

선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되며, 여기서 각각의 상기 Ar^2 잔기는 R^3 , C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$, $-OR^8$ 로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있으며,

각 경우에서 n 은 0, 1 또는 2이고,

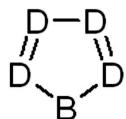
각 경우에서 p 는 2, 3 또는 4이고,

각 경우에서 q 는 0, 1 또는 2이다.

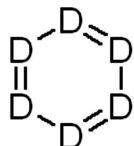
본 발명의 특정 화합물은,

Ar^1 은 하기 화학식 III 또는 IV로부터 선택되며,

<화학식 III>



<화학식 IV>



B 는 O , S 또는 NR^1 이며,

R^1 은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R^3 으로부터 선택되며,

D 는 각 경우 독립적으로 N 또는 CR^2 로부터 선택되며, 단 D 는 두 경우 이하에서 N 이며,

R^2 는 각 경우 독립적으로 수소, $-R^3$, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$, $-OR^8$, Q 또는 결합으로부터 선택되며, 단 R^2 는 한 경우에서는 Q 이며, 한 경우에서는 Ar^1 을 A 로 연결하는 결합이거나 $-A-$ 가 결합인 경우 Ar^2 로의 결합이며,

R^3 은 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기이거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 $-CN$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$ 또는 $-OR^8$ 로부터 선택된 치환체 2개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기이며,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 및 R^8 은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R^9 로부터 선택되며,

R^9 는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 $-CN$, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{12}$ 로부터 선택된 치환체 1개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되며,

R^{10} 및 R^{11} 은 각 경우에서 수소이며,

R^{12} 는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되며,

$-A-$ 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 로부터 선택되거나, Ar^1 과 Ar^2 를 직접 연결하는 결합이며,

Ar^2 는 비치환된 페닐; 2-페리딜, 3-페리딜 또는 4-페리딜; 2-페리미딜, 4-페리미딜 또는 5-페리미딜; 2-페라지닐 또는 3-페라지닐; 2-푸릴 또는 3-푸릴; 2-티오페닐 또는 3-티오페닐; 1-페롤릴, 2-페롤릴 또는 3-페롤릴; 2-퀴나졸릴, 4-퀴나졸릴 또는 5-퀴나졸릴; 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴 또는 5-옥사졸릴; 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 또는 5-이미다졸릴; 1-나프틸 또는 2-나프틸; 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 또는 8-퀴놀릴; 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴 또는 8-이소퀴놀릴; 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐 또는 7-벤조푸라닐; 2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐 또는 7-벤조[b]티오페닐; 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴 또는 7-인돌릴; 2-벤족사졸릴, 4-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 6-벤족사졸릴 또는 7-벤족사졸릴; 2-벤즈티아졸릴, 4-벤즈티아졸릴, 5-벤즈티아졸릴, 6-벤즈티아졸릴 또는 7-벤즈티아졸릴로부터 선택되거나, R^3 , C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$, $-OR^8$ 로부터 선택된 치환체 1개 내지 3개로 치환된 임의의 상기 Ar^2 잔기로부터 선택되며,

각 경우에서 n 은 0, 1 또는 2인 화학식 I에 따르는 것들이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 R^2 가 한 경우에서는 Q이고, 한 경우에서는 Ar^1 을 A로 연결하는 결합이며, 그 밖의 경우에는 수소인 것이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 Q와 $-A-Ar^2$ 가 Ar^1 에서 서로 1,3 관계인 것들이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 $-A-$ 가 Ar^1 및 Ar^2 를 직접 연결하는 결합인 것이다.

또한 본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 화학식 III의 잔기인 것이다.

본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 푸란 고리인 것이다.

본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 티오펜 고리인 것이다.

또한 본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 화학식 III의 잔기이고, B가 O인 것이다.

또한 본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 화학식 III의 잔기이고, B가 S인 것이다.

또한 본 발명의 다른 화합물은 Ar^1 이 화학식 III의 잔기이고, D가 CR^2 이며, 여기서 R^2 가 한 경우에서는 Q이고, 한 경우에는 Ar^1 을 A로 연결하는 결합이며, 그 밖의 경우에는 수소인 것이다.

본 발명의 다른 화합물은,

R^3 은 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 펜테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐,

클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷ 또는 -OR⁸로부터 선택되며,

R⁴는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -NR¹⁰R¹¹, -OR⁸, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메톡시메틸, 메톡시에틸 또는 트리플루오로메톡시에틸로부터 선택되며,

R⁵는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹ 또는 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되며,

R⁶ 및 R⁷은 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -C(O)R⁴ 또는 -S(O)_nR⁵로부터 선택되거나, -NR⁶R⁷의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pG(CH₂)_q (여기서 G는 O, S, NR⁸ 또는 결합임)가 되며,

R⁸은 수소 또는 R⁹로부터 선택되며,

R⁹는 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 펜테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐로부터 선택되고, 여기서 상기 임의의 R⁹ 잔기는 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 원자 5개 이하, 및 -CN, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹²로부터 선택된 치환체 1개 이하를 함유할 수 있으며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각 경우 독립적으로 수소, R¹², -C(O)R¹², -S(O)_nR¹²로부터 선택되거나, -NR⁶R⁷의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pJ(CH₂)_q (여기서 J는 O, S, NR¹² 또는 결합임)가 되며,

R¹²는 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 펜테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐로부터 선택되고, 여기서 상기 임의의 R¹² 잔기는 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 원자 5개 이하를 함유할 수 있으며,

Ar²는 비치환된 페닐; 2-페리딜, 3-페리딜 또는 4-페리딜; 2-페리미딜, 4-페리미딜 또는 5-페리미딜; 2-페라지닐 또는 3-페라지닐; 2-푸릴 또는 3-푸릴; 2-티오페닐 또는 3-티오페닐; 1-페롤릴, 2-페롤릴 또는 3-페롤릴; 2-퀴나졸릴, 4-퀴나졸릴 또는 5-퀴나졸릴; 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴 또는 5-옥사졸릴; 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 또는 5-이미다졸릴; 1-나프틸 또는 2-나프틸; 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 또는 8-퀴놀릴; 1-이소퀴놀

렐, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴 또는 8-이소퀴놀릴; 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐 또는 7-벤조푸라닐; 2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐 또는 7-벤조[b]티오페닐; 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴 또는 7-인돌릴; 2-벤족사졸릴, 4-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 6-벤족사졸릴 또는 7-벤족사졸릴; 2-벤즈티아졸릴, 4-벤즈티아졸릴, 5-벤즈티아졸릴, 6-벤즈티아졸릴 또는 7-벤즈티아졸릴; 또는 1, 2 또는 3개의 R³ 치환체로 치환된 상기 임의의 Ar² 잔기로부터 선택되는 것들이다.

본 발명의 특정 화합물에는

(R)-3'-(5-페닐티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(4-파리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(3-파리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온, 및

(R)-3'-[5-(2-파리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온이 포함된다.

다른 측면에서, 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 및 치료에서의 이들의 용도 및 이들을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

추가적인 측면에서, 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이며, 여기서 1개 이상의 원소는 동일 원소의 방사성 동위원소로 표지된다. 본 발명의 이러한 측면의 특정 형태에서, 화학식 I의 화합물은 삼중수소로 표지된다.

삼중수소로 표지된 본 발명의 화합물은 α7 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하여 이들의 아고니스트 작용, 부분적 아고니스트 작용 또는 길항 작용에 의해 활성을 조절하는 신규 의약 화합물의 발견에 유용하다. 이러한 삼중수소-표지된 화합물을 이러한 화합물의 치환을 측정하는 분석에 사용해서 α7 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하는 리간드의 결합을 분석할 수 있다.

특정 측면에서, 본 발명은 니코틴계 아세틸콜린 수용체의 작용을 통해 매개되는 질병의 치료를 위한 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다. 보다 특정 측면에서, 본 발명은 α7 니코틴계 아세틸콜린 수용체의 작용을 통해 매개되는 질병의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, α7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 인간의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실 또는 주의력 결핍 과다활동 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군 또는 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 불안, 정신분열병 또는 조울증의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

다른 측면에서, 본 발명은 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 시차로 인한 피로, 금연, 니코틴 중독, 갈망 (craving), 통증 및 궤양 결장염에 대한 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 본 발명의 화합물 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

추가적인 측면에서, 본 발명은 포유류, 바람직하게는 인간에게서 니코틴계 아세틸콜린 수용체 신경전달의 기능장애로부터 발생하는 본원에서 언급된 상태 또는 장애의 치료 또는 예방을 위한, 상기 장애 또는 상태의 치료 또는 예방 유효량의 화학식 I의 화합물, 이들의 거울상이성질체 또는 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 a7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 인간의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안, 정신분열증, 조울증, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군, 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애, 시차로 인한 피로, 금연, 니코틴을 포함한 제품에의 노출로 인한 것을 비롯한 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 케양 결장염에 대한 치료 및 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 추가적인 측면은 상기 언급된 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명 화합물, 이들의 거울상이성질체 또는 이들의 제약상 허용되는 염의 용도이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 a7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 인간의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실 또는 주의력 결핍 과다활동 장애의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 불안, 정신분열병 또는 조울증의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군 또는 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 시차로 인한 피로, 통증 또는 케양 결장염의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서 상기 기재된 화합물의 용도에 관한 것이다.

또 다른 측면에서, 본 발명은 금연을 용이하게 하거나 또는 니코틴을 함유하는 제품에의 노출로 인한 것을 비롯한 니코틴 중독 또는 갈망의 치료를 위한 약물의 제조에서 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본원에서 언급된 용도, 방법 및 조성물에 있어서, 투여되는 용량은 물론 사용된 화합물, 투여 방식 및 원하는 치료에 따라 변할 것이다. 그러나, 일반적으로 본 발명의 화합물이 동물 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 일일 투여량으로 투여될 때 만족스러운 결과가 얻어진다. 이러한 투여량은 하루에 1 내지 4회의 분할 투여로 또는 서방형으로 투여될 수 있다. 남성의 경우, 총 일일 투여량은 5 mg 내지 1,400 mg, 보다 바람직하게는 10 mg 내지 100 mg 범위에 있으며, 구강 투여에 적합한 단위 투여량은 고형 또는 액상인 제약 담체 또는 희석제와 혼합된 화합물 2 mg 내지 1,400 mg을 포함한다.

화학식 I의 화합물, 이들의 거울상이성질체 및 이들의 제약상 허용되는 염은 이들 단독으로, 또는 경구 또는 비경구 투여를 위한 적합한 의약 제형물의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 추가적인 측면에 따르면, 제약상 허용되는 비활성 희석제 또는 담체와의 혼합물에서 본 발명 화합물을 바람직하게는 80 중량% 미만, 보다 바람직하게는 50 중량% 미만으로 포함하는 제약 조성물이 제공된다. 희석제 및 담체의 예는 다음과 같다.

- 정제 및 당의정용 : 락토스, 전분, 탈크, 스테아르산

- 캡슐용 : 타르타르산 또는 락토스
 - 주사액용 : 물, 알콜, 글리세린, 식물성유
 - 좌약용 : 천연유, 경화유 또는 왁스

성분들의 혼합을 포함하는 이러한 제약 조성물의 제조 방법도 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 니코틴계 아세틸콜린 수용체의 아고니스트이다. 이론에 의해 제한되지는 않지만, $\alpha 7$ nAChR (니코틴계 아세틸콜린 수용체) 아형의 아고니스트가 신경계 장애, 정신증 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에 유용하며, $\alpha 4$ nAChR 아형인 화합물 및(또는) 이들의 아고니스트에 비해 이점을 갖는다고 생각된다. 따라서, $\alpha 7$ nAChR 아형에 대해 선택성인 화합물이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 특히 신경계 장애, 정신증 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에서의 제약물로서 제시된다. 정신증 장애의 예에는 정신분열증, 조울증 및 불안이 포함된다. 지능 손상 장애에는 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실 및 주의력 결핍 과다활동 장애가 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 통증 (만성 통증을 포함함) 치료에서의 진통제로서, 및 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군 및 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방에서 유용할 수 있다. 상기 화합물은 추가적으로 시차로 인한 피로의 치료 또는 예방, 금연의 유도, 갈망에서의 사용, 및 니코틴 중독 (니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것을 비롯함)의 치료 또는 예방에 제시될 수 있다.

또한 본 발명에 따른 화합물은 케양 결장염의 치료 및 예방에 유용할 것으로 생각된다.

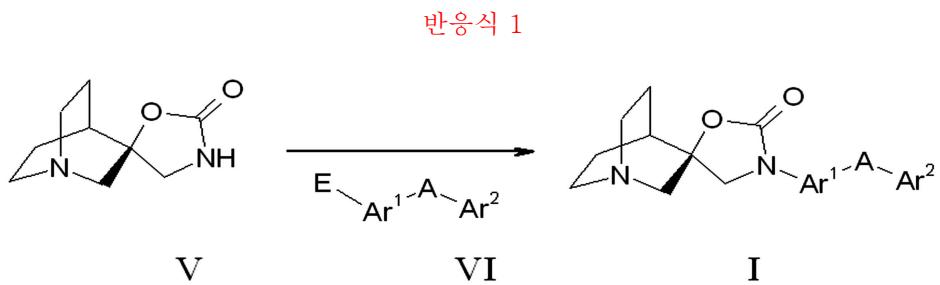
본원에서 사용된 것으로서, "C₁₋₆ 알킬"이라는 용어는 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁₋₆ 알킬기를 나타낸다.

본원에서 사용된 것으로서, "할로겐"이라는 용어는 불소, 염소, 브로드 또는 유오드를 나타낸다.

제조 방법

화학식 I의 화합물 합성을 위해 사용될 수 있는 방법에는 하기 기재된 방법 A, B, C 및 D가 포함된다. 이러한 방법에서, 달리 명시되지 않는다면 Ar^1 , Ar^2 및 A는 상기 화학식 I에서 정의된 바와 동일하다.

