(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0000574
(43) 공개일자 2024년01월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 403/14 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4245 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 29/00* (2023.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07D 401/14* (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01) *C07D 417/14* (2006.01)
C07D 491/052 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 403/14 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7040339
(22) 출원일자(국제) 2022년04월22일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년11월22일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/060644
(87) 국제공개번호 WO 2022/223750
국제공개일자 2022년10월27일
(30) 우선권주장
21170090.1 2021년04월23일
유럽특허청(EPO)(EP)
PCT/CN2022/083125 2022년03월25일 중국(CN)

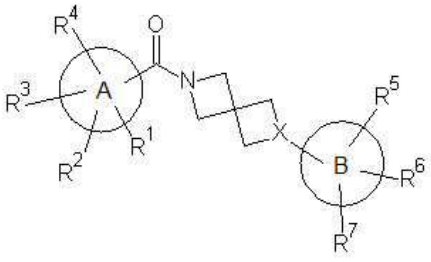
(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
아무사 마초우드
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
벤즈 외르크
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인(유)

전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **헤테로시클릭 화합물**

(57) 요 약

본 발명은 일반식 (I)을 갖는 신규 헤테로시클릭 화합물



(I)

(여기서 A, B, X 및 R^1 내지 R^7은 본원에 기재된 바와 같음), 화합물을 포함하는 조성물, 화합물 제조 공정 및 화합물을 사용하는 방법을 제공한다.

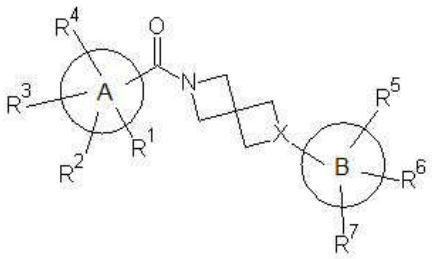
(52) CPC특허분류
A61K 31/4245 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 29/00 (2023.02)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 401/14 (2013.01)
C07D 413/14 (2013.01)
C07D 417/14 (2013.01)
C07D 491/052 (2013.01)
(72) 발명자
브라이언 니엘스 케빈
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
프리스틴 칼리
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
지루 모드
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
그레터 우베
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
그뢰브케 즈빈덴 카트린
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
호른스페르거 베노이트
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
크롤 카르스텐
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
쿤 베른트
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
리크 카미엘 존
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
마틴 라이너 이
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
니파 데이비드 프리드리히 에르하르트
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
오'하라 피온 수잔나
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
퓔만 베른트
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
리히터 한스
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
리터 마르틴
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
롬바흐 디디어
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
슈미드 필립 클라우디오
스위스 4070 바젤 그렌짜허스트라쎄 124 에프. 호프만-라 로슈 아게
장 소우난
중국 허베이 430075 우한 이스트 레이크-하이-테크 디벨롭먼트 존 가오신 로드 666 빌딩 넘버 15 우시 앱 테크 (우한) 컴퍼니 리미티드

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 (I)의 화합물



(I)

또는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서, 여기서:

X는 CR^8 또는 N이고;

A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

 (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);

 (B-8);  (B-9);  (B-10) 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

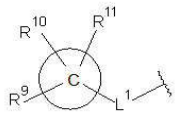
D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH=CH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, $-SO_2(CH_2)_2-$, 카르보닐, -NHC(O)- 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

R^1은 수소, 할로겐,  기, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부

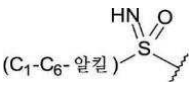
터 선택되고;

R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

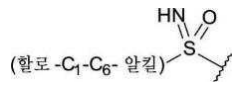
R^7은 부재하거나 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

R^8은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시 및 히드록시로부터 선택되고;

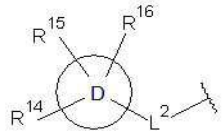
R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, (C_1-C_6-알킬)$_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소,



기,



기 및



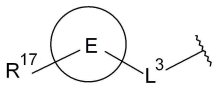
기로부터 선택되고;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-,



기로부터 선택되고;

R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 2

제1항에 있어서,

X는 CR^8이고;

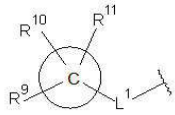
A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

B는 B-1 내지 B-6으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

 (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, -O-, -NH-, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, $-SO_2(CH_2)_2-$, 카르보닐, -NHC(O)- 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

R^1은 수소, 할로겐,  기, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^7은 부재하거나 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

R^8은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시 및 히드록시로부터 선택되고;

R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고;

여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의

약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

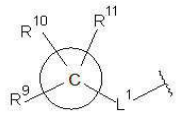
D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, -NH-, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

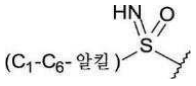
R^1은 

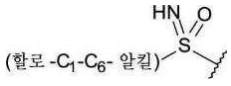
기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

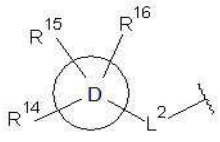
R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^4는 수소이고;

R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소, 

기, 

기 및 

기로부터 선택되고;

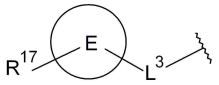
여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-,  기로부터 선택되고;

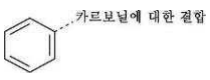
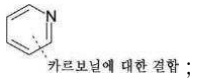
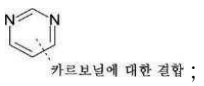
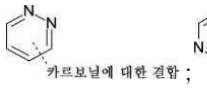
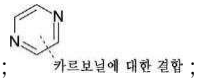
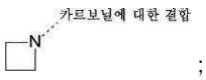
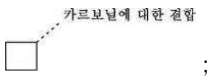
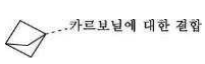
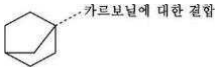
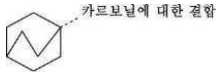
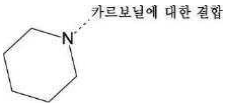
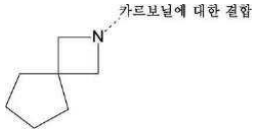
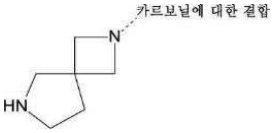
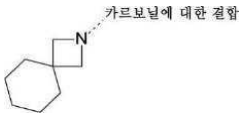
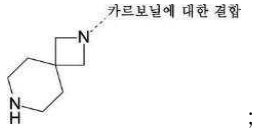
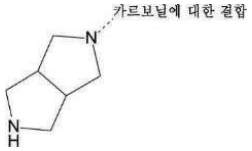
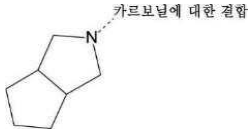
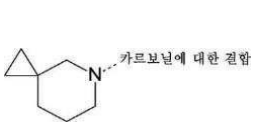
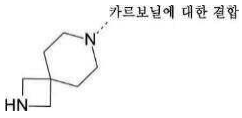
R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

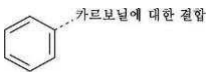
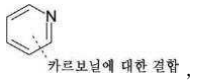
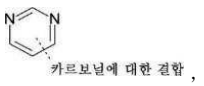
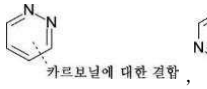
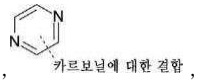
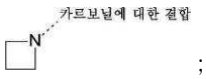
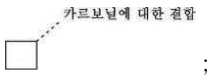
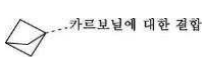
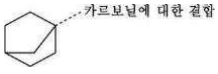
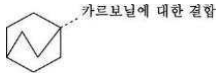
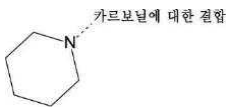
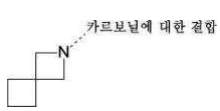
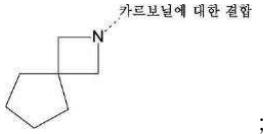
청구항 4

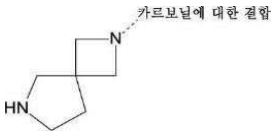
제3항에 있어서,

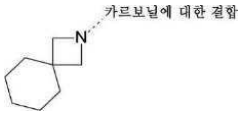
A는  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ; 및  로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

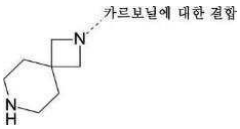
청구항 5

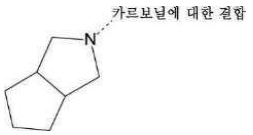
제4항에 있어서,

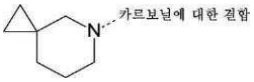
A는  ,  ,  ,  ,  ,  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;  ;



;


;


;


; 및


로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6

제3항에 있어서,

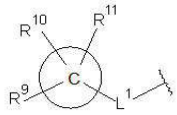
A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

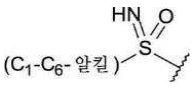
L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

R^1은 

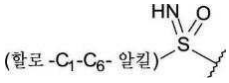
기이고;

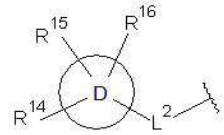
R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

기,



기 및 

기로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{16}은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서,

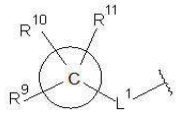
A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

D는 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고;

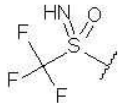
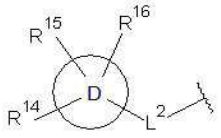
L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

R^1은  기이고;

R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

R^9는 플루오로, 클로로, tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 메틸설포닐,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 메톡시로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

R^{14}는 수소 및 CF_3로부터 선택되고;

R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{16}은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

 (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);

 (B-8);  (B-9);  (B-10); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 히드록시 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된 한 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^7은 부재하거나 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9

제8항에 있어서,

B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

R^5는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^6은 수소이고;

R^7은 부재하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서,

B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

R^5는 에틸, CF_3 및 시클로프로필로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로프로필은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^6은 수소이고;

R^7은 부재하는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

X는 CR^8 또는 N이고;

R^8은 수소 또는 히드록시인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 12

제11항에 있어서,

X는 CR^8이고;

R^8은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 13

제1항에 있어서,

X는 CR^8 또는 N이고;

A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

 (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);

 (B-8);  (B-9);  (B-10); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

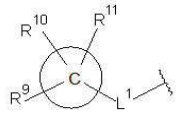
D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, -NH-, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^4는 수소이고;

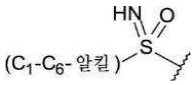
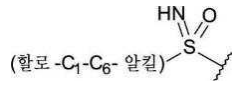
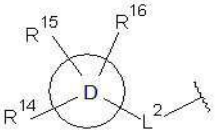
R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 히드록시 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된 한 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^7은 부재하거나 수소이고;

R^8은 수소 또는 히드록시이고;

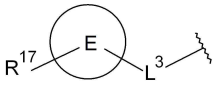
R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2- 및  기로부터 선택되고;

R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되는, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 14

제13항에 있어서,

X는 CR^8이고;

A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

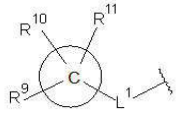
B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

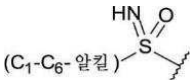
R^1은  기이고;

R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

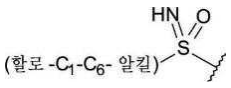
R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

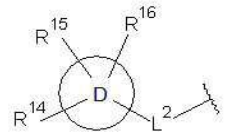
R^5는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^7은 부재하고;

R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

기,



기 및 

기로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{16}은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 15

제14항에 있어서,

X는 CR^8이고;

A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

B는 

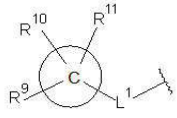
(B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

D는 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고;

L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

R^1은 

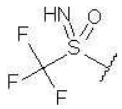
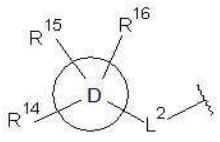
기이고;

R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

R^5는 에틸, CF_3 및 시클로프로필로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로프로필은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

R^7은 부재하고;

R^9는 플루오로, 클로로, tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 메틸설포닐,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 메톡시로부터 선택되고;

R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

R^{14}는 수소 및 CF_3로부터 선택되고;

R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

R^{16}은 수소인, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 16

제1항에 있어서, 다음으로부터 선택된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염:

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아제티딘-1-일)메탄온;

(4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-3-카르보니트릴;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-2-일)-2-아자스피로

[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-플루오로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴;

1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-4-카르보니트릴;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6-메틸-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-메틸-5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피라진-2-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리미딘-5-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진-3-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1-모르폴리노시클로프로필)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡

시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

5-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-(4-tert-부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리미딘-

4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-메톡시피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

4-[[2-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-1-메틸-피리딘-2-온;

[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(3-((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-플루오로-2-(트리플루오로메

틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,5-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[3-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3,5-디플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-(2-tert-부틸티아졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

(3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(3-(4-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

(3-(2-클로로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2,4-디클로로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

(3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.

3]헵탄-2-일)메탄온;

(3-((2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

4-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-3-플루오로-벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(3,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-클로로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

2-플루오로-5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4,5-디플루오로-2-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

5-플루오로-2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-메틸-3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3,3-디플루오로-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-1-피페리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(트리플루오로메틸)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(옥세탄-3-일)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]-1-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-에틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]이미다졸-4-카르보니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]노르보르난-1-일]메탄온;

[3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)

-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]시클로부틸]메탄온;

[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]시클로부틸]메탄온;

(6-(3-(아제티딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-(1-tert-부틸피라졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(3-((3-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

5-시클로프로필-2-((1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

2-시클로프로필-6-((1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

메틸 3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸프로파노에이트;

N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[4-[(R)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

메틸 2-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸프로파노에이트;

(6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-이소프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-시클로프로필-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

(4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)피페리딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[3-[(5-시클로프로필-2-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-4-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3,5-디플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(3-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(2-시클로헥실설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[4-[(S)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(6-((2-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조산 메틸 에스테르;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(2,4-디플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

(3-((4-클로로-5-시클로프로필피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-피페리디노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-(4-플루오로-2-메실-페녹시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-네오펜틸설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4,6-트리플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[2-[(2-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[2-(시클로헥실메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-일)메탄온;

(2-벤조푸라잔-4-일설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(2H-테트라졸-5-일)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

(3-((6-클로로-5-시클로프로필피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-(4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

2-[[2-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤젠설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

N-[[1-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드;

6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

4-(1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

2-[[6-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산 메틸 에스테르;

(2-벤질설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-(2-플루오로-4-메실-벤질)옥시아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-(1-메틸시클로프로필)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

4-클로로-N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(4-플루오로페닐)에틸설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-시클로프로필피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

(6-(6-(3-시클로프로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)메탄온;

N-[[1-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

N-[2-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드;

[2-[(4-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

2-[3-[1-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸프로판산;

[3-(6-시클로프로프로필피리다진-3-일)옥시아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-피롤리디노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

(6-(3-시클로프로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[2-[(6-클로로-2-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

3-[[6-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸시클로프로필)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(5-(2,4-디플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(2S)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

(6-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]벤젠설폰아미드;

3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤즈아미드;

N-[4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]페닐]아세트아미드;

[2-(시클로프로필메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드;

3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸프로판산;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(5-메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(2R)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-트리플릴-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

(2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[3-[[4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[(2-메톡시-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[2-(2-아미노피리미딘-5-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

2-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드;

1-(1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조산;

6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-피리딜설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-모르폴리노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

3-[[1-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-플루오로-벤젠설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-프로필설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온;

2-[[6-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드;

4-[[6-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산;

N-[[1-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드;

(2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

3-[[6-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤조산;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

(2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸피라졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(5-(시클로프로필메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아제티딘-1-일)메탄온;

2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-N-메틸-벤즈아미드;

(2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-플루오로-벤젠설폰아미드;

1-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에탄온;

2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1,1-디케토티에탄-3-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-플루오로페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸설포닐페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-메틸설포닐-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-(3,5-디메틸피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-메틸설포닐-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[(4-시클로프로필설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

5-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

4-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

3-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.4]옥탄-6-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카르보니트릴;

[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

N-[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

2-[4-[1-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]벤즈아미드;

[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[3-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

3-(트리플루오로메틸)-N-[2-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]벤젠설폰아미드;

[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]아미노]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]피라진-2-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[3-[4-(5-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-플루오로-2-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-2-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

(2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

(2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(1,1-디옥소티올란-3-일)아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-(3-플루오로페녹시)-1-피페리딜]메탄온;

[3-(4-시클로부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-(2-플루오로-6-메틸-페닐)에틸]아제티딘-1-일]메탄온;

[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(E)-2-(3-플루오로페닐)비닐]아제티딘-1-일]메탄온;

비스[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[7-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[7-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡

시]아제티딘-1-일]메탄온;

[7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

비스[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-(4-이소프로필-N-메틸-아닐리노)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

2-(트리플루오로메틸)-5-[[2-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조니트릴;

[3-[5-(2,4-디클로로페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[3-[6-(2-클로로-4-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온; 및

[3-[5-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 19

포유동물의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한, 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 제18항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암 및 정신 장애는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증으로부터 선택되는, 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약제학적 조성물.

청구항 21

전술한 바와 같은 발명.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 포유동물의 치료 또는 예방에 유용한 유기 화합물, 특히 포유동물의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애, 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 염증성 장 질환, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방을 위한 모노아실글리세롤 리페이스(MAGL) 억제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 엔도카나비노이드(EC)는 카나비노이드 수용체(CBR), CB1 및 CB2와 상호작용하여 생물학적 작용을 발휘하는 신호전달 지질이다. 이들은 신경염증, 신경퇴행성 및 조직 재생을 포함하는 여러 생리학적 과정을 조절한다(Iannotti, F.A., *et al.*, *Progress in lipid research* **2016**, *62*, 107-28.). 뇌에서, 주요 엔도카나비노이드인, 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)은 디아실글리세롤 리페이스(DAGL)에 의해 생성되고 모노아실글리세롤 리페이스인 MAGL에 의해 가수분해된다. MAGL은 2-AG의 85%를 가수분해하고; 나머지 15%는 ABHD6 및 ABDH12에 의해 가수분해된다 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.). MAGL은 뇌 전체에 걸쳐 뉴런, 별아교세포, 희소돌기아교세포 및 미세아교세포를 포함하는 대부분의 뇌 세포 유형에서 발현된다 (Chanda, P.K., *et al.*, *Molecular pharmacology* **2010**, *78*, 996; Viader, A., *et al.*, *Cell reports* **2015**, *12*, 798.). 2-AG 가수분해는 프로스타글란딘(PG) 및 류코트리엔(LT)의 전구체인 아라키돈산(AA)의 형성을 야기한다. AA의 산화적 대사는 염증이 있는 조직에서 증가한다. 염증 과정에 관여하는 아라키돈산 산소화의 두 가지 주요 효소 경로인 PG를 생성하는 시클로-옥시게네이스 및 LT를 생성하는 5-리폭시게네이스가 있다. 염증 동안 형성된 다양한 시클로옥시게네이스 생성물 중에서, PGE2는 가장 중요한 것 중 하나이다. 이러한 생성물은 염증 부위, 예를 들어 신경퇴행성 장애를 앓는 환자의 뇌척수액에서 검출되었고 염증 반응 및 질환 진행에 기여하는 것으로 생각된다. MAGL이 결핍된 마우스(Mgll-/-)는 신경계에서 크게 감소된 2-AG 가수분해효소 활성 및 상승된 2-AG 수준을 나타내는 반면, 아난다미드(AEA) 및 기타 유리 지방산을 포함하는 다른 아라키도노일-포함 인지질 및 중성 지질 종은 변하지 않는다. 반대로, AA 및 AA-유도 프로스타글란딘 및 프로스타글란딘 E2(PGE2), D2(PGD2), F2(PGF2), 및 트롬복산 B2(TXB2)를 포함하는 기타 에이코사노이드의 수준은 크게 감소한다. 포스포리페이스 A_2(PLA_2) 효소는 AA의 주요 공급원으로 간주되었지만, $cPLA_2$-결핍 마우스는 뇌에서 AA 수준이 변경되지 않아, AA 생성 및 뇌 염증 과정의 조절을 위해 뇌에서 MAGL의 핵심 역할을 강화한다.

[0003] 신경염증은 신경퇴행성 질환(예를 들어 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질 및 정신 장애, 예컨대 불안 및 편두통)을 포함하지만 이에 제한되지 않는 뇌

질환의 일반적인 병리학적 변화 특징이다. 뇌에서, 에이코사노이드 및 프로스타글란딘의 생성은 신경염증 과정을 제어한다. 전염증제 지질다당류(LPS)는 Mgll-/- 마우스에서 현저하게 둔화되는 뇌 에이코사노이드의 강력하고 시간 의존성인 증가를 일으킨다. LPS 치료는 또한 Mgll-/- 마우스에서 예방되는, 인터루킨-1-a(IL-1-a), IL-1b, IL-6 및 종양 괴사 인자-a(TNF-a)를 포함한 전염증성 사이토카인의 광범위한 상승을 유도한다.

[0004] 신경염증은 중추신경계의 선천 면역 세포, 미세아교세포 및 별아교세포의 활성화를 특징으로 한다. 항염증제는 전임상 모델에서 아교세포의 활성화 및 알츠하이머병 및 다발성 경화증을 포함하는 질환의 진행을 억제할 수 있는 것으로 보고되었다 (Lleo A., *Cell Mol Life Sci.* **2007**, *64*, 1403.). 중요하게도, MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴는 또한 뇌에서 미세아교세포의 LPS-유도 활성화를 차단한다 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.).

[0005] 또한, MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴는 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다발성 경화증을 포함하지만 이에 제한되지 않는 신경퇴행성의 여러 동물 모델에서 보호적인 것으로 나타났다. 예를 들어, 비가역적 MAGL 억제제는 신경염증 및 신경퇴행성의 전임상 모델에서 널리 사용되었다 (Long, J.Z., *et al.*, *Nature chemical biology* **2009**, *5*, 37.). 이러한 억제제의 전신 주사는 2-AG 수준의 증가, AA 수준 및 관련 에이코사노이드 생성의 감소, 그뿐만 아니라 LPS-유도 신경염증에 따른 사이토카인 생성 및 미세아교세포 활성화의 방지를 포함하여 뇌에서 Mgll-/- 마우스 표현형을 반복하고 (Nomura, D.K., *et al.*, *Science* **2011**, *334*, 809.), 모두 함께 MAGL이 약물화 가능한(druggable) 표적임을 확인시킨다.

[0006] MAGL 활성의 유전적 및/또는 약리학적 파괴에 이어, 뇌의 MAGL 천연 기질인 2-AG의 내인성 수준이 증가한다. 2-AG는 예를 들어, 마우스에서 항통각수용 효과와 함께 통증에 (Ignatowska-Jankowska B. *et al.*, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, *353*, 424.) 그리고 만성 스트레스 모델의 우울증과 같은 정신 장애에 (Zhong P. *et al.*, *Neuropsychopharmacology* **2014**, *39*, 1763.) 유익한 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.

[0007] 더욱이, 중추신경계의 희소돌기아교세포(OL), 수초화 세포, 및 이들의 전구체(OPC)는 막에서 카나비노이드 수용체 2(CB2)를 발현한다. 2-AG는 CB1 및 CB2 수용체의 내인성 리간드이다. 칸나비노이드 및 MAGL의 약리학적 억제는 모두 흥분독성 손상에 대한 OL 및 OPC의 취약성을 약화시키고 따라서 신경보호적일 수 있다고 보고되었다 (Bernal-Chico, A., *et al.*, *Glia* **2015**, *63*, 163.). 또한, MAGL의 약리학적 억제는 마우스의 뇌에서 수초화 OL의 수를 증가시켜, MAGL 억제가 생체내 수초화 OL에서 OPC의 분화를 촉진할 수 있음을 시사한다 (Alpar, A., *et al.*, *Nature communications* **2014**, *5*, 4421.). MAGL의 억제는 또한 진행성 다발성 경화증의 마우스 모델에서 재수초화 및 기능 회복을 촉진하는 것으로 나타났다 (Feliu A. *et al.*, *Journal of Neuroscience* **2017**, *37* (35), 8385.).

[0008] 또한 최근 몇 년간, 암 연구에서 대사, 특히 지질 대사가 매우 중요하게 논의된다. 연구자들은 새로운 지방산 합성이 종양 발달에 중요한 역할을 한다고 생각한다. 많은 연구에서 엔도칸나비노이드는 항증식, 세포자멸사 유도 및 항전이 효과를 포함하는 항종양 작용이 있음을 보여준다. 추가적으로 유전자 발현 특징의 일부로서 지질 대사 및 엔도카나비노이드 시스템 모두를 위한 중요한 분해 효소로서 MAGL은 교모세포종을 포함하는 종양형성의 다양한 측면에 기여한다 (Qin, H., *et al.*, *Cell Biochem. Biophys.* **2014**, *70*, 33; Nomura DK *et al.*, *Cell* **2009**, *140*(1), 49-61; Nomura DK *et al.*, *Chem. Biol.* **2011**, *18*(7), 846-856, Jinlong Yin *et al*, *Nature Communications* **2020**, *11*, 2978).

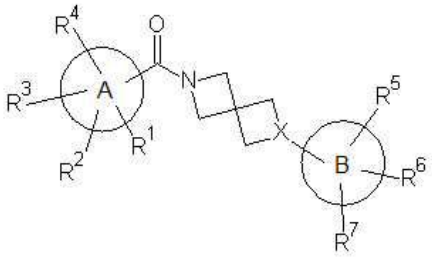
[0009] 엔도카나비노이드 시스템은 또한 많은 위장 생리학적 및 생리병리학적 작용에 관여한다 (Marquez Suarez et al. 2009). 이러한 모든 효과는 주로 카나비노이드 수용체(CBR), CB1 및 CB2를 통해 유도된다. CB1 수용체는 동물과 건강한 인간의 GI 관 전체에, 특히 장 신경계(ENS) 및 상피 내벽, 그뿐만 아니라 결장벽의 혈관의 평활근 세포에 존재한다 (Wright, Rooney et al. 2005), (Duncan, Davison et al. 2005). CB1의 활성화는 항구토, 항운동성 및 항염증 효과를 발생시키고, 통증 조절을 돕는다 (Perisetti, Rimu et al. 2020). CB2 수용체는 형질 세포 및 대식세포와 같은 면역 세포에서, GI 관의 고유판에서 (Wright, Rooney et al. 2005), 그리고 주로 염증성 장 질환(IBD)과 관련된 인간 결장 조직의 상피에서 발현된다. CB2의 활성화는 전염증성 사이토카인을 감소시켜 항염증 효과를 발휘한다. MAGL의 발현은 UC 환자의 결장 조직에서 증가하고 (Marquez, Suarez et al. 2009) 2-AG 수준은 IBD 환자의 혈장에서 증가한다 (Grill, Hogenauer et al. 2019). 여러 동물 연구에서 IBD의 대증 치료를 위한 MAGL 억제제의 가능성이 입증되었다. MAGL 억제는 TNBS-유발 마우스 대장염을 예방하고 CB1/CB2 MoA를 통해 국소 및 순환 염증 마커를 감소시킨다 (Marquez, Suarez et al. 2009). 더욱이, MAGL 억제는 CB1 구동 MoA를 통해 장 벽 무결성 및 장 투과성을 개선한다 (Wang, Zhang et al. 2020).

[0010] 결론적으로, MAGL의 작용 및/또는 활성화 억제는 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애, 염증성 장

질환, 복통 및 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료 또는 예방을 위한 유망한 새로운 치료 전략이다. 더욱이, MAGL의 작용 및/또는 활성화 억제는 신경보호 및 수초 재생을 제공하기 위한 유망한 새로운 치료 전략이다. 따라서, 새로운 MAGL 억제제에 대한 충족되지 않은 의학적 수요가 높다.

발명의 내용

[0011] 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물을 제공하고



[0012] (I)

[0013] 여기서 A, B, X 및 R^1 내지 R^7은 본원에 정의된 바와 같다.

[0014] 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 제조 공정을 제공하고, 여기서 공정은 반응식 1 내지 44 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[0015] 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 공정에 따라 제조되는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0016] 추가 양태에서, 본 발명은 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0017] 추가 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 치료적으로 비활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0018] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 모노아실글리세롤 리페이스를 억제하는 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0019] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0020] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 정의

[0022] 본 발명의 특정 양태, 구체예 또는 실시예와 관련하여 설명된 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는, 이들과 양립할 수 없는 경우를 제외하고, 본원에 기재된 임의의 다른 양태, 구체예 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면 포함)에 개시된 모든 특성 및/또는 그렇게 공개된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는, 이러한 특성 및/또는 단계 중 적어도 일부가 상호 배타적인 조합을 제외하고, 임의의 조합에서 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 전술한 구체예의 임의의 세부사항으로 제한되지 않는다. 본 발명은 본 명세서(임의의 첨부된 청구범위, 요약서 및 도면 포함)에 개시된 특성 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합, 또는 그렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 단계 중 임의의 신규한 것, 또는 임의의 신규한 조합으로 확장된다.

[0023] 용어 "알킬"은 1가 또는 다가, 예를 들어, 1 내지 12 개의 탄소 원자의 1가 또는 2가, 선형 또는 분지형 포화 탄화수소 기를 지칭한다. 일부 바람직한 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 6 개의 탄소 원자 ("C_{1-6}-알킬"), 예를

들어, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6 개의 탄소 원자를 포함한다. 다른 구체예에서, 알킬 기는 1 내지 3 개의 탄소 원자, 예를 들어, 1, 2 또는 3 개의 탄소 원자를 포함한다. 알킬의 일부 비제한적 예는 메틸, 에틸, 프로필, 2-프로필(이소프로필), n-부틸, 이소-부틸, sec-부틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로필을 포함한다. 알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 메틸, tert-부틸 및 2,2-디메틸프로필이다.

[0024] 용어 "알콕시"는 산소 원자를 통해 모분자 모이어티에 부착된, 앞서 정의된 바와 같은 알킬 기를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 알콕시 기는 1 내지 12 개의 탄소 원자를 포함한다. 일부 바람직한 구체예에서, 알콕시 기는 1 내지 6 개의 탄소 원자를 포함한다 ("C_{1-6}-알콕시"). 다른 구체예에서, 알콕시 기는 1 내지 4 개의 탄소 원자를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 알콕시 기는 1 내지 3 개의 탄소 원자를 포함한다. 알콕시 기의 일부 비제한적 예는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 및 tert-부톡시를 포함한다. 알콕시의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 메톡시이다.

[0025] 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로(F), 클로로(Cl), 브로모(Br) 또는 아이오도(I)를 지칭한다. 바람직하게는, 용어 "할로겐" 또는 "할로"는 플루오로(F), 클로로(Cl) 또는 브로모(Br)를 지칭한다. "할로겐" 또는 "할로"의 특히 바람직하지만 비제한적 예는 플루오로(F) 및 클로로(Cl)이다.

[0026] 본원에서 사용된 용어 "시클로알킬"은 3 내지 10 개의 고리 탄소 원자의 포화 또는 부분적 불포화 모노시클릭 또는 비시클릭 탄화수소 기("C_{3-10}-시클로알킬")를 지칭한다. 일부 바람직한 구체예에서, 시클로알킬 기는 3 내지 8 개의 고리 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 기이다. "비시클릭 시클로알킬"은 두 개의 탄소 원자를 공통으로 갖는 두 개의 포화 카르보사이클로 구성된 시클로알킬 모이어티, 즉 두 고리를 분리하는 다리가 단일 결합이거나 한 개 또는 두 개의 고리 원자의 사슬임 및 스피로시클릭 모이어티, 즉 두 고리가 한 개의 공통 고리 원자를 통해 연결됨을 지칭한다. 바람직하게는, 시클로알킬 기는 3 내지 6 개의 고리 탄소 원자, 예를 들어 3, 4, 5 또는 6 개의 탄소 원자의 포화 모노시클릭 탄화수소 기이다. 시클로알킬의 일부 비제한적 예는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 1-비시클로[1.1.1]펜타닐, 노르보르나닐 및 1-비시클로[2.2.2]옥타닐을 포함한다. 시클로알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 시클로프로필이다.

[0027] 용어 "아릴"은 시스템의 적어도 하나의 고리는 방향족인, 총 6 내지 14 개의 고리 구성원 ("C_6-C_{14}-아릴"), 바람직하게는, 6 내지 12 개의 고리 구성원, 더욱 바람직하게는 6 내지 10 개의 고리 구성원을 갖는 모노시클릭, 비시클릭, 또는 트리시클릭 카르보시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 아릴의 일부 비제한적 예는 페닐 및 9H-플루오레닐(예를 들어 9H-플루오렌-9-일)을 포함한다. 아릴의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 페닐이다.

[0028] 용어 "할로아릴"은 아릴기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오로로 대체된 아릴기를 지칭한다. 바람직하게는, "할로아릴"은 아릴기의 1, 2 또는 3개의 수소 원자가 할로겐 원자, 가장 바람직하게는 플루오로로 대체된 아릴기를 지칭한다. 할로아릴의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 플루오로페닐이다.

[0029] 용어 "헤테로아릴"은 시스템의 적어도 하나의 고리가 방향족이고, 시스템의 적어도 하나의 고리가 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는, 총 5 내지 14 개의 고리 구성원, 바람직하게는, 5 내지 12 개의 고리 구성원, 더욱 바람직하게는 5 내지 10 개의 고리 구성원을 갖는 일가 또는 다가, 모노시클릭 또는 비시클릭, 바람직하게는 비시클릭 고리 시스템을 지칭한다. 바람직하게는, "헤테로아릴"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 포함하는 5-10 원 헤테로아릴을 지칭한다. 가장 바람직하게는, "헤테로아릴"은 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1 내지 2 개의 헤테로원자를 포함하는 5-10 원 헤테로아릴을 지칭한다. 헤테로아릴의 일부 비제한적 예는 스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린] (예를 들어, 스피로[시클로프로판-1,3'-인돌린]-1'-일), 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 피라진-2-일, 피리미딘-2-일, 피리미딘-4-일, 피리미딘-5-일, 피리미딘-6-일, 인돌-1-일, 1H-인돌-2-일, 1H-인돌-3-일, 1H-인돌-4-일, 1H-인돌-5-일, 1H-인돌-6-일, 1H-인돌-7-일, 1,2-벤즈옥사졸-3-일, 1,2-벤즈옥사졸-4-일, 1,2-벤즈옥사졸-5-일, 1,2-벤즈옥사졸-6-일, 1,2-벤즈옥사졸-7-일, 1H-인다졸-3-일, 1H-인다졸-4-일, 1H-인다졸-5-일, 1H-인다졸-6-일, 1H-인다졸-7-일, 피라졸-1-일, 1H-피라졸-3-일, 1H-피라졸-4-일, 1H-피라졸-5-일, 이미다졸-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일, 1H-이미다졸-5-일, 옥사졸-2-일, 옥사졸-4-일, 옥사졸-5-일, 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 티아졸-2-일, 티아졸-4-일, 티아졸-5-일, 피리다진-3-일, 피리다진-4-일, 1,2,4-트리아졸-4-일, 1,2,4-트리아졸-1-일, 4H-1,2,4-트리아졸-3-일, 4,5,6,7-테트라히드로인다졸-2-일, 6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-2-일, 티아졸릴, 벤조푸라잔-4-일, 테트라졸릴, 이속사졸릴 및 모르폴리닐을 포함한다. 헤테로아릴의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴 및 트리아졸릴이다.