방법 A

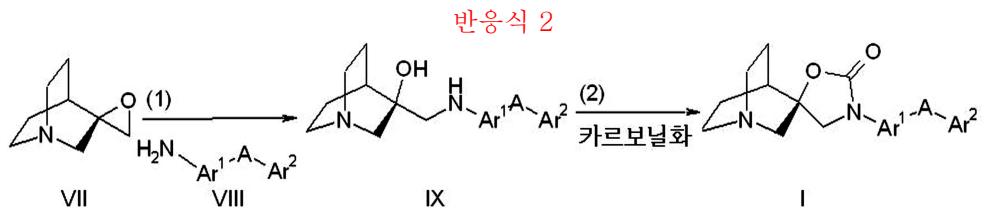


반응식 1의 화학식 VI에서, E는 화학식 I에서 Q로 나타낸 R^2 가 되는 Ar^1 에서의 R^2 잔기를 나타낸다. 화학식 VI에서, E는 할로겐 또는 OSO_2CF_3 기이다.

화학식 I의 화합물은 염기의 존재하에 화학식 V의 화합물을 화학식 VI의 화합물로 처리해서 제조할 수 있다. 이러한 반응을 수행하기 위해, 유기금속 촉매와 같은 촉매의 존재가 반응을 촉진시킬 수 있거나, 반응을 유도하기 위해 필요할 수 있다. 적합한 유기 염기로는 수소화물류, 알콕시드류, 히드록시드류, 카르보네이트류, 아미드류, 알킬아미드류 또는 알킬류를 비롯한 리튬, 나트륨 또는 칼륨 염기가 포함된다. 적합한 촉매로는 구리, 팔라듐 또는 니켈 화합물이 포함된다. 촉매는 금속, 염, 또는 유기금속 화합물로 예비형성되거나 또는 리간드의 첨가에 의해 동일계에서 형성되는 유기금속 착물일 수 있다. 적합한 리간드에는 디아민 리간드 (예컨대 1,2-디아미노에탄 또는 1,2-디아미노시클로헥산) 또는 포스핀 리간드

(예컨대 트리페닐포스핀)가 포함된다. 바람직한 염기는 칼륨 카르보네이트이다. 바람직한 촉매는 구리(I) 요오다이드이다. 반응은 바람직하게는 리간드로서 에틸렌디아민의 존재하에 수행된다. 반응은 불활성 용매에서 수행된다. 바람직한 불활성 용매는 1,4-디옥산이다. 반응은 약 100°C 온도에서 수행된다.

방법 B



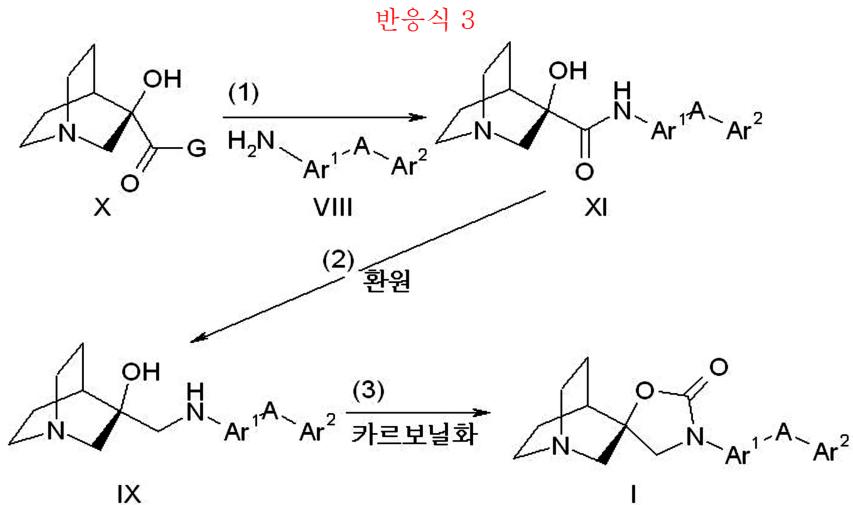
반응식 2의 화학식 VIII에서, $\text{H}_2\text{N}-\text{Ar}^1$ 은 화학식 I의 Q로 나타낸 R^2 가 되는 Ar^1 에서의 R^2 잔기를 나타낸다. 마찬가지로, 화학식 IX에서 상기 Ar^1 은 화학식 I의 화합물에서 Q가 되는 Ar^1 의 위치에서 아미노알콜의 질소와 연결된다.

방법 B는 2단계로 수행될 수 있다: 에폭시드 VII를 화합물 VIII로 개환하는 단계, 이어서 생성된 중간체 IX를 카르보닐화해서 화학식 I의 화합물의 옥사졸리디논 고리를 형성하는 단계.

화학식 IX 화합물은 화학식 VII의 화합물을 화학식 VIII의 화합물로 처리해서 제조할 수 있다. 반응을 수행하기 위해, 염기의 존재는 반응을 용이하게 할 수 있으며 반응을 수행하기 위해 필요하고, 화합물 VIII의 아미드 음이온을 형성하는데 바람직하거나 필요할 수 있다. 적합한 유기 염기에는 수소화물류, 알콕시드류, 알킬아미드류 또는 알킬류를 비롯한 알칼리 금속 염기가 포함된다. 바람직한 염기는 강 염기, 예컨대 알킬리튬 염기, 또는 리튬 디알킬아미드, 또는 나트륨 수소화물 또는 칼륨 수소화물이다. 반응은 불활성 용매에서 수행된다. 바람직한 불활성 용매는 테트라히드로푸란이다.

화학식 I의 화합물은 화학식 IX의 화합물을 카르보닐 공여 화합물로 처리하여 제조할 수 있다. 카르보닐 공여 화합물의 예에는 카르보닐디이미다졸, 카르보닐디클로라이드(포스겐) 및 트리포스겐이 포함된다. 반응은 불활성 용매, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔에서 수행된다. 반응은 상승된 온도에서, 예컨대 테트라하이드로푸란 또는 톨루엔을 환류시켜 수행된다.

방법 C



방법 C는 3단계로 수행될 수 있다: 화학식 X의 카르복실산 유도체와 화학식 VIII 화합물 사이에 아미드 결합을 형성하는 단계, 화학식 XI의 생성된 아미드의 카르보닐기를 환원하는 단계 (여기서 G는 이탈기임), 이후 화학식 IX의 생성 아미노알콜을 카르보닐화하여 화학식 I의 옥사졸리디논 고리를 형성하는 단계.

화학식 X에서, Ar^1 은 화학식 I의 화합물에서 Q가 될 Ar^1 의 위치에서 아미드 질소와 연결된다. 즉, 화학식 X에서 R^2 는 Ar^1 과 아미드 질소를 연결하는 결합이다.

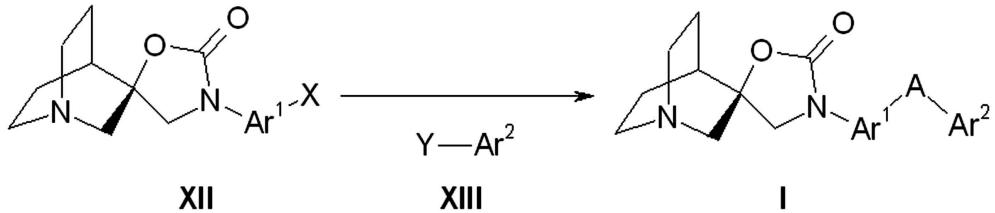
화학식 X의 화합물에서, 화학식 VIII의 화합물 및 화학식 X의 카르복실산 유도체로부터 화학식 XI의 아미드의 제조를 위한 적합한 이탈기 G에는 OH, 할로겐, O알킬, O아릴, OCO알킬, OCO아릴이 포함된다. 반응은 적합한 용매에서 화학식 VIII 및 IX의 화합물을 혼합하고 혼합물을 0 내지 100°C로 유지해서 수행된다. 염기 또는 G가 OH일 때의 커플링제의 존재가 반응을 일으키기 위해 필요할 수도 있다. 반응을 위한 적합한 염기에는 4-(N,N-디메틸아미노)페리딘, 페리딘, 트리에틸아민, N, N-디이소프로필에틸아민이 포함된다. 바람직한 염기는 N,N-디이소프로필에틸아민이다. G가 OH일 때 적합한 커플링제에는 카르보디이미드 (예를 들어 1,3-디시클로헥실카르보디이미드 또는 1-(3-디메틸아미노프로필-3-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드), 포스포늄 시약 (예를 들어 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트) 및 우로늄 시약 (예를 들어 O-벤조-트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트)이 포함된다. 바람직한 커플링제는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트이다. 반응에 적합한 용매에는 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸су 폭시드, 테트라히드로푸란 또는 클로로포름이 포함된다. 바람직한 용매는 N,N-디메틸포름아미드이다. 반응은 바람직하게는 0 내지 50°C, 및 가장 바람직하게는 20 내지 30°C 온도에서 수행된다.

카르보닐기의 환원에 의해 화학식 XI의 아미드의 화학식 IX의 아미노 알콜로의 변환은 적합한 용매에서 적합한 환원제로 아미드를 처리하여 수행될 수 있다. 적합한 환원제에는 알루미늄 수소화물 및 리튬 알루미늄 수소화물이 포함된다. 적합한 용매에는 에테르 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란이 포함된다.

화학식 IX의 화합물을 상기 방법 B에 기재된 카르보닐 공여 화합물로 처리하여 화학식 I의 화합물을 제조할 수 있다.

방법 D

반응식 4



반응식 4의 화학식 XII에서, $\text{Ar}^1\text{-X}$ 는 Ar^1 에서의 OR^2 잔기를 나타내며, 여기서 R^2 는 화학식 I의 화합물의 A 잔기와 연결되는 결합이다. 즉, 상기 화학식 XII에서 Ar^1 은 화학식 I의 화합물에서 A와 연결되는 Ar^1 의 위치에서 X와 연결된다.

(i) A가 결합

A가 결합인 화학식 I의 화합물은 화학식 XII 및 XIII의 화합물의 교차 커플링 반응에 의해 제조할 수 있으며, 여기서 X 또는 Y 둘 중 하나는 할로겐 또는 OSO_2CF_3 이며, 이 때 Y 또는 X는 각각 유기금속기이다. 적합한 유기금속기에는 보론산 또는 보론산 에스테르기, $\text{B}(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OR})_2$ 또는 트리알킬스타닐기 SnR_3 (여기서 R은 알킬기)가 포함된다. 적합한 유기금속 촉매 및 용매의 존재 하에 반응이 수행된다. 적합한 유기금속 촉매에는 팔라듐(0) 착물 (예를 들어 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0))과 적합한 트리아릴포스핀 또는 트리아릴아르신 리간드의 조합 (예를 들어 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀 또는 트리페닐아르신)이 포함된다. 적합한 용매에는 불활성 에테르 용매 (예를 들어 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란 또는 1,4-디옥산) 또는 알콜 (예컨대 에탄올) 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 화학식 XI 또는 XII의 화합물이 보론산인 경우, 기타 시약 이외에도 적합한 염기의 존재가 바람직하다. 적합한 염기에는 나트륨 카르보네이트, 세슘 카르보네이트 및 바륨 히드록시드가 포함된다. 반응은 0 내지 120°C, 바람직하게는 60 내지 120°C의 온도에서 수행된다.

X가 유기금속기인 화학식 XII의 화합물 또는 Y는 유기금속기인 화학식 XIII의 화합물은, X 또는 Y가 수소, 할로겐 또는 OSO_2CF_3 인 상응하는 화학식의 화합물로부터 적합한 금속화 또는 교환 절차에 의해 제조될 수 있다. 유기금속기가 B(OH)_2 인 화합물은 수소 또는 할로겐기를 갖는 적합한 방향족 화합물로부터 상응하는 아릴리튬 또는 아릴마그네슘을 변환시킨 후 트리알킬보레이트와의 반응 및 생성된 보레이트 에스테르의 후속적인 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 유사하게, 유기금속기가 트리알킬스타닐기인 화합물은 수소 또는 할로겐기를 갖는 적합한 방향족 화합물로부터 상응하는 아릴리튬 또는 아릴마그네슘 화합물로 변환하고 이어서 적당한 트리알킬스타닐 할라이드와 반응해서 제조될 수 있다. 아릴리튬 또는 아릴마그네슘 화합물의 형성은 적합한 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란에서 수행된다. 별법으로, 유기금속기가 B(OH)_2 인 화합물은 할로겐 또는 OSO_2CF_3 기를 갖는 적합한 방향족 화합물로부터 비스(피나콜라토)디보론 및 유기금속 촉매와 반응시키고 이어서 생성 보레이트 에스테르를 가수분해하여 제조될 수 있으며, 상기 유기금속기가 트리알킬스타닐기인 화합물은 할로겐 또는 OSO_2CF_3 기를 갖는 적합한 방향족 화합물로부터 적합한 유기금속 촉매의 존재하에 적당한 비스(트리알킬주석)과의 반응에 의해서 제조될 수 있다. 반응은 적합한 불활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란에서 수행되며, 적합한 유기금속 촉매에는 예를 들어 테트라카스(트리페닐포스핀)이 포함된다. 약 0 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 20 내지 약 100°C 온도에서 반응이 수행된다. 이러한 변환을 수행하기 위한 전형적인 절차는 당업자들에게 공지되었을 것이다.

(ii) A가 NR¹

A가 NR¹인 화학식 I의 화합물은 화학식 XII 및 XIII의 화합물의 교차 커플링 반응에 의해 제조할 수 있으며, 여기서 X 또는 Y 둘중 하나는 할로겐 또는 OSO_2CF_3 이며, 이때 Y 또는 X는 각각 NHR^1 이다. 반응은 강염기의 존재하에 불활성 용매에서 가열해서 수행될 수 있다. 적합한 불활성 용매에는 에테르 용매 (예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 디(2-메톡시에틸)에테르), 탄화수소 용매 (예를 들어 벤젠 또는 툴루엔) 또는 아미드 용매 (예를 들어 디메틸포름아미드 또는 N-메틸-2-파롤리디논)를 포함한다. 바람직한 용매는 테트라히드로푸란이다. 적합한 강염기에는 알칼리 금속 알콕시드 또는 아미드 염기 (예를 들어 나트륨 t-부톡시드 또는 칼륨 t-부톡시드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디이소프로필아미드)를 포함한다. 바람직한 강염기는 나트륨 t-부톡시드이다. 반응은 유기금속 촉매의 존재를 요구할 수 있으며, 바람직하게는 유기금속 촉매의 존재하에 수행될 수 있다. 적합한 유기금속 촉매에는 팔라듐(0)과 적합한 포스핀 리간드, 바람직하게는 트리아릴포스핀 리간드, 가장 바람직하게는 트리아릴포스핀 두자리 리간드의 착물이 포함된다. 바람직한 리간드에는 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸 또는 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센이 포함된다. 촉매는 팔라듐(0)의 적합한 공급원 (예를 들어 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0))과 포스핀 리간드의 조합에 의해 합성될 수 있으며, 예비-형성되거나 또는 반응 혼합물에 팔라듐 공급원 및 포스핀 리간드를 포함시켜 동일계에서 형성될 수 있다. 반응은 약 0 내지 150°C 및 바람직하게는 약 60 내지 120°C 온도에서 수행된다.

(iii) A가 O 또는 S

A가 O 또는 S인 화학식 I의 화합물은 화학식 XII와 XIII 화합물의 교차-커플링 반응에 의해 제조될 수 있으며, 여기서 X 또는 Y 둘중 하나는 할로겐 또는 OSO_2CF_3 이며, 이때 Y 또는 X는 각각 OH 또는 SH이다. 반응은 염기의 존재하에 불활성 용매에서 가열해서 수행될 수 있다. 반응은 촉매의 존재를 요구할 수 있으며, A가 O일때, 반응은 바람직하게는 촉매의 존재하에 수행된다. 적합한 불활성 용매에는 에테르 용매 (예를 들어 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 또는 디(2-메톡시에틸)에테르), 아미드 용매 (예를 들어 디메틸포름아미드 또는 N-메틸-2-파롤리디논) 또는 염기성 헤테로시클릭 방향족 용매 (예를 들어 피리딘)이 포함된다. 바람직한 용매는 피리딘이다. 적합한 염기에는 알칼리 금속 알콕시드 또는 알칼리 금속 카르보네이트 (예를 들어 칼륨 카르보네이트)가 포함된다. 적합한 유기금속 촉매에는 구리 또는 그의 염, 바람직하게는 구리(I) 염, 및 가장 바람직하게는 구리(I) 요오다이드가 포함된다. 반응은 약 0 내지 150°C, 및 바람직하게는 약 100 내지 150°C 온도에서 수행된다.

X가 할로겐인 화학식 XII의 특정 화합물은 X가 수소인 화학식 XII의 화합물로부터 적합한 용매에서 적합한 할로겐화제와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 적합한 할로겐화제에는 브롬 또는 다른 할로겐 원소가 포함된다. 적합한 용매에는 아세트산이 포함된다. 반응은 바람직하게는 0 내지 50°C 및 가장 바람직하게는 0 내지 25°C 온도에서 수행된다.

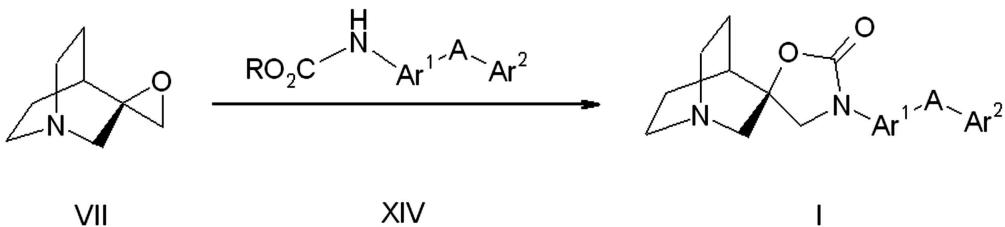
X가 OSO_2CF_3 인 화학식 XII의 화합물은 X가 OH인 화학식 XII의 화합물로부터 염기 및 용매의 존재하에 트리플루오로메탄 술폰산 무수물 또는 다른 트리플루오로메탄술폰화제와의 반응에 의해 제조할 수 있다. 적합한 염기에는 피리딘 및 2,6-디-*t*-부틸피리딘이 포함된다. 반응은 바람직하게는 -78 내지 120°C 및 가장 바람직하게는 -78 내지 0°C 온도에서 수행된다.

X가 수소, 할로겐, OSO_2CF_3 , NHR^1 , OH 또는 적합한 유기금속기인 화학식 XII의 특정 화합물은 X가 반응식 1 내지 3에 나타낸 화학식에서 A-Ar^2 로 치환되는 상기 방법 A 내지 C하에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 제조할 수 있다.

Y가 수소, 할로겐, OSO_2CF_3 , NHR^1 , OH 또는 적합한 유기금속기인 화학식 XIII의 화합물은 시판되거나, 합성 유기 화학 문헌에 기재되거나, 본원에 기재된 방법 또는 합성 유기 화학업계의 숙련자에게 알려져 있는 방법에 의해 제조될 수 있다.

방법 E

반응식 5



반응식 5의 화학식 XIV에서, $\text{RO}_2\text{CNH-Ar}^1$ 은 화학식 I의 Q로 나타낸 R^2 가 되는 Ar^1 에서의 잔기 R^2 를 나타낸다. R은 지방 족 또는 방향족기를 나타내며, 따라서 잔기 RO_2C 는 이탈기로서 OR이 제거되면서 분자내 카르보닐화제로 작용할 수 있다. 적합한 R기에는 단순 알킬 및 아릴 기, 예컨대 메틸, 에틸 또는 페닐이 포함된다. 바람직한 R기는 메틸이다.

방법 E는 2개 반응으로 구성된 화학적 변형을 수반한다: 에폭시드 VII를 화합물 XIV로 개환하는 단계, 이어서 고리화해서 화학식 I의 화합물의 옥사졸리디논 고리를 형성하는 단계. 방법 E는 후속적인 카르보닐화 단계가 아니라 화합물 XIV에서의 RO_2C 기가 카르보닐기를 제공한다는 것을 제외하고는 방법 B와 유사하다. 2개 반응은 촉매의 존재하에 VII 및 XIV를 조합하여 단일 단계로 수행될 수 있으며, 바람직하게는 단일 단계로 수행된다. 적합한 촉매에는 염기성 촉매 또는 상 이동 촉매가 포함된다. 반응은 불활성 용매에서 수행된다. 반응은 바람직하게는 용매로서 물과 함께 상 이동 촉매, 예컨대 테트라-*n*-부틸암모늄 클로라이드를 사용해서 수행된다. 반응은 바람직하게는 상승된 온도에서 수행된다. 예를 들어, 반응이 물에서 수행되는 경우, 반응은 바람직하게는 100°C에서 수행된다.

화학식 VI, VIII 및 XIV의 화합물은 시판되거나, 합성 유기 화학 문헌에 기재되거나, 합성 유기 화학업계의 숙련자에게 알려진 방법에 의해 제조된다. 화합물은 또한 연결기 A에 의한 Ar^1 과 Ar^2 의 연결이 본원에서 방법 D에서 기재된 것과 유사한 방법에 의한 교차-커플링에 의해 형성되는 단순 전구물질로부터 제조될 수 있으며, 상기 전구물질은 시판되거나, 합성 유기 화학 문헌에 기재되거나, 합성 유기 화학업계의 숙련자에게 알려진 방법에 의해 제조된다.

본 발명 화합물에서의 방향족 치환체 또는 본 발명 화합물 합성에 사용되는 중간체는 방향족 치환 반응, 존재하는 치환체 변경을 위한 관능기 변형 또는 이들의 조합을 사용해서 도입될 수 있다는 것을 당업자들은 알 것이다. 이러한 반응은 상기 언급된 방법 이전에 또는 직후에 달성될 수 있다. 이러한 절차에 대한 시약 및 반응 조건은 종전기술에서 알려져 있다. 사용될 수 있는 절차의 특정한 예에는 예를 들어 니트로화, 할로겐화 또는 아실화에 의한 방향족 고리의 친전자성 관능화; 예를 들어 환원(예컨대 촉매적 수소화)에 의한 니트로기에서 아미노기로의 변형; 아미노 또는 히드록시기의 아실화, 알킬화, 술포닐화; 중간체 디아조늄 염으로의 변환후 디아조늄 염의 친핵성 또는 유리 라디칼 치환에 의한 아미노기의 다른 작용기로의 치환; 또는 예를 들어 친핵성 또는 유기금속으로 촉매화된 치환 반응에 의한 할로겐의 다른 작용기로의 치환이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

필요한 경우, 히드록시, 아미노 또는 다른 반응성기는 표준 기술에 의한 보호기를 사용해서 보호될 수 있다. 다른 언급이 없다면, 상기 기재된 반응은 통상적으로 약 1 내지 3 기압, 바람직하게는 상압(약 1 기압)에서 수행된다.

달리 언급되지 않았다면, 상기 기재된 반응은 불활성 대기, 바람직하게는 질소 대기하에서 수행된다.

본 발명의 화합물 및 중간체는 표준 기술에 의해 반응 혼합물로부터 단리될 수 있다.

언급될 수 있는 화학식 I의 화합물의 산 부가염에는 무기산의 염(예를 들어 히드로클로라이드 및 히드로브로마이드 염) 및 유기산과 형성된 염(예컨대 포르메이트, 아세테이트, 말레이트, 벤조에이트, 타르트레이트 및 푸마레이트 염)이 포함된다.

화학식 I의 화합물의 산 부가염은 유리 염기, 또는 이들의 염, 거울상이성질체 또는 보호된 유도체를 적당한 산 1 당량 이상과 반응시켜 형성할 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질에서, 또는 염이 가용성인 용매(예를 들어 물, 디옥산, 에탄올, 테트라하이드로푸란 또는 디에틸 에테르 또는 용매의 혼합물)에서 수행될 수 있으며, 진공에서 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 반응은 복분해 방법일 수 있거나, 이온 교환 수지에서 수행될 수 있다.

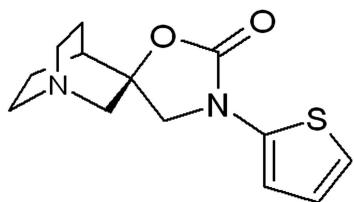
화학식 I의 화합물은 호변이성질체형 또는 거울상이성질체형으로 존재하며, 이들 모두 본 발명의 범주 내에 포함된다. 통상적인 기술, 예를 들어 분별 결정 또는 키랄 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 혼합물을 분해하여 다양한 광학 이성질체가 단리될 수 있다. 별법으로, 각각의 거울상이성질체는 라세미화를 유발하지 않을 반응 조건 하에 적당한 광학 활성 출발물질의 반응에 의해 제조될 수 있다.

실시예

시판 시약들을 추가적인 정제 없이 사용하였다. HP-1100 HPLC 및 이온화 기술로서 APCI를 이용하는 마이크로매스(Micromass) LCZ 질량 분광계를 사용하는 HPLC-MS 시스템을 이용하여 질량 스펙트럼을 기록하였으며, 모체 분자 이온에 대해 m/z 로 기록하였다. 실온이란 20 내지 25°C를 나타낸다. (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 다른 전구물질은 문헌 [Mullen et al. (2000) J. Med. Chem. 43, 4045-4050]에 기재된 것과 같이 제조하였다. 실시예 화합물의 방사선표지된 형태는 α 7 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하여 아고니스트 작용, 부분적 아고니스트 작용, 또는 길항 작용에 의해 그의 활성을 조절하는 신규 의약 화합물의 발견을 위한 검색에 유용하다. 이러한 방사선표지된 화합물은 방사선표지된 출발물질의 혼입, 또는 삼중수소의 경우 공지된 방법에 의한 삼중수소에 대한 수소의 교환 중 한 방법에 의해 합성된다. 공지된 방법에는 (1) 친전자성 할로겐화에 이어서 삼중수소 공급원의 존재하에 할로겐의 환원, 예를 들어 팔라듐 촉매의 존재하에 삼중수소 기체에 의한 수소화, 또는 (2) 삼중수소 기체 및 적합한 유기 금속(예를 들어 팔라듐) 촉매의 존재하에 수행된 삼중수소에 대한 수소의 교환을 포함한다.

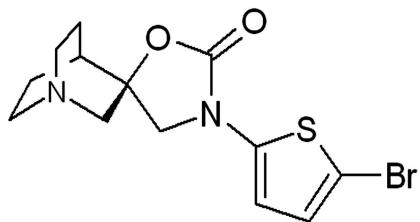
제조 1

(R)-3'-(E)오페-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

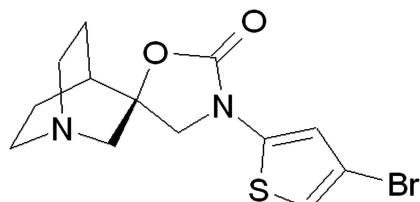


(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (505 mg, 3.58 mmol), 5-브로모티오펜 (1.75 g, 10.74 mmol), 구리(I) 요오다이드 (69 mg, 0.36 mmol) 및 칼륨 카르보네이트 (495 mg, 3.58 mmol)를 120°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각한 이후, 혼합물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 황색 고체로서 m/z 265(MH^+)인 표제 화합물 (450 mg)을 얻었다.