[0030] 용어 "헤테로시클릴"은 3 내지 14 개의 고리 원자, 바람직하게는 3 내지 10 고리 원자, 더욱 바람직하게는 3 내

지 8 개의 고리 원자의 포화 또는 부분 불포화 모노- 또는 비시클릭, 바람직하게는 모노시클릭 고리 시스템으로서, 여기서 상기 고리 원자 중 1, 2 또는 3 개가 N, O 및 S로부터 선택된 헤테로원자이고, 나머지 고리 원자가 탄소인 고리 시스템을 지칭한다. 바람직하게는, 상기 고리 원자 중 1 내지 2 개는 N 및 O로부터 선택되고, 나머지 고리 원자는 탄소이다. "비시클릭 헤테로시클릴"은 두 개의 고리 원자를 공통으로 갖는 두 개의 사이클로 구성된 헤테로시클릭 모이어티, 즉 두 고리를 분리하는 다리가 단일 결합이거나 한 개 또는 두 개의 고리 원자의 사슬임 및 스피로시클릭 모이어티, 즉 두 고리가 한 개의 공통 고리 원자를 통해 연결됨을 지칭한다. 헤테로시클릴 기의 일부 비제한적 예는 아제티디닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 옥세타닐, 5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일, 피페리딜, 3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐, 2-아자스피로[3.5]노난-2-일, 1,2-디히드로피리디닐, 피페리딜, 피롤리디닐, 테트라히드로티오페닐 및 티에타닐을 포함한다.

[0031] 용어 "히드록시"는 -OH 기를 지칭한다.

[0032] 용어 "시아노"는 -CN(니트릴) 기를 지칭한다.

[0033] 용어 "아미노"는 $-NH_2$ 기를 지칭한다.

[0034] 용어 "카르복시"는 -COOH 기(즉 카르복실산 기)를 지칭한다.

[0035] 용어 "알콕시카르보닐"은 $-C(O)-O-C_1-C_6$-알킬 기(즉 카르복실산 에스테르 기)를 지칭한다.

[0036] 용어 "옥소"는 이중 결합된 산소(=O)를 지칭한다.

[0037] 용어 "카르바모일"은 $H_2N-C(O)-$ 기를 지칭한다.

[0038] 용어 "할로알킬"은 알킬 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오로로 대체된 알킬 기를 지칭한다. 바람직하게는, "할로알킬"은 알킬 기의 1, 2 또는 3 개의 수소 원자가 할로겐 원자, 가장 바람직하게는 플루오로에 의해 대체된 알킬 기를 지칭한다. 할로알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 트리플루오로메틸, 디플루오로메틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2-디플루오로에틸 및 2,2,2-트리플루오로에틸이다.

[0039] 용어 "할로알콕시"는 알콕시 기의 수소 원자 중 적어도 하나가 할로겐 원자, 바람직하게는 플루오로로 대체된 알콕시 기를 지칭한다. 바람직하게는, "할로알콕시"는 알콕시 기의 1, 2 또는 3 개의 수소 원자가 할로겐 원자, 가장 바람직하게는 플루오로에 의해 대체되는 알콕시 기를 지칭한다. 할로알콕시의 할로알킬의 특히 바람직하지만 비제한적인 예는 트리플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시, (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시 및 2,2,2-트리플루오로에톡시이다.

[0040] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한, 유리 염기 또는 유리 산의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 염은 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 특히 염산 및 유기산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등으로써 형성된다. 또한 이들 염은 무기 염기 또는 유기 염기를 유리 산에 부가하여 제조될 수 있다. 무기 염기로부터 유도된 염은 소듐, 포타슘, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘 염 등을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다. 유기 염기로부터 유도된 염은 일차, 이차, 및 삼차 아민, 천연 발생 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 환형 아민 및 염기성 이온 교환 수지, 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 에탄올아민, 라이신, 아르기닌, N-에틸피페리딘, 피페리딘, 폴리이민 수지 등의 염을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

[0041] 화학식 I의 화합물은 여러 비대칭 중심을 포함할 수 있고 광학적으로 순수한 거울상이성질체, 예를 들어 라세미체와 같은 거울상이성질체의 혼합물, 광학적으로 순수한 부분입체이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물, 부분입체이성질체 라세미체 또는 부분입체이성질체 라세미체의 혼합물의 형태로 존재할 수 있다.

[0042] 칸-인골드-프렐로그 규약에 따라, 비대칭 탄소 원자는 "R" 또는 "S" 배열일 수 있다.

[0043] 약어 "MAGL"은 효소 모노아실글리세롤 리페이스를 지칭한다. 용어 "MAGL" 및 "모노아실글리세롤 리페이스"는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "치료"는 다음을 포함한다: (1) 상태, 장애 또는 병태의 억제(예를 들어 질환의 발병, 또는 유지 치료의 경우 이의 재발, 이들의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 저지, 감소 또는 지연);

및/또는 (2) 병태의 완화 (즉, 상태, 장애 또는 병태 또는 이의 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 퇴행 유발). 치료될 환자에 대한 이점은 통계적으로 유의하거나 적어도 환자 또는 의사가 인지할 수 있는 것이다. 그러나, 약제가 질환을 치료하기 위해 환자에게 투여되는 경우, 결과가 항상 효과적인 치료가 아닐 수 있음이 이해될 것이다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "예방"은: 포유류, 특히 상태, 장애 또는 병태에 걸리거나 그에 걸리기 쉬운 상태일 수 있지만 상태, 장애 또는 병태의 임상적 또는 준임상적 증상을 아직 경험하거나 나타내지 않은 인간에서 발생하는 상태, 장애 또는 병태의 임상적 증상의 출현을 예방하거나 지연시키는 것을 포함한다.

[0046] 본원에서 사용된 용어 "신경염증"은 신경계의 두 부분의 주요 조직 구성요소인 신경 조직; 중추신경계(CNS)의 뇌와 척수 및 말초신경계(PNS)의 분지형 말초 신경의 급성 및 만성 염증에 관한 것이다. 만성 신경염증은 신경퇴행성 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병 및 다발성 경화증과 관련된다. 급성 신경염증은 일반적으로, 예를 들어, 외상성 뇌 손상(TBI)의 결과로서 중추신경계 손상에 즉시 뒤따른다.

[0047] 용어 "외상성 뇌 손상"("TBI", "두개내 손상"으로도 알려짐)은 급격한 가속 또는 감속, 충격, 폭발파, 또는 발사체에 의한 관통과 같은 외부 기계적 힘으로 인한 뇌 손상과 관련이 있다.

[0048] 용어 "신경퇴행성 질환"은 뉴런의 사멸을 포함하여 뉴런의 구조 또는 기능의 점진적인 손실과 관련된 질환에 관련된다. 신경퇴행성 질환의 예는 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병 및 근위축성 측삭 경화증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0049] 용어 "정신 장애(mental disorder)"(정신 질환(mental illness) 또는 정신 장애(psychiatric disorder)로도 지칭됨)는 고통을 유발하거나 삶의 기능을 저하시킬 수 있는 행동 또는 정신 패턴과 관련이 있다. 이러한 특징은 지속적이고, 재발하고 완화되고, 또는 단일 에피소드로 발생할 수 있다. 정신 장애의 예는 불안 및 우울증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0050] 용어 "통증"은 실제 또는 잠재적인 조직 손상과 관련된 불쾌한 감각 및 감정적 경험과 관련이 있다. 통증의 예는 침해수용성 통증, 만성 통증(특발성 통증 포함), 화학요법 유도 신경병증을 포함하는 신경병성 통증, 환상 통증 및 심인성 통증을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 통증의 특정 예는 신경병증성 통증이며, 이는 신체감각과 관련된 신경계(즉, 체성감각계)의 임의의 부분에 영향을 미치는 손상 또는 질환에 의해 유발된다. 한 구체예에서, "통증"은 절단 또는 개흉술로 인한 신경병증성 통증이다. 한 구체예에서, "통증"은 화학요법 유발 신경병증이다.

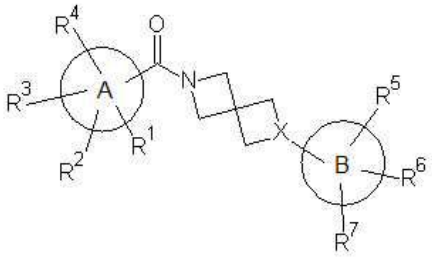
[0051] 용어 "신경독성"은 신경계의 독성과 관련된다. 이는 천연 또는 인공 독성 물질(신경독)에 대한 노출이 신경 조직에 손상을 일으키는 방식으로 신경계의 정상적인 활동을 변경할 대 발생한다. 신경독성의 예는 화학요법, 방사선 치료, 약물 요법, 약물 남용, 및 장기 이식에서 사용되는 물질에 대한 노출, 그뿐만 아니라 중금속, 특정 식품 및 식품 첨가물, 살충제, 산업용 및/또는 세척 용매, 화장품 및 일부 자연 발생 물질에 대한 노출로 인한 신경독성을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0052] 용어 "암"은 비정상적인 제어되지 않은 세포 성장(이러한 세포는 "암세포"임)으로 인한 신생물 또는 종양의 존재를 특징으로 하는 질환을 지칭한다. 본원에서 사용된 용어 암은 간세포 암종, 결장 발암 및 난소암을 명시적으로 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0053] 본원에서 사용된 용어 "포유동물"은 인간 및 비인간 모두를 포함하고 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 쥐, 소, 말 및 돼지를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특히 바람직한 구체예에서, 용어 "포유동물"은 인간을 지칭한다.

[0054] 본 발명의 화합물

[0055] 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물

[0056]  (I)

[0057] 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0058] X는 CR^8 또는 N이고;

[0059] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0060] B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0061]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);  (B-8);  (B-9);  (B-10) 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0062] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

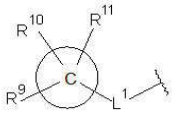
[0063] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0064] E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0065] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-CH_2OCH_2-$, -O-, -NH-, $-CH_2CH_2-$, -CH=CH-, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-SO_2CH_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, $-SO_2(CH_2)_2-$, 카르보닐, -NHC(O)- 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

[0066] L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, -NH-, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0067] L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

[0068] R^1은 수소, 할로겐,  기, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

[0069] R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

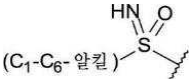
[0070] R^5 및 R^6는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로

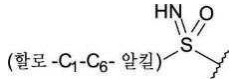
치환되고;

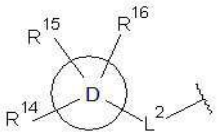
[0071] R^7은 부재하거나 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0072] R^8은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0073] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, (C_1-C_6-알킬)$_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소,



기, 

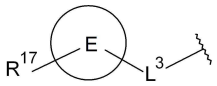
기 및 

기로부터 선택되고;

[0074] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0075] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0076] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

[0077] R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

기로부터 선택되고;

[0078] R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0079] R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0080] R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0081] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0082] X는 CR^8이고;

[0083] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

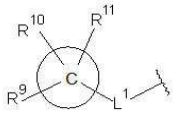
[0084] B는 B-1 내지 B-6으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0085]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0086] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0087] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, $-OCH_2$-, $-CH_2NH$-, $-NHCH_2$-, $-CH_2OCH_2$-, -O-, -NH-, , $-SO_2NH$-, $-NHSO_2$-, $-SO_2NHCH_2$-, $-CH_2NHSO_2$-, $-SO_2$-, $-CH_2SO_2$-, $-SO_2CH_2$-, $-(CH_2)_2SO_2$-, $-SO_2(CH_2)_2$-, 카르보닐, -NHC(O)- 및

-C(O)NH-로부터 선택되고;

[0088] R^1은 수소, 할로겐,  기, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N$-SO_2- 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

[0089] R^2, R^3 및 R^4는 각각 독립적으로 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0090] R^5 및 R^6은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0091] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0092] R^7은 부재하거나 수소, 할로겐, 시아노, 히드록시, 아미노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0093] R^8은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시 및 히드록시로부터 선택되고;

[0094] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고;

[0095] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐, 시아노, 아미노 및 히드록시로부터 선택된 1, 2 또는 3 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0096] R^{10} 및 R^{11}은 각각 독립적으로 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0097] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

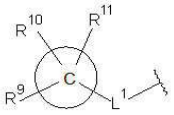
[0098] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성한다.

[0099] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0100] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0101] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0102] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, $-CH_2NH$-, $-CH_2OCH_2$-, -O-, -NH-, , $-SO_2NH$-, $-NHSO_2$-, $-SO_2NHCH_2$-, $-CH_2NHSO_2$-, $-SO_2$-, $-CH_2SO_2$-, $-(CH_2)_2SO_2$-, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

[0103] R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N$-SO_2- 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

[0104] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0105] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0106] R^4는 수소이고;

[0107] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고;

[0108] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0109] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0110] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0111] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

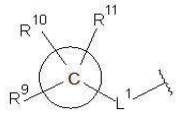
[0112] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성한다.

[0113] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0114] A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0115] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0116] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, -O-, $-SO_2NH$- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0117] R^1은  기이고;

[0118] R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0119] R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0120] R^9는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_1-C_6-알킬-SO_2-로부터 선택되고;

[0121] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 할로-C_1-C_6-알킬 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0122] R^{10}은 수소, 할로겐 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

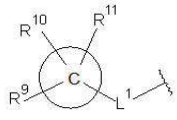
[0123] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0124] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0125] A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

[0126] C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

[0127] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0128] R^1은  기이고;

[0129] R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0130] R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

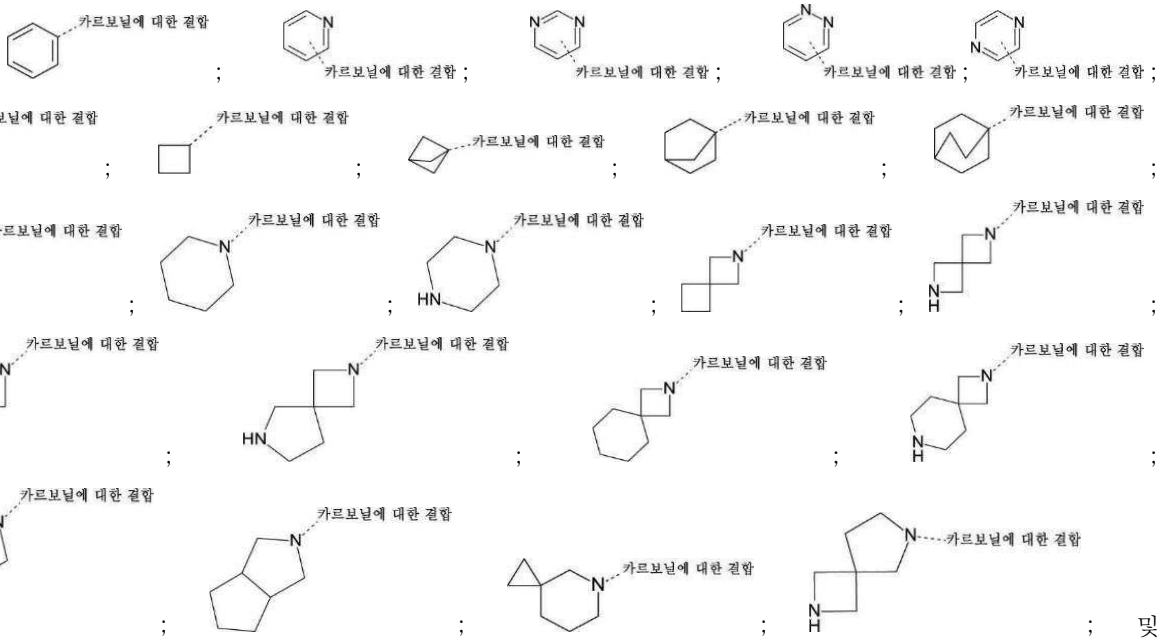
[0131] R^9는 tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 시클로프로필, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 메틸설포닐로부터 선택되고;

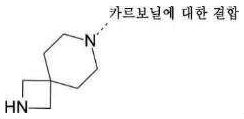
[0132] 여기서 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐은 CF_3 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0133] R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택되고;

[0134] R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

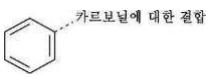
[0135] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0136] A는 
카르보닐에 대한 결합
카르보닐에 대한 결합
카르보닐에 대한 결합



로부터 선택된다.

[0137] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

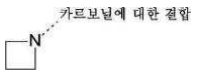
[0138] A는 

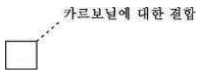
, 

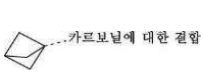
, 

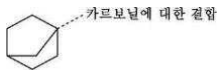
, 

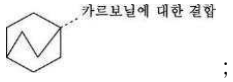
, 

, 

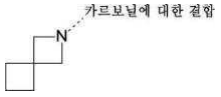
; 

; 

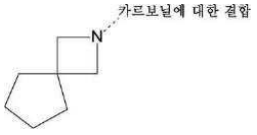
; 

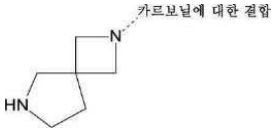
; 

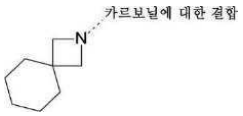
; 

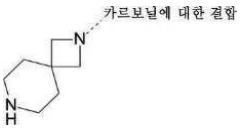
; 

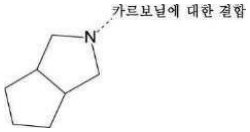
; 

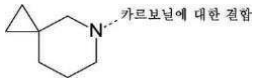
; 

; 

; 

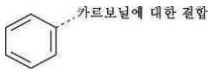
; 

; 

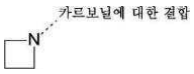
; 및 

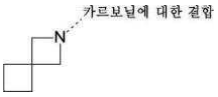
로부터 선택된다.

[0139] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

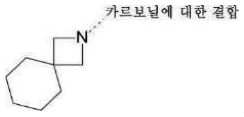
[0140] A는 

, 

, 

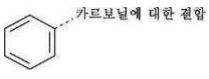
, 

, 

, 및 

로부터 선택된다.

[0141] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

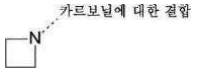
[0142] A는 

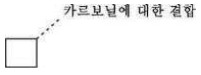
; 

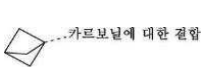
; 

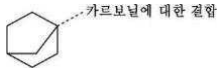
; 

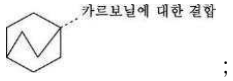
; 

; 

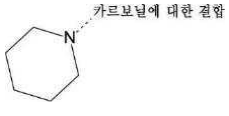
; 

; 

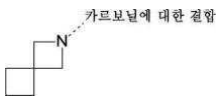
; 

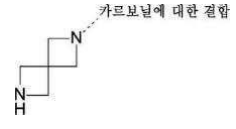
; 

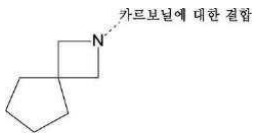
; 

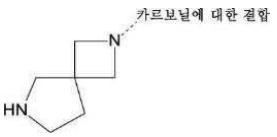
; 

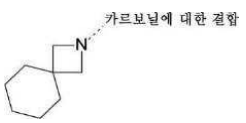
; 

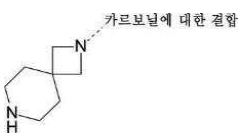
; 

; 

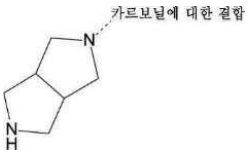
; 

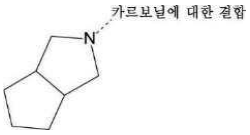
; 

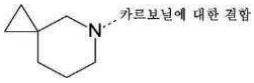
; 

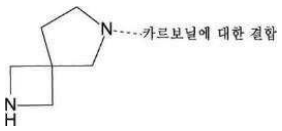
; 

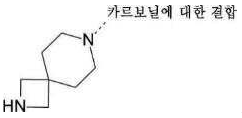
;



; 

; 

; 

; 및 

로부터 선택되고;

[0143] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

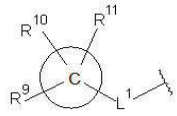
[0144] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0145] E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0146] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 $-C(O)NH-$로부터 선택되고;

[0147] L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0148] L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

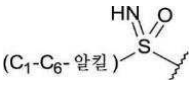
[0149] R^1은 

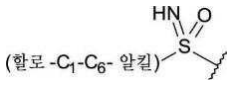
기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-$C(O)-$로부터 선택되고;

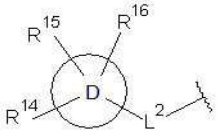
[0150] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0151] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0152] R^4는 수소이고;

[0153] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-$C(O)NH-$, 할로-C_1-C_6-알킬-$NHC(O)-$, 옥소, 

기, 

기 및 

기로부터 선택되고;

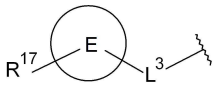
[0154] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0155] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0156] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0157] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-$NHC(O)-$ 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0158] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

[0159] R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

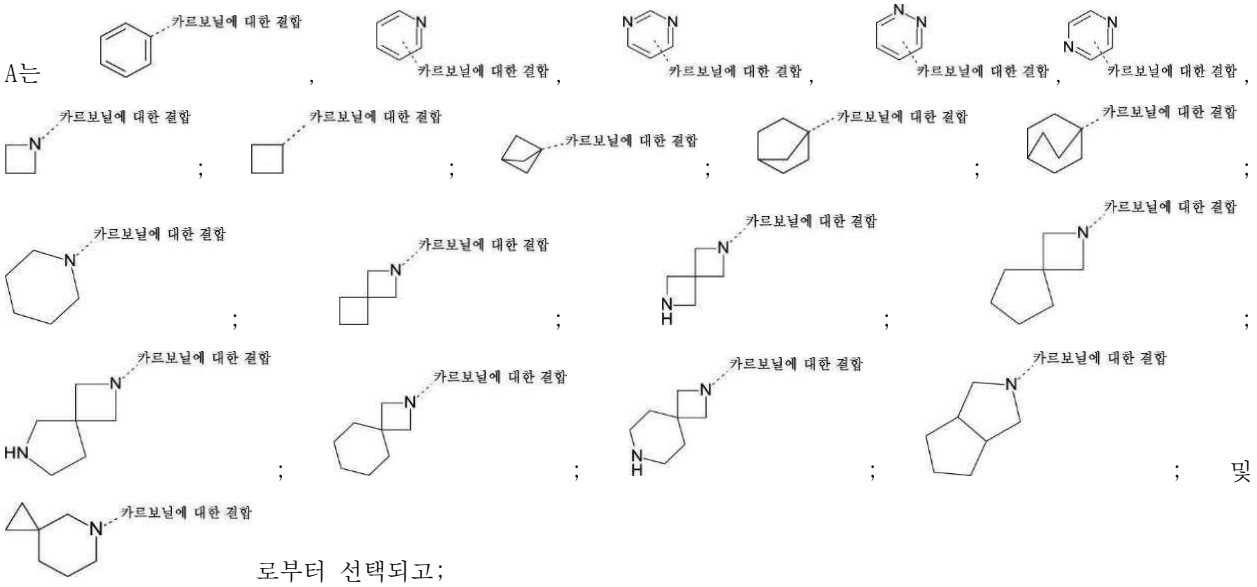
기로부터 선택되고;

[0160] R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0161] R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0162] R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0163] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0164] A는 

로부터 선택되고;

[0165] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

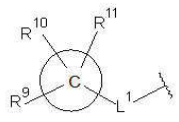
[0166] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0167] E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0168] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, $-CH_2NH$-, $-CH_2OCH_2$-, -O-, -NH-, , $-SO_2NH$-, $-NHSO_2$-, $-SO_2NHCH_2$-, $-CH_2NHSO_2$-, $-SO_2$-, $-CH_2SO_2$-, $-(CH_2)_2SO_2$-, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

[0169] L^2는 공유 결합, $-CH_2$-, $-CH_2NH$-, $-NHCH_2$-, -NH-, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0170] L^3은 공유 결합 및 $-CH_2$-로부터 선택되고;

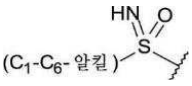
[0171] R^1은 

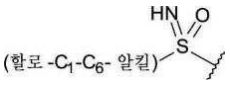
기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N$-SO_2- 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

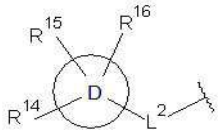
[0172] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0173] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0174] R^4는 수소이고;

[0175] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, (C_1-C_6-알킬)$_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소, 

기, 

기 및 

기로부터 선택되고;

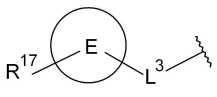
[0176] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0177] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0178] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0179] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0180] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

[0181] R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

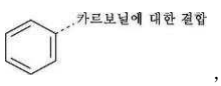
기로부터 선택되고;

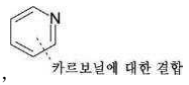
[0182] R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

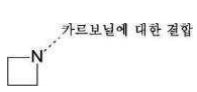
[0183] R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

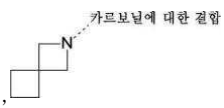
[0184] R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

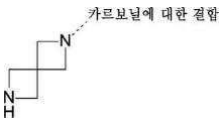
[0185] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

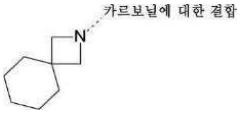
[0186] A는 

, 

, 

, 

, 

, 및 

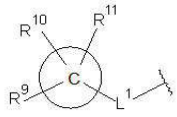
로부터 선택되고;

[0187] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0188] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

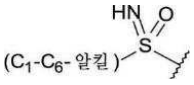
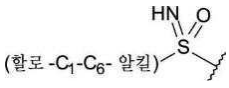
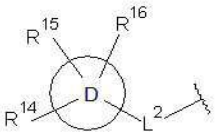
[0189] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0190] L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

[0191] R^1은  기이고;

[0192] R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0193] R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0194] R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

[0195] R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0196] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0197] R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0198] R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

[0199] R^{16}은 수소이다.

[0200] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0201] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0202] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

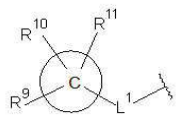
[0203] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0204] E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0205] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 $-C(O)NH-$로부터 선택되고;

[0206] L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1$-C_6-알킬$)-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0207] L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

[0208] R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-

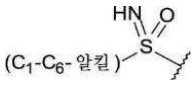
C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N$-SO_2- 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

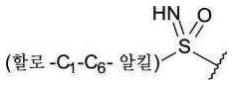
[0209] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

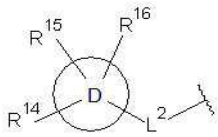
[0210] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0211] R^4는 수소이고;

[0212] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소,



기, 

기 및 

기로부터 선택되고;

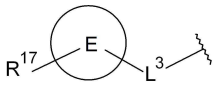
[0213] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0214] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0215] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0216] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0217] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

[0218] R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 

기로부터 선택되고;

[0219] R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0220] R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0221] R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0222] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

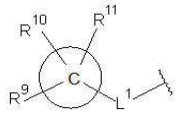
[0223] A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0224] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0225] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

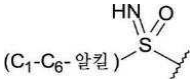
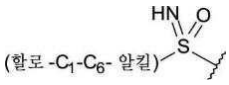
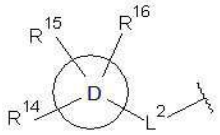
[0226] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, -O-, $-SO_2NH$- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0227] L^2는 공유 결합 및 $-CH_2$-로부터 선택되고;

[0228] R^1은  기이고;

[0229] R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0230] R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0231] R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

[0232] R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0233] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0234] R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0235] R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

[0236] R^{16}은 수소이다.

[0237] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

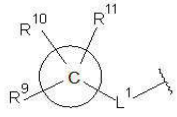
[0238] A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

[0239] C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

[0240] D는 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고;

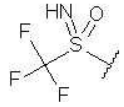
[0241] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

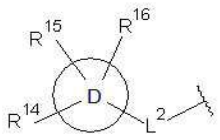
[0242] L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

[0243] R^1은  기이고;

[0244] R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0245] R^3, R^4, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0246] R^9는 플루오로, 클로로, tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 메틸설포닐,  기,  기 및



기로부터 선택되고;

[0247] R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 메톡시로부터 선택되고;

[0248] R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

[0249] R^{14}는 수소 및 CF_3로부터 선택되고;

[0250] R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

[0251] R^{16}은 수소이다.

[0252] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0253] B는 B-1 내지 B-6으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0254]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0255] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0256] 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 C_1-C_6-알킬 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0257] R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0258] R^7은 부재하거나 수소이다.

[0259] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0260] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0261] R^5는 C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고;

[0262] R^6은 수소이고;

[0263] R^7은 부재한다.

[0264] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0265] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0266] R^5는 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고;

[0267] R^6은 수소이고;

[0268] R^7은 부재한다.

[0269] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0270] B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0271]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);  (B-8);  (B-9);  (B-10); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0272] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0273] 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 히드록시 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된 한 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0274] R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0275] R^7은 부재하거나 수소이다.

[0276] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0277] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0278] R^5는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0279] R^6은 수소이고;

[0280] R^7은 부재한다.

[0281] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0282] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0283] R^5는 에틸, CF_3 및 시클로프로필로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로프로필은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0284] R^6은 수소이고;

[0285] R^7은 부재한다.

[0286] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^8은 수소 또는 히드록시이다.

[0287] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^8은 수소이다.

[0288] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0289] X는 CR^8 또는 N이고;

[0290] R^8은 수소 또는 히드록시이다.

[0291] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0292] X는 CR^8이고;

[0293] R^8은 수소이다.

[0294] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

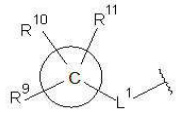
[0295] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0296] B는 B-1 내지 B-6으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0297]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0298] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0299] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

[0300] R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, (C_1-C_6-알킬)$_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

[0301] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0302] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0303] R^4는 수소이고;

[0304] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0305] 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 C_1-C_6-알킬 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0306] R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0307] R^7은 부재하거나 수소이고;

[0308] R^8은 수소 또는 히드록시이고;

[0309] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고;

[0310] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0311] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0312] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0313] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0314] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성한다.

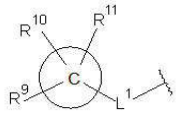
[0315] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0316] A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

[0317] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0318] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0319] L^1은 공유 결합, -$CR^{12}R^{13}$-, -CH_2O-, -O-, -SO_2NH- 및 -SO_2-로부터 선택되고;

[0320] R^1은  기이고;

[0321] R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0322] R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0323] R^5는 C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고;

[0324] R^7은 부재하고;

[0325] R^9는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_1-C_6-알킬-SO_2-로부터 선택되고;

[0326] 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 할로-C_1-C_6-알킬 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0327] R^{10}은 수소, 할로겐 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0328] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

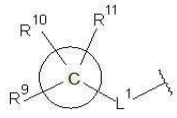
[0329] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0330] A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

[0331] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0332] C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

[0333] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0334] R^1은  기이고;

[0335] R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0336] R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0337] R^5는 에틸 및 시클로프로필로부터 선택되고;

[0338] R^7은 부재하고;

[0339] R^9는 tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 시클로프로필, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 메틸설포닐로부터 선택되고;

[0340] 여기서 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐은 CF_3 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0341] R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택되고;

[0342] R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

[0343] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0344] X는 CR^8 또는 N이고;

[0345] A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0346] B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0347]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);  (B-8);  (B-9);  (B-10); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0348] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

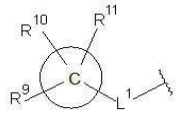
[0349] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0350] E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0351] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 -C(O)NH-로부터 선택되고;

[0352] L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0353] L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

[0354] R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2-$, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N-SO_2-$ 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고;

[0355] R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0356] R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0357] R^4는 수소이고;

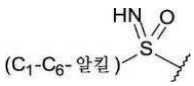
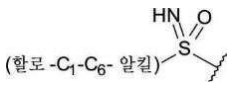
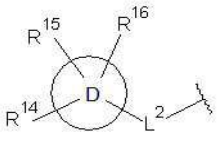
[0358] R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0359] 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 히드록시 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된 한 개의 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0360] R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0361] R^7은 부재하거나 수소이고;

[0362] R^8은 수소 또는 히드록시이고;

[0363] R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

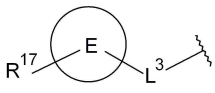
[0364] R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택되고;

[0365] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0366] R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택되고 R^{13}은 수소이거나;

[0367] R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성하고;

[0368] R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모

일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2-,  기로부터 선택되고;

[0369] R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0370] R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0371] R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0372] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0373] X는 CR^8이고;

[0374] A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로사이클릴로부터 선택되고;

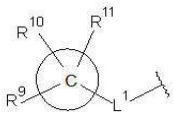
[0375] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0376] C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0377] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0378] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}$-, $-CH_2O$-, -O-, $-SO_2NH$- 및 $-SO_2$-로부터 선택되고;

[0379] L^2는 공유 결합 및 $-CH_2$-로부터 선택되고;

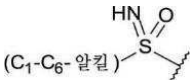
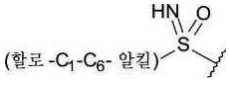
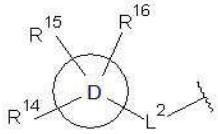
[0380] R^1은  기이고;

[0381] R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0382] R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0383] R^5는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0384] R^7은 부재하고;

[0385] R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

[0386] R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택되고;

[0387] R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택되고;

[0388] R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택되고;

[0389] R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

[0390] R^{16}은 수소이다.

[0391] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0392] X는 CR^8이고;

[0393] A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택되고;

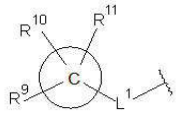
[0394] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0395] C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택되고;

[0396] D는 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐로부터 선택되고;

[0397] L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고;

[0398] L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택되고;

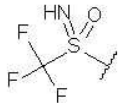
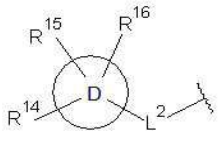
[0399] R^1은  기이고;

[0400] R^2는 수소 및 메틸로부터 선택되고;

[0401] R^3, R^4, R^6, R^8, R^{12} 및 R^{13}은 모두 수소이고;

[0402] R^5는 에틸, CF_3 및 시클로프로필로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로프로필은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환되고;

[0403] R^7은 부재하고;

[0404] R^9는 플루오로, 클로로, tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 메틸설포닐,  기,  기 및  기로부터 선택되고;

[0405] R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 메톡시로부터 선택되고;

[0406] R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택되고;

[0407] R^{14}는 수소 및 CF_3로부터 선택되고;

[0408] R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택되고;

[0409] R^{16}은 수소이다.