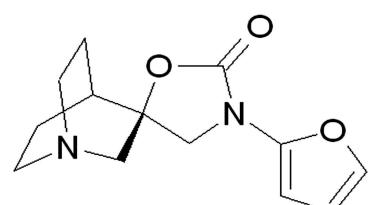
제조 2

(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(R)-3'-(티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (425 mg, 1.61 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (287 mg, 1.61 mmol)를 DMF (7 mL) 중 80°C에서 3시간 동안 교반하였다. 혼합물이 실온으로 냉각되도록 하였으며, 이후 클로로포름으로 희석시키고, 수성 칼륨 카르보네이트, 이후 염수로 세척하고, 이후 건조 (마그네슘 솔레이트), 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 황색 고체로서 m/z 343,345(MH^+)인 표제 화합물 (415 mg)을 얻었다.

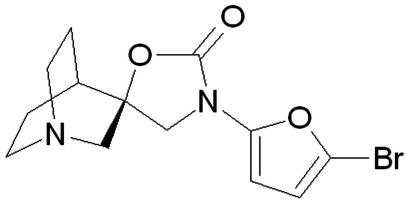
제조 3(R)-3'-(4-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (471 mg, 2.58 mmol), 2,4-디브로모티오펜 (1.875 g, 7.75 mmol), 구리(I) 요오다이드 (492 mg, 2.58 mmol), 칼륨 카르보네이트 (715 mg, 5.17 mmol) 및 에틸렌디아민 (170 μ L, 2.58 mmol)을 1,4-디옥산 (5 mL) 중 110°C에서 밤새 교반하였다. 용액이 냉각되도록 하였으며, 이후 여과하고 수성 암모늄 히드록시드로 세척하였으며 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 황색 고체로서 m/z 343,345(MH^+)인 표제 화합물 (560 mg)을 얻었다.

제조 4(R)-3'-(푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-브로모푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 249(MH^+)인 표제 화합물 (1.49 g)을 얻었다.

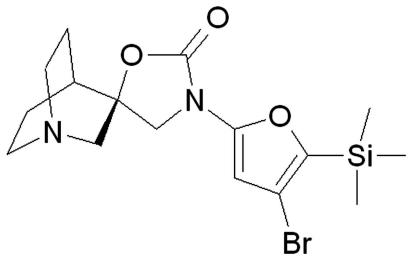
제조 5(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



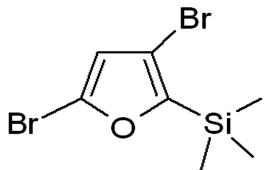
(R)-3'-(푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온으로부터 제조 2에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 327,329(MH^+)인 표제 화합물 (1.70 g)을 얻었다.

제조 6

(R)-3'-[4-브로모-5-(트리메틸실릴)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) 2,4-디브로모-5-(트리메틸실릴)푸란



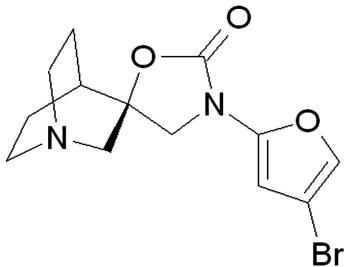
-78°C에서 교반된 무수 에테르 (20 mL) 중 2,3-디브로모푸란 (5.0 g, 22.14 mmol)의 용액에 리튬 디이소프로필아미드 (헵탄/테트라하이드로푸란/에틸벤젠 중 1.8 M, 16.0 mL, 28.8 mmol)을 첨가하였다. 10분 후, 트리메틸실릴 클로라이드 (3.65 mL, 28.8 mmol)를 -78°C에서 첨가하고, 이후 반응 혼합물이 실온으로 가온되도록 하였으며, 1시간 동안 교반하였다. 반응을 포화된 수성 암모늄 클로라이드로 켄칭시키고, 이후 반응 혼합물을 물과 에테르 사이에 분배시켰다. 에테르 층을 물로 세척한 후 건조 (마그네슘 술페이트)하고, 여과하였으며, 용매를 증발시켰다. 헥산을 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제시켜 황색 오일로서 m/z 297,299,301(MH^+)인 부제 화합물 (8.50 g)을 얻었다. 조 생성물을 추가적인 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

(b) (R)-3'-[4-브로모-5-(트리메틸실릴)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(S)-스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2,4-디브로모-5-(트리메틸실릴)푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 399,401(MH^+)인 표제 화합물 (577 mg)을 얻었다.

제조 7

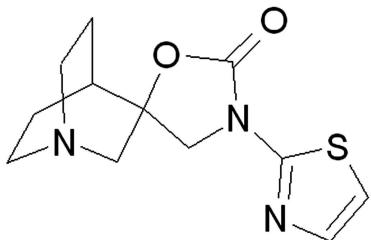
(R)-3'-(4-브로모푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



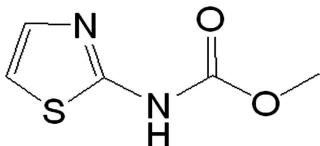
테트라하이드로푸란 (5 mL) 중 (R)-3'-(4-브로모-5-(트리메틸실릴)푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (577 mg, 1.44 mmol)의 용액에 테트라-n-부틸암모늄 플루오리드 (테트라하이드로푸란 중 1 M 용액, 2.2 mL, 2.20 mmol)을 첨가하였다. 용액을 6시간 동안 70°C (옥조 온도)에서 가열시켰다. 반응 혼합물을 증발 건조 시켰으며, 잔류물을 용리제로서 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피를 실시하여 담갈색 고체로서 m/z 327,329(MH⁺)인 표제 화합물 (387 mg)을 얻었다.

제조 8

3'-(티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



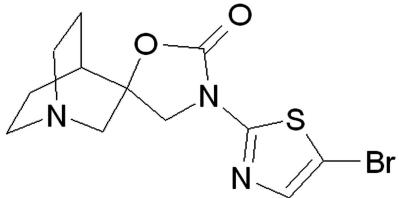
(a) 메틸 N-(티아졸-2-일)카르바메이트



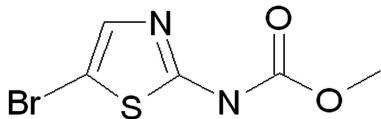
2-아미노티아졸 (10.00 g, 99.86 mmol), 트리에틸아민 (20.2 g, 200 mmol) 및 4-(N,N-디메틸아미노)파리딘의 촉매량을 무수 테트라하이드로푸란 (200 mL) 중 0°C에서 교반하였다. 메틸 클로로포르메이트 (18.9 g, 200 mmol)를 0°C에서 혼합물에 천천히 첨가하였다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 수 시간 동안 교반하였다. 테트라하이드로푸란을 증발시키고, 잔류물을 클로로포름에 용해시켰으며, 생성 용액을 물로 세척하였고, 마그네슘 술페이트를 통해 건조하고 여과시켰으며, 이후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 담황색 고체로서 m/z 159(MH⁺)인 부제 화합물 (17.0 g)을 얻었다.

(b) 3'-(티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,2'-옥시란]-N1-트리히드로보론 (3.00 g, 19.6 mmol), 메틸 N-(티아졸-2-일)-카르바메이트 (3.90 g, 23.5 mmol) 및 테트라-n-부틸암모늄 클로라이드 (1.09 g, 3.92 mmol)을 물 (30 mL)에 혼탁하였으며, 반응 혼합물을 80°C에서 밤새 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 여과시켰으며, 모인 고체를 소량의 물로 세척하였다. 이후 고체를 아세톤 (60 mL)에 용해시켰으며, 진한 염산 6 mL을 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물로부터 용매를 증발시키고, 이후 잔류물을 칼륨 카르보네이트와 클로로포름 사이에 분배시켰다. 클로로포름 층을 마그네슘 술페이트로 건조시키고, 여과, 증발시켜 연한색 고체로서 m/z 266(MH⁺)인 표제 화합물 (3.30 g)을 얻었다.

제조 93'-(5-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온방법 I

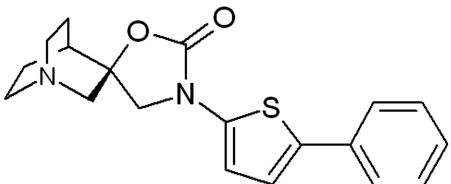
3'-(티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (2.80 g, 10.55 mmol) 및 N-브로모숙신이미드 (3.90 g, 21.86 mmol)를 함유하는 용액을 N,N-디메틸포름아미드 (15 mL) 중 RT에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 클로로포름으로 희석시키고 포화 수성 칼륨 카르보네이트 및 이후 염수로 세척하고, 마그네슘 솔페이트를 통해 건조시킨 이후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제하여 연한색 고체로서, m/z 343,345(MH^+)인 표제 화합물을 (1.70 g)을 얻었다.

방법 II(a) 메틸 N-(5-브로모티아졸-2-일)카르바메이트

2-아미노-5-브로모티아졸로부터 제조 8(a)의 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 m/z 237,239(MH^+)인 표제 화합물 (4.10 g)을 얻었다.

(b) 3'-(5-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,2'-옥시란]-N1-트리히드로보론 및 메틸 N-(5-브로모티아졸-2-일)카르바메이트로부터 제조 8(b)에 기재된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 344,346(MH^+)인 표제 화합물 (650 mg)을 얻었다.

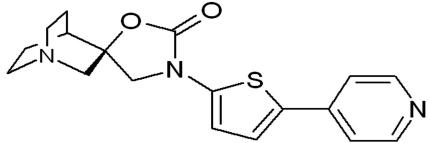
실시예 1(R)-3'-(5-페닐티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

에탄올/1,2-디메톡시에탄 (1:4 v/v; 2 mL) 중 (R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (80 mg, 0.23 mmol), 페닐보론산 (31 mg, 0.26 mmol), 칼륨 카르보네이트 (105 mg, 0.76

mmol) 및 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (7 mg, 0.006 mmol)을 환류하에 100°C에서 4시간 동안 가열시켰다. 용액이 냉각되도록 하였으며, 이후 여과 및 증발시켰다. 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제해서 담황색 고체로서, m/z 341(MH⁺)인 표제 화합물 (59 mg)을 얻었다.

실시예 2

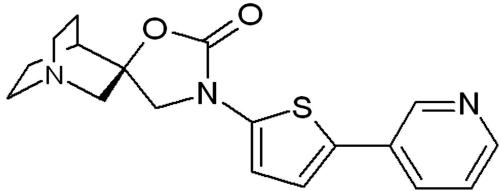
(R)-3'-(5-(4-페리딜)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모-티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-4-보론산으로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (34 mg)을 얻었다.

실시예 3

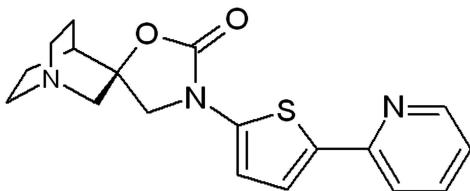
(R)-3'-(5-(3-페리딜)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-3-보론산으로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체인 히드로클로라이드염으로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (24 mg)을 단리시켰다.

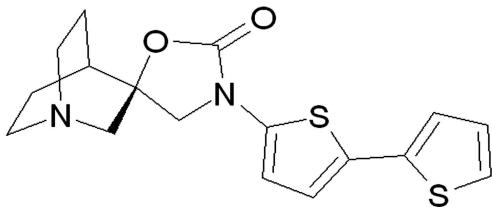
실시예 4

(R)-3'-(5-(2-페리딜)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

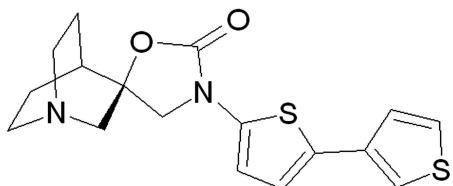


(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (108 mg, 0.31 mmol), 2-트리-n-부틸스타닐페리딘 (218 mg, 0.50 mmol) 및 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (36 mg, 0.03 mmol)을 톨루엔 (3.5 mL) 중 100°C에서 5시간 동안 가열하였다. 용액을 여과시키고, 이후 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 연한색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (73 mg)을 얻었다.

실시예 5

(R)-3'-(5-(티오펜-2-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)티오펜으로부터 실시예 4에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 플래시 크로마토그래피로부터 얻어진 고체를 추가적으로 용리액으로서 5 내지 45% 아세토니트릴/물 (각각의 용매는 완충액으로서 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)의 농도구배를 이용한 C₁₈ 칼럼에서의 역상 HPLC에 의해 정제시켰다. 생성물-함유 분획물을 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 칼륨 카르보네이트 및 클로로포름사이에 분배시킨 후 클로로포름 층을 건조 (마그네슘 술페이트), 여과 및 증발시켜 회백색 고체로서 m/z 347(MH⁺)인 표제 화합물 (100 mg)을 얻었다.

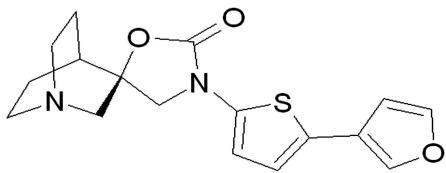
실시예 6(R)-3'-(5-(티오펜-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 티오펜-3-보론산으로부터 실시예 2에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 347(MH⁺)인 표제 화합물 (118 mg)을 얻었다.

실시예 7(R)-3'-(5-(프란-2-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)프란으로부터 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 347 (MH⁺)인 표제 화합물 (52 mg)을 얻었다.

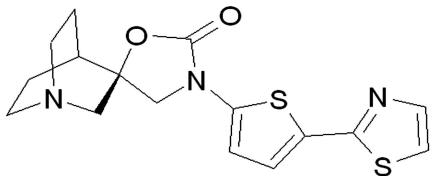
실시예 8(R)-3'-(5-(프란-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 푸란-3-보론산으로부터 실시예 2에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 347(MH^+)인 표제 화합물 (45 mg)을 얻었다.