[0410] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0411] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 B는 B-1 내지 B-6로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0412]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

[0413] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 B는 B-1 내지 B-10으로부터 선택된 헤테로아릴이고:

[0414]  (B-1);  (B-2);  (B-3);  (B-4);  (B-5);  (B-6);  (B-7);  (B-8);  (B-9);  (B-10); 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

[0415] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0416] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 페닐, 비시클로[1.1.1]펜타닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐 및 피라지닐로부터 선택된다.

[0417] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 D는 시클로프로필, 티에타닐, 테트라히드로티오펜, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리딜, 옥세타닐, 페닐, 1H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-트리아졸릴, 4H-1,2,4-트리아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴로부터 선택된다.

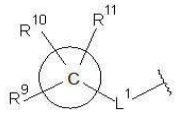
[0418] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 E는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0419] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 E는 시클로프로필 및 시클로부틸로부터 선택된다.

[0420] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-CH_2NH-$, $-CH_2OCH_2-$, $-O-$, $-NH-$, , $-SO_2NH-$, $-NHSO_2-$, $-SO_2NHCH_2-$, $-CH_2NHSO_2-$, $-SO_2-$, $-CH_2SO_2-$, $-(CH_2)_2SO_2-$, 카르보닐 및 $-C(O)NH-$로부터 선택되고, 여기서 R^{12} 및 R^{13}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0421] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^2는 공유 결합, $-CH_2-$, $-CH_2NH-$, $-NHCH_2-$, $-NH-$, $-N(C_1$-C_6-알킬)- 및 $-SO_2-$로부터 선택된다.

[0422] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^3은 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택된다.

[0423] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1은  기, 할로-C_1-C_6-알콕시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, $(C_1$-C_6-알킬$)_2N$-SO_2- 및 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고; 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, L^1 및 C는 본원에 정의된 바와 같다.

[0424] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2는 수소, 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0425] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0426] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^4는 수소이다.

[0427] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 C_1-C_6-알킬 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0428] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고; 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 히드록시 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된 한 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

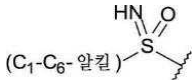
[0429] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^6은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

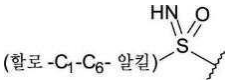
[0430] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^7은 부재하거나 수소이다.

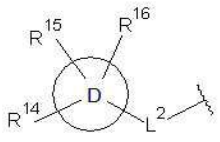
[0431] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^8은 수소 또는 히드록시이다.

[0432] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, C_6-C_{14}-아릴, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고; 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴 및 C_6-C_{14}-아릴은 할로-C_1-C_6-알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0433] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염

을 제공하고, 여기서 R^9는 수소, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-SO_2-, (C_1-C_6-알킬)$_2$-PO-, 아미노, 카르복시, 카르복시-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시카르보닐, C_1-C_6-알콕시카르보닐-C_1-C_6-알킬-, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)-, 옥소, 

기, 

기 및 

기로부터 선택되고; 여기서 L^2, D 및 R^{14} 내지 R^{16}은 본원에 정의된 바와 같다.

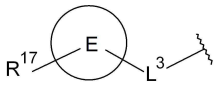
[0434] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 할로겐, 시아노, C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알킬 및 옥소로부터 선택된다.

[0435] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0436] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{12}는 수소, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 할로-C_6-C_{14}-아릴로부터 선택된다.

[0437] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{13}은 수소이다.

[0438] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{12} 및 R^{13}은, 이들이 부착된 탄소 원자와 함께, C_3-C_{10}-시클로알킬을 형성한다.

[0439] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14}는 수소, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, C_1-C_6-알콕시, 할로-C_1-C_6-알콕시, 할로겐, 시아노, 아미노, 카르바모일, 히드록시, 옥소, C_1-C_6-알킬-SO_2- 및 

기로부터 선택되고; 여기서 L^3, E 및 R^{17}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0440] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{15}는 수소, 할로겐, 히드록시, 옥소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0441] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{16}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0442] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{17}은 수소, C_1-C_6-알킬 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0443] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 C_6-C_{14}-아릴, 5- 내지 14-원 헤테로아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0444] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되

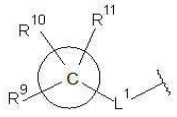
는 염을 제공하고, 여기서 B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타낸다.

[0445] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 C_6-C_{14}-아릴, C_3-C_{10}-시클로알킬 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0446] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 D는 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0447] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^1은 공유 결합, $-CR^{12}R^{13}-$, $-CH_2O-$, $-O-$, $-SO_2NH-$ 및 $-SO_2-$로부터 선택되고, 여기서 R^{12} 및 R^{13}은 본원에 정의된 바와 같다.

[0448] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^2는 공유 결합 및 $-CH_2-$로부터 선택된다.

[0449] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1은  기이고; 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, L^1 및 C는 본원에 정의된 바와 같다.

[0450] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2는 수소 및 C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0451] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3은 수소이다.

[0452] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^6은 수소이다.

[0453] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^8은 수소이다.

[0454] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{12}는 수소이다.

[0455] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택된다.

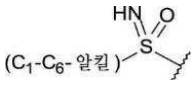
[0456] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고, 여기서 상기 C_3-C_{10}-시클로알킬은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환된다.

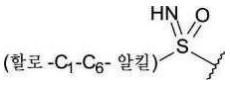
[0457] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^7은 부재한다.

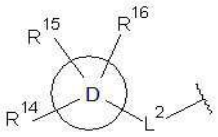
[0458] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내

지 14-원 헤테로시클릴 및 C_1-C_6-알킬-SO_2-로부터 선택되고; 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴은 할로-C_1-C_6-알킬 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0459] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 할로겐, C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알킬, 할로-C_1-C_6-알콕시, SF_5, C_1-C_6-알킬-SO_2-,



기,


기 및


기로부터 선택된다.

[0460] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 할로겐 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택된다.

[0461] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 할로겐, 할로-C_1-C_6-알킬 및 C_1-C_6-알콕시로부터 선택된다.

[0462] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{11}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0463] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14}는 수소 및 할로-C_1-C_6-알킬로부터 선택된다.

[0464] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{15}는 수소 및 히드록시로부터 선택된다.

[0465] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{16}은 수소이다.

[0466] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 페닐, 피리딜, 아제티디닐, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택된다.

[0467] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택된다.

[0468] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 D는 페닐, 시클로프로필, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴, 피라지닐 및 피리미디닐로부터 선택된다.

[0469] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2는 수소 및 메틸로부터 선택된다.

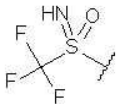
[0470] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 에틸 및 시클로프로필로부터 선택된다.

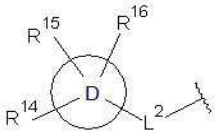
[0471] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 에틸, CF_3 및 시클로프로필로부터 선택되고, 여기서 상기 시클로프로필은 한 개의 히드록시 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0472] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^7은 부재한다.

[0473] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 시클로프로필, 아제티디닐, 피롤리디닐 및 메틸설포닐로부터 선택되고; 여기서 시클로프로필, 아제티디닐 및 피롤리디닐은 CF_3 및 히드록시로부터 선택된 1 또는 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0474] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 플루오로, 클로로, tert-부틸, CF_3, CF_3O, SF_5, 메틸설포닐, 

기, 

기 및 

기로부터 선택된다.

[0475] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로 및 메톡시로부터 선택된다.

[0476] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, CF_3 및 메톡시로부터 선택된다.

[0477] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{11}은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

[0478] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{14}는 수소 및 CF_3로부터 선택된다.

[0479] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서

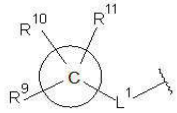
[0480] A는 C_6-C_{14}-아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택되고;

[0481] B는 

(B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0482] C는 C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0483] L^1은 공유 결합 및 $-CR^{12}R^{13}-$로부터 선택되고;

[0484] R^1은 

기이고;

[0485] R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 수소이고;

[0486] R^5는 C_3-C_{10}-시클로알킬이고;

[0487] R^7은 부재하고;

[0488] R^9는 C_1-C_6-알킬, 할로겐 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬은 할로-C_1-C_6-알킬로 치환되고;

[0489] R^{10}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

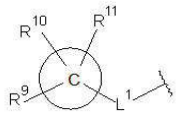
[0490] 특히 바람직한 구현예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식(I)의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 제공하고:

[0491] A는 페닐, 아제티디닐 및 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일로부터 선택되고;

[0492] B는  (B-3)이고; 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0493] C는 페닐 및 1,2,4-옥사디아졸릴로부터 선택되고;

[0494] L^1은 공유 결합 및 $-CR^{12}R^{13}-$로부터 선택되고;

[0495] R^1은  기이고;

[0496] R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^{11}, R^{12} 및 R^{13}은 각각 수소이고;

[0497] R^5는 시클로프로필이고;

[0498] R^7은 부재하고;

[0499] R^9는 tert-부틸, 플루오로 및 시클로프로필로부터 선택되고; 여기서 시클로프로필은 CF_3으로 치환되고;

[0500] R^{10}은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

[0501] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 C_6-C_{14}-아릴 및 3- 내지 14-원 헤테로시클릴로부터 선택된다.

[0502] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 C_6-C_{14}-아릴 및 5- 내지 14-원 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0503] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^1은 공유 결합 및 $-CR^{12}R^{13}-$로부터 선택된다.

[0504] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2는 수소이다.

[0505] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{11}은 수소이다.

[0506] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 C_3-C_{10}-시클로알킬.

[0507] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 C_1-C_6-알킬, 할로겐 및 C_3-C_{10}-시클로알킬로부터 선택되고; 여기서 C_3-C_{10}-시클로알킬은 할로-C_1-C_6-알킬로 치환된다.

[0508] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소 및 할로겐으로부터 선택된다.

[0509] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로

허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 페닐, 아제티디닐 및 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일로부터 선택된다.

[0510] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 페닐 및 1,2,4-옥사디아졸릴로부터 선택된다.

[0511] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 시클로프로필이다.

[0512] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 tert-부틸, 플루오로 및 시클로프로필로부터 선택되고; 여기서 시클로프로필은 CF_3로 치환된다.

[0513] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

[0514] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이다.

[0515] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 아제티디닐이다.

[0516] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 C_6-C_{14}-아릴이다.

[0517] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 페닐이다.

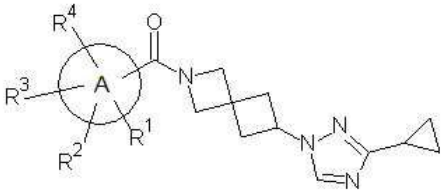
[0518] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 L^1은 공유 결합이다.

[0519] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 할로-C_1-C_6-알킬로 치환된 C_3-C_{10}-시클로알킬이다.

[0520] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 CF_3으로 치환된 시클로프로필이다.

[0521] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소이다.

[0522] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 상기 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물이고:



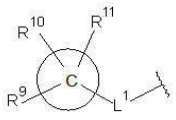
[0523] (II)

[0524] 여기서 A, R^1, R^2, R^3 및 R^4는 본원에 정의된 바와 같다.

[0525] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 A는 페닐, 시클로부틸, 1-비시클로[1.1.1]펜타닐, 노르보르나닐, 1-비시클로[2.2.2]옥타닐, 피리딜, 피리미디닐, 피리다지닐, 피라지닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일, 피페리딜, 3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일, 2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일, 2,6-디아자스피로[3.3]헵타닐 및 2-아자스피로[3.5]노난-2-일로부터 선택된다.

[0526] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 B는 피라졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 옥사졸릴, 4,5,6,7-테트라히드로인다졸-2-일 및 6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-2-일로부터 선택된다.

[0527] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 C는 페닐, 시클로프로필, 시클로헥실, 1,2,4-트리아졸릴, 티아졸릴, 피리딜, 1,2,4-옥사디아졸릴; 1,3,4-옥사디아졸릴, 피라졸릴, 피라지닐, 피리다지닐, 벤조푸라잔-4-일, 테트라졸릴, 이속사졸릴, 피리미디닐, 모르폴리닐, 1,2-디히드로피리디닐, 피페리딜, 피롤리디닐 및 티에타닐로부터 선택된다.

[0528] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^1은  기, 2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시, 2,2,2-트리플루오로에톡시, C_1-C_6-알킬-SO_2NH-, C_3-C_{10}-시클로알킬-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, C_1-C_6-알킬-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-$S(O)_2$-, (C_1-C_6-알킬)$_2N$-SO_2-, 할로-C_1-C_6-알킬-C(O)-로부터 선택되고, 여기서 R^9, R^{10}, R^{11}, L^1 및 C는 본원에 정의된 바와 같다.

[0529] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^2는 수소, 플루오로, 메틸, CF_3 및 옥세타닐로부터 선택된다.

[0530] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^3은 수소 및 플루오로로부터 선택된다.

[0531] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^5는 수소, 플루오로, 클로로, 시아노, 메틸, 에틸, 메톡시, CF_3, 시클로프로필, 시클로부틸 및 아제티디닐로부터 선택되고; 여기서 상기 시클로프로필 및 시클로부틸은 하나 이상의 메틸 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0532] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^9는 수소, 메틸, tert-부틸, 2,2-디메틸프로필, 메톡시, CF_3, 디플루오로에틸, 1,1-디플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 2,2,2-트리플루오로에톡시, 디플루오로메톡시, CF_3O, (1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시), 플루오로, 시아노, SF_5, 시클로프로필, 시클로프로필-CH_2-, 옥세타닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 페닐, 메틸설포닐, 2-네오펜틸설포닐, 아미노, 카르복시, 2-메틸프로판산, 2,2-디메틸프로판산, 메톡시카르보닐, 메틸-2,2-디메틸프로파노에이트, 메틸-2-메틸프로파노에이트, NH_2SO_2-, 카르바모일, C_1-C_6-알킬-C(O)NH-, 할로-C_1-C_6-알킬-NHC(O)- 및 옥소로부터 선택되고; 여기서 시클로프로필, 페닐, 옥세타닐, 아제티디닐 및 피롤리디닐은 CF_3, 모르폴리닐, 할로겐 및 히드록시로부터 선택된 1 내지 2 개의 치환기로 선택적으로 치환된다.

[0533] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 R^{10}은 수소, 플루오로, 클로로, 시아노, 메틸, 메톡시, CF_3, 2,2,2-트리플루오로에틸 및 옥소로부터 선택된다.

[0534] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0535] X는 CR^8이고;

[0536] A는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;

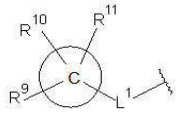
[0537] B는  이고, 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0538] C는 C_6-C_{14}-아릴이고;

[0539] D는 C_3-C_{10}-시클로알킬이고;

[0540] L^1은 공유 결합이고;

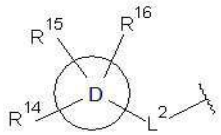
[0541] L^2는 공유 결합이고;

[0542] R^1은  기이고;

[0543] R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}은 모두 수소이고;

[0544] R^5는 C_3-C_{10}-시클로알킬이고;

[0545] R^7은 부재하고;

[0546] R^9는  기이고;

[0547] R^{14}는 할로-C_1-C_6-알킬이다.

[0548] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0549] X는 CR^8이고;

[0550] A는 아제티디닐이고;

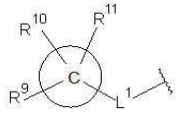
[0551] B는  이고, 여기서 물결선은 화학식 (I)의 나머지에 대한 부착점을 나타내고;

[0552] C는 페닐이고;

[0553] D는 시클로프로필이고;

[0554] L^1은 공유 결합이고;

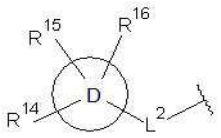
[0555] L^2는 공유 결합이고;

[0556] R^1은  기이고;

[0557] R^2, R^3, R^4, R^6, R^8, R^{10}, R^{11}, R^{15}, R^{16}은 모두 수소이고;

[0558] R^5는 시클로프로필이고;

[0559] R^7은 부재하고;

[0560] R^9는  기이고;

[0561] R^{14}는 CF_3이다.

[0562] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0563] X는 CR^8이고;

[0564] A는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;

[0565] B는  이고;

[0566] C는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

[0567] L^1은 $-CH_2-$이고;

[0568] R^1 내지 R^8은 본원에 정의된 바와 같다.

[0569] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0570] X는 CR^8이고;

[0571] A는 3- 내지 14-원 헤테로시클릴이고;

[0572] B는  이고;

[0573] C는 5- 내지 14-원 헤테로아릴이고;

[0574] L^1은 $-CH_2-$이고;

[0575] R^5는 C_3-C_{10}-시클로알킬이고;

[0576] R^6은 수소이고;

[0577] R^7은 부재하고;

[0578] R^1 내지 R^4 및 R^8은 본원에 정의된 바와 같다.

[0579] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0580] X는 CR^8이고;

[0581] A는 2-아자스피로[3.3]헵탄이고;

[0582] B는  이고;

[0583] C는 6-원 헤테로아릴이고;

[0584] L^1은 $-CH_2-$이고;

[0585] R^1 내지 R^8은 본원에 정의된 바와 같다.

[0586] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서:

[0587] X는 CR^8이고;

[0588] A는 2-아자스피로[3.3]헵탄이고;

[0589] B는  이고;

[0590] C는 6-원 헤테로아릴이고;

[0591] L^1은 $-CH_2-$이고;

[0592] R^5는 시클로프로필이고;

[0593] R^6은 수소이고;

[0594] R^7은 부재하고;

[0595] R^1 내지 R^4 및 R^8은 본원에 정의된 바와 같다.

[0596] 한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 상기 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[0597] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘-1-일)메탄온;

[0598] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아제티딘-1-일)메탄온;

[0599] (4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0600] (4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0601] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0602] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0603] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0604] 1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-3-카르보니트릴;

[0605] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0606] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0607] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0608] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0609] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0610] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0611] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-플루오로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0612] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0613] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0614] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0615] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0616] 1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴;

[0617] 1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-4-카르보니트릴;

[0618] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0619] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6-메틸-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0620] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0621] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0622] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0623] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-메틸-5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피라진-2-일]메탄온;

[0624] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0625] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0626] [[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0627] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리미딘-5-일]메탄온;

[0628] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진-3-일]메탄온;

[0629] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0630] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1-모르폴리노시클로프로필)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0631] 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0632] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0633] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0634] [3-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0635] 5-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴;

[0636] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0637] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0638] 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0639] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0640] [3-(4-tert-부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0641] [6-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0642] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0643] 2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴;

[0644] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0645] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0646] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0647] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0648] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0649] [3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0650] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0651] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0652] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0653] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0654] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0655] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0656] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-메톡시피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0657] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0658] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0659] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0660] (4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0661] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0662] 4-[[2-[6-(3-시클로프로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-1-메틸-피리딘-2-온;

[0663] [6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0664] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0665] [3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0666] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0667] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0668] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0669] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0670] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0671] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0672] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0673] (3-((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0674] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0675] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,5-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0676] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0677] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0678] (6-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0679] (6-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0680] [3-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0681] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3,5-디플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0682] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0683] [3-(2-tert-부틸티아졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0684] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]메탄온;

[0685] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0686] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0687] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0688] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0689] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0690] (3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0691] (3-(4-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0692] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0693] (3-(2-클로로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0694] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2,4-디클로로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0695] (3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0696] (3-((2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0697] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0698] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0699] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0700] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0701] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ^6-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0702] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0703] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0704] [3-[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0705] [3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0706] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0707] 4-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-3-플루오로-벤조니트릴;

[0708] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0709] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0710] 2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[0711] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0712] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-메톡시-4-(트리

플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0713] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0714] 5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[0715] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(3,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0716] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0717] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0718] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0719] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0720] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0721] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0722] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-클로로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0723] 2-플루오로-5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴;

[0724] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4,5-디플루오로-2-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0725] 5-플루오로-2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴;

[0726] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0727] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0728] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0729] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0730] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0731] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0732] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0733] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로

필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0734] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-메틸-3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0735] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0736] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0737] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0738] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0739] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0740] [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0741] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0742] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0743] [6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0744] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0745] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일]메탄온;

[0746] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3,3-디플루오로-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-1-피페리딜]메탄온;

[0747] [6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0748] [6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[0749] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(트리플루오로메틸)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0750] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(옥세탄-3-일)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온;

[0751] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]-1-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온;

[0752] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0753] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-에틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0754] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0755] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄

온;

[0756] 1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]이미다졸-4-카르보니트릴;

[0757] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]노르보르난-1-일]메탄온;

[0758] [3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0759] [3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0760] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0761] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0762] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0763] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[0764] [4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0765] [4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0766] [4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0767] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0768] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0769] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]시클로부틸]메탄온;

[0770] [6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[0771] [6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온;

[0772] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]시클로부틸]메탄온;

[0773] (6-(3-(아제티딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0774] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온;

[0775] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0776] [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0777] [3-(1-tert-부틸피라졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄

-2-일]메탄온;

[0778] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0779] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0780] [6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0781] (3-((3-클로로-4-시클로프로필피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0782] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0783] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0784] 5-시클로프로필-2-((1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)벤조니트릴;

[0785] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0786] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0787] 2-시클로프로필-6-((1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)옥시)벤조니트릴;

[0788] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0789] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0790] 메틸 3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸프로파노에이트;

[0791] N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0792] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0793] [4-[(R)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0794] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0795] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0796] 메틸 2-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸프로파노에이트;

[0797] (6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0798] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)아

제티딘-1-일)메탄온;

[0799] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-이소프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0800] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-시클로프로필-3-플루오로피리딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0801] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0802] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0803] (4-((3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)(4-플루오로페닐)메틸)피페리딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0804] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-시클로프로필-2-플루오로피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0805] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0806] [3-[(5-시클로프로필-2-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0807] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0808] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0809] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0810] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0811] N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-설폰아미드;

[0812] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0813] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0814] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0815] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0816] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-시클로프로필-4-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0817] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3,5-디플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0818] (3-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0819] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-

2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0820] (2-시클로헥실설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0821] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0822] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0823] [4-[(S)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0824] (6-((2-클로로-4-플루오로페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0825] 2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조산 메틸 에스테르;

[0826] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0827] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0828] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0829] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0830] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(2,4-디플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0831] (3-((4-클로로-5-시클로프로필피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0832] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0833] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-피페리디노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0834] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-(4-플루오로-2-메실-페녹시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[0835] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-네오펜틸설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0836] 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

[0837] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0838] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4,6-트리플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0839] [2-[(2-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0840] [2-(시클로헥실메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아

자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0841] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0842] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0843] 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[0844] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0845] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-((1,1,1-트리플루오로프로판-2-일)옥시)-1H-피라졸-1-일)아제티딘-1-일)메탄온;

[0846] (2-벤조푸라잔-4-일설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0847] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0848] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(2H-테트라졸-5-일)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0849] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0850] (3-((6-클로로-5-시클로프로필피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0851] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0852] 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-(4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[0853] 2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤젠설폰아미드;

[0854] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0855] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드;

[0856] 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[0857] 4-(1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2(1H)-온;

[0858] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질]아미노]아제티딘-1-일]메탄온;

[0859] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0860] 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산 메틸 에스테르;

[0861] (2-벤질설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]

헵탄-2-일]메탄온;

[0862] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-(2-플루오로-4-메실-벤질)옥시아제티딘-1-일]메탄온;

[0863] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0864] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0865] 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-(1-메틸시클로프로필)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[0866] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0867] 4-클로로-N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드;

[0868] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(4-플루오로페닐)에틸설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0869] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0870] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-시클로프로필피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0871] (6-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)메탄온;

[0872] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0873] N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드;

[0874] [2-[(4-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0875] 2-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸프로판산;

[0876] [3-(6-시클로프로필피리다진-3-일)옥시아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0877] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0878] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0879] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0880] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-피롤리디노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0881] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0882] [2-[(6-클로로-2-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-

2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0883] 3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

[0884] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸시클로프로필)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0885] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(5-(2,4-디플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아제티딘-1-일)메탄온;

[0886] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0887] (2S)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0888] (6-(2-클로로-4-플루오로벤조일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[0889] 4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]벤젠설폰아미드;

[0890] 3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤즈아미드;

[0891] N-[4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]페닐]아세트아미드;

[0892] [2-(시클로프로필메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0893] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0894] 4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드;

[0895] 3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸프로판산;

[0896] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(5-메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0897] (2R)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0898] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0899] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0900] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-트리플릴-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0901] 2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0902] (2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0903] [3-[[4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자

스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0904] 4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴;

[0905] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[(2-메톡시-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0906] [2-(2-아미노피리미딘-5-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0907] 2-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드;

[0908] 1-(1-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)아제티딘-3-일)-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1H-피라졸-4-카르복사미드;

[0909] 2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조산;

[0910] 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;

[0911] [6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0912] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[0913] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-피리딜설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0914] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-모르폴리노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0915] 3-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-플루오로-벤젠설폰아미드;

[0916] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-프로필설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온;

[0917] N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0918] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온;

[0919] 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드;

[0920] 4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산;

[0921] N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드;

[0922] (2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0923] 3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤조산;

[0924] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로

[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0925] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0926] (2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

[0927] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸피라졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0928] 2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드;

[0929] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(5-(시클로프로필메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)아제티딘-1-일)메탄온;

[0930] 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-N-메틸-벤즈아미드;

[0931] (2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

[0932] N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-플루오로-벤젠설폰아미드;

[0933] 1-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에탄온;

[0934] 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산;

[0935] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1,1-디케토티에탄-3-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[0936] 2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라지노]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드;

[0937] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0938] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0939] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-플루오로페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0940] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0941] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0942] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸설포닐페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0943] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-메틸설포닐-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0944] [6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0945] [3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로

[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0946] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0947] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0948] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0949] [6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0950] [6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0951] [3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0952] [3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0953] [3-[3-(3,5-디메틸피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0954] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0955] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0956] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-메틸설포닐-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0957] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0958] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0959] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0960] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0961] [6-[(4-시클로프로필설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0962] 5-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[0963] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0964] [6-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0965] 4-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[0966] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[4-(트리플루오로메

틸설포닐)페닐]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0967] 3-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴;

[0968] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0969] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0970] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0971] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0972] [6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0973] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0974] [6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0975] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0976] [6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0977] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0978] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0979] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0980] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0981] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0982] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0983] [3-[6-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0984] 5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.4]옥탄-6-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카르보니트릴;

[0985] [6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0986] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[0987] [6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸

-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0988] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[0989] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[0990] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]메탄온;

[0991] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0992] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[0993] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0994] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[0995] [3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0996] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[0997] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[0998] N-[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[0999] [6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1000] [6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1001] [6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1002] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1003] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1004] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1005] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1006] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1007] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1008] [6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-

1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1009] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1010] [3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1011] [3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1012] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[1013] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1014] [3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1015] [3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1016] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1017] [3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1018] [3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1019] [3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1020] [3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1021] [3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1022] [3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1023] [3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1024] [3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1025] [3-[6-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1026] 2-[4-[1-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]벤즈아미드;

[1027] [6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1028] [6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1029] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트

리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1030] [3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1031] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[1032] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1033] [3-[3-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1034] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[1035] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[1036] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[1037] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1038] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1039] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1040] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1041] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1042] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1043] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1044] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1045] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1046] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1047] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1048] [3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1049] [3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1050] [3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-

1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1051] 3-(트리플루오로메틸)-N-[2-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]벤젠설폰아미드;

[1052] [6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1053] [6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1054] [6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1055] [6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1056] [6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1057] [6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1058] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1059] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1060] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1061] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1062] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]아미노]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1063] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1064] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1065] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1066] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1067] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]피라진-2-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[1068] [3-[4-(5-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1069] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1070] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1071] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로

[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[1072] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-플루오로-2-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1073] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1074] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1075] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-2-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1076] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[1077] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1078] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[1079] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온;

[1080] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1081] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1082] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1083] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1084] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1085] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1086] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1087] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1088] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1089] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1090] (2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

[1091] (2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

[1092] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메

틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1093] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1094] [6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[1095] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[1096] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[1097] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1098] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1099] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1100] 1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;

[1101] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1102] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(1,1-디옥소티올란-3-일)아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1103] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-(3-플루오로페녹시)-1-피페리딜]메탄온;

[1104] [3-(4-시클로부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1105] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-(2-플루오로-6-메틸-페닐)에틸]아제티딘-1-일]메탄온;

[1106] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(E)-2-(3-플루오로페닐)비닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1107] 비스[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1108] [7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1109] [3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1110] [3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1111] [3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1112] [6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1113] [7-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1114] [7-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1115] [3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1116] [6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1117] [6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[1118] [7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1119] 비스[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1120] [3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1121] [6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1122] [6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1123] [6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1124] [3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1125] [3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1126] [6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1127] [6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1128] [3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1129] [6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1130] [3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1131] [3-[6-(4-이소프로필-N-메틸-아닐리노)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1132] [6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온;

[1133] 2-(트리플루오로메틸)-5-[[2-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조니트릴;

[1134] [3-[5-(2,4-디클로로페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1135] [3-[6-(2-클로로-4-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스

피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온; 및

[1136] [3-[5-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온.

[1137] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 상기 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[1138] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1139] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1140] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1141] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘-1-일)메탄온;

[1142] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)메탄온;

[1143] [6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1144] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1145] (6-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1146] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1147] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1148] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-16-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온;

[1149] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1150] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1151] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온;

[1152] N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;

[1153] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1154] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1155] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아제티딘-1-일)메탄온;

[1156] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(트리플루오로메톡시)페닐)아

제티딘-1-일)메탄온;

[1157] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1158] (6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1159] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1160] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1161] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1162] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[1163] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1164] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1165] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1166] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온;

[1167] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1168] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1169] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온;

[1170] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1171] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1172] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1173] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[1174] (4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1175] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-(4-플루오로-2-메실-페녹시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온;

[1176] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(5-메틸-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)피리딘-3-일)메탄온; 및

[1177] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-((1-(트리플루오로메틸)시클

로프로필)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아제티딘-1-일)메탄온.

[1178] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하고, 여기서 상기 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택된다:

[1179] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1180] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘-1-일)메탄온;

[1181] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;

[1182] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1183] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1184] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온;

[1185] [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온;

[1186] (4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온; 및

[1187] (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(3-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메틸)-1,2,4-옥사디아졸-5-일)아제티딘-1-일)메탄온.

[1188] 특정 구체예에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다. 추가의 특정 구체예에서, 본 발명은 유리 염기로서 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)에 따른 화합물을 제공한다.

[1189] 일부 구체예에서, 화학식 (I)의 화합물은 내부의 한 개 이상의 원자를 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체함으로써 동위원소 표지된다. 이러한 동위원소 표지된(즉, 방사성 표지된) 화학식 (I)의 화합물은 본 개시내용의 범위 내에 있는 것으로 간주된다. 화학식 (I)의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 황, 플루오린, 염소 및 아이오딘의 동위원소, 예컨대 제한되는 것은 아니지만 각각 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{13}N, ^{15}N, ^{15}O, ^{17}O, ^{18}O, ^{31}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{18}F, ^{36}Cl, ^{123}I, 및 ^{125}I를 포함한다. 특정 동위원소 표지된 화학식 (I)의 화합물, 예를 들어, 방사성 동위원소를 포함하는 것은 약물 및/또는 기질 조직 분포 연구에서 유용하다. 방사성 동위원소 삼중수소, 즉 ^{3}H 및 탄소-14, 즉 ^{14}C는 혼입의 용이성 및 준비된 검출 수단이라는 점에서 이 목적에 특히 유용하다. 예를 들어, 화학식 (I)의 화합물은 1, 2, 5, 10, 25, 50, 75, 90, 95 또는 99 퍼센트의 주어진 동위원소로 농축될 수 있다.

[1190] 중수소, 즉 ^{2}H와 같은 더 무거운 동위원소를 사용한 치환은, 더 큰 대사 안정성, 예를 들어, 증가된 생체 내 반감기 또는 감소된 투여량 요건으로 인한 특정한 치료적 이점을 제공할 수 있다.

[1191] ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O 및 ^{13}N과 같은 양전자 방출 동위원소로의 대체는 기질 수용체 점유를 조사하기 위한 양전자 방출 단층촬영(Positron Emission Topography, PET) 연구에서 유용할 수 있다. 동위원소 표지된 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 통상적인 기술에 의해 이전에 사용된 비표지 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하여 하기 제시된 실시예에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다.

[1192] 제조 공정

[1193] 본 발명의 화학식 (I)의 화합물의 제조는 순차적 또는 수렴적 합성 경로로 수행될 수 있다. 본 발명의 합성은 다음의 일반 반응식에서 나타난다. 생성된 생성물의 반응 및 정제 수행에 필요한 기술은 당업자에게 공지되어

있다. 공정의 하기 설명에서 사용된 치환기 및 지수는 달리 나타내지 않는 한 본원에서 주어진 의미를 갖는다.

[1194] 출발 물질, 중간체 또는 화학식 (I)의 화합물 중 하나가 하나 이상의 반응 단계의 반응 조건하에 안정하지 않거나 반응성인 하나 이상의 작용기를 포함하는 경우, (예를 들어 "Protective Groups in Organic Chemistry" by T. W. Greene and P. G. M. Wutts, 5th Ed., 2014, John Wiley & Sons, N.Y.에 기재된 바와 같은) 적절한 보호기가 당업계에서 공지된 방법을 적용하는 중요한 단계 이전에 도입될 수 있다. 이러한 보호기는 문헌에 기재된 표준 방법을 사용하여 합성의 후반 단계에서 제거될 수 있다.

[1195] 출발 물질 또는 중간체가 입체 중심을 포함하는 경우, 화학식 (I)의 화합물은 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체의 혼합물로서 수득될 수 있고, 이는 당업계에 공지된 방법, 예를 들어 카이랄 HPLC, 카이랄 SFC 또는 카이랄 결정화에 의해 분리될 수 있다. 라세미 화합물은 예를 들어 광학적으로 순수한 산을 사용한 결정화에 의한 부분입체이성질체 염을 통해 또는 카이랄 흡착제 또는 카이랄 용리액을 사용하는 특이적 크로마토그래피 방법에 의한 거울상체의 분리에 의해 거울상체로 분리될 수 있다. 부분입체이성질체적으로/거울상이성질체적으로 농축된 출발 물질 및 중간체를 제공하기 위해 입체 중심을 포함하는 출발 물질 및 중간체를 분리하는 것이 동등하게 가능하다. 화학식 (I)의 화합물의 합성에서 이러한 부분입체이성질체적으로/거울상이성질체적으로 농축된 출발 물질 및 중간체를 사용하는 것은 일반적으로 각각의 부분입체이성질체적으로/거울상이성질체적으로 농축된 화학식 (I)의 화합물을 유발할 것이다.

[1196] 당업자는 화학식 (I)의 화합물의 합성에서 - 달리 원하지 않는 한 - "직교 보호기 전략"이 적용되어, 분자의 다른 보호기에 영향을 미치지 않으면서 한 번에 하나씩 여러 보호기를 절단할 수 있음을 이해할 것이다. 직교 보호의 원리는 당업계에서 잘 알려져 있으며 문헌에도 기재되어 있다(예를 들어 Barany and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7363; H. Waldmann et al., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2056).

[1197] 당업자는 반응 순서가 중간체의 반응성 및 성질에 따라 달라질 수 있음을 이해할 것이다.

[1198] 더욱 상세하게는, 화학식 (I)의 화합물은 아래에 주어진 방법, 실시예에 주어진 방법 또는 유사한 방법에 의해 제조될 수 있다. 개별 반응 단계에 대한 적절한 반응 조건은 당업자에게 공지되어 있다. 또한, 기재된 반응에 영향을 미치는 문헌에 기재된 반응 조건에 대해서는 예를 들어: *Comprehensive Organic Transformations: A Guide to Functional Group Preparations, 2nd Edition, Richard C. Larock. John Wiley & Sons, New York, NY. 1999)*를 참조하라. 용매의 존재하에 또는 부재하에 반응을 수행하는 것이 편리한 것으로 밝혀졌다. 사용될 용매의 성질에 특별한 제한은 없으며, 단 이는 반응 또는 관련된 시약에 악영향을 미치지 않고 적어도 어느 정도까지 시약을 용해시킬 수 있다. 기재된 반응은 광범위한 온도에서 일어날 수 있고, 정확한 반응 온도는 본 발명에 중요하지 않다. 기재된 반응을 -78 ℃ 내지 환류의 온도 범위에서 수행하는 것이 편리하다. 반응에 필요한 시간은 또한 많은 요인, 특히 반응 온도 및 시약의 성질에 따라 크게 달라질 수 있다. 그러나, 기재된 중간체 및 화합물을 생성하기 위해 일반적으로 0.5 시간 내지 수일의 기간이 충분할 것이다. 반응 순서는 반응식에 표시된 것으로 제한되지 않지만, 출발 물질 및 이들 각각의 반응성에 따라, 반응 단계의 순서가 자유롭게 변경될 수 있다.

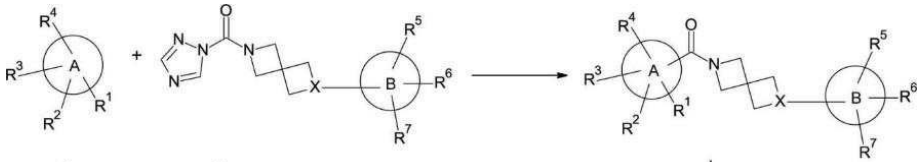
[1199] 출발 물질 또는 중간체가 상업적으로 입수 가능하지 않거나 합성이 문헌에 기재되지 않은 경우, 이들은 비슷한 유사체에 대한 기존 절차와 유사하게 또는 실험 섹션에 요약된 바와 같이 제조될 수 있다.

[1200] 다음 약어가 본문에서 사용된다:

[1201] AcOH = 아세트산, ACN = 아세토니트릴, Bn = 벤질, BINAP = (2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸), Boc = tert-부틸옥시카르보닐, CAS RN = 화학물질 요약 등록 번호, Cbz = 벤질옥시카르보닐, Cs_2CO_3 = 세슘 카르보네이트, CO = 일산화탄소, CuCl = 코퍼(I) 클로라이드, CuCN = 코퍼(I) 시아나이드, CuI = 코퍼(I) 아이오다이드, DABCO = 1,4-디아자비시클로[2.2.2]옥탄;트리에틸렌디아민, DAST = (디에틸아미노)설퍼 트리플루오라이드, DBU = 1,8-디아자비시클로[5,4,0]운데크-7-엔, DEAD = 디에틸 아조디카르복실레이트, DIAD = 디이소프로필 아조디카르복실레이트, DIBAL-H = 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드, DMAP = 4-디메틸아미노피리딘, DME = 디메톡시에탄, DMEDA = N,N'-디메틸에틸렌디아민, DMF = N,N-디메틸포름아미드, DIPEA = N,N-디이소프로필에틸아민, dppf = 1,1 비스(디페닐 포스피노)페로센, EDC.HCl = N-(3-디메틸아미노프로필)-N'-에틸카르보디이미드 히드로클로라이드, EI = 전자 충격, ESI = 전자분무 이온화, EtOAc = 에틸 아세테이트, EtOH = 에탄올, h = 시간(들), FA = 포름산, H_2O = 물, H_2SO_4 = 황산, HATU = 1-[비스(디메틸아미노)메틸렌]-1H-1,2,3-트리아졸로[4,5-b]피리디늄-3-옥사이드 헥사플루오로포스페이트, HBTU = O-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로늄-헥사플루오로-포스페이트, HCl = 염화수소, HOBt = 1-히드록시-1H-벤조트리아졸; HPLC = 고성능 액체 크로마토그래피,

iPrMgCl = 이소프로필마그네슘 클로라이드, I2 = 아이오딘, IPA = 2-프로판올, ISP = 이온 분무 양성 (모드), ISN = 이온 분무 음성 (모드), K_2CO_3 = 포타슘 카르보네이트, $KHCO_3$ = 포타슘 비카르보네이트, KI = 포타슘 아이오다이드, KOH = 포타슘 히드록사이드, K_3PO_4 = 포타슘 포스페이트 삼염기, $LiAlH_4$ 또는 LAH = 리튬 알루미늄 하이드라이드, LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드, LiOH = 리튬 히드록사이드, mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산, $MgSO_4$ = 마그네슘 설페이트, min = 분(들), mL = 밀리리터, MPLC = 중압 액체 크로마토그래피, MS = 질량 스펙트럼, nBuLi = n-부틸리튬, $NaBH_3CN$ = 소듐 시아노보로하이드라이드, NaH = 소듐 하이드라이드, NBS = N-브로모석신이미드, $NaHCO_3$ = 소듐 수소 카르보네이트, $NaNO_2$ = 소듐 니트라이트, $NaBH(OAc)_3$ = 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드, NaOH = 소듐 히드록사이드, Na_2CO_3 = 소듐 카르보네이트, Na_2SO_4 = 소듐 설페이트, $Na_2S_2O_3$ = 소듐 티오설페이트, NEt_3 = 트리에틸아민(TEA), NH_4Cl = 암모늄 클로라이드, NMP = N-메틸-2-피롤리돈, OAc = 아세톡시, T3P = 프로필포스폰산 무수물, PE = 석유 에테르, PG = 보호기, Pd-C = 활성탄 담지 팔라듐, $PdCl2(dppf)-CH_2Cl_2$ = 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물, $Pd_2(dba)_3$ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0), $Pd(OAc)_2$ = 팔라듐(II) 아세테이트, $Pd(OH)_2$ = 팔라듐 히드록사이드, $Pd(PPh_3)_4$ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0), PMP = 1,2,2,6,6-펜타메틸피페리딘, PTSA = p-톨루엔설폰산, R = 임의의 기, RP = 역상, RT = 실온, SFC = 초임계 유체 크로마토그래피, S-PHOS = 2-디시클로헥실포스피노-2',6'-디메톡시비페닐, TBAI = 테트라 부틸 암모늄 아이오딘, TEA = 트리에틸아민, TFA = 트리플루오로아세트산, THF = 테트라히드로푸란, TMEDA = N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌디아민, TS-TPP = 트리페닐포스핀 - 중합체 결합됨, $ZnCl_2$ = 징크 클로라이드, Hal = 할로겐, prep-TLC = 분취용 박층 크로마토그래피.

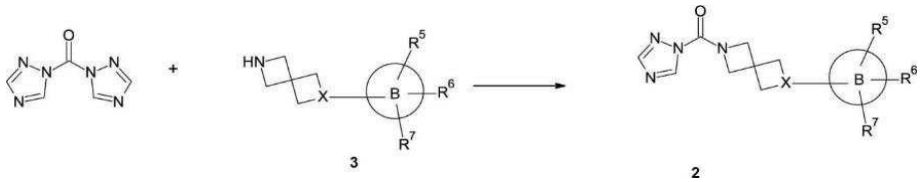
[1202] 고리 A가 N-연결된 지방족 헤테로사이클인 본 발명의 화학식 I의 화합물은 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 DMF 또는 CH_3CN와 같은 용매 중에서 가열함으로써 화학식 **2**의 활성화된 중간체를 친핵성 시클릭 아민과 반응시켜 제조될 수 있다. 일부 경우에 1,2,4-트리아졸 대신 4-니트로페닐 기를 보유하는 대안의 활성화된 중간체가 사용되었다. (반응식 1)



[1203] **1** **2** **I**

[1204] *반응식 1*

[1205] 활성화된 중간체 **2**는 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 CH_2Cl_2와 같은 용매 중에서 아민 **3**을 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온과 같은 커플링제와 반응시켜 생성될 수 있다 (반응식 2). 관련된 4-니트로페닐카르보네이트 중간체는 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트를 사용하는 유사한 공정에서 생성될 수 있다. 대안적으로, 반응식 1 및 2에서와 같은 동일한 전략이 사용될 수 있지만, 활성화된 중간체는 아민 **3**과 커플링되기 전에 초기에 고리 A 상에 구성된다.

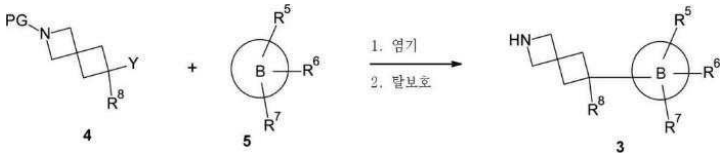


[1206] **3** **2**

[1207] *반응식 2*

[1208] 고리 B가 N-연결된 방향족 헤테로사이클이고 X = CR^8인 경우, 아민 **3**은 염기(예를 들어 DIPEA, Cs_2CO_3)의 존재하에 친핵성 헤테로아릴 **5**를 적합하게 관능화된 2-아자스피로[3.3]헵탄 빌딩 블록 **4**(Y = 이탈기 예를 들어 OMs, Cl, I, Br)와 반응시키고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TFA 사용)을 사용하여 보호기를 탈보호하여 생성될 수 있다. (반응식 3) 전형적으로 메실레이트 빌딩 블록이 사용되었고(Y = OMs), 이는 Et_3N과 같은

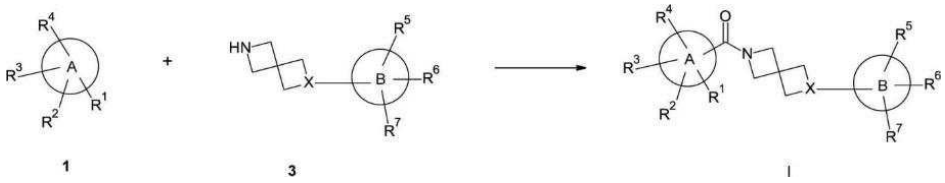
온화한 염기의 존재하에 MsCl과 반응시켜 히드록실 유사체로부터 편리하게 생성될 수 있다.



[1209]

[1210] *반응식 3*

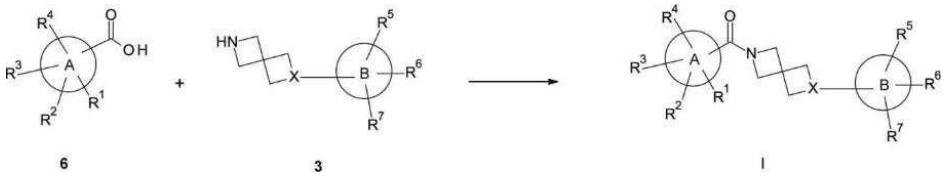
[1211] 대안적으로, 고리 A가 N-연결된 지방족 헤테로사이클인 화학식 I의 화합물은 빌딩 블록 **1** 및 **3**의 직접 커플링에 의해, 예를 들어 CDI 또는 트리포스겐과 같은 커플링제 및 염기(예를 들어 TEA, DIPEA)를 사용하여 생성될 수 있다 (반응식 4). 또한 화학식 I에 속하는 중간체(예를 들어 **14**, **16**)도 이 방식으로 제조될 수 있다.



[1212]

[1213] *반응식 4*

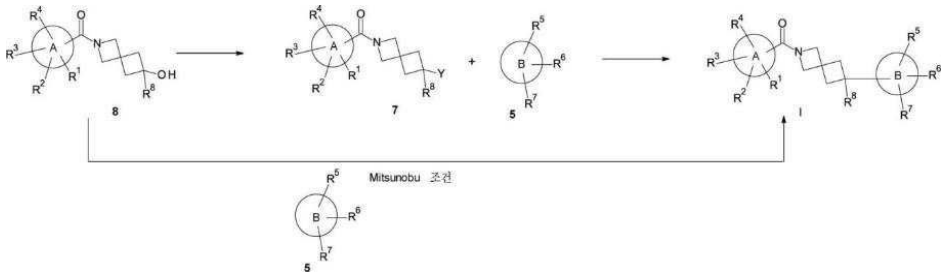
[1214] 대안적으로, 고리 A가 C-연결된 화학식 I의 화합물은 적합한 산과 아민 **3**의 커플링에 의해 (예를 들어 HATU 또는 T3P와 같은 커플링제 및 TEA 또는 DIPEA와 같은 염기를 사용하여) 생성될 수 있다. (반응식 5). 또한 화학식 I에 속하는 중간체(예를 들어 **12**)도 이 방식으로 제조될 수 있다.



[1215]

[1216] *반응식 5*

[1217] 대안적으로, X가 CR^8이고 고리 B가 N-연결된 방향족 헤테로사이클인 화학식 I의 화합물은 염기(예를 들어 Cs_2CO_3, NaOtBu)의 존재하에 친핵성 헤테로아릴 **5**를 적합하게 관능화된 중간체 **7**(Y = 이탈기, 예를 들어 OMs)과 반응시켜 생성될 수 있다. (반응식 6). 중간체 **7**은 반응식 1 또는 4에 기재된 바와 같이 적합한 히드록실화 빌딩 블록을 고리 A와 커플링시켜, 중간체 **8**을 생성하고, 이어서 히드록실 기를 적합한 이탈기로 (예를 들어 MsCl 및 염기의 존재하에 메실화에 의해) 전환시켜 생성될 수 있다. 대안적으로 히드록실화 중간체 **8**은 Mitsunobu 유형 조건(예를 들어 PS-PPh_3, THF 중 DIAD) 및 친핵성 헤테로아릴 **5**를 사용하여 화학식 I의 화합물로 직접 전환될 수 있다.

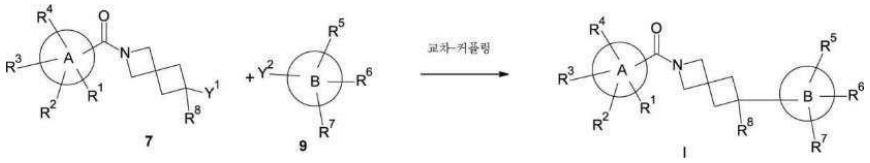


[1218]

[1219] *반응식 6*

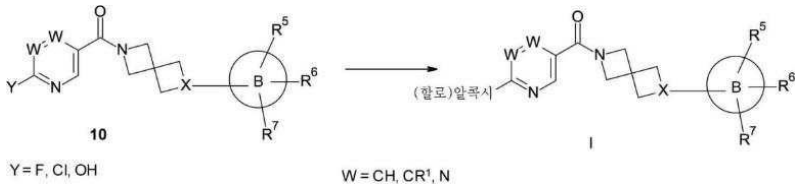
[1220] 대안적으로, X = CR^8이고 고리 B는 C-연결된 (헤테로)아릴인 경우, 화학식 I의 화합물은 적합하게 관능화된 중간체 **7** 및 **9**로부터 금속 촉매화된 교차 커플링 반응을 사용하여 생성될 수 있고, 여기서 한 파트너는 I 또는 Br과 같은 할라이드 중간체로부터 전형적으로 생성된 유기금속(예를 들어 징케이트, 보로네이트)을 보유하고, 다른 파트너는 Br 또는 I와 같은 할라이드를 보유한다. (반응식 7) 예를 들어 네기시 조건(팔라듐 촉매작용)하에

아이오다이드(**7**; Y^1 = I)로부터 일시적으로 생성된 징케이트 **7**은 (헤테로)아릴 할라이드 **9**(Y^2 = Br, I)와 반응될 수 있다. 아이오다이드 **7**은 I_2 및 PPh_3과의 반응에 의해 관련된 히드록시 빌딩 블록 **8**로부터 생성될 수 있다.

[1221] 

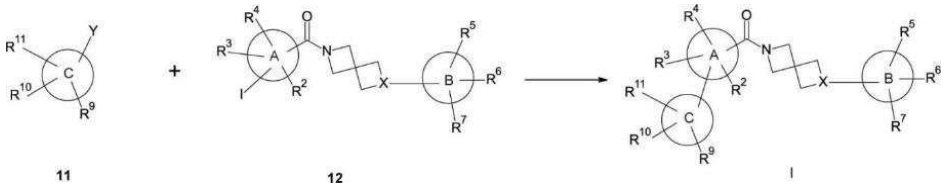
[1222] *반응식 7*

[1223] 대안적으로, A = (할로)알콕시 R 기가 있는 (치환된) 피리딜, (치환된) 피리미디닐 또는 (치환된) 피리다지닐인 화학식 I의 화합물은 화학식 **10**의 화합물(Y = F, Cl)을 상응하는 알코올 및 적합한 염기(예를 들어 NaH 또는 KOtBu)와 반응시켜 제조되었다 (반응식 8). 대안적으로, Y = OH인 경우, 화학식 I의 화합물은 Mitsunobu 반응(예를 들어 시아노메틸 트리부틸포스포란 사용)에 의해 상응하는 알코올로부터 생성될 수 있다.

[1224] 

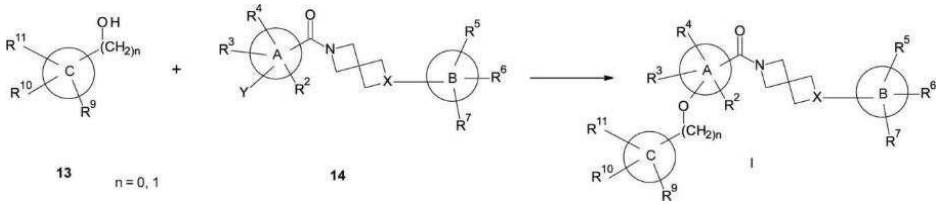
[1225] *반응식 8*

[1226] 대안적으로, A = 지방족 (헤테로)사이클 및 C = (헤테로)아릴인 화학식 I의 화합물은 니켈 또는 팔라듐 촉매작용하에 보론산 유도체 **11**(Y = $B(OR)_2$)을 아이오다이드 **12**와 커플링시켜 생성될 수 있다. 대안적으로 브로마이드 **11**(Y = Br)은 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, $NiCl_2 \cdot DME$, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 광화학 반응에서 **12**와 직접 결합될 수 있다. (반응식 9)

[1227] 

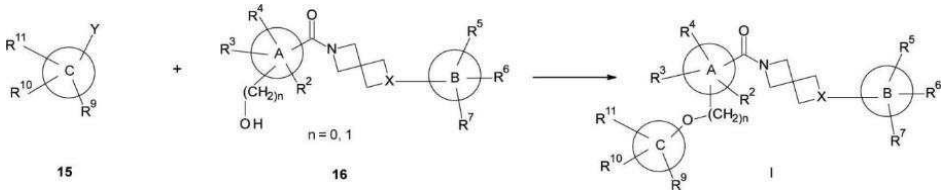
[1228] *반응식 9*

[1229] 대안적으로, A = 지방족 (헤테로)사이클이고, L_1은 산소인 (또는 산소를 포함하는) 화학식 I의 화합물은 NaH와 같은 염기를 사용하는 S_N2 반응에서 화학식 **13**의 알코올(또는 다른 단순 알코올 또는 할로알코올 기)을 적합하게 관능화된 빌딩 블록 **14**(여기서 Y는 OMs 또는 I와 같은 이탈기임)와 반응시켜 제조될 수 있다. (반응식 10) 빌딩 블록 **14**는 필요한 경우 상응하는 알코올(Y = OH, **16**)로부터 생성될 수 있다.

[1230] 

[1231] *반응식 10*

[1232] 대안적으로, L_1이 산소이고 (또는 산소를 포함하고) C가 (치환된)지방족 (헤테로)사이클 또는 (헤테로)아릴(여기서 Y는 S_NAr 치환에 적합한 위치에 있음)인 화학식 I의 화합물은, NaH와 같은 염기의 존재하에 **15**(Y는 OMs, Cl과 같은 이탈기임)를 알코올 **16**과 반응시켜 제조될 수 있다. (반응식 11)

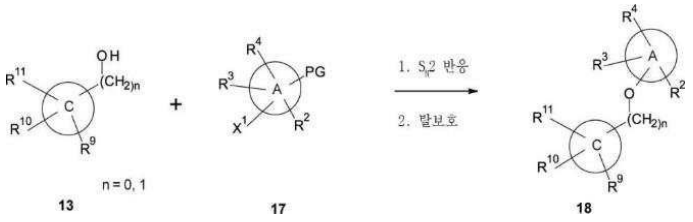


15 16 I

[1233]

[1234] *반응식 11*

[1235] A = 지방족 (헤테로)사이클이고, L_1이 산소인(또는 산소를 포함하는) 화학식 **18**의 빌딩 블록은 NaH와 같은 염기를 사용하는 S_N2 반응에서 화학식 **13**의 알코올(또는 다른 단순 알코올 또는 할로알킬-히드록시 기)을 적합하게 관능화된 빌딩 블록 **17**(여기서 X^1은 OMs 또는 I와 같은 이탈기이고 PG는 Boc와 같은 보호기임)과 반응시켜 제조될 수 있다. 이후 보호기는 표준 조건(예를 들어 PG = Boc에 대해 TFA)하에 제거될 수 있다. (반응식 12) 빌딩 블록 **17**은 필요한 경우 상응하는 알코올(X^1 = OH)로부터 생성될 수 있다. 대안적으로, 고리 C가 페놀-유형 (헤테로)아릴(n = 0)인 경우, 빌딩 블록 **18**은 Mitsunobu 조건(예를 들어 PS-PPh_3, THF 중 DIAD)을 사용하고 이어서 탈보호하여 알코올 **17**(X^1 = OH)로부터 생성될 수 있다.

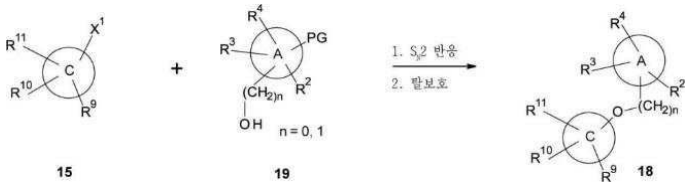


13 17 18

[1236]

[1237] *반응식 12*

[1238] 대안적으로, L_1이 산소이고 (또는 산소를 포함하고) C가 지방족 (헤테로)사이클, 소형 (할로)알킬 단편 또는 (헤테로)아릴(여기서 X^1은 S_NAr 치환에 적합한 위치에 있음)인 화학식 **18**의 빌딩 블록은 NaH 또는 KOtBu와 같은 염기의 존재하에 **15**(X^1은 OMs, Cl와 같은 이탈기임)를 적합하게 보호된 알코올 빌딩 블록 **19**와 반응시키고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TFA임)하에 탈보호하여 제조될 수 있다. (반응식 13) 대안적으로, L_1 = 산소이고 C가 (헤테로)아릴인 화학식 **18**의 빌딩 블록은 알코올 **19**와 (헤테로)아릴 할라이드 **15**(X^1 = 전형적으로 Br, I)의 팔라듐-촉매화된 교차 커플링에 이어서 탈보호에 의해 생성될 수 있다.



15 19 18

[1239]

[1240] *반응식 13*

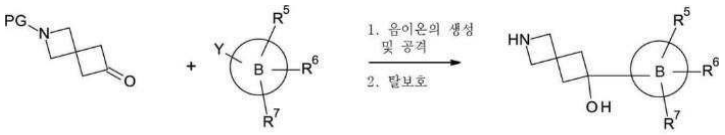
[1241] A = (할로)알콕시 R 기가 있는 (치환된) 피리딜, (치환된) 피리미디닐 또는 (치환된) 피리다지닐인 화학식 **21**의 빌딩 블록은 DMA, NMP 또는 DMF와 같은 용매에서 필요한 경우 상승된 온도에서 화학식 **20**(X^1 = F, Cl)의 (예를 들어 메틸 에스테르와 같이) 적절하게 보호된 헤테로아릴 산을 상응하는 알코올 및 염기로서 NaH 또는 KOtBu와 같은 적합한 염기를 반응시켜 제조될 수 있다. 헤테로아릴에 추가 치환 R_2가 필요한 경우, 이는 전형적으로 상용 할라이드(R_2 = Br, I)를 통해, 이어서 금속-촉매화된 교차 커플링(예를 들어 Suzuki, Negishi, Ir-촉매화 광화학 반응)에 의해 설치될 수 있다. 보호기(사용된 경우)는 표준 조건(예를 들어 메틸 에스테르에 대한 알칼리성 가수분해)하에 제거될 수 있다. (반응식 14) 대안적으로, 이들 빌딩 블록은 표준 기술을 사용하여 적합한 브로모 또는 아이오도-헤테로아렌을 합성하고, 이어서 Pd-촉매화된 카르보닐화 반응을 통해 산(또는 에스테르) 작용기를 설치하여 생성될 수 있다.



[1242] X^1 = F, Cl, OH　　Y = CH, CR^1, N

[1243] *반응식 14*

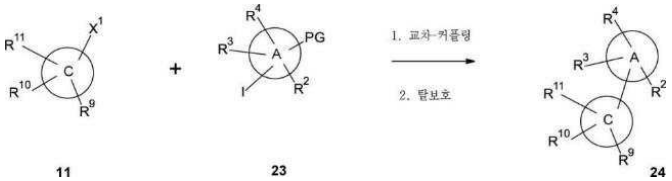
[1244] X = CR^8이고 고리 B가 C-연결된 (헤테로)아릴인 경우, 아민 **3**은 카르바니온(또는 카르바니온 등가물)을 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트와 같은 적합하게 보호된 빌딩 블록과 반응시키고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TFA 사용)을 사용하여 보호기를 탈보호하여 생성될 수 있다. 음이온은 헤테로아릴 **22**의 직접 금속화(Y = H, 예를 들어 BuLi 사용) 또는 금속-할로겐 교환(Y = Br, I, 예를 들어 BuLi 사용)에 의해 생성될 수 있다. (반응식 15)



[1245]

[1246] *반응식 15*

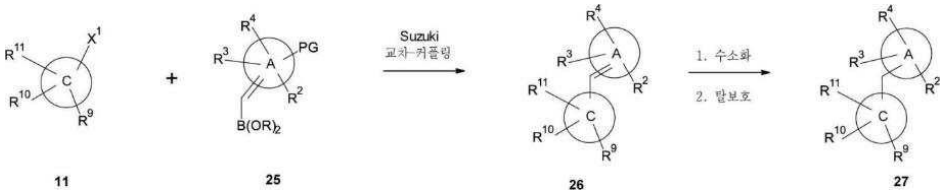
[1247] A = 지방족 (헤테로)사이클이고 C = (헤테로)아릴인 화학식 **24**의 빌딩 블록은 니켈 또는 팔라듐 촉매작용하에 적합하게 보호된 보론산 유도체 **11**(X^1 = $B(OR)_2$)을 아이오다이드 **23**과 커플링시켜 생성될 수 있다. 대안적으로 브로마이드 **11**(X^1 = Br)은 Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbbpy)PF_6, $NiCl_2$·DME, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 광화학 반응에서 **23**과 직접 결합될 수 있다. (반응식 16)



[1248]

[1249] *반응식 16*

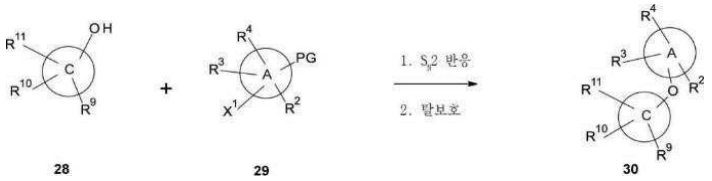
[1250] C = (헤테로)아릴인 화학식 **27**의 빌딩 블록은 (헤테로)아릴 할라이드(X^1 = Br, I, Cl)의 Suzuki 반응(예를 들어 (Pd(dppf)Cl_2, K_2CO_3, 디옥산/H_2O)에 이어서 수소화(예를 들어 Pd/C, H_2)에 의해 생성될 수 있다. 필요한 보로네이트 중간체 **25**는 케톤을 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸]-1,3,2-디옥사보롤란과 반응시켜 생성될 수 있다 (LiTMP, THF, - 78 ℃). (반응식 17). 대안적으로 알켄 **26**은 케톤 및 고리 C의 적합한 트리페닐포스포늄 브로마이드(벤질 브로마이드 또는 헤테로아릴 등가물로부터 생성됨)를 사용하여 비티히 반응을 통해 생성될 수 있다. 대안적으로, 빌딩 블록 **27**은 탈보호 전에, 고리 A상의 알데히드로부터 토실히드라존 중간체를 생성하고(예를 들어 4-메틸벤젠설폰히드라지드와의 축합에 의해), 이어서 관련 (헤테로)아릴 보론산(예를 들어 K_2CO_3, Barluenga 조건)과의 반응에 의해 생성될 수 있다. L_1 = $CR^{12}R^{13}$ 및 R^{12} = 카르바모일, R^{13} = 수소인 빌딩 블록은 표준 기술을 사용하여, (헤테로)아릴 아세토니트릴과 케톤(**52**)의 축합을 통해 생성된 알켄 중간체의 수소화, 이어서 니트릴의 가수분해 및 아미드 형성을 포함하는 유사한 전략을 통해 합성될 수 있다.



[1251]

[1252] *반응식 17*

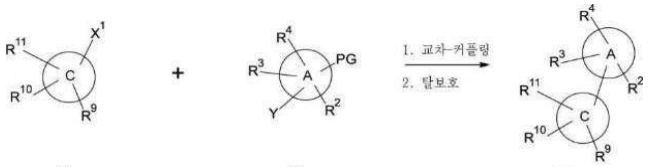
[1253] L_1이 산소이고 C가 페놀 또는 (헤테로)아릴 히드록시(**28**)인 화학식 **30**의 빌딩 블록은 S_N2 치환에 적합한 위치에서 친핵성 (헤테로)아릴 히드록시 음이온(염기 예를 들어 NaH를 사용하여 생성됨)을 이탈기 X^1(예를 들어 OMs, 이는 MsCl, Et_3N을 사용하여 히드록시 유도체로부터 생성될 수 있음)을 보유하는 적합하게 보호된 빌딩 블록 **29**와 반응시켜 제조될 수 있다. 이후 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TFA 사용)하의 탈보호가 이어질 수 있다. (반응식 18) 대안적으로, 빌딩 블록 **30** 은 페놀과 알코올 **29**(X^1 = OH)의 Mitsunobu 반응(예를 들어 DIAD, PPh_3 또는 2-(트리부틸-15-포스판일리덴)아세토니트릴 사용)에 이어서 탈보호를 통해 생성될 수 있다.



[1254] **28** **29** **30**

[1255] *반응식 18*

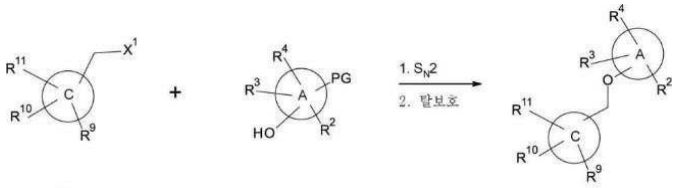
[1256] 대안적으로, A = 지방족 (헤테로)사이클 및 C = (헤테로)아릴인 화학식 **32**의 빌딩 블록은 니켈 또는 팔라듐 촉매작용하에 보론산 유도체 **11**(X^1 = $B(OR)_2$)을 적합하게 보호된 할라이드(Y = I or Br) **31**과 커플링시켜 생성될 수 있다. 대안적으로 브로마이드 **11**(X^1 = Br)은 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, $NiCl_2$.DME, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 광화학 반응에서 **31**(Y = I 또는 Br)과 직접 결합될 수 있다. 커플링에 후 적합한 탈보호 단계(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH)가 이어진다. (반응식 19)



[1257] **11** **31** **32**

[1258] *반응식 19*

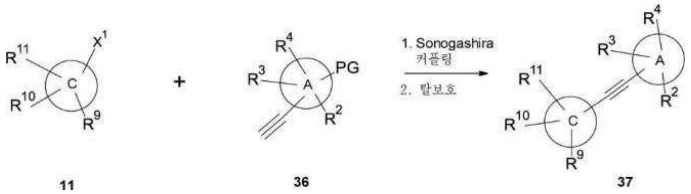
[1259] 대안적으로, A = 지방족 (헤테로)사이클, L_1 = $-OCH_2-$ 및 C = (헤테로)아릴인 화학식 **35**의 빌딩 블록은 염기(예를 들어 NaH)의 존재하에 벤질 위치에 이탈기(예를 들어 X^1 = Br)를 보유하는 (헤테로)아릴(**33**)을 알코올 **34**와 반응시켜 생성될 수 있다. 커플링에 후 적합한 탈보호 단계(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 또는 TFA)가 이어진다. (반응식 20) 이 경로는 또한 C = 작은 지방족 (헤테로)사이클(예를 들어 시클로프로필)인 경우 또는 고리 C가 소형 알킬 또는 할로알킬 단편으로 대체되는 경우에 적절하다.



[1260] **33** **34** **35**

[1261] *반응식 20*

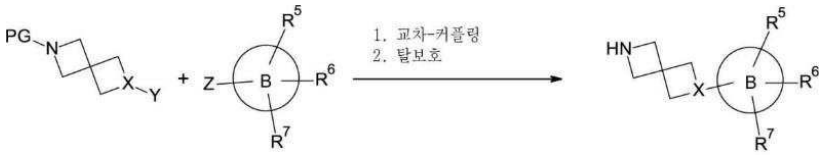
[1262] 대안적으로, L_1 = C-C 삼중 결합인 화학식 **37**의 빌딩 블록은 Sonogashira 커플링(예를 들어 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, CuI, TEA), 이어서 적합한 탈보호 단계(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 또는 TFA)를 통해 (헤테로)아릴 할라이드 **11**(X^1 = Br 또는 I) 및 적합하게 보호된 알킨 **36**으로부터 생성될 수 있다. (반응식 21)

[1263] 

11 36 37

[1264] *반응식 21*

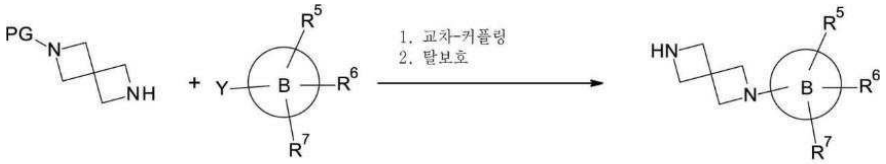
[1265] B = C-연결된 (헤테로)아릴 및 X = CR^8인 화학식 **38**의 빌딩 블록은 니켈 또는 팔라듐 촉매작용하에 적합하게 보호된 보론산 유도체 **39**(Y = $B(OR)_2$)를 아이오다이드 또는 브로마이드(Z = I 또는 Br) **40**과 커플링시켜 생성될 수 있다. 대안적으로 브로마이드 **39**(Y = Br)는 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, $NiCl_2 \cdot DME$, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 광화학 반응에서 **40**(Z = I 또는 Br)과 직접 결합될 수 있다. (반응식 22) 대안적으로 교차-커플링은 Negishi 조건하에 **39**(Y = I) 및 (헤테로)아릴 할라이드 **40**(Z = I, Br)으로부터 일시적으로 생성된 징케이트를 사용하여 수행될 수 있다.