실시예 9

(R)-3'-(5-(티아졸-2-일)티오페-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 348 (MH^+)인 표제 화합물 (9 mg)을 얻었다.

실시예 10

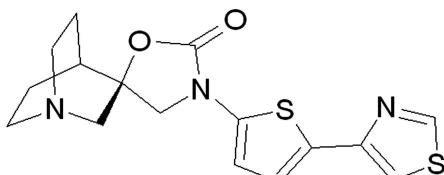
(R)-3'-(5-(티아졸-5-일)티오페-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 5-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 348 (MH^+)인 표제 화합물 (31 mg)을 얻었다.

실시예 11

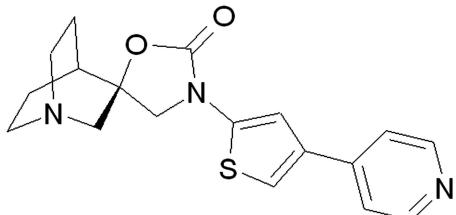
(R)-3'-(5-(티아졸-4-일)티오페-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 348 (MH⁺)인 표제 화합물 (27 mg)을 얻었다.

실시예 12

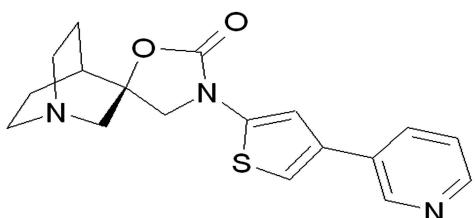
(R)-3'-[4-(4-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-4-보론산으로부터 실시예 1에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 플래시 크로마토그래피로부터 얻어진 고체를 추가적으로 용리액으로서 5 내지 45% 아세토니트릴/물 (각각의 용매는 완충액으로서 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)의 농도구배를 이용한 페노메넥스 (Phenomenex®) 폴라 (Polar) RP 칼럼의 역상 HPLC에 의해 정제시켰다. 잔류물을 포화 수성 칼륨 카르보네이트 및 클로로포름 사이에 분배시킨 후 클로로포름 층을 건조 (마그네슘 술페이트), 여과 및 증발시켜 연한색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (74 mg)을 얻었다.

실시예 13

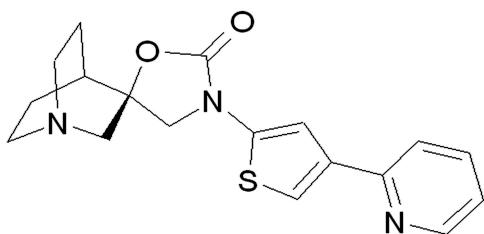
(R)-3'-[4-(3-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-3-보론산으로부터 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (73 mg)을 얻었다.

실시예 14

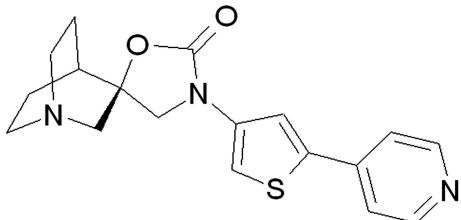
(R)-3'-[4-(2-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



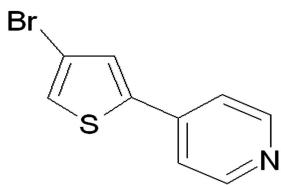
(R)-3'-(4-브로모티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스탈닐)페리딘으로부터 실시예 5에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 플래시 크로마토그래피로부터 얻어진 고체를 추가적으로 용리액으로서 5 내지 45% 아세토니트릴/물 (각각의 용매는 완충액으로서 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유함)의 농도구배를 이용한 폴라 역상 칼럼의 역상 HPLC에 의해 정제시켰다. 생성물-함유 분획물을 증발시켰다. 잔류물을 포화 수성 칼륨 카르보네이트 및 클로로포름 사이에 분배시킨 후 클로로포름 층을 건조 (마그네슘 슬레이트), 여과 및 증발시켜 연한색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물을 얻었다.

실시예 15

(R)-3'-(2-(4-페리딜)티오펜-4-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) 4-브로모-2-(4-페리딜)티오펜



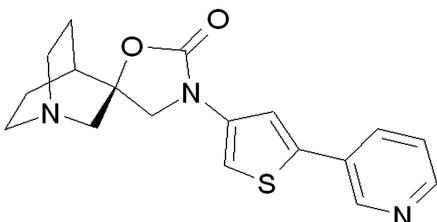
에탄올/1,2-디메톡시에탄 (1:4 v/v; 100 mL) 중 2,4-디브로모티오펜 (2.97 g, 12.28 mmol), 페리딘-4-보론산 (1.50 g, 12.28 mmol), 칼륨 카르보네이트 (5.52 g, 39.91 mmol) 및 테트라카이스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (426 mg, 0.38 mmol)을 에탄올/1,2-디메톡시에탄 (1:4 v/v; 100 mL) 중 100°C에서 7시간 동안 환류시켰다. 용액이 냉각되도록 하였으며, 이후 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 에틸 아세테이트의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 부제 화합물 (1.52 g)로서 m/z 240,242(MH⁺)인 황색 고체를 얻었다.

(b) (R)-3'-(2-(4-페리딜)티오펜-4-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

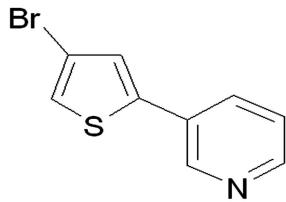
구리(I) 요오다이드 2 당량을 이용하여 (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-브로모-2-(4-페리딜)티오펜으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (1.70 g)을 얻었다.

실시예 16

(R)-3'-(2-(3-페리딜)티오펜-4-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) 4-브로모-2-(3-페리딜)티오펜



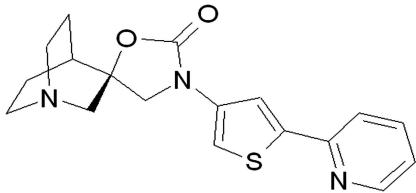
2,4-디브로모티오펜 및 피리딘-3-보론산으로부터 4-브로모-2-(4-피리딜)티오펜의 제조에 대한 실시예 15에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 240,242(MH^+)인 부제 화합물 (2.30 g)을 얻었다.

(b) (R)-3'-[2-(3-피리딜)티오펜-4-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

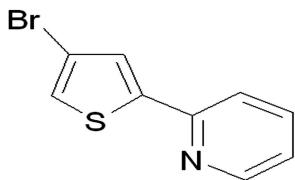
(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-브로모-2-(3-피리딜)티오펜으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH^+)인 표제 화합물 (800 mg)을 얻었다.

실시예 17

(R)-3'-[2-(2-피리딜)티오펜-4-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) 4-브로모-2-(2-피리딜)티오펜



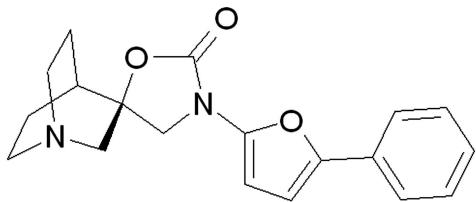
2,4-디브로모티오펜 (695 mg, 2.87 mmol), 2-(트리-*n*-부틸스타닐)피리딘 (830 mg, 1.92 mmol) 및 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (220 mg, 0.19 mmol)을 툴루엔 3 mL 중 120°C에서 밤새 환류시켰다. 고체 잔류물의 여과 이후, 반응 혼합물을 헥산 중 에틸 아세테이트의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 표제 화합물 (340 mg)로서, m/z 240,242(MH^+)인 베이지색 고체를 얻었다.

(b) (R)-3'-[2-(2-피리딜)티오펜-4-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-브로모-2-(2-피리딜)티오펜으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서, m/z 342(MH^+)인 표제 화합물 (140 mg)을 얻었다.

실시예 18

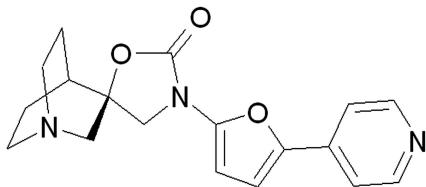
(R)-3'-(5-페닐푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페닐보론산으로부터 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 325(MH^+)인 표제 화합물 (49 mg)을 얻었다.

실시예 19

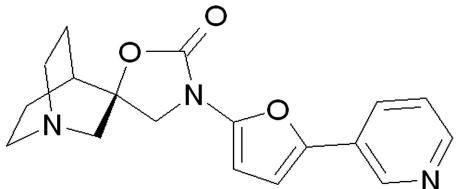
(R)-3'-(5-(4-페리딜)푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-4-보론산으로부터 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 326(MH^+)인 표제 화합물 (701 mg)을 얻었다.

실시예 20

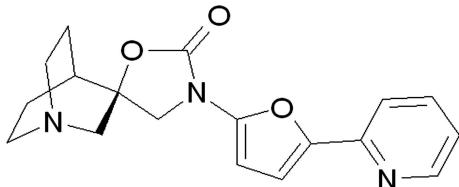
(R)-3'-(5-(3-페리딜)푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-3-보론산으로부터 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 326(MH^+)인 표제 화합물 (206 mg)을 얻었다.

실시예 21

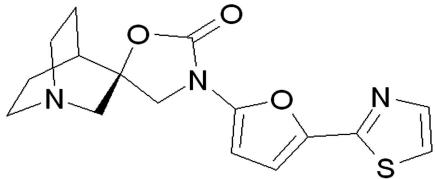
(R)-3'-(5-(2-페리딜)푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)파리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 회백색 고체로서 m/z 326 (MH⁺)인 표제 화합물 (356 mg)을 얻었다.

실시예 22

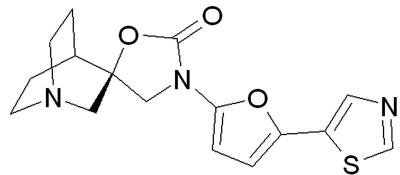
(R)-3'-[5-(티아졸-2-일)푸란-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 332(MH⁺)인 표제 화합물 (19 mg)을 얻었다.

실시예 23

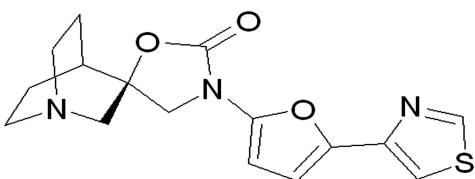
(R)-3'-[5-(티아졸-5-일)푸란-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 5-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 332(MH⁺)인 표제 화합물 (40 mg)을 얻었다.

실시예 24

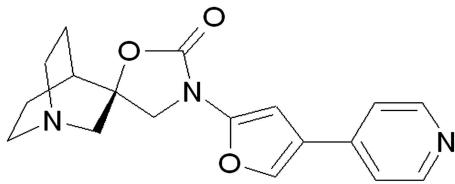
(R)-3'-[5-(티아졸-4-일)푸란-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(5-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-(트리-n-부틸스타닐)티아졸로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 332(MH⁺)인 표제 화합물 (81 mg)을 얻었다.

실시예 25

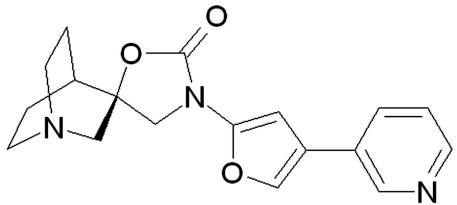
(R)-3'-[4-(4-파리딜)푸란-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 326(MH⁺)인 표제 화합물 (21 mg)을 얻었다.

실시예 26

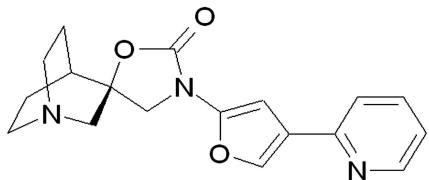
(R)-3'-(4-(3-페리딜)푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 페리딘-3-보론산으로부터 실시예 12에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 326(MH⁺)인 표제 화합물 (105 mg)을 얻었다.

실시예 27

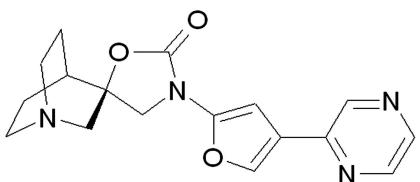
(R)-3'-(4-(2-페리딜)푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 326(MH⁺)인 표제 화합물 (20 mg)을 얻었다.

실시예 28

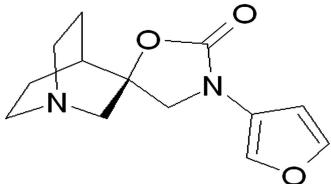
(R)-3'-(4-(페라진-2-일)푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(R)-3'-(4-브로모푸란-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)파라진으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 327 (MH⁺)인 표제 화합물 (2 mg)을 얻었다.

실시예 29

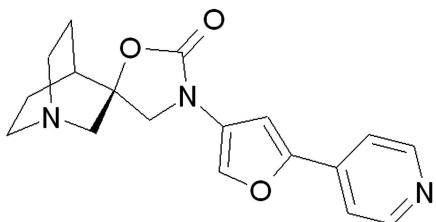
(R)-3'-(푸란-3-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



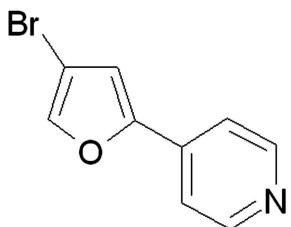
(S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 3-브로모푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 249(MH⁺)인 표제 화합물 (445 mg)을 얻었다.