[1266] 39 40 38

[1267] *반응식 22*

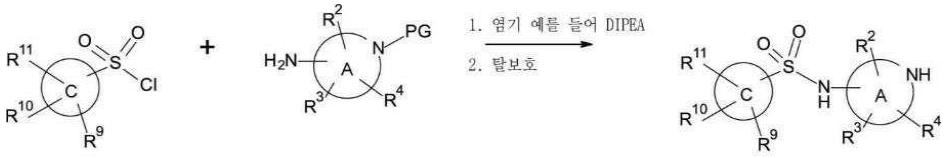
[1268] X = N 및 B = (헤테로)아릴인 화학식 **41**의 빌딩 블록은 적합하게 보호된 **42**와 (헤테로)아릴할라이드(Y= Br, I, Cl) 사이의 금속-촉매화된 교차-커플링 반응(예를 들어 Buchwald 반응, Pd-촉매작용)을 사용하고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 또는 TFA 사용)하에 탈보호하여 제조될 수 있다. (반응식 23)



[1269] 42 43 41

[1270] *반응식 23*

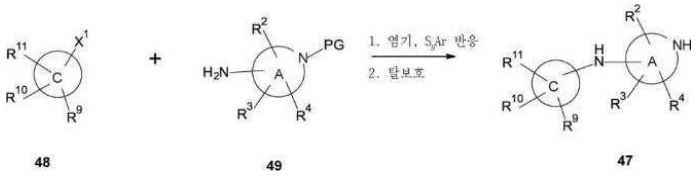
[1271] 대안적으로, L_1 = $-SO_2NH-$인 화학식 **44**의 빌딩 블록은 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 설포닐 클로라이드 **45** 및 적합하게 보호된 (스피로)시클릭 아민(**46**)으로부터, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 24) 이 시퀀스는 C-고리 대신 소형 알킬 기가 있는 경우에도 적합하다.



[1272] 45 46 44

[1273] *반응식 24*

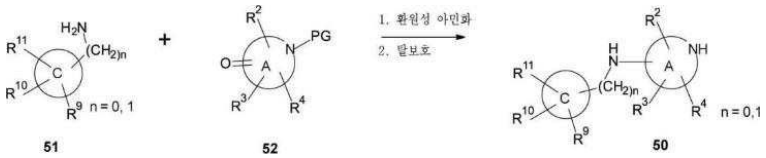
[1274] 대안적으로, L_1 = NH이고 C가 (헤테로)아릴(여기서 X^1은 S_NAr 치환에 적합한 위치에 있음)인 화학식 **47**의 빌딩 블록은 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 **48**(X^1은 S_NAr 반응을 위한 방향족 N에 흔히 인접한 Cl, Br과 같은 이탈기임)을 적합하게 보호된 아민 빌딩 블록 **49**과 반응시키고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하에 탈보호하여 제조될 수 있다. (반응식 25)

[1275] 

48 49 47

[1276] *반응식 25*

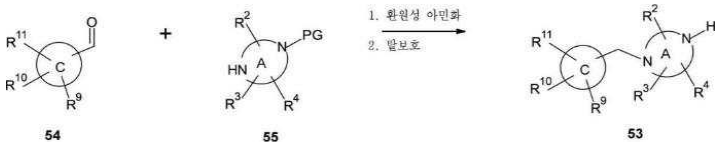
[1277] 대안적으로, L_1 = NH_2 또는 CH_2NH인 화학식 **50**의 빌딩 블록은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에 아민 **51**과 적합하게 보호된 케톤 빌딩 블록 **56**의 환원성 아민화 반응에 이어서, 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 설치될 수 있다. (반응식 26)

[1278] 

51 52 50

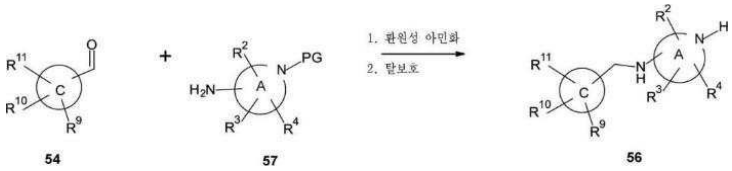
[1279] *반응식 26*

[1280] 대안적으로, L_1 = CH_2이고 A가 N-연결된 화학식 **53**의 빌딩 블록은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에 알데히드 **54**와 적합하게 보호된 헤테로사이클 A(**55**)의 환원성 아민화 반응에 이어서, 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 27) 동일한 순서가 수행되어 알데히드 **54** 및 아민 **57**로부터 L_1 = CH_2NH인 화학식 **56**의 빌딩 블록이 생성될 수도 있다. (반응식 28)

[1281] 

54 55 53

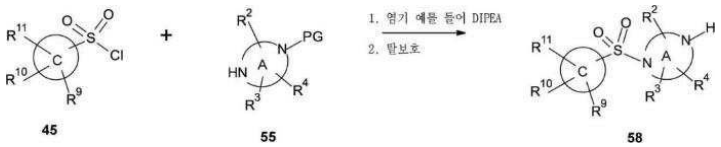
[1282] *반응식 27*

[1283] 

54 57 56

[1284] *반응식 28*

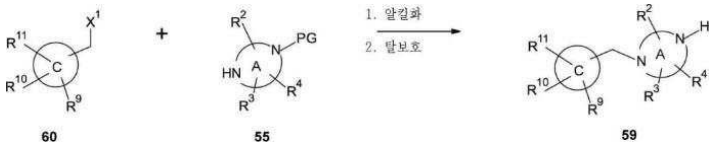
[1285] 대안적으로, L_1 = SO_2이고 A가 N-연결된 화학식 **58**의 빌딩 블록은 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 설포닐 클로라이드 **45** 및 적합하게 보호된 헤테로사이클 A(**55**)로부터, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 29) 이 순서는 A가 N-연결되고 R_1이 C_1-C_6-알킬-SO_2-인 경우에도 적절하다.

[1286] 

45 55 58

[1287] *반응식 29*

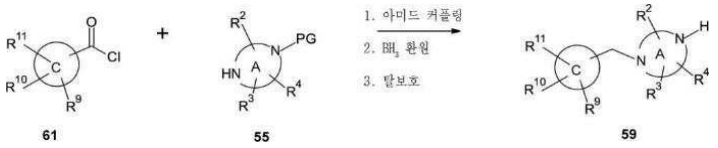
[1288] 대안적으로, L_1 = CH_2이고 A가 N-연결된 화학식 **59**의 빌딩 블록은 ACN와 같은 용매 중에서 K_2CO_3와 같은 염기의 존재하에 (헤테로)아릴 메틸할라이드(X^1 = Br, I) **60**과 적합하게 보호된 헤테로사이클 A(**55**)의 환원성 아민화에 이어서, 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 30)

[1289] 

60 55 59

[1290] *반응식 30*

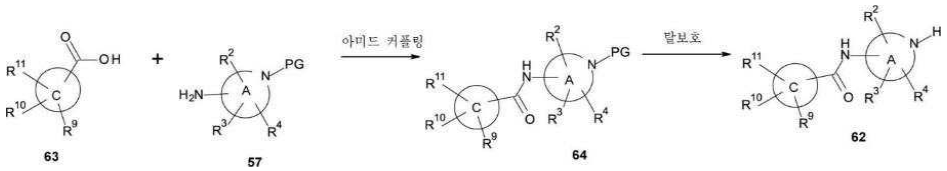
[1291] 대안적으로, L_1 = CH_2이고 A가 N-연결된 화학식 **59**의 빌딩 블록은 염기(예를 들어 DIPEA)의 존재하에, 산 클로라이드 **61**과 적합하게 보호된 헤테로사이클 A(**55**)의 환원성 아민화 반응으로 아미드를 형성하고, 이어서 아미드의 환원(예를 들어 보란 테트라히드로푸란 착물 사용) 및 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 31)

[1292] 

61 55 59

[1293] *반응식 31*

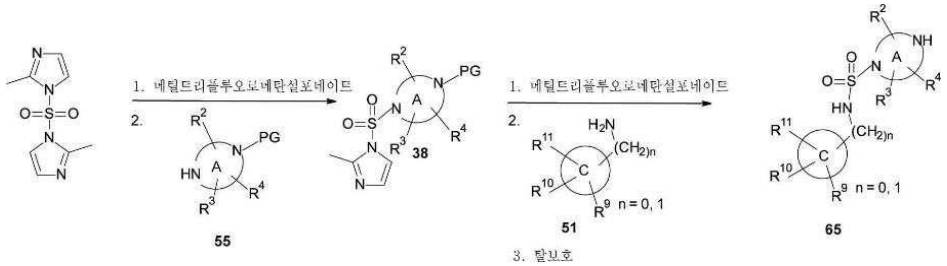
[1294] 대안적으로, L_1 = C(O)NH인 화학식 **62**의 빌딩 블록은 표준 아미드 커플링 기술(예를 들어 HATU, DIPEA)을 사용하여 적합하게 보호된 아민 **57**을 카르복실산 **63**과 반응시켜 아미드 **45**를 생성하고, 이어서 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 또는 TFA 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 32)

[1295] 

63 57 64 62

[1296] *반응식 32*

[1297] 대안적으로, L^1 = $-NHSO_2-$ 또는 $-CH_2NHSO_2-$인 화학식 **65**의 설포닐우레아 빌딩 블록은 메틸 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 메틸화에 의한 2-메틸-1-(2-메틸이미다졸-1-일)설포닐-이미다졸 활성화, 이어서 적합하게 보호된 아민 **55**과의 반응; 메틸 트리플루오로메탄설포네이트를 사용한 메틸화에 의한 활성화에 이어서 아민 **51**과의 반응의 추가 시퀀스; 및 마지막으로 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 또는 TFA 사용)하의 탈보호에 의해 제조될 수 있다. (반응식 33) 대안적으로 설포닐우레아 빌딩 블록 **65**은 설푸릴 클로라이드로부터 Et_3N 또는 DIPEA와 같은 염기의 존재하에 **55** 및 **51**을 순차적으로 첨가하고, 최종적으로 표준 조건하에 탈보호하여 생성될 수 있다.

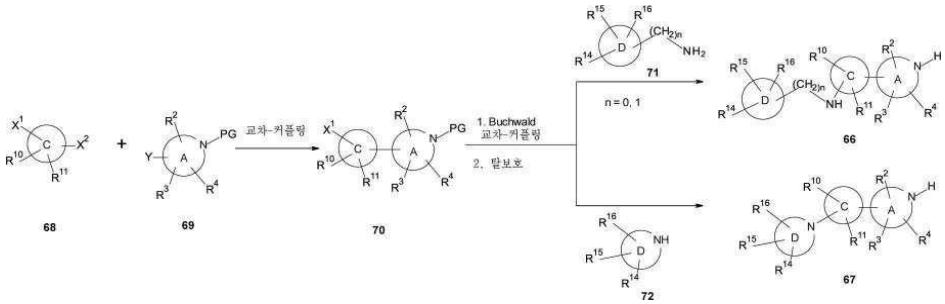
[1298] 

55 38 51 65

[1299] *반응식 33*

[1300] L_1 = 결합이고 C = C-연결된 (헤테로)아릴이고 R^9 = 아민(L_2 = -NH- 또는 $-CH_2NH-$이고 D가 시클로프로필(**66**) 또는 C = N-연결된 헤테로사이클(**67**)과 같은 지방족 헤테로사이클인 빌딩 블록은 중간체 **70**(X^1 = 방향족 N에 인접한 Br, Cl)과 관련 아민 빌딩 블록 **71** 또는 **72**(전형적으로 Pd-촉매작용, Buchwald 반응)의 금속-촉매화된 아민화에 의해 생성될 수 있다. 필요한 중간체 **70**은 적합하게 보호된 빌딩 블록 **69**(Y = I)로부터 일시적으로 생성된 징케이트와 적합한 디할로겐화 (헤테로)아릴 빌딩 블록 **68**(X^2는 X^1보다 교차 커플링 조건에 더 반응성일 필요가

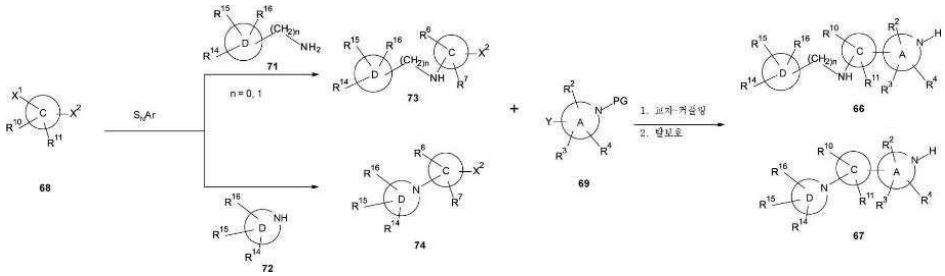
있음; 전형적으로 X^2 = I 또는 Br, 및 X^1 = Br) 사이의 Negishi 반응과 같은 교차-커플링에 의해 생성될 수 있다. (반응식 34) 대안적으로 중간체 **70**은 K_2CO_3과 같은 염기의 존재하에 **69**의 p-톨릴설포닐히드라조노 유도체(Y =N-NH-Ts)를 보론산 **68**(X^2 = $B(OH)_2$)과 반응시켜 생성될 수 있다.



[1301]

[1302] *반응식 34*

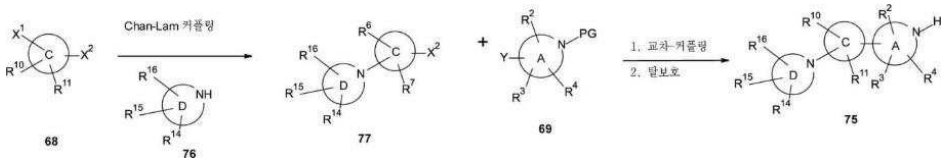
[1303] 대안적으로, 아민 **71** 또는 **72**는 S_NAr 반응에서 염기(예컨대 DIEA 또는 K_2CO_3)의 존재하에 (헤테로)아릴 빌딩 블록 **68**(X^1 = F)과 반응한 후 중간체 **73** 또는 **74**를 생성할 수 있고, 이후 A 고리와의 교차 커플링 반응을 수행하고 (전형적으로, $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, $NiCl_2$.DME, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 **69**(Y = Br)와 할라이드 **73** 또는 **74**의 광화학 반응 사용), 탈보호가 이어진다. (반응식 35) 대안적으로 R^9 아민을 생성하기 위한 이러한 S_NAr 접근법은 **70**(여기서 X^1 = F)과 같은 중간체에서 수행될 수 있다. (반응식 34) 때때로 코퍼-촉매화된 S_NAr 또는 Ullmann 유형 반응을 **68** 및 **72**의 반응에 사용하여 **74**를 얻었다.



[1304]

[1305] *반응식 35*

[1306] L_1 = 결합이고 C = C-연결된 (헤테로)아릴이고 D = N-연결된 헤테로아릴(**57**)인 빌딩 블록은 $(Cu(OAc)_2$의 존재하에) 보론산 **68**(X^1 = $B(OH)_2$, X^2 = Br)과 헤테로아릴을 Chan-Lam 커플링시켜 중간체 **77**을 얻은 다음, 이를 $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$, $NiCl_2$.DME, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$를 사용하는 광화학 교차-커플링에서 적합하게 보호된 (스피로)시클릭 아민 **69**(Y = Br)와 반응시킬 수 있고, 이어서 탈보호하여 생성될 수 있다. (반응식 36) 대안적으로, C-연결된 헤테로사이클의 경우, 헤테로사이클 C는 광화학 교차 커플링 반응 및 탈보호 전에 표준 헤테로시클릭 합성 기술을 통해 구성될 수 있다.

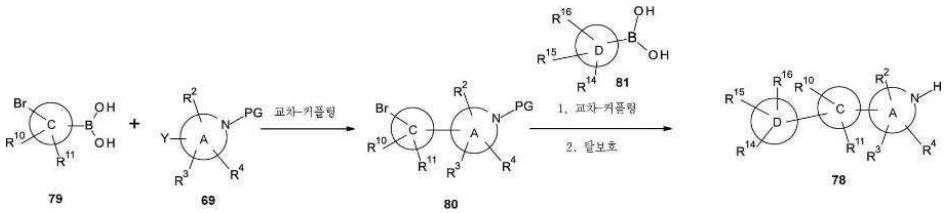


[1307]

[1308] *반응식 36*

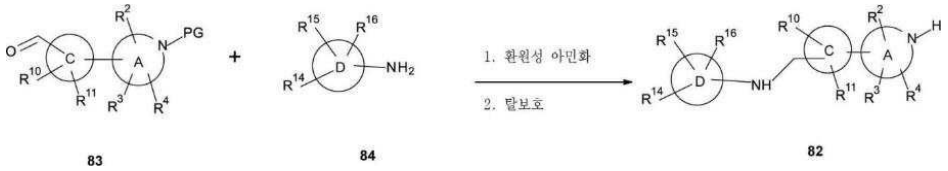
[1309] 대안적으로, L_1 및 L_2 = 결합이고 C 및 D는 (헤테로)아릴인 화학식 **78**의 빌딩 블록은 적합하게 보호된 (스피로)시클릭 아민(Y = I 또는 Br)을 둘의 순차적 교차 커플링 반응에서 반응시키고, 이어서 탈보호하여 제조될 수 있다. 가장 전형적으로 이는 브로모 (헤테로)아릴 중간체 **80**를 제공하는, **69**(Y = I)와 브로마이드 및 보론산 작용기 모두를 보유하는 빌딩 블록 **79** 사이의 Ni-촉매화된 교차-커플링을 포함한다. 중간체 **80**은 Suzuki 조건하에

보론산 유도체 81과 커플링되고 이어서 탈보호되어 78을 제공할 수 있다. (반응식 37)

[1310] 

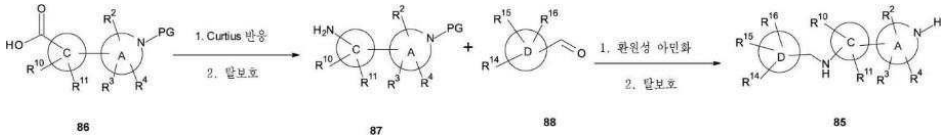
[1311] *반응식 37*

[1312] L_1 = 결합이고 L_2 = $-NHCH_2-$인 화학식 82의 빌딩 블록은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에 적합하게 보호된 알데히드 83과 아민 84의 환원성 아민화 반응에 이어서, 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 생성될 수 있다. (반응식 38) 필요한 경우, 알데히드 83은 환원(예를 들어 보란 사용) 및 산화(예를 들어 DMP와 같은 산화제 사용) 시퀀스를 통해 산으로부터 생성될 수 있다.

[1313] 

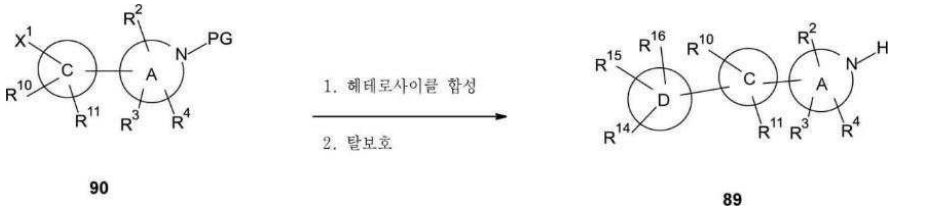
[1314] *반응식 38*

[1315] L_1 = 결합이고 L_2 = $-NHCH_2-$인 화학식 85의 빌딩 블록은 적합하게 보호된 산 빌딩 블록 86의 Curtius 재배열(예를 들어 디페닐포스포닉 아지드, 벤질 알코올 사용) 및 생성된 카르바메이트의 탈보호(예를 들어 Pd/C, H_2 사용)로 아민 87을 얻고, 이어서 아민 87과 적합한 알데히드 88의 추가의 환원성 아민화 및 후속 탈보호에 의해 생성될 수 있다. (반응식 39) 대안적으로 아민 87은 헤테로시클릭 합성 반응(예를 들어 피라졸을 생성하기 위한 적합한 1,3-디온 O-(4-니트로벤조일)히드록실아민과의 축합 반응)에서 사용되어, N-연결된 헤테로시클릭 D 고리를 생성할 수 있다.

[1316] 

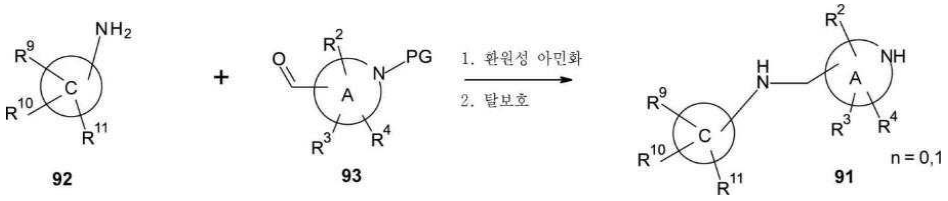
[1317] *반응식 39*

[1318] L_1 = 결합이고 L_2 = 결합이고 C = 헤테로아릴인 화학식 89의 빌딩 블록은 시아노 또는 카르복실산 기를 보유하는 빌딩 블록 90(X^1 = CN, COOH)으로부터 출발하는 표준 헤테로아릴 합성 기술을 사용하여 생성될 수 있다. (반응식 40) L_3 = 결합 및 E = 헤테로아릴인 빌딩 블록에 대해 유사한 순서를 사용하여 D 고리상의 적합한 R^{14} 기로부터 헤테로시클릭 E 고리를 생성할 수도 있다.

[1319] 

[1320] *반응식 40*

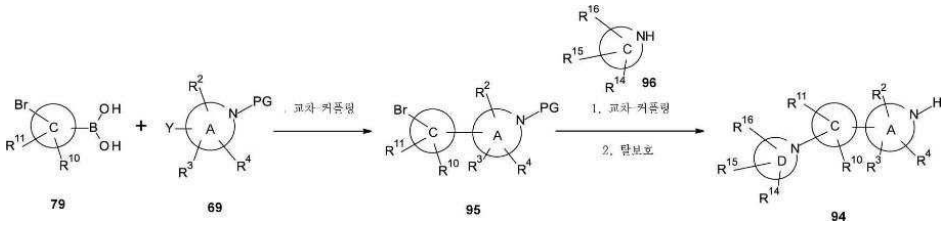
[1321] 대안적으로, L_1 = $-NHCH_2-$인 화학식 91의 빌딩 블록은 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드 또는 소듐 시아노보로하이드라이드와 같은 환원제의 존재하에 아민 92와 적합하게 보호된 알데히드 빌딩 블록 93의 환원성 아민화에 이어서, 표준 조건(예를 들어 PG = Boc인 경우 TsOH 사용)하의 탈보호에 의해 설치될 수 있다. (반응식 41)



[1322]

[1323] *반응식 41*

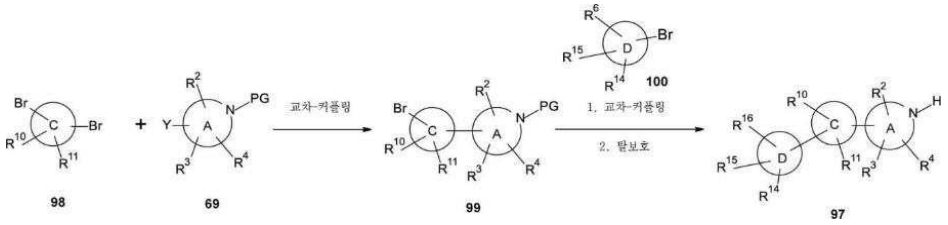
[1324] 대안적으로, L_1 및 L_2 = 결합이고 B가 (헤테로)아릴이고 C가 N-연결된 시클릭 아민인 화학식 **94**의 빌딩 블록은 둘의 순차적 교차 커플링 반응에서 적합하게 보호된 (스피로)시클릭 아민(Y = I 또는 Br)을 반응시키고, 이어서 탈보호되어 제조될 수 있다. 가장 전형적으로 이는 브로모 (헤테로)아릴 중간체 **95**를 제공하는, **69**(Y = I)와 브로마이드 및 보론산 작용기 모두를 보유하는 빌딩 블록 **79** 사이의 Ni-촉매화된 교차-커플링을 포함한다. 중간체 **95**는 (예를 들어 Buchwald 조건, Pd-촉매작용하에) 아민 **96**과 커플링되고 이어서 탈보호되어 **94**를 제공할 수 있다. (반응식 42)



[1325]

[1326] *반응식 42*

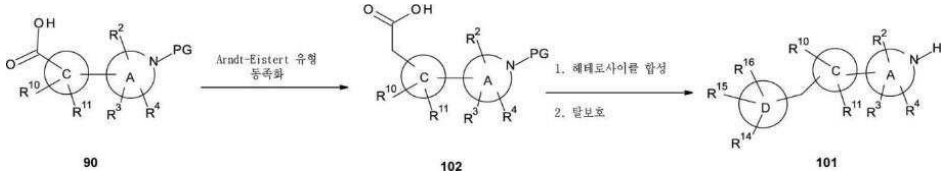
[1327] L_1 및 L_2 = 결합, C = (헤테로)아릴 및 D = C_3-C_{10}-시클로알킬, 3- 내지 14-원 헤테로시클릴인 화학식 **97**의 빌딩 블록은 적합하게 보호된 (스피로)시클릭 아민 **69**(Y = I 또는 Br)을 둘의 순차적 교차 커플링 반응에서 반응시키고, 이어서 탈보호하여 제조될 수 있다. 가장 전형적으로 이는 브로모 (헤테로)아릴 중간체 **99**를 제공하는, **69**(Y = I)로부터 일시적으로 생성된 징케이트와 두 개의 브로마이드 작용기를 보유하는 빌딩 블록 **98**의 Negishi 교차-커플링을 포함한다. Ir[dF(CF_3)ppy]$_2$(dtbbpy)PF_6, $NiCl_2$.DME, dtbbpy 및 $(TMS)_3SiH$을 사용하는 광화학 반응에서의 중간체 **99**와 브로마이드 **100** 사이의 교차-커플링에 이어서 탈보호가 일반식 **97**의 빌딩 블록을 생성한다. (반응식 43)



[1328]

[1329] *반응식 43*

[1330] L_2 = CH_2 및 D = 헤테로아릴인 화학식 **101**의 빌딩 블록은 카르복실산 **90**의 Arndt-Eistert 유형 동족화 시퀀스를 통해 동족화 산 **102**를 생성한 다음, 이는 예를 들어 표준 헤테로시클릭 합성 기술을 사용하여 추가로 유도체화될 수 있고, 이어서 탈보호되어 생성될 수 있다. (반응식 44)



[1331]

[1332] *반응식 44*

[1333] L_1 = -CH_2CH_2-인 화학식 **1**의 빌딩 블록은 A 고리와 C 고리 사이의 Wittig-유형 커플링을 통해 알켄을 생성하고, 이어서 환원시켜 생성될 수 있다.

[1334] C가 시클릭 아민, D = (헤테로)아릴, L_1 = 결합 및 L_2 = D-고리에 N-연결된 $-CH_2-$인 화학식 **1**의 빌딩 블록은 위에 나타난 것과 유사한 공정에서 환원성 아민화를 통해 생성될 수 있다.

[1335] 일부 경우에, 화학식 I의 화합물은 또한 이미 기술된 단계를 새로운 조합으로 조합함으로써 예를 들어 위에 기재된 것과 동일한 시퀀스를 사용하여 개별 빌딩 블록의 정교화하기 전에 반응식 1에서 커플링을 수행함으로써 생성될 수 있다.

[1336] 일부 경우에, 화학식 I의 화합물은 추가로 관능화되어 화학식 I의 다른 화합물을 제공할 수 있다. 예를 들어, (헤테로)아릴 브로마이드 또는 아이오다이드를 보유하는 화학식 I의 화합물은 Buchwald 또는 Suzuki 반응과 같은 금속 촉매화 교차-커플링 조건을 사용하여 다른 기, 예를 들어 소형 아민, 소형 알킬로 추가로 관능화될 수 있다. 빌딩 블록 **1**은 또한 친핵성 아민의 탈보호 전 또는 후에 추가의 관능화 반응(예를 들어, 표준 조건하의 아미드 형성, 알코올의 알킬화(예를 들어 DMF 중에서 NaH 및 알킬화제 사용), 알칼리성 퍼옥사이드 조건을 사용하는 붕소 함유 기의 히드록실로의 전환, 티오에테르의 설폰으로의 산화, 또는 Buchwald 또는 Suzuki 반응과 같은 금속 촉매화 교차-커플링 조건을 사용하여 Br 또는 I 기 대신 소형 알킬 기 설치)을 거쳐, 화학식 **1**의 다른 빌딩 블록을 생성할 수 있다.

[1337] 일부 경우에, 빌딩 블록은 표준 작용기 상호전환 기술(예를 들어 Buchwald 또는 Suzuki 반응과 같은 금속 촉매화 교차-커플링 조건을 사용하는 할라이드의 다른 기, 예를 들어 소형 아민, 소형 알킬로의 전환, 알칼리성 퍼옥사이드 조건을 사용하는 붕소 함유 기의 히드록실로의 전환, 테트라졸을 생성하는 아지도트리메틸실란과 니트릴의 고리화첨가, 아닐린의 브로마이드로의 Sandmeyer 반응, 티오에테르의 설폰으로의 산화, S_N2 반응 또는 환원성 아민화를 통한 히드록실 또는 아민 기의 알킬화, 활성화 카르보닐 유도체를 사용한 아실화, 또는 문헌 기술을 사용하는 아이오도- 또는 브로모- 빌딩 블록으로부터의 $-SO_2Me$ 또는 $-SO_2CF_3$ 기의 설치)을 사용하여 상용으로 입수 가능한 단편으로부터 생성될 수 있다. 이러한 기술은 또한 위에 기재된 합성 시퀀스 내에서 이전, 이후 또는 중간에 상용으로 입수 가능한 단편을 정교화하기 위해 사용될 수 있다.

[1338] 대안적으로, 특히 C = 5-원-고리 헤테로아릴인 경우, 빌딩 블록은 적합하게 관능화되고 보호된 A-고리 전구체로부터 표준 헤테로시클릭 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다 (예를 들어 *Heterocyclic Chemistry*, Joule J.A. and Mills K., 5th Edition, Wiley, 2010 참조). 예로서: C = 1,2,4-옥사디아졸인 경우, 빌딩 블록은 알킬 N-히드록시아세트아미딘(이는 알킬니트릴 및 히드록실아민 히드로클로라이드로부터 제조될 수 있음)과의 축합/고리화를 통해 카르복실산 유도체를 보유하는 A-고리로부터 생성될 수 있다. 위치이성질체 1,2,4-옥사디아졸은 또한 니트릴 기 및 (할로)알킬카르복실산을 보유하는 A-고리를 사용하여 유사한 공정에 의해 생성될 수 있다. C = 1,3,4-옥사디아졸인 경우, 빌딩 블록은 히드라진카르보닐 유도체의 생성 및 (할로)알킬카르복실산과의 축합/고리화를 통해 카르복실산 유도체를 보유하는 A-고리로부터 제조될 수 있다. C = 1,2,3-트리아졸인 경우, 빌딩 블록은 고리화 첨가 반응을 통해 아민으로부터 일시적으로 생성되는, 세틸렌 유도체 및 (할로)알킬아지드를 보유하는 A-고리로부터 제조될 수 있다.

[1339] 대안적으로, C = 헤테로아릴이고 특히 A-고리= (헤테로)아릴이고, L^1 = 단일 결합인 경우, 빌딩 블록은 Buchwald 또는 Ullman-유형 반응(N-연결된 C-고리의 경우) 또는 Suzuki 반응과 같은 금속-촉매화된 교차 커플링에 의해 생성될 수 있다.

[1340] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 제조 공정을 제공하고, 여기서 공정은 반응식 1 내지 44 중 어느 하나에 기재된 바와 같다.

[1341] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 과정 중 어느 하나에 따라 제조되는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1342] MAGL 억제 활성

[1343] 본 발명의 화합물은 MAGL 억제제이다. 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하기 위한 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물의 용도를 제공한다.

[1344] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL를 억제하기 위한 방법에서 사용하기 위한 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 제공한다.

[1345] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL을 억제하기 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 화학식 (I)의

화합물의 용도를 제공한다.

[1346] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물에서 MAGL를 억제하기 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 화학식 (I)의 화합물을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1347] 화학식 (I)의 화합물은 아라키돈산을 생성하는 천연 기질 2-아라키도노일글리세롤 (2-AG)의 가수분해에 따라 효소 활성을 결정함으로써 MAGL 억제 활성에 대해 프로파일링되었고, 질량 분석법이 이어질 수 있다. 이 분석은 이하 "2-AG 분석"으로 약칭된다.

[1348] 화학식 (I)의 화합물은 아라키돈산을 생성하는 천연 기질 2-아라키도노일글리세롤 (2-AG)의 가수분해에 따라 효소 활성을 결정함으로써 MAGL 억제 활성에 대해 프로파일링되었고, 질량 분석법이 이어질 수 있다. 이 분석은 이하 "2-AG 분석"으로 약칭된다. 2-AG 분석은 384 웰 폴리프로필렌 분석 플레이트에서 수행되었다. 화합물 희석액을 폴리프로필렌 플레이트에서 100% DMSO에서 3-배 희석 단계로 제조하여 분석에서 12.5 μM 내지 0.8 pM의 최종 농도 범위를 제공했다. 화합물 희석액을 분석 완충액(50 mM 트리스, 1 mM EDTA, 0.01% (v/v) Tween-20, 2.5% (v/v) DMSO) 중 MAGL 단백질에 첨가했다. 진탕 후, 플레이트를 15 분 동안 실온에서 인큐베이션했다. 반응을 시작하기 위해, 분석 완충액 중 2-아라키도노일글리세롤을 첨가했다. 분석의 최종 농도는 MAGL 단백질에 대해 50 pM 및 8 μM 2-아라키도노일글리세롤이었다. 실온에서 진탕하고 30 분 인큐베이션한 후, 반응을 4 μM의 d8-아라키돈산을 포함하는 2 분석 부피의 아세토니트릴을 첨가하여 퀀칭했다. 형성된 아라키돈산의 양은 삼중 사중극자 질량 분석기에 연결된 온라인 SPE 시스템(Agilent Rapidfire)에 의해 추적되었다. C18 SPE 카트리지(Agilent G9205A)를 아세토니트릴/물 액체 설정에서 사용했다. 질량 분석기는 아라키돈산 에 대해 303.1 → 259.1 및 d8-아라키돈산에 대해 311.1 → 267.0의 질량 전이 이후 음성 전자분무 모드에서 작동되었다. 화합물의 활성을 강도의 비율 [아라키돈산 / d8-아라키돈산]을 기준으로 계산했다.

[1349] *표 1*

실시예	IC50 MAGL [μM]
1	0.0001
2	0.0257
3	0.0051
4	0.0114
5	0.0859
6	0.1912

실시예	IC50 MAGL [μM]
7	0.2146
8	0.4854
9	0.6130
10	0.0331
11	1.2875
12	0.0367

[1350]

[1351]

실시예	IC50 MAGL [μM]
13	0.1521
14	0.1966
15	2.6715
16	2.8150
17	3.3645
18	3.7308
19	4.1667
20	0.0820
21	3.3740
22	0.4511
23	0.2291
24	0.0077
25	0.0122
26	0.0198
27	0.0265
28	0.0500
29	0.0522
30	0.1083
31	0.3530

실시예	IC50 MAGL [μM]
32	2.8225
33	0.0004
34	0.0057
35	0.0200
36	0.0004
37	0.0245
38	0.0006
39	0.0024
40	0.00003
41	0.00004
42	0.0001
43	0.0001
44	0.0002
45	0.0002
46	0.0002
47	0.0002
48	0.0002
49	0.0003
50	0.0003

실시예	IC50 MAGL [μM]
51	0.0003
52	0.0004
53	0.0007
54	0.0012
55	0.0018
56	0.0025
57	0.0025
58	0.0026
59	0.0026
60	0.0053
61	0.0054
62	0.0072
63	0.0198
64	0.0217
65	0.0832
66	0.1595
67	3.1682
68	0.0009
69	0.0020

실시예	IC50 MAGL [μM]
70	0.0021
71	0.0071
72	0.0039
73	0.0082
74	0.1598
75	0.0027
76	0.0022
77	0.0092
78	0.0122
79	0.0013
80	0.0022
81	0.0018
82	0.0037
83	0.0052
84	0.0006
85	0.0004
86	0.0004
87	0.0065
88	0.0011

[1352]

[1353]

실시예	IC50 MAGL [μM]
89	0.0025
90	0.0040
91	0.0063
92	0.0117
93	0.0010
94	0.0002
95	0.0012
96	0.0027
97	0.0034
98	0.0028
99	0.0095
100	0.0799
101	0.0421
102	0.0514
103	0.0099
104	0.0097
105	0.0039
106	0.0041
107	0.0047

실시예	IC50 MAGL [μM]
108	0.0250
109	0.0635
110	0.0658
111	0.0043
112	0.0060
113	0.0048
114	0.0104
115	0.0024
116	0.0027
117	0.0035
118	0.0047
119	0.0074
120	0.0010
121	0.0054
122	0.0073
123	0.0419
124	0.0040
125	0.0046
126	0.0015

실시예	IC50 MAGL [μM]
127	0.0144
128	0.0018
129	0.0722
130	0.0476
131	0.0059
132	0.0017
133	0.0013
134	0.0043
135	0.0031
136	0.0140
137	0.0045
138	0.0008
139	0.0115
140	0.0617
141	0.3324
142	0.0313
143	0.0532
144	0.6015
145	0.5413

실시예	IC50 MAGL [μM]
146	0.4002
147	0.3397
148	1.4083
149	0.4407
150	0.1621
151	0.0671
152	0.3120
153	0.0149
154	0.0100
155	0.0208
156	0.0339
157	0.0437
158	0.0691
159	0.3146
160	1.0123
161	0.1844
162	0.4747
163	0.1916
164	0.0646

[1354]

실시예	IC50 MAGL [μM]
165	0.1023
166	0.0979
167	0.0855
168	1.4910
169	0.6589
170	0.2861
171	0.0964
172	0.1701
173	0.5465
174	0.1832
175	0.2210
176	1.4384
177	0.1411
178	0.1561
179	1.0286
180	4.6927
181	4.6145
182	2.5832
183	0.0001

실시예	IC50 MAGL [μM]
184	0.0001
185	0.0001
186	0.0001
187	0.0002
188	0.0002
189	0.0002
190	0.0002
191	0.0002
192	0.0002
193	0.0003
194	0.0003
195	0.0004
196	0.0004
197	0.0004
198	0.0005
199	0.0005
200	0.0007
201	0.0007
202	0.0007

[1355]

실시예	IC50 MAGL [μM]
203	0.0008
204	0.0008
205	0.0009
206	0.0009
207	0.0010
208	0.0011
209	0.0012
210	0.0013
211	0.0014
212	0.0015
213	0.0016
214	0.0016
215	0.0017
216	0.0020
217	0.0020
218	0.0021
219	0.0022
220	0.0025
221	0.0025

실시예	IC50 MAGL [μM]
222	0.0026
223	0.0030
224	0.0030
225	0.0033
226	0.0036
227	0.0038
228	0.0042
229	0.0045
230	0.0046
231	0.0046
232	0.0046
233	0.0053
234	0.0054
235	0.0060
236	0.0062
237	0.0064
238	0.0065
239	0.0066
240	0.0068

[1356]

실시예	IC50 MAGL [μM]
241	0.0087
242	0.0088
243	0.0088
244	0.0090
245	0.0099
246	0.0122
247	0.0122
248	0.0134
249	0.0144
250	0.0151
251	0.0155
252	0.0161
253	0.0162
254	0.0170
255	0.0172
256	0.0173
257	0.0180
258	0.0194
259	0.0218

실시예	IC50 MAGL [μM]
260	0.0231
261	0.0242
262	0.0252
263	0.0272
264	0.0272
265	0.0275
266	0.0290
267	0.0307
268	0.0321
269	0.0322
270	0.0327
271	0.0338
272	0.0343
273	0.0344
274	0.0348
275	0.0353
276	0.0357
277	0.0372
278	0.0373

[1357]

[1358]

실시예	IC50 MAGL [μM]
279	0.0380
280	0.0394
281	0.0413
282	0.0446
283	0.0483
284	0.0499
285	0.0543
286	0.0586
287	0.0594
288	0.0620
289	0.0621
290	0.0707
291	0.0762
292	0.0771
293	0.0780
294	0.0816
295	0.0890
296	0.0915
297	0.0944

실시예	IC50 MAGL [μM]
298	0.0955
299	0.0957
300	0.0957
301	0.0973
302	0.1008
303	0.1009
304	0.1077
305	0.1173
306	0.1291
307	0.1355
308	0.1378
309	0.1484
310	0.1543
311	0.1758
312	0.2018
313	0.2062
314	0.2285
315	0.2404
316	0.2475

실시예	IC50 MAGL [μM]
317	0.2736
318	0.2908
319	0.3008
320	0.3144
321	0.3308
322	0.3401
323	0.3650
324	0.4021
325	0.4819
326	0.5831
327	0.6110
328	0.6731
329	0.7431
330	0.7441
331	0.7965
332	0.9039
333	0.9490
334	0.9928
335	1.4037

실시예	IC50 MAGL [μM]
336	1.4418
337	1.8291
338	2.1516
339	3.0054
340	3.1875
341	0.45445
342	0.33044
343	0.49126
344	0.00162
345	0.02888
346	0.01568
347	0.83273
348	0.06634
349	0.01192
350	0.01278
351	0.02470
352	0.00436
353	0.00240

[1359]

[1360]

실시예	IC50 MAGL [μM]
354	0.01918
355	0.13351
356	1.08791
357	0.00201
358	0.03059
359	0.00100
360	0.00013
361	0.00021
362	0.00173
363	0.00135
364	0.00184
365	0.00183
366	0.01420
367	0.00238
368	0.00157
369	0.04926
370	0.00090
371	0.00923

실시예	IC50 MAGL [μM]
372	0.00112
373	0.00324
374	0.05291
375	0.01269
376	0.00407
377	0.39151
378	0.10569
379	3.34654
380	0.00057
381	0.00044
382	0.05241
383	0.03978
384	0.00488
385	0.00125
386	0.14192
387	0.19558
388	0.00872
389	0.00868

[1361]

실시예	IC50 MAGL [μM]
390	0.03010
391	0.01414
392	0.19749
393	0.40074
394	0.04366
395	0.01465
396	0.00026
397	0.01436
398	0.03482
399	0.10179
400	0.00465
401	0.00945
402	0.00391
403	0.00125
404	0.00233
405	0.16911
406	0.00163
407	0.00025

실시예	IC50 MAGL [μM]
408	0.00031
409	0.02746
410	0.02494
411	0.01634
412	0.00796
413	0.04784
414	2.96359
415	1.05961
416	0.00112
417	0.35853
418	0.00475
419	0.00248
420	0.00074
421	0.00076
422	0.00281
423	0.03848
424	0.00016
425	0.00555

실시예	IC50 MAGL [μM]
426	0.00070
427	0.00053
428	0.05853
429	0.00066
430	0.01721
431	0.01032
432	0.00830
433	0.04406
434	0.00337
435	0.00769
436	0.00982
437	0.00637
438	0.01488
439	0.00374
440	0.00188
441	0.00197
442	0.00222
443	0.00431

실시예	IC50 MAGL [μM]
444	0.00005
445	0.00030
446	0.00006
447	0.00002
448	0.00093
449	0.00137
450	0.07136
451	0.03173
452	0.00369
453	0.03937
454	0.00071
455	0.00125
456	0.00116
457	0.01097
458	0.01945
459	0.00030
460	0.00093
461	0.00179

[1362]

[1363]

실시예	IC50 MAGL [μM]
462	0.00294
463	0.00242
464	0.00505
465	0.00317
466	0.00117
467	0.00236
468	0.00015
469	0.00048
470	0.00042
471	0.00069
472	0.04530
473	0.01140
474	0.02453
475	0.00044
476	0.00056
477	0.00097
478	0.00074
479	0.00750

실시예	IC50 MAGL [μM]
480	0.00049
481	0.00407
482	0.00126
483	0.00016
484	0.01947
485	0.02667
486	0.01456
487	0.00393
488	0.00441
489	0.00328
490	0.00669
491	0.00678
492	0.01109
493	0.00128
494	0.00234
495	0.00098
496	0.00934
497	0.08395

[1364]

실시예	IC50 MAGL [μM]
498	0.00169
499	0.00438
500	0.03960
501	0.00674
502	0.01215
503	0.00153
504	0.01386
505	0.03233
506	0.07561
507	0.00051
508	0.65071
509	0.04092
510	0.00457
511	0.16757
512	0.35622
513	2.37082
514	0.08857
515	0.09582

실시예	IC50 MAGL [μM]
516	0.69870
517	0.29898
518	0.61000
519	0.15368
520	0.54370
521	0.37855
522	0.84886
523	0.39282
524	0.07433
525	0.69810
526	0.35365
527	0.05092
528	0.24504
529	0.18932
530	0.35009
531	1.29939
532	0.13094
533	0.81348

[1365]

실시예	IC50 MAGL [μM]
534	1.75662
535	0.16978
536	0.01386

실시예	IC50 MAGL [μM]
537	0.08030
538	0.38146
539	0.17599

[1366] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 제공하고, 여기서 상기 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 본원에 기재된 MAGL 분석에서 측정된, 25 μM 미만, 바람직하게는 10 μM 미만, 더욱 바람직하게는 5 μM 미만의 MAGL 억제에 대한 IC_{50}을 갖는다.

[1367] 한 구체예에서, 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스

테르는 본원에 기재된 MAGL 분석에서 측정된 0.000001 μM 내지 25 μM의 IC_{50} (MAGL 억제) 값을 갖고, 특정 화합물은 0.000005 μM 내지 10 μM의 IC_{50} 값을 갖고, 추가의 특정 화합물은 0.00005 μM 내지 5 μM의 IC_{50} 값을 갖는다.

[1368] 본 발명의 화합물 사용

[1369] 한 양태에서, 본 발명은 치료적 활성 물질로서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1370] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1371] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1372] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1373] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 암의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1374] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1375] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 통증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1376] 한 양태에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1377] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1378] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1379] 한 양태에서, 본 발명은 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1380] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1381] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 암의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1382] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1383] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1384] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 통증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1385] 한 양태에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌

손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방에서 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1386] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1387] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[1388] 한 양태에서, 본 발명은 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1389] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1390] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1391] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 암의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1392] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1393] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 통증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1394] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1395] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1396] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조를 위한 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[1397] 한 양태에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증, 신경퇴행성 질환, 통증, 암, 정신 장애 및/또는 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1398] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경염증 및/또는 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1399] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 신경퇴행성 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1400] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 암의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을

포함한다.

[1401] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 염증성 장 질환의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1402] 한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 통증의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1403] 추가 양태에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 근위축성 측삭 경화증, 외상성 뇌 손상, 신경독성, 뇌졸중, 간질, 불안, 편두통, 우울증, 간세포 암종, 결장 발암, 난소암, 신경병증성 통증, 화학요법 유발 신경병증, 급성 통증, 만성 통증, 통증과 관련된 경직, 복통, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통 및/또는 내장 통증의 치료 또는 예방 방법을 제공하고, 상기 방법은 포유동물에게 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함한다.

[1404] 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증, 알츠하이머병 및/또는 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1405] 특히 바람직한 구체예에서, 본 발명은 포유동물의 다발성 경화증의 치료 또는 예방을 위한 방법을 제공하고, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포유동물에게 투여하는 것을 포함한다.

[1406] 약제학적 조성물 및 투여

[1407] 한 양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 치료적으로 불활성인 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[1408] 한 구체예에서, 실시예 540 또는 541에 따른 약제학적 조성물이 제공된다.

[1409] 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르는 (예를 들어 약제학적 제제 형태의) 약제로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 내부적으로, 예컨대 경구로 (예를 들어 정제, 코팅 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 에멀젼 또는 현탁액 형태로, 비강으로 (예를 들어 비강 스프레이 형태로) 또는 직장으로 (예를 들어 좌약 형태로) 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 또한 비경구적으로, 예컨대 근육내로 또는 정맥내로(예를 들어 주사 용액 형태로) 수행될 수 있다.

[1410] 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 및 에스테르는 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해 약제학적으로 불활성인 무기 또는 유기 보조제로 처리될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 이들의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 이의 염 등은 예를 들어, 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 이러한 보조제로서 사용될 수 있다.

[1411] 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 보조제는 예를 들어 식물성 오일, 왁스, 지방, 반고체 물질 및 액체 폴리올 등이다.

[1412] 용액 및 시럽의 제조에 적합한 보조제는 예를 들어 물, 폴리올, 사카로스, 전화당, 글루코스 등이다.

[1413] 주사 용액에 적합한 보조제는 예를 들어, 물, 알코올, 폴리올, 글리세롤, 식물성 오일 등이다.

[1414] 좌약에 적합한 보조제는 예를 들어 천연 또는 경화 오일, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다.

[1415] 더욱이, 약제학적 제제는 보존제, 가용화제, 점도 증가 물질, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 교미제, 삼투압 변화를 위한 염, 완충제, 차폐제 또는 항산화제를 포함할 수 있다. 이들은 또한 다른 치료적으로 가치 있는 물질을 포함할 수 있다.

[1416] 투여량은 넓은 한계에서 다양할 수 있으며, 물론 각 특정 경우에 개별 요건에 맞추어질 것이다. 일반적으로, 경구 투여의 경우, 예를 들어 동일한 양으로 구성될 수 있는 바람직하게는 1-3 개별 용량으로 나눈 체중 kg당 약 0.1 mg 내지 20 mg, 바람직하게는 체중 kg당 약 0.5 mg 내지 4 mg (1인당 예를 들어 약 300 mg)의 1일 투여량이 적절해야 한다. 그러나 본원에 주어진 상한이 표시되는 경우 초과될 수 있음이 명백할 것이다.

[1417] **실시예**

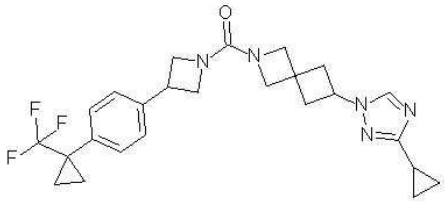
[1418] 본 발명은 다음 실시예를 참조하여 더욱 완전히 이해될 것이다. 그러나 청구범위가 실시예의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[1419] 제조예가 거울상이성질체의 혼합물로서 수득되는 경우, 순수한 거울상이성질체는 본원에 기재된 방법 또는 예를 들어, 카이랄 크로마토그래피(예를 들어, 카이랄 SFC) 또는 결정화와 같은 당업자에게 공지된 방법에 의해 분리될 수 있다.

[1420] 달리 명시되지 않는 한 모든 반응 실시예 및 중간체는 아르곤 분위기하에 제조되었다.

[1421] **실시예 1**

[1422] **(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘-1-일)메탄온**

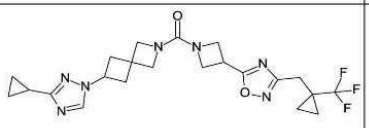
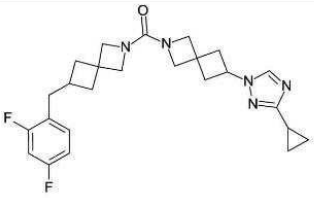
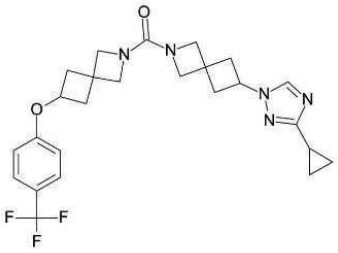
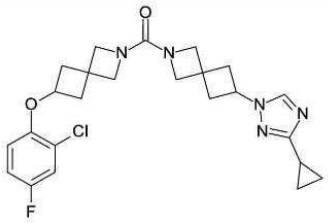
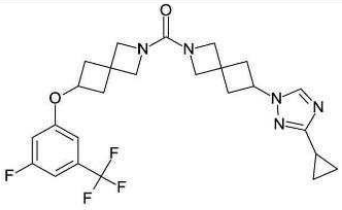
[1423] 

[1424] 건조 DMF(3 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(180 mg, 601 μmol)의 용액에 3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트(**B.1**) (261 mg, 631 μmol) 및 DIPEA(233 mg, 315 μL, 1.8 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 80 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 232 mg의 원하는 생성물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 472.3 $[M+H]^+$

[1425] 단계 a) *(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온*

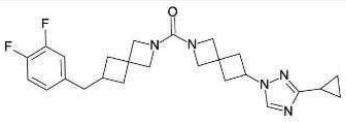
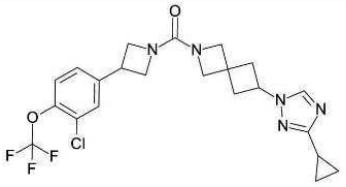
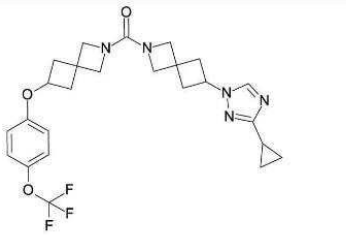
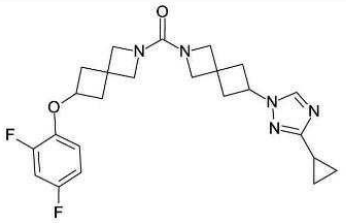
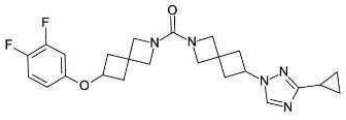
[1426] 0 ℃로 냉각된 건조 CH_2Cl_2(135 mL) 중 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(**A.1**) (10.0 g, 31.4 mmol)의 현탁액에 DIPEA(12.2 g, 16.5 ml, 94.3 mmol)를 첨가하고 이어서 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(5.41 g, 33.0 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 5 분 동안 그리고 실온에서 30 분 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 수성 Na_2CO_3(1 M 용액)로 추출하고, 유기상을 수집하고, 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켜 (9.27 g, 미정제)를 얻었다. 배치를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 300.2 $[M+H]^+$

[1427] 실시예 1과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

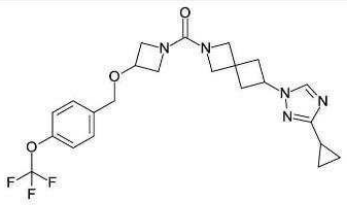
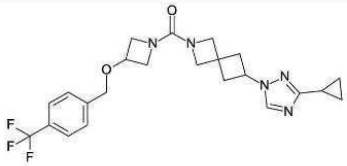
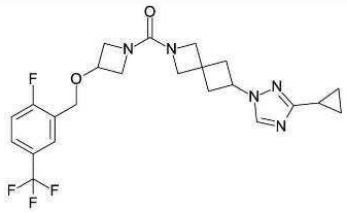
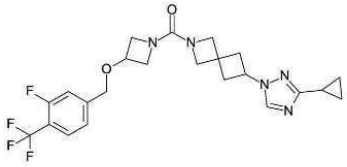
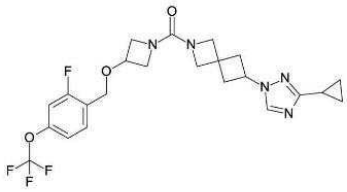
실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
2		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.2	478.3 $[M+H]^+$
41		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.9	454.3 $[M+H]^+$
43		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.10	488.3 $[M+H]^+$
45		[6-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.12	472.4 $[M+H]^+$
46		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.13	506.4 $[M+H]^+$

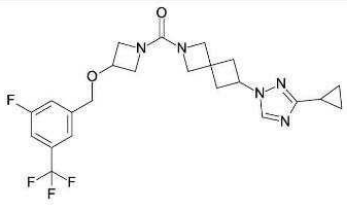
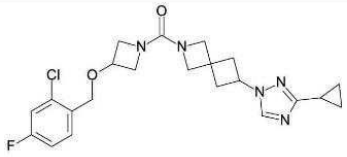
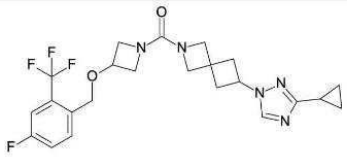
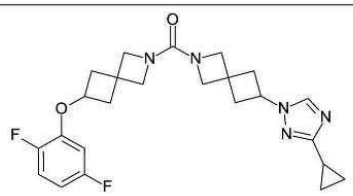
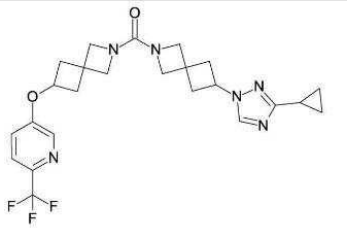
[1428]

[1429]

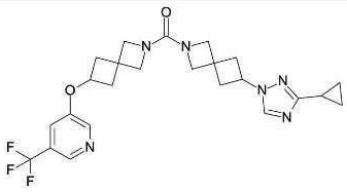
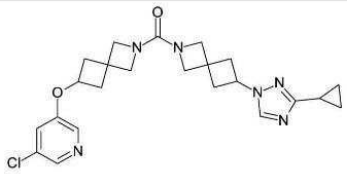
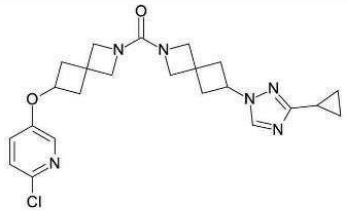
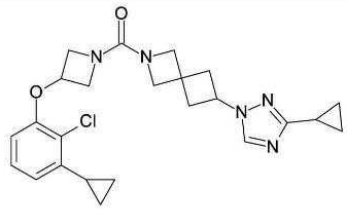
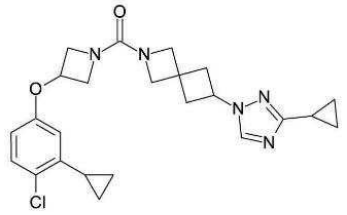
50		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.14	454.2 $[M+H]^+$
53		[3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.15	482.3 $[M+H]^+$
54		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.16	504.4 $[M+H]^+$
59		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.17	456.4 $[M+H]^+$
68		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.18	455.2 $[M+H]^+$

[1430]

71		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.19	478.4 $[M+H]^+$
72		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.20	462.4 $[M+H]^+$
73		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.21	480.4 $[M+H]^+$
74		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.22	480.4 $[M+H]^+$
75		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.23	496.4 $[M+H]^+$

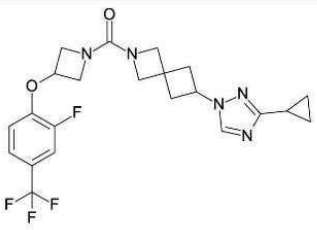
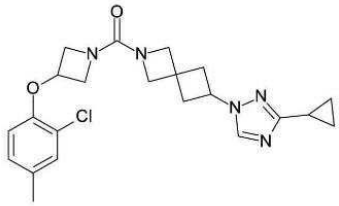
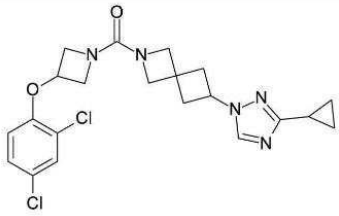
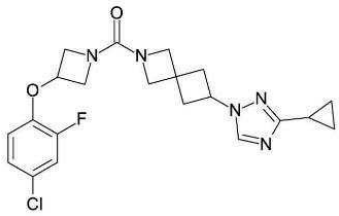
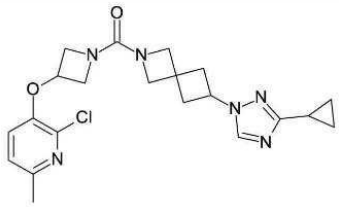
76		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.24	480.3 $[M+H]^+$
77		(3-((2-클로로-4-플루오로벤질)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.25	446.4 $[M+H]^+$
78		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.26	480.4 $[M+H]^+$
79		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(2,5-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.27	456.3 $[M+H]^+$
80		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.28	489.3 $[M+H]^+$

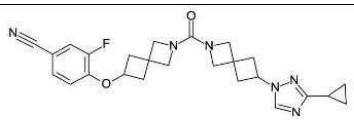
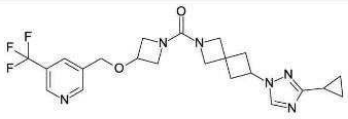
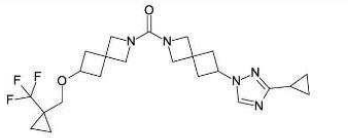
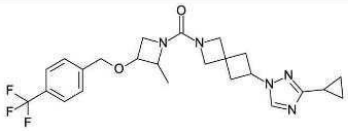
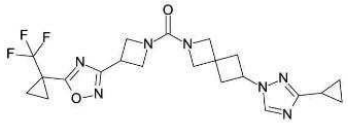
[1431]

81		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.29	489.3 $[M+H]^+$
82		(6-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.30	455.3 $[M+H]^+$
83		(6-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.31	455.3 $[M+H]^+$
94		(3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.36	454.3 $[M+H]^+$
95		(3-(4-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.37	454.3 $[M+H]^+$

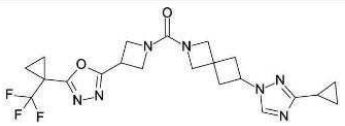
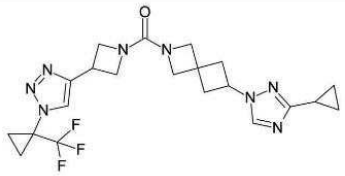
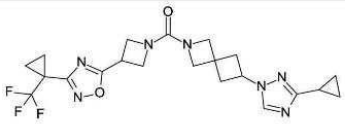
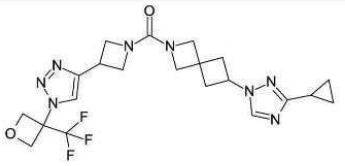
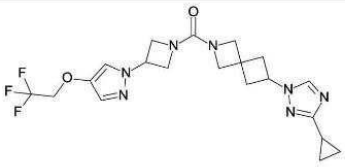
[1432]

[1433]

96		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.39	466.3 $[M+H]^+$
97		(3-(2-클로로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.41	428.3 $[M+H]^+$
98		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2,4-디클로로페녹시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 B.42	448.2 $[M+H]^+$
99		(3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.40	432.2 $[M+H]^+$
100		(3-((2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 B.38	429.3 $[M+H]^+$

111		4-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-3-플루오로-벤조니트릴	A.1 및 B.49	463.2 $[M+H]^+$
136		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.50	463.2 $[M+H]^+$
137		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.51	466.3 $[M+H]^+$
138		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-메틸-3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.52	476.4 $[M+H]^+$
140		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.53	464.3 $[M+H]^+$

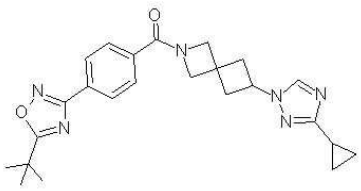
[1434]

145		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.55	464.3 $[M+H]^+$
164		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.58	463.3 $[M+H]^+$
166		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.59	464.3 $[M+H]^+$
167		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸-4-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.60	479.3 $[M+H]^+$
165		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.54	452.3 $[M+H]^+$

[1435]

[1436] 실시예 3

[1437] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



[1438]

[1439] CH_3CN(2.0 mL) 중 3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 1211390-33-8) (21.8 mg, 200 μmol) and [2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일] 메탄설포네이트(83 mg, 200 μmol)의 혼합물에 Cs_2CO_3(600 μmol)를 한번에 8 mL 바이알에서 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 진탕했다. 분취용-HPLC로 혼합물을 여과하고 정제하여 표제 화합물(23.9 mg, 28 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 433.3 $[M+H]^+$

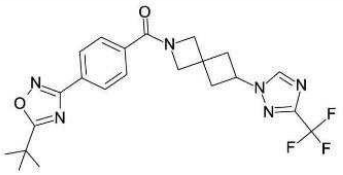
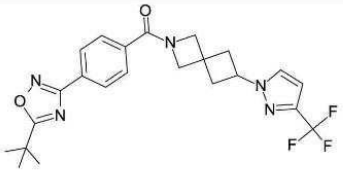
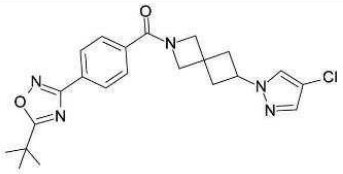
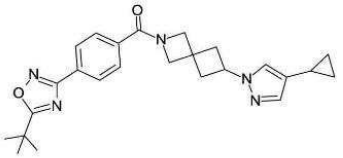
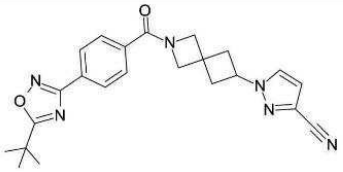
[1440] 단계 a) *[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온*

[1441] THF(100 mL) 중 4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(CAS: 1119452-72-0) (3.8 g, 15.4 mmol) 및 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올(2.54 g, 17.0 mmol, HCl 염)의 용액에 HATU(8.80 g, 23.2 mmol) 및 TEA(6.25 g, 61.7 mmol, 8.59 mL)를 첨가했다. 반응물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 용액을 여과하고 감압하에 40 ℃에서 농축했다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 40% THF/석유 에테르 구배로 용리)로 정제했다. 표제 화합물(3.8 g, 10.0 mmol, 64.9 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 342.3 $[M+H]^+$

[1442] 단계 b) *[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일] 메탄설포네이트*

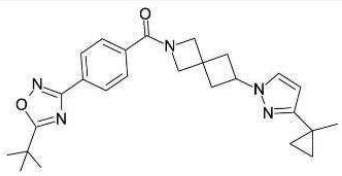
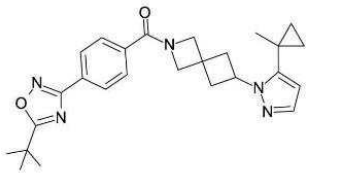
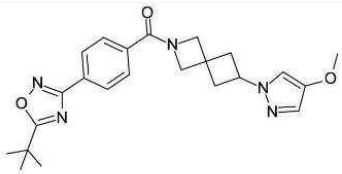
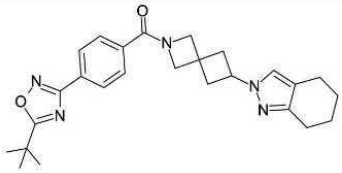
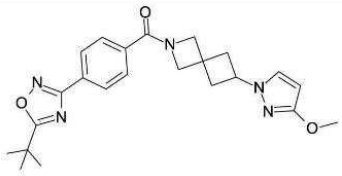
[1443] DCM(10 mL) 중 [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온(1.00 g, 2.64 mmol) 및 TEA(534 mg, 5.27 mmol, 734 µL)의 용액에 MsCl(1.34 g, 11.7 mmol, 905 µL)을 0 ℃에서 적가했다. 생성된 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 잔류물을 물(20 mL)에 부었다. 수성상을 DCM(20 mL x 3)으로 추출했다. 조합된 유기상을 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 표제 화합물(1.5 g, 미정제)을 황색 오일로 얻었고, 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 420.2 $[M+H]^+$

[1444] 실시예 3과 유사하게, 최종 단계에서 각각의 헤테로아렌 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다. 일부 경우에 NaOtBu를 최종 단계에서 Cs_2CO_3 대신 사용했다.