실시예 30

(R)-3'-[2-(4-페리딜)푸란-4-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



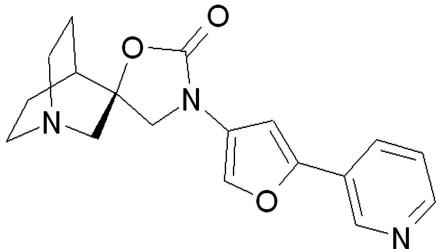
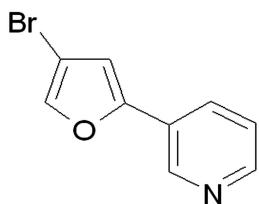
(a) 4-브로모-2-(4-페리딜)-푸란



2,4-디브로모-5-(트리메틸실릴)푸란 (8.97 g), 피리딘-4-보론산 (1.85 g, 15.1 mmol), 칼륨 카르보네이트 (6.24 g, 45.2 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (435 mg, 0.38 mmol)을 환류하에 에탄올/1,2-디메톡시에탄 (1:4 v/v; 100 mL) 중 100°C에서 6시간 동안 가열시켰다. 용액이 냉각되도록 하였으며, 이후 여과 및 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 에틸 아세테이트의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 담갈색 고체로서, m/z 224,226 (MH⁺)인 표제 화합물 (1.45 g)을 얻었다.

(b) (R)-3'-[2-(4-페리딜)푸란-4-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

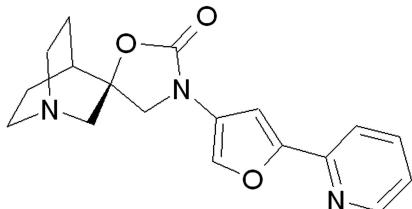
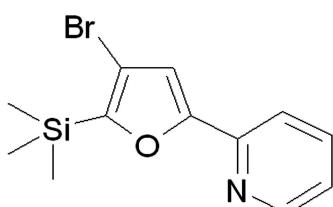
구리(I) 요오다이드 4 당량을 이용하여 (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-브로모-2-(4-페리딜)푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (124 mg)을 얻었다.

실시예 31(R)-3'-[2-(3-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온(a) 4-브로모-2-(3-피리딜)푸란

2,4-디브로모-5-(트리메틸실릴)푸란 및 피리딘-3-보론산으로부터 4-브로모-2-(4-피리딜)-푸란의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 부제 화합물을 제조하였다. 베이지색 고체로서 m/z 224,226(MH^+)인 부제 화합물 (725 mg)을 얻었다.

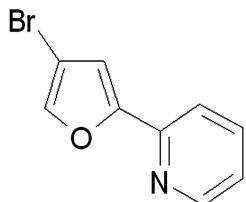
(b) (R)-3'-[2-(3-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

구리(I) 요오다이드 3 당량을 갖는 (S)-스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 3-브로모-5-(3-피리딜)-푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH^+)인 표제 화합물 (119 mg)을 얻었다.

실시예 32(R)-3'-[2-(2-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온(a) 3-브로모-5-(2-피리딜)-3-(트리메틸실릴)푸란

3,5-디브로모-2-(트리메틸실릴)푸란 및 2-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 4-브로모-2-(2-페리딜)티오펜의 제조에 대해 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담갈색 고체로서 m/z 296,298(MH⁺)인 표제 화합물(4.96 g)을 얻었다.

(b) 4-브로모-2-(2-페리딜)-푸란



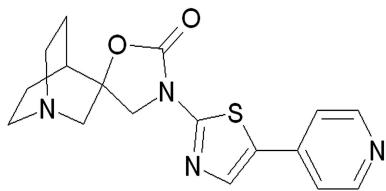
테트라-n-부틸암모늄 플루오라이드 (테트라하이드로푸란 중 1 M, 25.1 mL, 25.11 mmol)을 테트라하이드로푸란 (50 mL) 중 3-브로모-5-(2-페리딜)-3-(트리메틸실릴)푸란 (4.96 g, 16.74 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 70°C (온도)에서 6시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 증발시켰으며, 잔류물을 용리액으로서 헥산을 이용한 플래시 크로마토그래피로 정제시켜 담갈색 고체로서 m/z 224,226(MH⁺)인 부제 화합물 (3.02 g)을 얻었다.

(c) (R)-3'-(2-(2-페리딜)푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

구리(I) 요오다이드 2 당량을 갖는 (S)-스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 3-브로모-5-(2-페리딜)-푸란으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 담황색 고체로서 m/z 342(MH⁺)인 표제 화합물 (90 mg)을 얻었다.

실시예 33

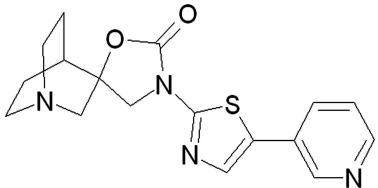
3'-(5-(4-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



3'-(5-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 4-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 343(MH⁺)인 표제 화합물 (52 mg)을 얻었다.

실시예 34

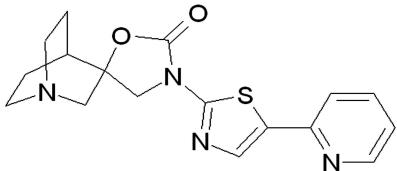
3'-(5-(3-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



3'-(5-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 3-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 343(MH⁺)인 표제 화합물 (87 mg)을 얻었다.

실시예 35

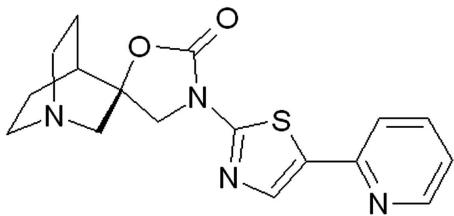
(R)-3'-(5-(2-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



3'-(5-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-(트리-n-부틸스타닐)페리딘으로부터 실시예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 343(MH⁺)인 표제 화합물 (35 mg)을 얻었다.

실시예 36 및 37

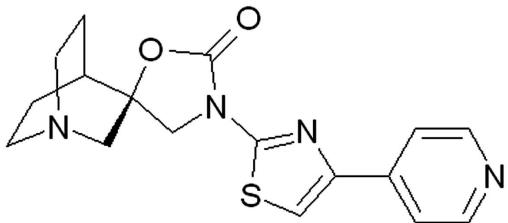
(R)-3'-(5-(2-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (실시예 36) 및 (S)-3'-(5-(2-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (실시예 37)



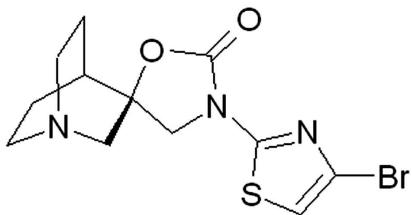
라세미 3'-(5-(2-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (실시예 35)를 키랄 팩 AS-H 컬럼 (Chiral Pak AS-H Column)에서 용리액으로서 디메틸 에틸아민을 0.5% 함유하는 이소프로판올 및 초임계 이산화탄소를 1:1로 이용한 키랄 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 거울상이 성질체로 분리해서 무색의 고체로서 각각 m/z 343(MH⁺)인 표제 화합물을 얻었다.

실시예 38

(R)-3'-(4-(4-페리딜)티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) (R)-3'-(4-브로모티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



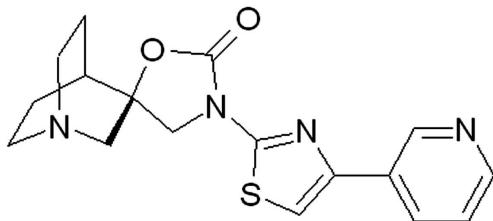
N,N-디메틸 포름아미드 (15 mL) 중 실온에서 교반된 (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (1.00 g, 5.49 mmol)의 용액에 수소화 나트륨 (265 mg, 6.59 mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 50°C로 30분 동안 가열하였다. 2,4-디브로모티아졸 (2.70 g, 10.98 mmol)을 반응 혼합물에 첨가시키고 50°C에서 교반을 밤새 계속하였다. 혼합물이 냉각되도록 하였으며, 이후 다량의 클로로포름으로 희석된 포화 암모늄과 켄칭시켰다. 유기 층을 포화 수성 칼륨 카르보네이트로 세척시키고, 이후 건조 (마그네슘 술페이트) 및 여과시켰으며, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중 암모니아화 메탄올의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 m/z 344,346(MH^+)인 (R)-3'-(4-브로모티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온과 m/z 422, 424,426(MH^+)인 (R)-3'-(4,5-디브로모티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온의 1:1 혼합물인 고체 (369 mg)를 얻었다.

(b) (R)-3'--[4-(4-페리딜)티아졸-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

(R)-3'-(4-브로모티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 (R)-3'-(4,5-디브로모티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온의 혼합물과 4-(트리-n-부틸스타닐)페리딘의 반응으로부터 실시 예 14에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 역상 HPLC 분리에 이어 실시 예 14에 기재된 유리 염기로의 변환에 의해 m/z 343(MH^+)인 표제 화합물 및 m/z 420(MH^+)인 (R)-3'-[4,5-디(4-페리딜)티아졸-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온을 얻었다.

실시예 39

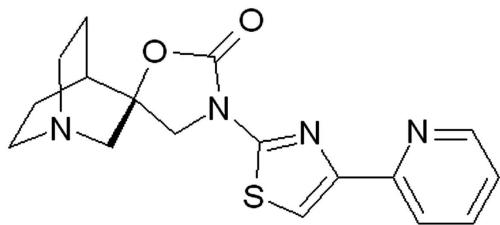
(R)-3'-[4-(3-포리딜)티아졸-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3.5'-옥사졸리딘]-2'-온



3-(트리-*n*-부틸스타닐)페리딘을 이용하여 실시예 38에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 역상 HPLC 및 유리 염기로의 변환 후에 고체로서 m/z 343(MH^+)인 표제 화합물 및 m/z 420(MH^+)인 (R)-3'-(4,5-디(3-페리딘)티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 (61 mg)을 얻었다.

실시예 40

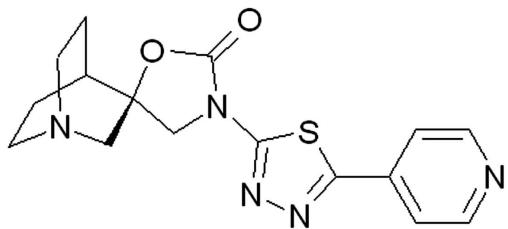
(R)-3'-[4-(2-페리틸)티아졸-2-일]스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



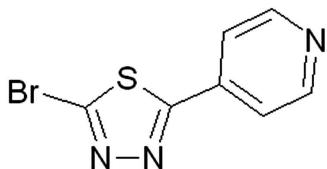
2-(트리-n-부틸스타닐)피리딘을 이용하여 실시예 38에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 역상 HPLC 및 유리 염기로의 변환 후에 m/z 343(MH^+)인 표제 화합물 및 m/z 420(MH^+)인 (R)-3'-(4,5-디(2-피리딜)티아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온을 얻었다.

실시예 41

(R)-3'-(5-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온



(a) 2-브로모-5-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸

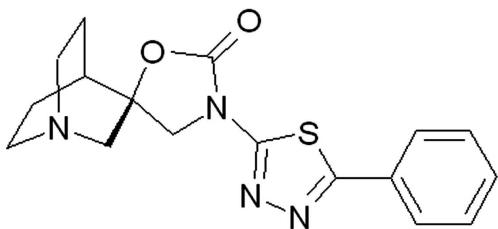
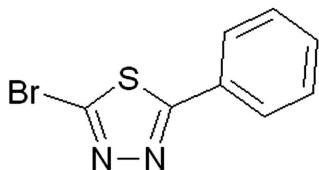


2-아미노-5-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸 (2.0 g, 11.2 mmol)을 48% 수성 브롬화수소산 (5.6 mL)에 혼탁하였으며, 0°C에서 교반하였다. 브롬 (5.06 mL, 98.8 mmol)을 0°C에서 혼합물에 적가하였다. 물 (15 mL)을 천천히 첨가하고, 이어서 물 중 (2.8 mL) 나트륨 니트라이트 (1.97 g, 28.6 mmol)의 용액을 천천히 첨가하였다. 0°C에서 또 다른 30분 동안 교반을 계속하였다. 물 (10 mL) 중 나트륨 히드록시드 (10.0 g)를 20°C 미만의 온도로 유지시키면서 반응 혼합물에 천천히 첨가하였다. 반응 혼합물을 이후 클로로포름으로 추출하였고, 이후 클로로포름 용액을 물로 세척하고, 건조 (마그네슘 술페이트), 여과하고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 헥산 중 에틸 아세테이트의 농도구배를 이용한 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜 갈색 고체로서 m/z 242,244(MH^+)인 표제 화합물 (1.28 g)을 얻었다.

(b) (R)-3'-(5-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

구리(I) 요오다이드 5 당량을 사용하여 (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-브로모-5-(4-피리딜)-1,3,4-티아디아졸로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조하였다. 베이지색 고체로서 m/z 344(MH^+)인 표제 화합물을 얻었다.

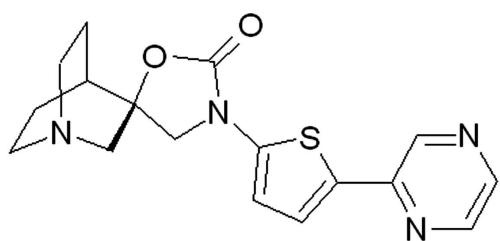
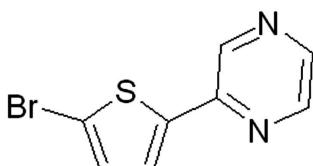
실시예 42

(R)-3'-(5-페닐-1,3,4-티아디아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온(a) 2-브로모-5-페닐-1,3,4-티아디아졸

2-아미노-5-페닐-1,3,4-티아디아졸로부터 실시예 41(a)에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 화합물을 제조하였다. 무색 고체로서 m/z 241,243(MH^+)인 부제 화합물을 얻었다.