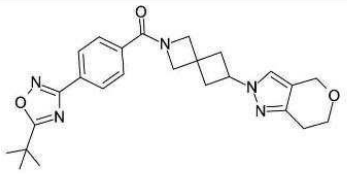
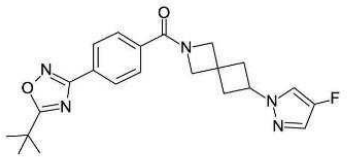
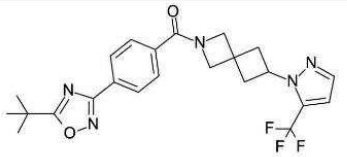
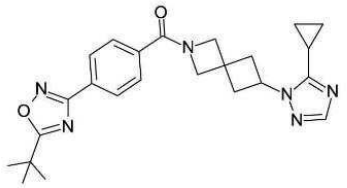
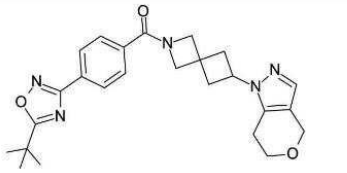
실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
4		(4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로 [3.3]헵탄-2-일)메탄온	3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 60406-75-9)	461.3 $[M+H]^+$
5		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(CAS: 20154-03-4)	460.3 $[M+H]^+$
6		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-클로로-피라졸(CAS: 15878-00-9)	426.2 $[M+H]^+$
7		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-시클로프로필-피라졸(CAS: 90253-21-7)	432.3 $[M+H]^+$
8		1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-3-카르보니트릴	1H-피라졸-3-카르보니트릴(CAS: 36650-74-5)	417.3 $[M+H]^+$

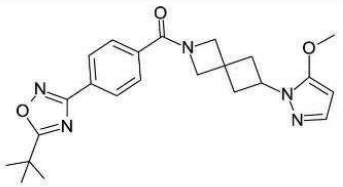
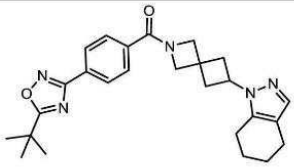
[1445]

[1446]

9		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[3-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-(1-메틸-시클로프로필)-1(2)H-피라졸(CAS: 18712-28-2)	446.4 $[M+H]^+$
10	 (위치이성질체 부산물, 실시예 9로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(1-메틸시클로프로필)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-(1-메틸-시클로프로필)-1(2)H-피라졸(CAS: 18712-28-2)	446.4 $[M+H]^+$
11		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-메톡시-피라졸(CAS: 14884-01-6)	422.3 $[M+H]^+$
12		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸(CAS: 15409-56-0)	446.3 $[M+H]^+$
13		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-메톡시-1H-피라졸(CAS: 215610-30-3)	422.3 $[M+H]^+$

[1447]

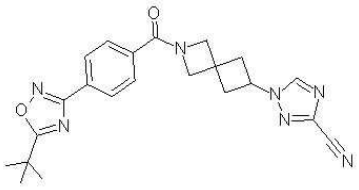
14		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c]피라졸(CAS: 258353-57-0)	448.3 $[M+H]^+$
15		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-플루오로피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-플루오로-1H-피라졸(CAS: 35277-02-2)	410.3 $[M+H]^+$
16	 (위치이성질체 부산물, 실시예 5 로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(CAS: 20154-03-4)	460.3 $[M+H]^+$
17	 (위치이성질체 부산물, 실시예 3 으로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 1211390-33-8)	433.3 $[M+H]^+$
18	 (위치이성질체 부산물, 실시예 14 로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6,7-디히드로-4H-피라노[4,3-c]피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2,4,6,7-테트라히드로피라노[4,3-c]피라졸(CAS: 258353-57-0)	448.3 $[M+H]^+$

19	 (위치이성질체 부산물, 실시예 13 으로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-메톡시피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-메톡시-1H-피라졸(CAS: 215610-30-3)	422.3 $[M+H]^+$
22	 (위치이성질체 부산물, 실시예 13 으로 생성됨)	[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4,5,6,7-테트라히드로인다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4,5,6,7-테트라히드로-2H-인다졸(CAS: 15409-56-0)	446.3 $[M+H]^+$

[1448]

[1449] **실시예 20**

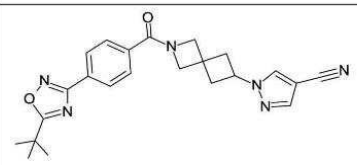
[1450] **1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴**



[1451]

[1452] 의 혼합물에 of [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온 (실시예 3, 단계 a) (68 mg, 200 µmol) and 1H-1,2,4-트리아졸-3-카르보니트릴(CAS: 3641-10-9) (18.8 mg, 200 µmol) in THF(2.0 mL) was added PS-PPh_3 (600 µmol) 한번에 under N_2 in 8 mL 바이알. 혼합물에 DIAD(260 µmol)를 0 ℃에서 첨가한 다음, 바이알의 뚜껑을 닫고 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕했다. 반응 혼합물을 여과하고 용매를 Speedvac으로 농축했다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 표제 화합물(24.6 mg, 29.4 %)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 418.3 $[M+H]^+$

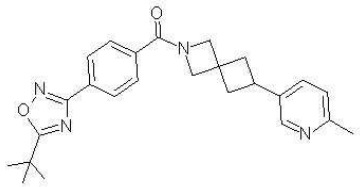
[1453] 실시예 20과 유사하게, 각각의 헤테로아렌 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
21		1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]피라졸-4-카르보니트릴	1H-피라졸-4-카르보니트릴(CAS: 31108-57-3)	417.1 $[M+H]^+$

[1454]

[1455] **실시예 23**

[1456] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(6-메틸-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



[1457]

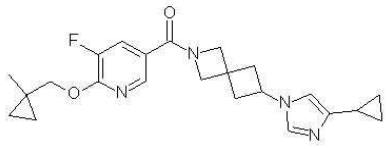
[1458] THF(3 mL) 중 [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-아이오도-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온(90 mg, 200 μmol), Zn(1 mmol), TMSCl(20 μmol) 및 1,2-디브로모에탄(20 μmol)의 혼합물을 65 ℃에서 1 시간 동안 N_2 분위기하에 교반하여 용액을 얻었고, 이를 THF(2 mL) 중 5-브로모-2-메틸피리딘(41 mg, 300 μmol), $Pd_2(dba)_3$(10 μmol) 및 Q-Phos(10 μmol)의 혼합물에 적가했다. 적가를 완료한 후, 혼합물을 30 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거했다. 잔류물을 1.5 mL의 물로 세척하고 EtOAc(2 mL x 3)로 추출했다. 유기층을 조합하고 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 분취용-HPLC로 정제하여 표제 화합물(11.4 mg, 13.7 %)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 418.3 $[M+H]^+$

[1459] 단계 a) *[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-아이오도-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온*

[1460] 톨루엔(30 mL) 중 [4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온(실시예 3, 단계 a) (0.80 g, 2.1 mmol) 및 I_2(803 mg, 3.16 mmol, 637 μL)의 용액에 이미다졸(431 mg, 6.33 mmol) 및 트리페닐포스핀(1.11 g, 4.22 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 용액을 감압에서 50 ℃에서 농축했다. 잔류물을 0 - 100% DCM/석유 에테르 구배로 용리하는 플래시 실리카겔 크로마토그래피로 정제하여, 표제 화합물(0.8 g, 1.60 mmol, 75.7 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 452.1 $[M+H]^+$

[1461] **실시예 30**

[1462] **[[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온**



[1463]

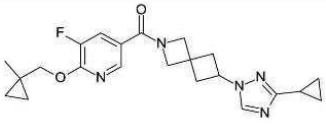
[1464] DMSO(1.0 mL) 중 [6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(5,6-디플루오로-3-피리딜)메탄온(미정제, 0.12 mmol) 및 1-메틸시클로프로판메탄올(103 mg, 1.2 mmol), TEA(85.7 μL, 0.6 mmol)의 용액에 CsF(54.6 mg, 0.36 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 110 ℃에서 2 시간 동안 마이크로파하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었고 이를 분취용-HPLC로 정제하여 표제 화합물(24.1 mg, 0.052 mmol, 43.3% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 411.2 $[M+H]^+$.

[1465] 단계 a) *[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(5,6-디플루오로-3-피리딜)메탄온*

[1466] ACN(1.0 mL) 중 6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄;2,2,2-트리플루오로아세트산 염 (실시예 A.2) (24.3 mg, 0.12 mmol) 및 5,6-디플루오로니코틴산(CAS: 851386-33-9) (19.1 mg, 0.12 mmol), TEA(85.7 μL, 0.6 mmol)의 용액에 T3P(78.5 μL, 0.13 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었고, 이를 NaOH(1.0 M 수용액, 0.5 mL)로 희석하고, H_2O(3.0 mL) 및 EtOAc(3 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 345.2 $[M+H]^+$

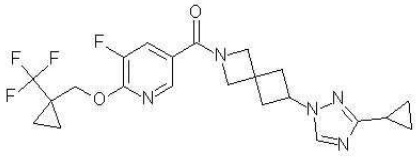
[1467] 실시예 30과 유사하게, A.2 대신 각각의 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

[1468]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
29		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.1	412.2 $[M+H]^+$

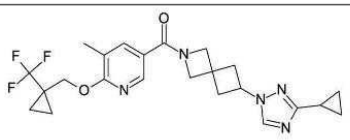
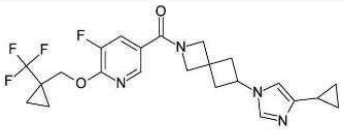
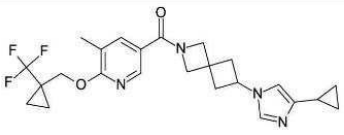
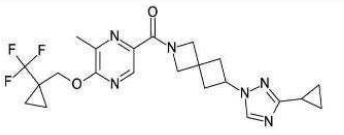
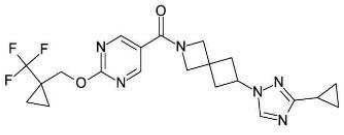
[1469] **실시예 26**

[1470] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온**

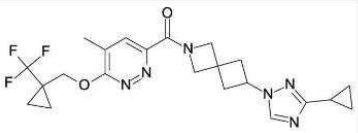
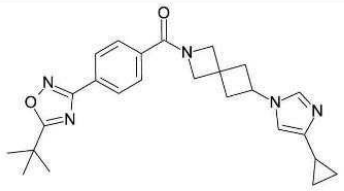
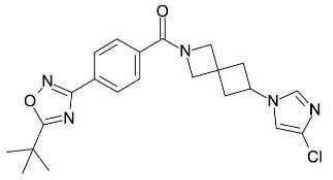
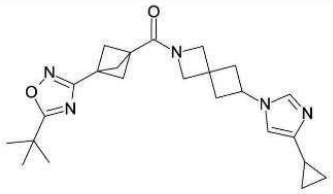
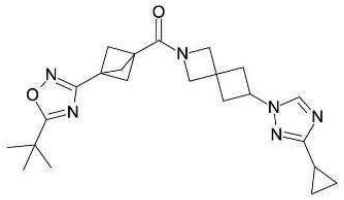
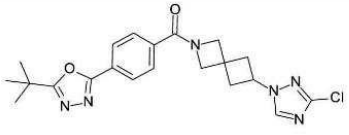


[1471] ACN(1.0 mL) 중 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(실시예 A.**1**)(24.5 mg, 0.12 mmol), 5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리딘-3-카르복실산(실시예 B.**4**)(0.12 mmol) 및 TEA(85.7 µL, 0.6 mmol)의 용액에 T3P(78.5 µL, 0.13 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물을 분취용-HPLC로 정제하여 표제 화합물(19.4 mg, 0.042 mmol, 35.0 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 466.2 $[M+H]^+$.

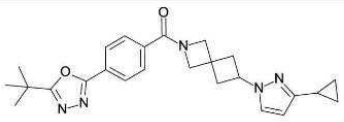
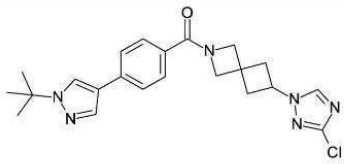
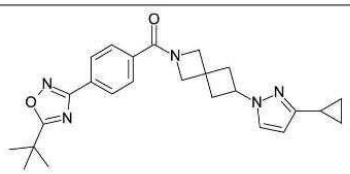
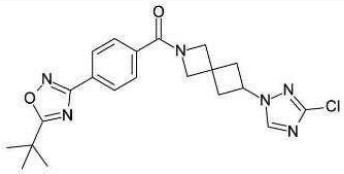
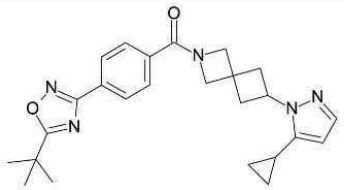
[1472] 실시예 1과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다. 사용되는 다른 전형적인 커플링제는 HATU를 포함하고 다른 전형적인 염기는 DIPEA를 포함한다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
24		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.1 및 B.3	462.3 $[M+H]^+$
28		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.2 및 B.4	465.2 $[M+H]^+$
25		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.2 및 B.3	461.2 $[M+H]^+$
27		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-메틸-5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피라진-2-일]메탄온	A.1 및 B.5	463.3 $[M+H]^+$
31		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리미딘-5-일]메탄온	A.1 및 B.6	449.3 $[M+H]^+$

[1473]

32		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진-3-일]메탄온	A.1 및 B.7	463.3 $[M+H]^+$
64		(4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐)(6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.2 및 CAS: 1119452-72-0	432.4 $[M+H]^+$
159		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-클로로이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.7 및 CAS: 1119452-72-0	426.2 $[M+H]^+$
162		[3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.2 및 B.57	422.5 $[M+H]^+$
163		[3-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.57	423.4 $[M+H]^+$
168		[4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.8 및 B.61	427.3 $[M+H]^+$

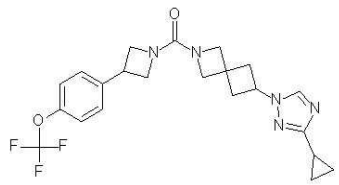
[1474]

169		[4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.6 및 B.61	432.3 $[M+H]^+$
170		[4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.8 및 B.62	425.2 $[M+H]^+$
171		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.6 및 CAS: 1119452-72-0	432.4 $[M+H]^+$
172		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.8 및 CAS: 1119452-72-0	427.2 $[M+H]^+$
180		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.3 및 CAS: 1119452-72-0	432.4 $[M+H]^+$

[1475]

[1476] **실시예 33**

[1477] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온**



[1478]

[1479] i-PrOH(3.00 mL) 중 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(3-아이오도아제티딘-1-일)메탄온(92.3 mg, 0.223 mmol) 및 (4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(69.1 mg)의 용액에 NiI_2(34.8 mg), 트랜스-2-아미노시클로헥산올 히드로클로라이드(16.9 mg) 및 NaHMDS(0.446mL, 1 M)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 speedvac으로 농축했다. 잔류물을 분취용 HPLC(조절제로서 FA)로 정제하여 최종 생성물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 448.3 $[M+H]^+$.

[1480] 단계 a) *3-아이오도아제티딘*

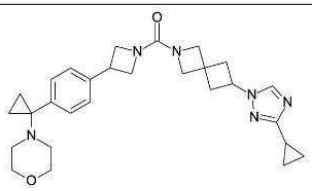
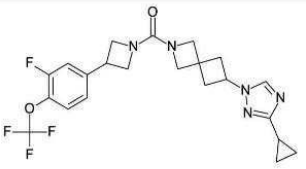
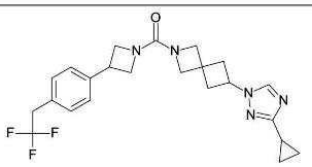
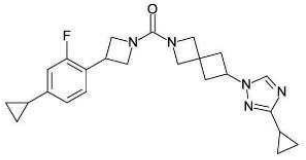
[1481] 2,2,2-트리플루오로에탄올(30 mL) 중 tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트(10 g, 35.3 mmol)의 용액에 에톡시에탄 트리플루오로보란; 히드로플루오라이드(14.9 g, 45.9 mmol, 12.60 mL, 50-55% 순도, 1.3 eq.)를 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거하고 50 mL의 DCM을 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반했다. 이후 혼합물을 여과하여 백색 고체를 얻었다. 밝은 황색 고체로서 미정

제 생성물 3-아이오도아제티딘(7.78 g, 미정제, HBF_4 염)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 184.1 $[M+H]^+$.

[1482] 단계 b) *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(3-아이오도아제티딘-1-일)메탄온*

[1483] DCM(80 mL) 중 3-아이오도아제티딘(2.69 g, 9.95 mmol, HBF_4 염)의 용액에 DIEA(5.14 g, 39.8 mmol, 6.93 mL) 및 트리포스겐(974 mg, 3.28 mmol)을 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(A.1) (3.78 g, 9.95 mmol, 1 eq., 2 HBF_4 염) 및 DIEA(2.57 g, 19.9 mmol, 3.47 mL)를 첨가했다. 이후 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 40 mL의 H_2O로 세척하고 DCM(60 mL x 2)으로 추출했다. 유기층을 조합하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 잔류물을 0-70% THF/석유 에테르 구배로 용리하는 플래시 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1.54 g, 2.86 mmol, 28.7 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 414.0 $[M+H]^+$.

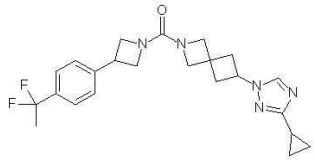
[1484] 실시예 33과 유사하게, 상용 보론산 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
34		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1-모르폴리노시클로프로필)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	4-(1-(4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐)시클로프로필)모르폴린 (CAS: 1206594-08-2)	489.3 $[M+H]^+$
36		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	(3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)보론산(CAS: 187804-79-1)	466.2 $[M+H]^+$
37		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	4,4,5,5-테트라메틸-2-[4-(2,2,2-트리플루오로에틸)페닐]-1,3,2-디옥사보롤란(CAS: 1310949-87-1)	446.3 $[M+H]^+$
38		[3-(4-시클로프로필-2-플루오로-페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2-(4-시클로프로필-2-플루오로페닐)-4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란(CAS: 1338718-13-0)	422.3 $[M+H]^+$

[1485]

[1486] 실시예 35

[1487] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(1,1-디플루오로에틸)페닐]아제티딘-1-일]메탄온**

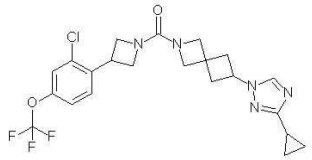


[1488]

[1489] DMF(3.0 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-아이오도아제티딘-1-일)메탄온(실시예 33, 단계 b) (92.3 mg, 0.223 mmol) 및 (4-(1,1-디플루오로에틸) 페닐) 보론산(62.3 mg, 0.335 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3 수성(2.0 M, 335 μl, 0.669 mmol), CyJohn Phos(3.86 mg, 0.011 mmol) 및 $Pd_2(dba)_3$(10.2 mg, 0.011 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 Speedvac으로 농축했다. 잔류물을 분취용 HPLC로 정제한 다음, 분취용 TLC로 추가로 정제하여 표제 화합물(13.4 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 428.2 $[M+H]^+$.

[1490] **실시예 84**

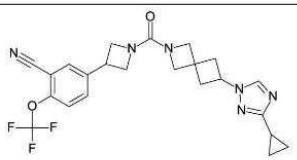
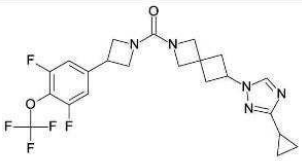
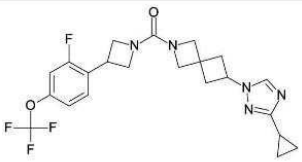
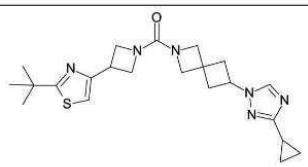
[1491] **[3-[2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



[1492]

[1493] DME(1.0 mL) 중 1-브로모-2-클로로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(CAS: 892845-59-9) (55.1 mg, 200 μmol)의 용액에 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-아이오도아제티딘-1-일)메탄온(실시예 33, 단계 b) (41.3 mg, 100 μmol), Na_2CO_3(42.4 mg, 400 μmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(1.1 mg, 1 μmol), $NiCl_2$.DME(1.1 mg, 0.05 eq.), dtbbpy(1.3 mg, 5 μmol, 0.05 eq.) 및 $(TMS)_3SiH$(37.2 mg, 150 μmol)를 글로브 박스에서 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 16 시간 동안 72 W 청색 LED 스트립하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 1 mL의 물로 세척했다. 이후 혼합물을 EtOAc(2 mL x 2)로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(16.4 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 482.2 $[M+H]^+$.

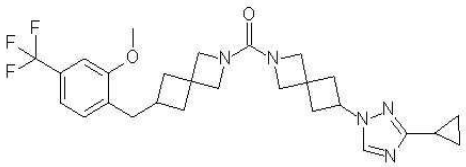
[1494] 실시예 84와 유사하게, 상용 브로마이드 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
39		5-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴	5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴(CAS: 1210906-15-2)	473.2 $[M+H]^+$
85		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3,5-디플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	4-브로모-2,6-디플루오로트리플루오로메톡시벤젠(CAS: 115467-07-7)	484.2 $[M+H]^+$
86		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	1-브로모-2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(CAS: 168971-68-4)	466.2 $[M+H]^+$
87		[3-(2-tert-부틸티아졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-브로모-2-tert-부틸-1,3-티아졸(CAS: 959238-21-2)	427.2 $[M+H]^+$

[1495]

[1496] 실시예 40

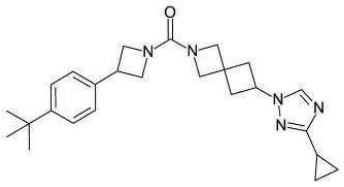
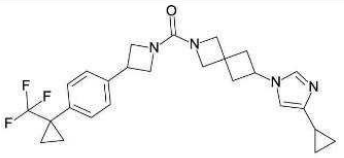
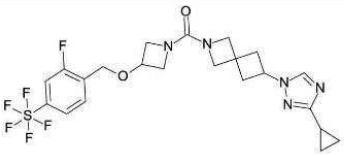
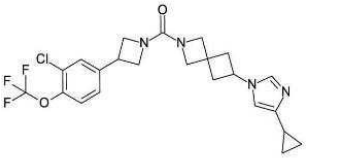
[1497] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



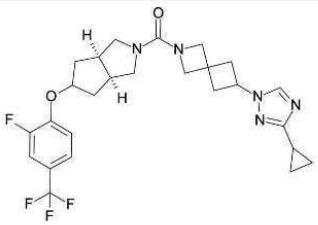
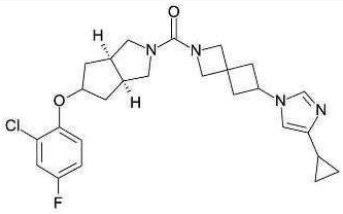
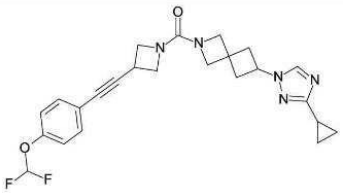
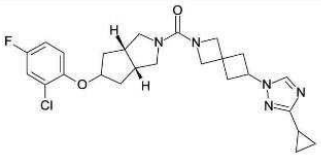
[1498] 아세토니트릴(100 μL) 중 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트(A.1; 염) (40 mg, 106 μmol, Eq: 1)의 용액에, 트리에틸아민(75.3 mg, 104 μL, 744 μmol) 및 이후 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(17.4 mg, 106 μmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(B.8) (42.4 mg, 106 μmol)를 첨가하고 혼합물을 70 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 잔류물을 얻었고 이를 정제를 위한 rpHPLC에 보내어, 표제 화합물(11 mg, 20 %)을 무색 비정질 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 515.3 $[M+H]^+$.

[1499] 실시예 40과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다. 일부 경우에 A.1의 다른 염(예를 들어 트리플루오로아세테이트), 또는 DIPEA와 같은 대안적인 염기를 사용했다.

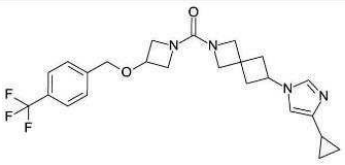
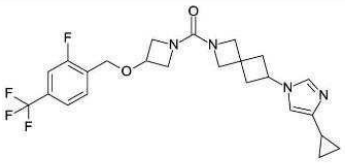
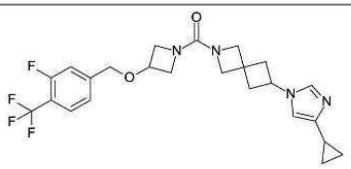
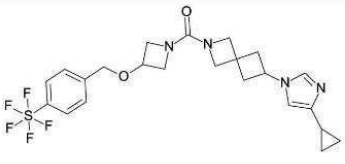
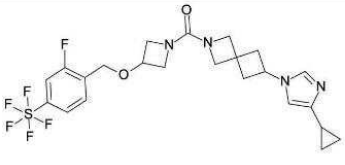
[1500]

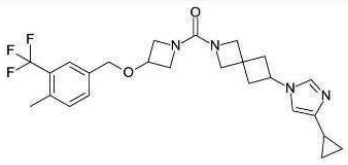
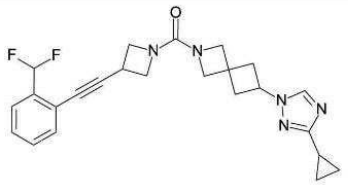
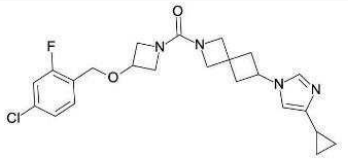
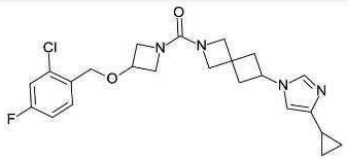
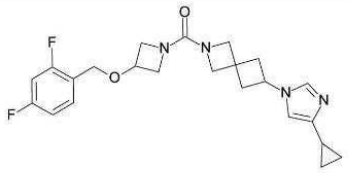
실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
44		[3-(4-tert-부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 B.11	420.3 $[M+H]^+$
48		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.1	471.5 $[M+H]^+$
49		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.44	538.3 $[M+H]^+$
69		[3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.2 및 B.15	481.3 $[M+H]^+$

[1501]

89		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	A.1 및 B.33	520.4 $[M+H]^+$
91		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	A.2 및 B.34	485.4 $[M+H]^+$
92		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.35	454.3 $[M+H]^+$
93		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	A.1 및 B.34	486.3 $[M+H]^+$

[1502]

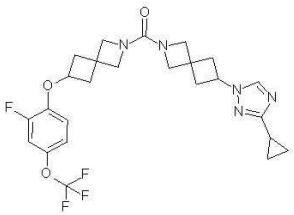
101		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.20	461.4 $[M+H]^+$
102		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.21	479.3 $[M+H]^+$
103		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.22	479.3 $[M+H]^+$
104		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.43	519.3 $[M+H]^+$
105		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.44	537.2 $[M+H]^+$

106		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.45	475.3 $[M+H]^+$
107		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 B.46	438.2 $[M+H]^+$
108		[3-[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.2 및 B.47	445.3 $[M+H]^+$
109		[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.2 및 B.25	445.3 $[M+H]^+$
110		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.48	429.3 $[M+H]^+$

[1503]

[1504] 실시예 42

[1505] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



[1506]

[1507] 건조 DMF(1 mL) 중 2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페놀(39.1 mg, 199 μmol)의 용액에 NaH(7.97 mg, 199 μmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 2-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일 메탄설포네이트(70 mg, 166 μmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 용액을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 표제 화합물(74.3 mg, 84.1%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 522.3 $[M+H]^+$.

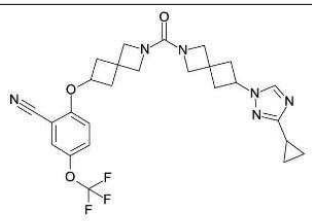
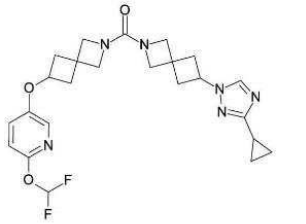
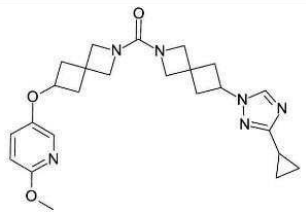
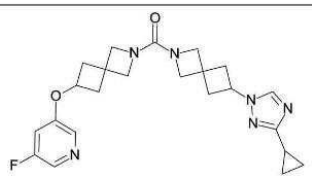
[1508] 단계 a) *(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온*

[1509] 건조 DMF(7 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(실시예 1, 단계 a) (350 mg, 1.17 mmol)의 용액에 비활성 분위기하에 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올(159 mg, 1.4 mmol) 및 DIPEA(378 mg, 511 μL, 2.92 mmol)를 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 80 ℃에서 20 시간 동안 교반했다. 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올(79.4 mg, 702 μmol) 및 DIPEA(151 mg, 204 μL, 1.17 mmol)를 추가로 첨가하고 그 후 반응물을 다시 80 ℃에서 6 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 미정제 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 용리액 혼합물(2% 내지 15%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 불순한 표제 화합물(393 mg)을 얻었고, 이를 다시 플래시 크로마토그래피(헵탄 및 EtOAc:EtOH 3:1의 용액의 용리액 혼합물(60% 내지 100%))로 정제하여 표제 화합물(301 mg, 73.5%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 344.3 $[M+H]^+$.

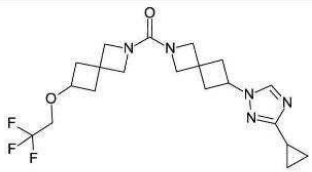
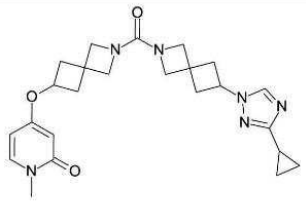
[1510] 단계 b) *2-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일 메탄설포네이트*

[1511] 건조 CH_2Cl_2(8 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온(300 mg, 874 μmol)의 용액에 트리에틸아민(177 mg, 244 μL, 1.75 mmol) 및 메탄설포닐 클로라이드(120 mg, 81.4 μL, 1.05 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 추출하고, 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켜 미정제 표제 화합물(360mg)을 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 422.4 $[M+H]^+$.

[1512] 실시예 42와 유사하게, 상용 페놀/알코올 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
47		2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴	2-히드록시-5-(트리플루오로메톡시)벤조니트릴(CAS: 875664-40-7)	529.3 $[M+H]^+$
56		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	6-(디플루오로메톡시)피리딘-3-올(CAS: 859539-04-1)	487.3 $[M+H]^+$
60		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-메톡시피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	6-메톡시피리딘-3-올(CAS: 51834-97-0)	451.3 $[M+H]^+$
63		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((5-플루오로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	5-플루오로피리딘-3-올	439.3 $[M+H]^+$

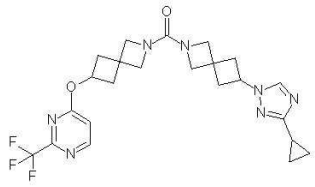
[1513]

65		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2,2,2-트리플루오로에탄-1-올	426.3 $[M+H]^+$
66		4-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]옥시]-1-메틸-피리딘-2-온	4-히드록시-1-메틸피리딘-2(1H)-온(CAS: 40357-87-7)	451.4 $[M+H]^+$

[1514]

[1515] <u>실시예 55</u>

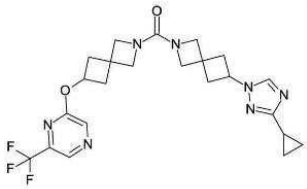
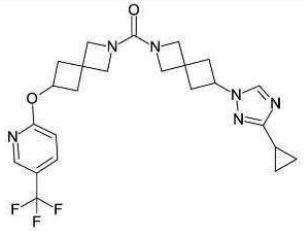
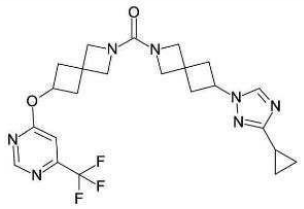
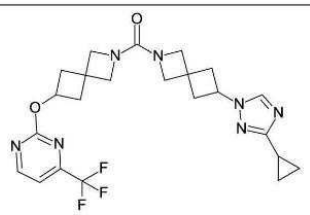
[1516] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



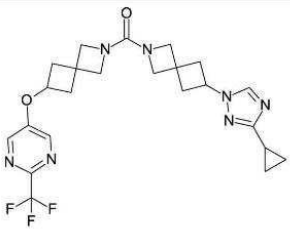
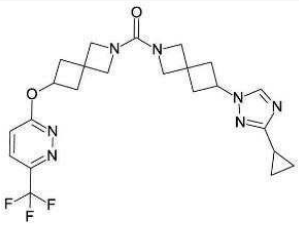
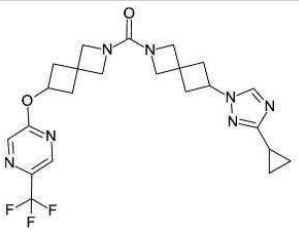
[1517]

[1518] 건조 DMF(1 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온(실시예 42, 단계 a)) (60 mg, 175 μmol)의 용액에 비활성 분위기하에 NaH(7.34 mg, 183 μmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(38.3 mg, 210 μmol)을 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응물을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 표제 화합물(36.4 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 490.3 $[M+H]^+$.

[1519] 실시예 55와 유사하게, 상용 클로로-헤테로아릴 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
51		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피라진(CAS: 61655-69-4)	490.3 $[M+H]^+$
52		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 52334-81-3)	489.3 $[M+H]^+$
57		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리미딘(CAS: 37552-81-1)	490.3 $[M+H]^+$
58		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2-클로로-4-(트리플루오로메틸)피리미딘(CAS: 33034-67-2)	490.3 $[M+H]^+$

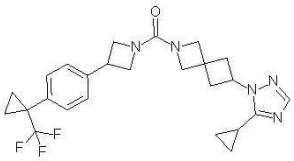
[1520]

61		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(CAS: 436799-32-5)	490.3 $[M+H]^+$
62		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진	490.3 $[M+H]^+$
70		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	2-클로로-5-(트리플루오로메틸)피라진	490.3 $[M+H]^+$

[1521]

[1522] **실시예 67**

[1523] **[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온**



[1524]

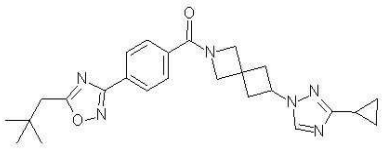
[1525] 아세토니트릴(1 mL) 중 4-니트로페닐 6-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(25 mg, 67.7 μmol)의 용액에 TEA(34.2 mg, 47.2 μL, 338 μmol)에 이어서 3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트(B.1) (42 mg, 102 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 70 ℃로 15 시간 동안 가열했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거했다. 미정제물을 용매로 DCM:메탄올(0-10 % 메탄올)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(12 mg, 24.2 μmol, 35.7 % 수율)을 회백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 472.4 $[M+H]^+$.

[1526] 단계 a) *4-니트로페닐 6-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1527] DCM(12.2 mL) 중 tert-부틸 6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(실시예 A.1, 단계 b)에서 생성된 위치이성질체 분산물) (457 mg, 1.5 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(1.71 g, 1.15 mL, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. 미정제물을 건조 DCM(12.2 mL)에 재용해했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. TEA(760 mg, 1.05 mL, 7.51 mmol)에 이어서 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트(303 mg, 1.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 12시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거했다. 미정제물을 용매로 헵탄/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(195 mg, 528 μmol, 35.2 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 370.1 $[M+H]^+$.

[1528] **실시예 88**

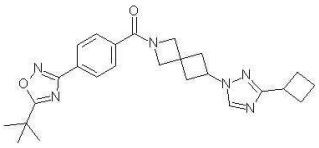
[1529] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]페닐]메탄온**

[1530] 

[1531] 건조 DMF(1 mL) 중 4-(5-네오펜틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(**B.32**) (44.6 mg, 171 μmol)의 현탁액에 DIPEA(90.6 mg, 122 μL, 701 μmol) 및 HATU(65.2 mg, 171 μmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고 이어서 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)(A.1; 토실레이트 염) (90 mg, 156 μmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 60 분 동안 교반하고, 냉각하고 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 표제 화합물(41.6 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 447.4 $[M+H]^+$.