(b) (R)-3'-(5-페닐-1,3,4-티아디아졸-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

구리(I) 요오다이드 5 당량을 사용하여 (S)-스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-브로모-5-페닐-1,3,4-티아디아졸로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 화합물을 제조하였다. 황색 고체로서 m/z 343 (MH^+)인 표제 화합물 (180 mg)을 얻었다.

실시예 43(R)-3'-(5-(2-페라졸릴)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온(a) 2-브로모-5-(2-페라졸릴)티오펜

2,5-디브로모티오펜 (5.0 mL, 10.3 g, 44.4 mmol), 2-(트리-n-부틸스타닐)피라졸 (4.09 g, 11.0 mmol), 테트라카스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) (0.67g, 0.58 mmol)을 함유하는 용액을 아르곤 대기 하에서 6시간 동안 톨루엔 (50 mL) 중 환류 가열시켰다. 용액을 증발시키고 잔류물을 실리카에서 용리액으로서 0 내지 25% 에틸 아세테이트/헥산을 이용한 플래시 크로마토그래피를 하였다. 생성물 함유 분획물의 증발로 고체로서 m/z 241,243(MH^+)인 부제 화합물 (771 mg)을 얻었다.

(b) (R)-3'-(5-(2-피라졸릴)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

구리(I) 요오다이드 3.6 당량을 사용하여 (S)-스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온 및 2-브로모-5-(2-피라졸릴)티오펜으로부터 제조 3에 기재된 것과 유사한 방법에 의해 화합물을 제조하였다. 연한색 고체로서 m/z 343(MH^+)인 표제 화합물을 얻었다.

본 발명은 본원에 기재된 것과 유사한 과정 및 방법을 이용하여 당업자에 의해 제조될 수 있는 하기 화합물 및 이들의 제약 상 허용되는 염을 대표적으로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

(R)-3'-(5-페닐티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티오펜-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티오펜-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(푸란-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(푸란-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티아졸-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티아졸-4-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티아졸-5-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(4-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(3-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(2-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(티오펜-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(티오펜-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(푸란-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(푸란-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-(푸란-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

- (R)-3'-[4-(티아졸-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-4-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-5-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐티오펜-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(4-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(3-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티오펜-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-3-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-4-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-5-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(5-페닐푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(4-페리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(3-페리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(2-페리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티오펜-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티오펜-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(푸란-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(푸란-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티아졸-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티아졸-4-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티아졸-5-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(4-페닐푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(4-페리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

- (R)-3'-[4-(3-파리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(2-파리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티오펜-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티오펜-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(푸란-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(푸란-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-4-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-5-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(4-파리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(3-파리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-파리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티오펜-2-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티오펜-3-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-2-일)푸란-4-일]스피로(1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘)-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-3-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-2-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-4-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-5-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- 3'-[5-(4-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- 3'-[5-(3-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- 3'-[5-(2-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(2-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (S)-3'-[5-(2-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(4-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(3-파리딜)-티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 및

(R)-3'-(4-(2-파리딜)-티아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온.

본 발명은 또한 본원에 기재된 것과 유사한 과정 및 방법을 이용하여 당업자에 의해 제조될 수 있는 하기 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염을 대표적으로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디에틸카르바모일)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(파롤리딘-1-카르보닐)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(피페리딘-1-카르보닐)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-아미노페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디메틸아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(프로파오닐아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(부티릴아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-5-[3-(벤조일아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(2-프로폭시)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-4-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-5-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-6-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-7-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-8-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(파리미딘-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(파리미딘-4-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(파리미딘-5-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐티아졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(2-페리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(3-페리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(4-페리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐티아졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(2-페리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(3-페리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(4-페리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-페리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(3-페리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-페닐옥사졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-페리딜)옥사졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(3-페리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(4-페리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-페닐옥사졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(2-페리딜)옥사졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(3-페리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(4-페리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐옥사졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(2-페리딜)옥사졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(3-페리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(4-페리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐옥사졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(2-페리딜)옥사졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(3-페리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(4-페리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 및

(R)-3'-(5-(4-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온.

추가적으로 본 발명은 본원에 기재된 것과 유사한 과정 및 방법을 이용하여 당업자에 의해 제조될 수 있는 하기 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염을 대표적으로 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

(R)-3'-(5-(2-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3,4-디클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-트리플루오로메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(나프탈렌-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(벤조[*b*]티오펜-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(벤조[*b*]티오펜-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-플루오로페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-클로로페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-메톡시페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-아미노페리딘-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
 (R)-3'-(5-[2-(N,N-디메틸아미노)페리딘-3-일]티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
 (R)-3'-(5-(5-클로로페리딘-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
 (R)-3'-(5-(5-메톡시페리딘-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
 (R)-3'-(5-(5-아미노페리딘-3-일)티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 및
 (R)-3'-(5-[5-(N,N-디메틸아미노)페리딘-3-일]티오펜-2-일)스페로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온.

약리학

하기 제시한 시험들을 이용하여 본 발명 화합물의 약리 활성을 측정할 수 있다.

시험 A - α 7 nAChR 아형에서 친화도에 대한 분석

쥐 해마 막에 결합한 [125 I]- α -붕가로독신 (BTX)

쥐 해마를 20배 부피의 냉각 균질화 완충액 (HB, 성분의 농도 (mM): 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 50; $MgCl_2$ 1; NaCl 120; KCl 5: pH 7.4)에서 균질화시켰다. 균질화물을 5분 동안 1000 g에서 원심분리시키고, 상등액을 모았으며, 펠렛을 재-추출하였다. 풀링된 상등액을 20분 동안 12000 g에서 원심분리시키고, 세척한 후 HB 중 재현탁시켰다. 막 (30-80 gag)을 [125 I]- α -BTX 5 nM, BSA (소 혈청 알부민) 1 mg/mL, 시험 약물 및 $CaCl_2$ 2 mM 또는 EGTA [에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸에테르)] 0.5 mM 중 하나와 인큐베이션시켰으며, 이후 브란델 (Brandel) 세포 포집기를 이용하여 와트만 (Whatman) 유리 섬유 필터 (두께 C)에서 여과하고 4회 세척하였다. 낮은 필터 블랭크 (분당 총 계수의 0.07%)를 위해 물 중 1% BSA/0.01% PEI (폴리에틸렌이민)로 3시간 동안 필터를 전처리하는 것이 중요하다. 비특이적 결합은 100 μ M (-)-니코틴으로 기재되었으며, 특이적 결합은 통상적으로 75%였다.

시험 B - α 4 nAChR 아형과의 친화도에 대한 분석

[3 H]-(-)-니코틴 결합.

문헌 [Martino-Barrows and Kellar (Mol Pharm(1987) 31:169-174)]으로부터 변형된 절차를 이용하여, [125 I]- α -BTX 결합 분석에서와 같이 쥐의 뇌 (피질 및 해마)를 균질화시키고, 20분 동안 12,000 x g에서 원심분리하였으며, 2회 세척한 이후 디이소프로필 플루오로포스페이트 100 μ M을 함유하는 HB 중 재현탁하였다. 4°C에서 20분 후, 막 (약 0.5 mg)을 [3 H]-(-)-니코틴 3 nM, 시험 약물, 아트로핀 1 μ M 및 $CaCl_2$ 2 mM 또는 EGTA 0.5 mM 중 하나와 인큐베이션시켰으며, 이후 브란델 세포 포집기를 이용하여 와트만 유리 섬유 필터 (두께 C, 1시간 동안 0.5% PEI로 전처리됨) 위에서 여과하였다. 비특이적 결합은 100 μ M 카르바콜로 기재되었으며, 특이적 결합은 통상적으로 84%였다.

시험 A 및 B에 대한 결합 데이터 분석

비-선형 곡선 회귀 프로그램 ALLFIT을 이용하여 IC_{50} 값 및 유사 힐 상수 (nH)를 계산했다 (문헌 [DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102] 참조). 비-선형 회귀 프로그램 ENZFITTER (문헌 [Leatherbarrow, R. J. (1987)])을 이용하여 원 사이트 (one site) 모델로 포화 곡선을 피팅하여 [125 I]- α -BTX 및 [3 H]-(-)-니코틴 리간드에 대해 KD 값을 각각 1.67 및 1.70로 산출하였다. 일반적인 하기 수학식 I의 청-프루소프 (Cheng-Prusoff) 공식을 이용하여 Ki 값을 추정했다.

$$Ki - [IC_{50}] / ((2 + ([\text{리간드}] / [KD])n)l / n - 1)$$

여기서 $nH < 1.5$ 일 때는 n 은 1의 값을 이용했으며 $nH \geq 1.5$ 일 때는 n 은 2의 값을 이용했다. 샘플을 3중으로 분석하였으며, 통상적으로 $\pm 5\%$ 였다. 6개 이상의 약물 농도를 이용하여 Ki 값을 측정했다. 본 발명의 화합물은 시험 A 또는 시험 B에서 결합 친화도 (Ki) 1000 nM 미만인 화합물이며, 이는 이들이 유용한 치료 활성을 가질 것임을 나타낸다.

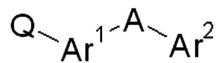
본 발명의 화합물은 보다 독성이 적고, 보다 효능이 있으며, 보다 활성이 길고, 보다 광범위한 활성을 가지며, 보다 강력하고, 부작용이 적으며, 쉽게 흡수되거나 다른 유용한 약리학상 특성을 갖는다는 이점을 갖는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

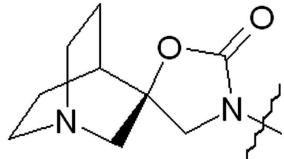
하기 화학식 I에 따르는 화합물 및 이들의 제약상 허용되는 염.

<화학식 I>



(여기서, Q는 하기 화학식 II의 잔기이며,

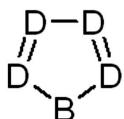
<화학식 II>



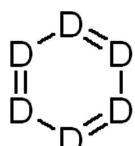
$-A-$ 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 로부터 선택되거나, 또는 Ar^1 과 Ar^2 를 직접 연결하는 결합이며,

Ar^1 은 하기 화학식 III 또는 화학식 IV로부터 선택되며,

<화학식 III>



<화학식 IV>



B는 O, S 또는 NR¹이며,

R¹은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R³으로부터 선택되며,

D는 각 경우 독립적으로 N 또는 CR²로부터 선택되며, 단 D는 두 경우 이하에서 N이며,

R²는 각 경우 독립적으로 수소, -R³, -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷, -OR⁸, Q 또는 결합으로부터 선택되며, 단 R²는 한 경우에서는 Q이며, 한 경우에서는 Ar¹을 A로 연결하는 결합이거나 -A-가 결합인 경우 Ar²로의 결합이며,

R³는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷ 또는 -OR⁸로부터 선택된 치환체 2개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R⁴는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -NR¹⁰R¹¹ 또는 -OR⁸로부터 선택되며,

R⁵는 각 경우 독립적으로 수소, R⁹ 또는 -NR¹⁰R¹¹로부터 선택되며,

R⁶ 및 R⁷은 각 경우 독립적으로 수소, R⁹, -C(O)R⁴ 또는 -S(O)_nR⁵로부터 선택되거나, 또는 -NR⁶R⁷의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pG(CH₂)_q (여기서 G는 O, S, NR⁸ 또는 결합임)가 되며,

R⁸은 수소 또는 R⁹로부터 선택되며,

R⁹는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹²로부터 선택된 치환체 1개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각 경우 독립적으로 수소, R¹², -C(O)R¹², -S(O)_nR¹²로부터 선택되거나, -NR¹⁰R¹¹의 임의의 한 경우에서 조합하여 (CH₂)_pJ(CH₂)_q (여기서 J는 O, S, NH, NR¹² 또는 결합임)가 되며,

R¹²는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

Ar²는 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 비치환된 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤�테로방향족 고리계로부터 선택되거나, 0 내지 2개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 5-원 또는 6-원 방향족 또는 헤�테로방향족 고리로부터 선택되거나, 0 내지 3개의 질소 원자, 0 내지 1개의 산소 원자 및 0 내지 1개의 황 원자를 함유하는 8-원, 9-원 또는 10-원 융합 방향족 또는 헤�테로방향족 고리계로부터 선택되며, 여기서 각각의 상기 Ar² 잔기는 R³, C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷, -OR⁸로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체를 가질 수 있으며,

각 경우에서 n은 0, 1 또는 2이고,

각 경우에서 p는 2, 3 또는 4이고,

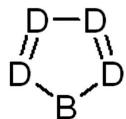
각 경우에서 q는 0, 1 또는 2임)

청구항 2.

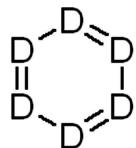
제1항에 있어서,

Ar¹은 하기 화학식 III 또는 IV로부터 선택되며,

<화학식 III>



<화학식 IV>



B는 O, S 또는 NR¹이며,

R¹은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R³으로부터 선택되며,

D는 각 경우 독립적으로 N 또는 CR²로부터 선택되며, 단 D는 두 경우에서 N이며,

R²는 각 경우 독립적으로 수소, -R³, 할로겐, -CN, -NO₂, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷, -OR⁸, Q 또는 결합으로부터 선택되며, 단 R²는 한 경우에는 Q이며, 한 경우에는 Ar¹을 A로 연결하는 결합이거나 -A-가 결합인 경우 Ar²로의 결합이며,

R³은 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기이거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 -CN, -C(O)R⁴, -S(O)_nR⁵, -NR⁶R⁷ 또는 -OR⁸로부터 선택된 치환체 2개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기이며,

R⁴, R⁵, R⁶, R⁷ 및 R⁸은 각 경우 독립적으로 수소 또는 R⁹로부터 선택되며,

R⁹는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되거나, 할로겐 원자 5개 이하, 및 -CN, -NR¹⁰R¹¹, -OR¹²로부터 선택된 치환체 1개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C₁-C₆알킬기로부터 선택되며,

R¹⁰ 및 R¹¹은 각 경우에서 수소이며,

R^{12} 는 비치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되거나, 또는 할로겐 원자 5개 이하로 치환된 직쇄형, 분지형 또는 고리형 C_1-C_6 알킬기로부터 선택되며,

$-A-$ 는 $-O-$, $-S-$ 또는 $-NR^1-$ 로부터 선택되거나, Ar^1 과 Ar^2 를 직접 연결하는 결합이며,

Ar^2 는 비치환된 페닐; 2-페리딜, 3-페리딜 또는 4-페리딜; 2-페리미딜, 4-페리미딜 또는 5-페리미딜; 2-페라지닐 또는 3-페라지닐; 2-푸릴 또는 3-푸릴; 2-티오페닐 또는 3-티오페닐; 1-페롤릴, 2-페롤릴 또는 3-페롤릴; 2-퀴나졸릴, 4-퀴나졸릴 또는 5-퀴나졸릴; 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴 또는 5-옥사졸릴; 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 또는 5-이미다졸릴; 1-나프틸 또는 2-나프틸; 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 또는 8-퀴놀릴; 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴 또는 8-이소퀴놀릴; 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐 또는 7-벤조푸라닐; 2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐 또는 7-벤조[b]티오페닐; 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴 또는 7-인돌릴; 2-벤족사졸릴, 4-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 6-벤족사졸릴 또는 7-벤족사졸릴; 2-벤즈티아졸릴, 4-벤즈티아졸릴, 5-벤즈티아졸릴, 6-벤즈티아졸릴 또는 7-벤즈티아졸릴로부터 선택되거나, R^3 , C_2-C_6 알케닐, C_2-C_6 알키닐, 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$, $-OR^8$ 로부터 선택된 치환체 1개 내지 3개로 치환된 임의의 상기 Ar^2 잔기로부터 선택되며,

각 경우에서 n 은 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 3.

제1항에 있어서, R^2 가 한 경우에서는 Q 이고, 한 경우에는 Ar^1 을 A 로 연결하는 결합이며, 그 밖의 경우에는 수소인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, Q 와 $-A-Ar^2$ 가 Ar^1 에서 서로 1,3 관계에 있는 화합물.

청구항 5.

제1항에 있어서, $-A-$ 가 Ar^1 및 Ar^2 를 직접 연결하는 결합인 화합물.

청구항 6.

제1항에 있어서, Ar^1 이 화학식 Ⅲ의 잔기인 화합물.

청구항 7.

제1항에 있어서, Ar^1 이 푸란 고리 또는 티오펜 고리로부터 선택되는 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서, Ar^1 이 화학식 Ⅲ의 잔기이고, B가 O 또는 S로부터 선택되는 화합물.

청구항 9.

제1항에 있어서, Ar^1 이 화학식 Ⅲ의 잔기이고, B가 S인 화합물.

청구항 10.

제1항에 있어서, Ar^1 이 화학식 Ⅲ의 잔기이고, D가 CR^2 (여기서 R^2 가 한 경우에서는 Q이고, 한 경우에는 Ar^1 을 A로 연결하는 결합이며, 그 밖의 경우에는 수소임)인 화합물.

청구항 11.

제1항에 있어서,

R^3 은 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 웬틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 웬테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐,

클로로, 브로모, 플루오로, 요오도, $-CN$, $-NO_2$, $-C(O)R^4$, $-S(O)_nR^5$, $-NR^6R^7$ 또는 $-OR^8$ 로부터 선택되며,

R^4 는 각 경우 독립적으로 수소, R^9 , $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^8$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에틸, 메톡시메틸, 트리플루오로메톡시메틸, 메톡시에틸 또는 트리플루오로메톡시에틸로부터 선택되며,

R^5 는 각 경우 독립적으로 수소, R^9 또는 $-NR^{10}R^{11}$ 로부터 선택되며,

R^6 및 R^7 은 각 경우 독립적으로 수소, R^9 , $-C(O)R^4$ 또는 $-S(O)_nR^5$ 로부터 선택되거나, $-NR^6R^7$ 의 임의의 한 경우에서 조합하여 $(CH_2)_pG(CH_2)_q$ (여기서 G는 O, S, NR^8 또는 결합임)가 되며,

R^8 은 수소 또는 R^9 로부터 선택되며,

R^9 는 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 웬틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 웬테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐로부터 선택되며, 여기서 상기 임의의 R^9 잔기는 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 원자 5개 이하, 및 $-CN$, $-NR^{10}R^{11}$, $-OR^{12}$ 로부터 선택된 치환체 1개 이하를 함유할 수 있으며,

R^{10} 및 R^{11} 은 각 경우 독립적으로 수소, R^{12} , $-C(O)R^{12}$, $-S(O)_nR^{12}$ 로부터 선택되거나, $-NR^6R^7$ 의 임의의 한 경우에서 조합하여 $(CH_2)_pJ(CH_2)_q$ (여기서 J는 O, S, NR^{12} 또는 결합임)가 되며,

R^{12} 는 메틸, 에틸,

선형, 고리형 또는 분지형 프로필, 부틸, 웬틸 또는 헥실,

에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐,

선형, 분지형 또는 고리형 부테닐, 웬테닐 또는 헥세닐,

에티닐 또는 프로피닐로부터 선택되고, 여기서 상기 임의의 R^{12} 잔기는 클로로, 브로모, 플루오로, 요오도 원자 5개 이하를 함유할 수 있으며,

Ar^2 는 비치환된 페닐; 2-페리딜, 3-페리딜 또는 4-페리딜; 2-페리미딜, 4-페리미딜 또는 5-페리미딜; 2-페라지닐 또는 3-페라지닐; 2-푸릴 또는 3-푸릴; 2-티오페닐 또는 3-티오페닐; 1-파롤릴, 2-파롤릴 또는 3-파롤릴; 2-퀴나졸릴, 4-퀴나졸릴 또는 5-퀴나졸릴; 2-옥사졸릴, 4-옥사졸릴 또는 5-옥사졸릴; 2-이미다졸릴, 4-이미다졸릴 또는 5-이미다졸릴; 1-나프틸 또는 2-나프틸; 2-퀴놀릴, 3-퀴놀릴, 4-퀴놀릴, 5-퀴놀릴, 6-퀴놀릴, 7-퀴놀릴 또는 8-퀴놀릴; 1-이소퀴놀릴, 3-이소퀴놀릴, 4-이소퀴놀릴, 5-이소퀴놀릴, 6-이소퀴놀릴, 7-이소퀴놀릴 또는 8-이소퀴놀릴; 2-벤조푸라닐, 3-벤조푸라닐, 4-벤조푸라닐, 5-벤조푸라닐, 6-벤조푸라닐 또는 7-벤조푸라닐; 2-벤조[b]티오페닐, 3-벤조[b]티오페닐, 4-벤조[b]티오페닐, 5-벤조[b]티오페닐, 6-벤조[b]티오페닐 또는 7-벤조[b]티오페닐; 2-인돌릴, 3-인돌릴, 4-인돌릴, 5-인돌릴, 6-인돌릴 또는 7-인돌릴; 2-벤족사졸릴, 4-벤족사졸릴, 5-벤족사졸릴, 6-벤족사졸릴 또는 7-벤족사졸릴; 2-벤즈티아졸릴, 4-벤즈티아졸릴, 5-벤즈티아졸릴, 6-벤즈티아졸릴 또는 7-벤즈티아졸릴; 또는 1, 2 또는 3개의 R^3 치환체로 치환된 임의의 상기 Ar^2 잔기로부터 선택되는 화합물.

청구항 12.

제1항에 있어서,

(R)-3'-(5-페닐티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-페리딜)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티오펜-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(티오펜-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(푸란-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(푸란-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

- (R)-3'-[5-(티아졸-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티아졸-4-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(티아졸-5-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(4-페닐티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(4-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(3-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(2-페리딜)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티오펜-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티오펜-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(푸란-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(푸란-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-4-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(티아졸-5-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐티오펜-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(4-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(3-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-페리딜)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티오펜-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티오펜-3-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(푸란-3-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-2-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-4-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(티아졸-5-일)티오펜-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(5-페닐푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(4-페리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(3-피리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-피리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(티오펜-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(티오펜-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(푸란-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(푸란-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(티아졸-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(티아졸-4-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(티아졸-5-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(4-페닐푸란-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(4-피리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(3-피리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(2-피리딜)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(티오펜-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(티오펜-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(푸란-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(푸란-3-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(티아졸-2-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(티아졸-4-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[4-(티아졸-5-일)푸란-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(4-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(3-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(2-피리딜)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(티오펜-2-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(티오펜-3-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[2-(푸란-2-일)푸란-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(푸란-3-일)푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(티아졸-2-일)푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(티아졸-4-일)푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 또는

(R)-3'-(2-(티아졸-5-일)푸란-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 또는 제약상 허용되는 이들의 염

으로부터 선택되는 화합물.

청구항 13.

제1항에 있어서,

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디에틸카르바모일)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(피롤리딘-1-카르보닐)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(피페리딘-1-카르보닐)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(모르폴린-4-카르보닐)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-아미노페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(N,N-디메틸아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(프로피오닐아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(부티릴아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(벤조일아미노)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[3-(2-프로포시)페닐]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-2-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-4-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(퀴놀린-5-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

- (R)-3'-[5-(퀴놀린-6-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(퀴놀린-7-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(퀴놀린-8-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(파리미딘-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(파리미딘-4-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(파리미딘-5-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐티아졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-파리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(3-파리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(4-파리딜)티아졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐티아졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-파리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(3-파리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(4-파리딜)티아졸-5-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(2-파리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(3-파리딜)-1,3,4-티아디아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(5-페닐-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(5-페닐옥사졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(2-파리딜)옥사졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(3-파리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[5-(4-파리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(4-페닐옥사졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(2-파리딜)옥사졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(3-파리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[4-(4-파리딜)티아졸-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-(2-페닐옥사졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;
- (R)-3'-[2-(2-파리딜)옥사졸-4-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(3-페리딜)티아졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(4-페리딜)티아졸-4-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-페닐옥사졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(2-페리딜)옥사졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(3-페리딜)티아졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(2-(4-페리딜)티아졸-5-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 및

(R)-3'-(5-(4-페리딜)-1,3,4-옥사디아졸-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온
으로부터 선택되는 화합물.

청구항 14.

제1항에 있어서,

(R)-3'-(5-(2-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-플루오로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(2-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3,4-디클로로페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-메톡시페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(3-트리플루오로메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(4-트리플루오로메틸페닐)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(3-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(4-트리플루오로메톡시페닐)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(나프탈렌-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(벤조푸란-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(벤조[b]티오펜-2-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-플루오로페리딘-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-클로로페리딘-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-메톡시페리딘-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-[5-(2-아미노페리딘-3-일)티오펜-2-일]스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-[2-(N,N-디메틸아미노)페리딘-3-일]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(5-클로로페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(5-메톡시페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온;

(R)-3'-(5-(5-아미노페리딘-3-일)티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온; 및

(R)-3'-(5-[5-(N,N-디메틸아미노)페리딘-3-일]티오펜-2-일)스피로[1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3,5'-옥사졸리딘]-2'-온

으로부터 선택되는 화합물.

청구항 15.

제1항에 있어서, 상기 화합물의 원소 중 1개 이상이 상기 원소의 방사성동위원소인 화합물.

청구항 16.

제15항에 있어서, 방사성동위원소가 삼중수소인 화합물.

청구항 17.

a7 니코틴계 아세틸콜린 수용체로부터 제15항에 따른 화합물의 치환을 측정하는 것을 포함하는, a7 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 결합하여 이들의 아고니스트 작용, 부분적 아고니스트 작용 또는 길항 작용에 의해 활성을 조절하는 신규 의약 화합물의 발견 방법.

청구항 18.

제1항에 따른 화합물의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, a7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 인간의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 인간의 질병 또는 상태가 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 20.

제18항에 있어서, 상기 인간의 질병 또는 상태가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군, 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애, 불안, 정신분열병 또는 조울증으로부터 선택되는 방법.

청구항 21.

치료 유효량의 제1항에 따른 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 시차로 인한 피로, 금연의 유도, 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 궤양 결장염에 대한 치료 방법.

청구항 22.

제1항에 따른 화합물, 이들의 거울상이성질체 또는 이들의 제약상 허용되는 염과 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 23.

니코틴계 아세틸콜린 수용체 신경전달의 장애로부터 발생하는 장애 또는 상태의 치료 또는 예방이 필요한 포유류에게 치료 유효량의 제22항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유류에서 상기 상태 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법.

청구항 24.

치료 유효량의 제22항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, a7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 인간의 질병 또는 상태의 치료 또는 예방 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 상기 인간의 질병 또는 상태가 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애로부터 선택되는 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, 상기 인간의 질병 또는 상태가 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안, 정신분열증, 조울증, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군, 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애, 시차로 인한 피로, 금연, 니코틴을 함유한 제품에의 노출로 인한 것을 비롯한 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 궤양 결장염으로부터 선택되는 방법.

청구항 27.

a7 니코틴계 수용체의 활성화가 유리한 질병 또는 상태, 신경계 장애, 정신증 장애, 지능 손상 장애, 알츠하이머 병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의 결핍, 기억 손실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안, 정신분열증, 조울증, 파킨슨 병, 헌팅턴 병, 뚜렛 증후군 또는 콜린계 시냅스의 손실이 있는 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약물 제조에서의 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 28.

시차로 인한 피로, 통증 또는 궤양 결장염을 위한 약물 제조에서의 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 29.

금연 또는 니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것을 비롯한 니코틴 중독 또는 갈망의 치료를 용이하게 하기 위한 약물 제조에서의 제1항에 따른 화합물의 용도.