[1532] **실시예 90**

[1533] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**

[1534] 

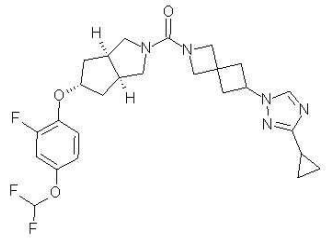
[1535] DCM(4.21 mL) 중 tert-부틸 6-(3-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(165 mg, 518 μmol)에 TFA(591 mg, 399 μL, 5.18 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거하고, TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. TFA 염을 DMF(4.21 mL)에 재용해하고 DIPEA(402 mg, 543 μL, 3.11 mmol)에 이어서 4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(128 mg, 518 μmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드(1.32 g, 942 μL, 2.07 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 14 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조했다. 미정제물을 용매로서 DCM/메탄올(0-10 % 메탄올)을 사용하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하고, 이어서 DCM/메탄올(5% 메탄올)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피를 사용하여 추가로 정제했다. 표제 화합물(79 mg, 163 μmol, 31.4 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 447.4 $[M+H]^+$.

[1536] 단계 a) *tert-부틸 6-(3-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1537] DMF(13.5 mL) 중 tert-부틸 6-((메틸설포닐)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS: 1239320-11-6) (513 mg, 1.76 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(2.65 g, 8.12 mmol)에 이어서 3-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸(250 mg, 2.03 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조했다. 미정제물을 HPLC로 정제하여 표제 화합물을 백색 고체(170 mg, 26.3 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z = 319.3 $[M+H]^+$.

[1538] **실시예 112**

[1539] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로-페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온**



[1540]

[1541] DCM(5 mL) 중 (3aR,5s,6aS)-5-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페녹시) 옥타히드로시클로펜타 [c]피롤(~0.44 mmol, 미정제)의 용액에 TEA(2.64 mmol, 6.0 eq.)를 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. DCM(1 mL) 중 트리포스겐(0.145 mmol, 0.33 eq.)을 혼합물에 첨가했다. 이후 혼합물을 25 ℃에서 0.5 시간 동안 교반했다. 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(**A.1**) (0.44 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 H_2O(2 mL)로 퀀칭하고 DCM(3 mL x 2)으로 추출하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제물을 분취용 HPLC로 정제하여 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)((3aR,5s,6aS)-5-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페녹시)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-일)메탄온(24.4 mg, 0.047 mmol, 10.7%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 518.2 $[M+H]^+$.

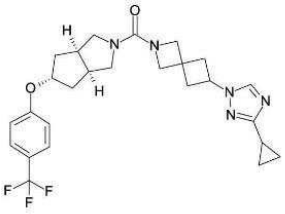
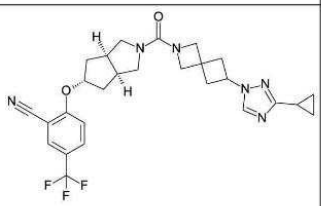
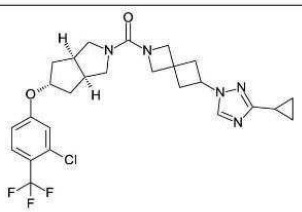
[1542] 단계 a) *(3aR,5s,6aS)-tert-부틸 5-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페녹시)헥사히드로시클로펜타[c] 피롤-2(1H)-카르복실레이트*

[1543] N_2로 가득 찬 글로브 박스에서 DCM(5 mL) 중 4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페놀(0.55 mmol, 1.25 eq.)의 용액에 (3aR,5r,6aS)-tert-부틸 5-히드록시헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(100 mg, 0.44 mmol, 1.0 eq.), PS-TPP(2.2 mmol, 5.0 eq., 3 mmol/g) 및 DIAD(0.88 mmol, 2.0 eq., 톨루엔 중 1.9 M)를 첨가했다. 혼합물을 30 ℃에서 16 시간 동안 진탕하고 LCMS로 모니터링했다. 혼합물을 여과하고 포화 $NaHCO_3$ 수용액(2.0 mL)으로 퀀칭하고, DCM(3.0 mL x 2)으로 추출하고 무수 Na_2SO_4로 건조했다. 용매를 감압하에 제거하여 표제 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계를 위해 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 332.2 $[M+H-56]^+$.

[1544] 단계 b) *(3aR,5s,6aS)-5-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페녹시) 옥타히드로시클로펜타 [c]피롤*

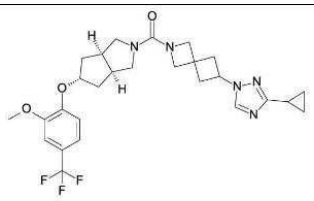
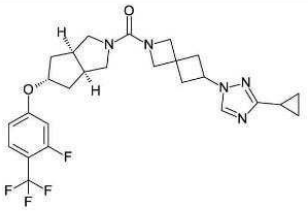
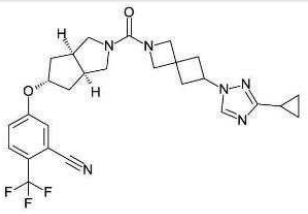
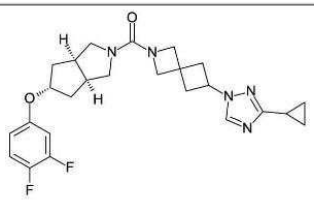
[1545] DCM(2 mL) 중 (3aR,5s,6aS)-tert-부틸 5-(4-(디플루오로메톡시)-2-플루오로페녹시) 헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(~0.44 mmol, 미정제, 1.0 eq.)의 용액에 2 mL의 HCl 용액(8.0 mmol, 디옥산 중 4.0 M)을 첨가했다. 혼합물을 30 ℃에서 2 시간 동안 진탕했다. 용매를 Speedvac으로 제거하여 미정제 표제 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계를 위해 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 288.1 $[M+H]^+$.

[1546] 실시예 112와 유사하게, 단계 a)에서 다음 상용 페놀 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

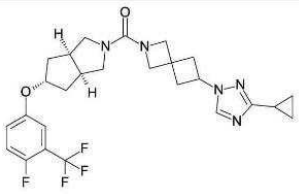
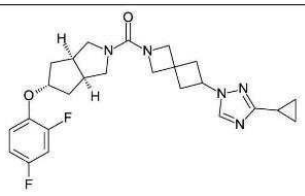
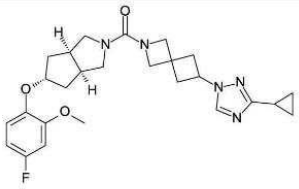
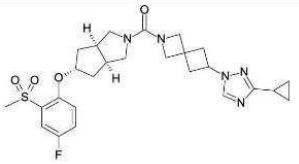
실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
113		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 402-45-9)	502.2 $[M+H]^+$
114		2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	2-히드록시-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(CAS: 142167-36-0)	527.3 $[M+H]^+$
115		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	3-클로로-4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 37900-81-5)	536.2 $[M+H]^+$

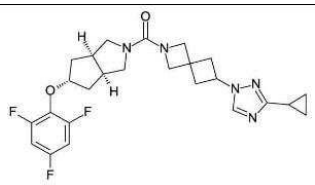
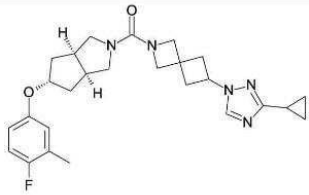
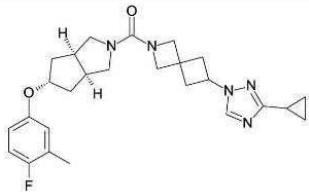
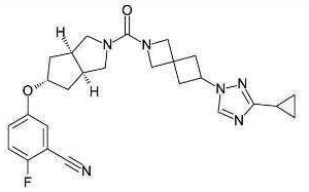
[1547]

[1548]

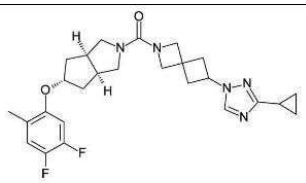
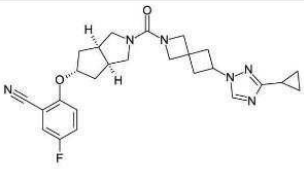
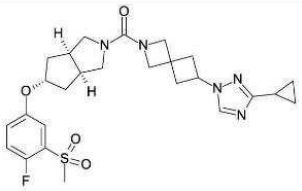
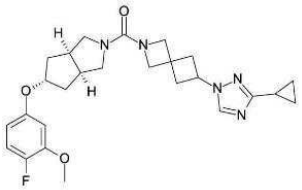
116		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 1027888-79-4)	532.2 $[M+H]^+$
117		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 219581-07-4)	520.2 $[M+H]^+$
118		5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	5-히드록시-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(CAS: 731002-49-6)	527.2 $[M+H]^+$
119		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(3,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	3,4-디플루오로페놀	470.2 $[M+H]^+$

[1549]

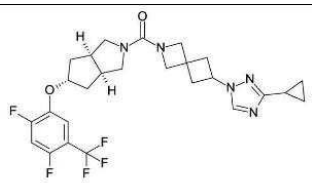
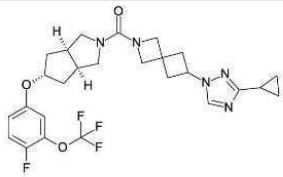
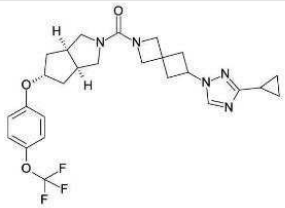
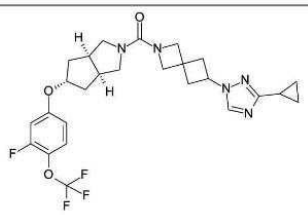
120		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페놀	520.2 $[M+H]^+$
121		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4-디플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	2,4-디플루오로페놀	470.2 $[M+H]^+$
122		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-2-메톡시-페놀	482.3 $[M+H]^+$
123		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-2-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-2-메틸설포닐-페놀(CAS: 398456-87-6)	530.3 $[M+H]^+$

124		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2,4,6-트리플루오로페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	2,4,6-트리플루오로페놀(CAS: 2268-17-9)	488.2 $[M+H]^+$
125		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-메틸페놀(CAS: 452-70-0)	466.2 $[M+H]^+$
126		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-클로로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-클로로페놀(CAS : 2613-23-2)	486.2 $[M+H]^+$
127		2-플루오로-5-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴	2-플루오로-5-히드록시벤젠카르보니트릴(CAS : 104798-53-0)	477.2 $[M+H]^+$

[1550]

128		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4,5-디플루오로-2-메틸-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4,5-디플루오로-2-메틸-페놀(CAS: 704884-76-4)	484.2 $[M+H]^+$
129		5-플루오로-2-[[rac-(3aS,6aR)-2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-5-일]옥시]벤조니트릴	5-플루오로-2-히드록시-벤조니트릴(CAS : 91407-41-9)	477.2 $[M+H]^+$
130		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메틸설포닐-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-메틸설포닐-페놀(CAS: 2060020-74-6)	530.2 $[M+H]^+$
131		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(4-플루오로-3-메톡시-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-메톡시페놀(CAS : 117902-15-5)	482.2 $[M+H]^+$

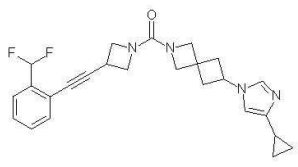
[1551]

132		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[2,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	2,4-디플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 1632283-20-5)	538.2 $[M+H]^+$
133		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-플루오로-3-(트리플루오로메톡시)페놀(CAS: 61721-07-1)	536.2 $[M+H]^+$
134		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	4-(트리플루오로메톡시)페놀(CAS: 828-27-3)	518.2 $[M+H]^+$
135		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-[3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온	3-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)페놀(CAS: 177596-38-2)	536.2 $[M+H]^+$

[1552]

[1553] 실시예 139

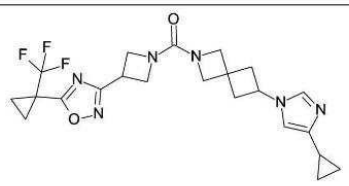
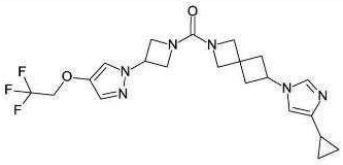
[1554] **[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘-1-일]메탄온**



[1555]

[1556] 0 ℃에서 아세토니트릴(1.98 mL) 중 6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(**A.2**, 유리 염기)(35 mg, 172 μmol)의 용액에 휘니히 염기(63 mg, 85.1 μL, 487 μmol)에 이어서 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(28.2 mg, 172 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 이후 휘니히 염기(63 mg, 85.1 μL, 487 μmol, Eq: 4)에 이어서, 3-((2-(디플루오로메틸)페닐)에티닐)아제티딘(**B.46**) (25.3 mg, 122 μmol)을 무색 왁스로 첨가했다. MS (ESI): m/z = 437.2 $[M+H]^+$.

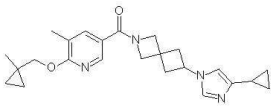
[1557] 실시예 139와 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
141		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.53	463.3 $[M+H]^+$
144		[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.2 및 B.54	451.2 $[M+H]^+$

[1558]

[1559] **실시예 142**

[1560] **[6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온**

[1561] 

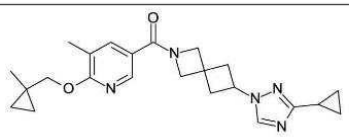
[1562] 비활성 조건하에 실온에서 DMF(574 μL) 중 NaH(6.25 mg, 156 μmol) 의 교반되는 현탁액에 (1-메틸시클로프로필)메탄올(13.5 mg, 156 μmol)을 첨가하고 15 분 동안 교반했다. 그 후 DMF(574 μL) 중 (6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)메탄온(26.6 mg, 78.1 μmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 실온에서 5.5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고 물로 세척하고, 이후 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. 잔류물을 DCM:MeOH 100:0 내지 95:10으로 용리하는 플래시 크로마토그래피를 통해 정제했다. 표제 화합물(8.8 mg, 20.6 μmol, 26.3 % 수율)을 점착성 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 407.4 $[M+H]^+$

[1563] 단계 a) *(6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-플루오로-5-메틸피리딘-3-일)메탄온*

[1564] 실온에서 비활성 아르곤 분위기하에 DMF(1.4 mL) 중의 6-(4-시클로프로필-1H-이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(**A.2**) 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (150 mg, 274 μmol)교반되는 용액에, 6-플루오로-5-메틸니코틴산(40.4 mg, 260 μmol), 휘니히 염기(142 mg, 191 μL, 1.1 mmol) 및 마지막으로 HATU(115 mg, 301 μmol)를 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 혼합물을 EtOAc(5 mL)로 희석하고, 물로 세척하고 EtOAc로 추출했다. 유기층을 조합하고 소듐 비카르보네이트, 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축하여 미정제물을 황색 오일로 얻었다. 역상 HPLC에 의한 정제가 표제 화합물(26.6 mg, 78.1 μmol, 28.5 % 수율)을, 무색 액체로 생성했다. MS (ESI): m/z = 341.2 $[M+H]^+$

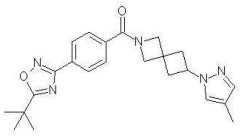
[1565] 실시예 142와 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

[1566]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
143		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[(1-메틸시클로프로필)메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.1	408.4 [M+H]$^+$

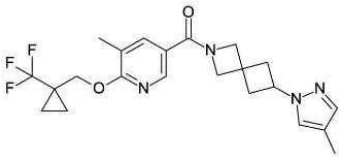
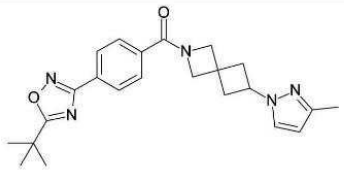
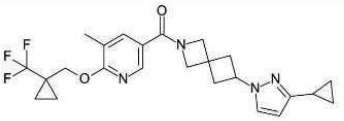
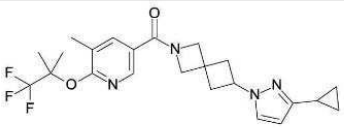
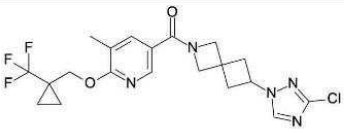
[1567] <u>실시예 146</u>

[1568] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**

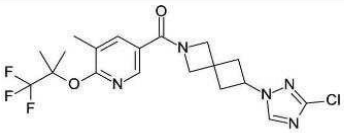
[1569] 

[1570] DMF(6.5 mL) 중 T3P(1.3 mL, 1.34 mmol), DIEA(288 mg, 2.23 mmol), 4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(CAS: 1119452-72-0) (110 mg, 0.450 mmol) 및 6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산(**A.4**) (130 mg, 0.450 mmol)의 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 분취용-HPLC(FA)로 정제하고 동결건조하여 표제 화합물(18.9 mg, 0.050 mmol, 10.2 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 406.4 [M+H]$^+$

[1571] 실시예 146과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
147		[6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.4 및 B.3	435.6 $[M+H]^+$
148		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.5 및 CAS:1119452-72-0	406.4 $[M+H]^+$
151		[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.6 및 B.3	461.5 $[M+H]^+$
152		[6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온	A.6 및 B.56	449.5 $[M+H]^+$
174		[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온	A.8 및 B.3	456.3 $[M+H]^+$

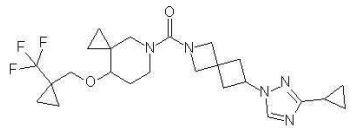
[1572]

175		[6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)-3-피리딜]메탄온	A.8 및 B.56	444.4 $[M+H]^+$

[1573]

[1574] 실시예 149

[1575] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-일]메탄온**



[1576]

[1577] ACN(2 mL) 중 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산(**A.1**) (55.0 mg, 0.170 mmol) 및 DIPEA(67.0 mg, 0.520 mmol)의 용액에 (4-니트로페닐) 3-에틸-3-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피페리딘-1-카르복실레이트(55.8 mg, 0.130 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 90 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 분취용-HPLC(0.225% v/v FA)로 정제하고 동결건조하여 표제 화합물(10.6 mg, 0.020 mmol, 12.1 % 수율)을 황색 폼으로 얻었다. MS (ESI): m/z = 480.2 $[M+H]^+$

[1578] 단계 a) *tert-부틸 8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트*

[1579] DMF(2 mL) 중 tert-부틸 8-히드록시-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트(CAS: 955028-95-2) (100 mg, 0.440 mmol)의 용액에 NaH(35.2 mg, 0.880 mmol)를 0 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 30 분 동안 교반한 다음, [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸 메탄설포네이트(CAS: 1262400-04-3) (144 mg, 0.660 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 50 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)에 붓고 EtOAc(3 mL 3 회)로 추출하고, 유기상을 조합하고 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조한 다음, 농축하고, 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc=30:1 내지 20:1)으로 정제하여 표제 화합물(54 mg, 0.150 mmol, 35.1 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 250.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

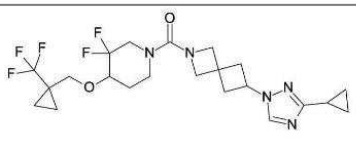
[1580] 단계 b) *8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄 트리플루오로아세트산 염*

[1581] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄-5-카르복실레이트(50.0 mg, 0.140 mmol)의 용액에 0 ℃에서 DCM(1 mL) 중 TFA(0.1 mL, 0.140 mmol)를 첨가한 다음, 혼합물을 25 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하여 표제 화합물(50 mg, 0.140 mmol, 96.2 % 수율)을 미정제 황색 오일로 얻었고 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 250.1 $[M+H]^+$

[1582] 단계 c) *(4-니트로페닐) 3-에틸-3-메틸-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피페리딘-1-카르복실레이트*

[1583] 온도를 0 ℃로 유지하면서 ACN(1.25 mL) 중 4-니트로페닐 클로로포르메이트(30.5 mg, 0.150 mmol)의 용액에 DIPEA(44.4 mg, 0.340 mmol)를 첨가한 다음, 8-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-5-아자스피로[2.5]옥탄 트리플루오로아세트산 염(50.0 mg, 0.140 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축하고 분취용-TLC(PE: EtOAc = 2 : 1)로 정제하여 표제 화합물(52.0 mg, 0.130 mmol, 91.2 % 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 415.4 $[M+H]^+$

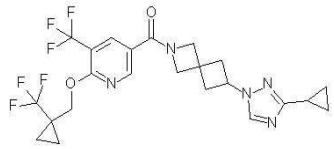
[1584] 실시예 150과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 B.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
150		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3,3-디플루오로-4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-1-피페리딜]메탄온	tert-부틸 3,3-디플루오로-4-히드록시-피페리딘-1-카르복실레이트(CAS: 1209780-71-1)	490.3 $[M+H]^+$

[1585]

[1586] **실시예 153**

[1587] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(트리플루오로메틸)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온**



[1588]

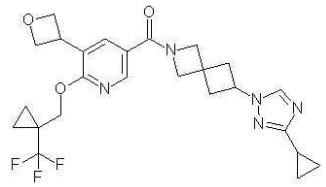
[1589] 건조 DMF(2 mL) 중 5-(트리플루오로메틸)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코틴산(100 mg, 304 μmol)의 용액에 DIPEA(157 mg, 212 μl, 1.22 mmol) 및 HATU(121 mg, 319 μmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트) (A.1, 토실레이트 염) (183 mg, 334 μmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 표제 화합물(78.9 mg, 49.4% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 516.3 $[M+H]^+$

[1590] 단계 a) *5-(트리플루오로메틸)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코틴산*

[1591] 비활성 분위기하에 건조 DMSO(5 ml) 중 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올(342 mg, 2.44 mmol)의 용액에 포타슘 tert-부톡사이드(547 mg, 4.88 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 이어서 6-클로로-5-(트리플루오로메틸)니코틴산(CAS: 1110782-41-6) (500 mg, 2.22 mmol)을 첨가하고 그 후 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 이후 반응물을 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 포타슘 tert-부톡사이드(124 mg, 1.11 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 1 시간 동안 다시 교반했다. 이후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 HCl 1 N 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 진공에서 농축했다. 이후 미정제 용액(잔류 DMSO)을 소량의 수성 HCl 1M에 붓고, 침전이 발생하여 끈적한 고체를 얻었다. 이후 전체 분획을 원심 증발기를 사용하여 건조까지 증발시켜 미정제 표제 화합물을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다 (687 mg, 84.7% 수율). MS (ESI): m/z = 330.1 $[M+H]^+$

[1592] **실시예 154**

[1593] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[5-(옥세탄-3-일)-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-3-피리딜]메탄온**



[1594]

[1595] 건조 DMF(1 mL) 중 5-(옥세탄-3-일)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코틴산(60 mg, 189 μmol)의 용액에 DIPEA(85.5 mg, 116 μL, 662 μmol) 및 HATU(75.5 mg, 199 μmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(A.1) (66.2 mg, 208 μmol)를 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 용액을 역상 HPLC로 직접 정제하여 77.2 mg의 원하는 생성물(85 % 순도)을 얻었다. 이전의 분획을 다시 SFC로 정제하여 52.4 mg의 표제 화합물을 얻었다 MS (ESI): m/z = 504.3 $[M+H]^+$

[1596] 단계 a) *메틸 5-브로모-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코티네이트*

[1597] 비활성 분위기하에 건조 DMF(11 mL) 중 (1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메탄올(294 mg, 2.1 mmol)의 용액에 NaH(83.8 mg, 2.1 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 실온에서 5 분 동안 교반하고 이어서 메틸 5-브로모-6-클로로니코티네이트(500 mg, 2 mmol)를 첨가하고 그 후 반응물을 실온에서 10 분 동안 교반했다. 이후 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 몇 방울의 포화 수성 NH_4Cl을 첨가하여 퀀칭하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 이어서 $NaHCO_3$ 1 M 수용액으로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 잔류물을 헵

탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물(5% 내지 50%)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(577 mg, 80 % 수율)을 수득했다. MS (ESI): m/z = 354.1 $[M+H]^+$

[1598] 단계 b) *메틸 5-(옥세탄-3-일)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코티네이트*

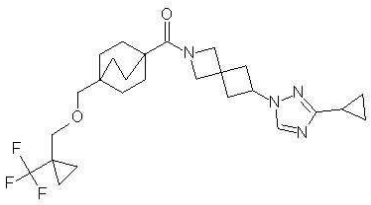
[1599] 비활성 분위기하에 건조 DME(12 mL) 중 메틸 5-브로모-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코티네이트(540 mg, 1.52 mmol)의 용액에 3-브로모옥세탄(313 mg, 2.29 mmol), 트리스(트리메틸실릴)실란(379 mg, 470 μL, 1.52 mmol), $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$(17.1 mg, 15.2 μmol), 소듐 카르보네이트(323 mg, 3.05 mmol)를 첨가했다. 1 mL의 건조 DME 중 16.8 mg 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물 및 20.5 mg 4,4-디-tert-부틸-2,2'-디피리딜의 현탁액을 실온에서 비활성 분위기하에 10 분 동안 교반하고 0.1 mL의 교반되는 현탁액 이전의 반응 혼합물에 첨가하고 그 후 반응물을 실온에서 청색 LED 조사하에 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 수용액 Na_2CO_3 1 M으로 추출하고, 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물(5% 내지 60%)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(268 mg, 50 % 수율)로 얻었다. MS (ESI): m/z = 332.1 $[M+H]^+$

[1600] 단계 c) *5-(옥세탄-3-일)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코틴산*

[1601] 메탄올(5 mL) 중 메틸 5-(옥세탄-3-일)-6-((1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)메톡시)니코티네이트(268 mg, 809 μmol)의 용액에 NaOH 5.0M 수용액(324 μL, 1.62 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 에틸 아세테이트와 수용액 HCl 0.1 M 사이에 분배시키고, 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켜 표제 화합물(244 mg)을 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 318.1 $[M+H]^+$

[1602] **실시예 155**

[1603] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]-1-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온**

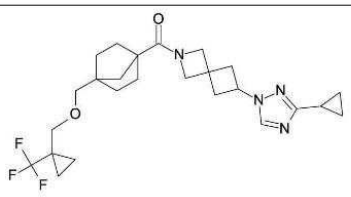
[1604] 

[1605] DMF(0.5 mL) 중 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[1-(히드록시메틸)-4-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온(30.0 mg, 0.08 mmol)의 용액에 NaH(1.94 mg, 0.08 mmol)를 0 ℃에서 반응 혼합물을 30 분 동안 교반했다. [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸 메탄설포네이트(26.5 mg, 0.12 mmol), 혼합물을 60 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl (10 mL) 수용액을 0 ℃에서 첨가하여 퀀칭한 다음, EtOAc(10 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 진공에서 농축하고 분취용-HPLC(0.225% v/v FA)로 정제한 다음 동결건조하여 표제 화합물(4.1 mg, 0.01 mmol, 10 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 493.3 $[M+H]^+$

[1606] 단계 a) *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[1-(히드록시메틸)-4-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온*

[1607] THF(2 mL) 중 메틸 1-(히드록시메틸)비시클로[2.2.2]옥탄-4-카르복실레이트(CAS: 94994-15-7) (40.0 mg, 0.2 mmol), 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(A.1) (49.5 mg, 0.24 mmol) 및 1,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-피리미도[1,2-a]피리미딘(28.1mg, 0.2 mmol)의 용액을 75 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 잔류물을 감압하에 농축하고 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(43.0 mg, 0.12 mmol, 57.5% 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 371.2 $[M+H]^+$

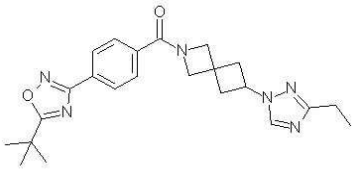
[1608] 실시예 155와 유사하게, 단계 a)에서 각각의 헤테로아릴 빌딩 블록을 사용하여, 다음 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
161		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]노르보르난-1-일]메탄온	메틸 4-(히드록시메틸)노르보르난-1-카르복실레이트(CAS: 1350821-95-2)	479.3 $[M+H]^+$

[1609]

[1610] 실시예 156

[1611] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



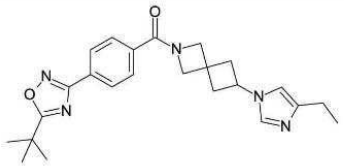
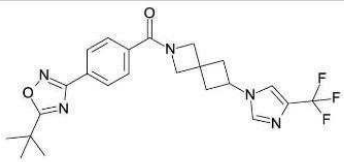
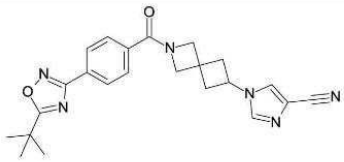
[1612]

[1613] DCM(4.45 mL) 중 tert-부틸 6-(3-에틸-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(160 mg, 547 μmol)의 용액에 TFA(624 mg, 422 μL 5.47 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거하고, TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. TFA 염을 DMF(4.45 mL)에 재용해했다. DIPEA(424 mg, 573 μL, 3.28 mmol)에 이어서 4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(135 mg, 547 μmol) 및 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드(1.39 g, 995 μL, 2.19 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 15 시간 동안 실온에서 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하고, 유기상을 물 및 염수로 세척했다. 조합된 유기상을 $MgSO_4$로 건조하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제 물질을 처음에 DCM:메탄올(10 % 메탄올)로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 생성물을 포함하는 상을 정제를 위한 rpHPLC에 직접 보내어 표제 화합물(49 mg, 114 μmol, 20.9 % 수율)을 백색 분말로 얻었다. MS (ESI): m/z = 412.3 $[M+H]^+$.

[1614] 단계 a) *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[1-(히드록시메틸)-4-비시클로[2.2.2]옥타닐]메탄온*

[1615] DMF(17.2 mL) 중 tert-부틸 6-((메틸설포닐)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(500 mg, 1.72 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(3.35 g, 10.3 mmol)에 이어서 3-에틸-1H-1,2,4-트리아졸(250 mg, 2.57 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하고, 조합된 유기상을 농축했다. 미정제물을 SFC로 정제하여 표제 화합물(160 mg, 547 μmol, 21.3 % 수율)을 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 293.3 $[M+H]^+$.

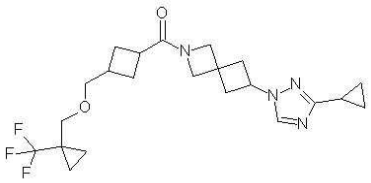
[1616] 실시예 156과 유사하게, 단계 a)에서 각각의 헤테로아릴 빌딩 블록을 사용하여, 다음 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
157		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(4-에틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-에틸-1H-이미다졸	420.3 $[M+H]^+$
158		[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	4-트리플루오로메틸-1H-이미다졸(CAS: 33468-69-8)	460.3 $[M+H]^+$
160		1-[2-[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]이미다졸-4-카르보니트릴	1H-이미다졸-4-카르보니트릴(CAS: 57090-88-7)	417.2 $[M+H]^+$

[1617]

[1618] **실시예 173**

[1619] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시메틸]시클로부틸]메탄온**



[1620]

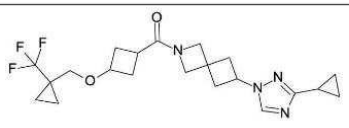
[1621] DMF(1 mL) 중 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-(히드록시메틸)시클로부틸]메탄온(30.0 mg, 0.09 mmol)의 용액에 NaH(2.28 mg, 0.09 mmol)를 0℃에서 첨가하고 30 분 동안 교반했다. 이후 DMF(1 mL) 중 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸 메탄설포네이트(31.0 mg, 0.14 mmol)의 용액을 첨가하고 반응물을 60 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액(10 mL)을 0 ℃에서 첨가하여 퀀칭했다. 혼합물을 EtOAc(10 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(10 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 진공에서 농축하고 분취용-HPLC(0.225% v/v FA)로 정제한 다음 동결건조하여 표제 화합물(6.5 mg, 0.01 mmol, 15 % 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 439.2 $[M+H]^+$

[1622] 단계 a) *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-(히드록시메틸)시클로부틸]메탄온*

[1623] THF(4.25 mL) 중 메틸 3-(히드록시메틸)시클로부탄카르복실레이트(CAS: 89941-55-9) (60.0 mg, 0.42 mmol), 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(100 mg, 0.49 mmol) 및 2,3,4,6,7,8-헥사히드로-1H-피리미도[1,2-a]피리미딘(57.93 mg, 0.42 mmol)의 용액을 75 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고 잔류물을 역 플래시(0.05% FA 조건)로 정제한 다음 동결건조하여 표제 화합물(53.0 mg, 0.17 mmol, 40 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 317.2 $[M+H]^+$

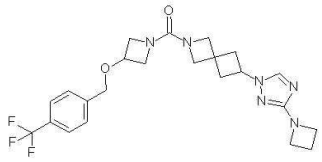
[1624] 실시예 173과 유사하게, 단계 a)에서 각각의 빌딩 블록을 사용하여, 다음 실시예를 생성했다.

[1625]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
176		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]시클로부틸]메탄온	메틸 3-히드록시시클로부탄카르복실레이트(CAS: 4934-99-0)	425.2 $[M+H]^+$

[1626] **실시예 177**

[1627] **(6-(3-(아제티딘-1-일)-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온**

[1628] 

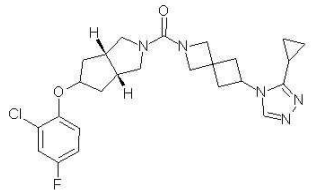
[1629] 건조 DMSO(1 mL) 중 (6-(3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온(80 mg, 160 μmol)의 용액에 아제티딘(45.6 mg, 799 μmol), 코퍼 (I) 아이오다이드(7.61 mg, 40 μmol), L-프롤린(4.6 mg, 40 μmol) 및 Cs_2CO_3(104 mg, 320 μmol)을 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 코퍼 (I) 아이오다이드(7.61 mg, 40 μmol), L-프롤린(4.6 mg, 40 μmol), Cs_2CO_3(104 mg, 320 μmol) 및 300 mg의 아제티딘을 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 다시 교반했다. 불용성 물질을 셀라이트 패드로 여과하여 제거하고, 필터 패드를 DMSO로 세척하고 미정제 여액을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 표제 화합물(17.5 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 477.3 $[M+H]^+$

[1630] 단계 a) *(6-(3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘-1-일)메탄온*

[1631] 비활성 분위기하에 0 ℃로 냉각된 건조 CH_3CN(6 mL) 중 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(471 mg, 2.87 mmol)의 현탁액에 건조 CH_3CN(8 mL) 중 6-(3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄(A.9) (665 mg, 2.74 mmol) 및 DIPEA(424 mg, 573 μL, 3.28 mmol)의 용액을 천천히 첨가했다. 이후 반응물을 0 ℃에서 5 분 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 이후 3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트(B.20) (1.27 g, 3.15 mmol) 및 DIPEA(707 mg, 956 μL, 5.47 mmol)을 첨가한 다음 반응 혼합물을 80 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 Na_2CO_3 1 M 수용액으로 추출했다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 디클로로메탄 및 메탄올의 용리액 혼합물(0% 내지 10%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(405 mg)로 얻었다. MS (ESI): m/z = 502.3 $[M+H]^+$

[1632] **실시예 178**

[1633] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[rac-(3aS,6aR)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-3,3a,4,5,6,6a-헥사히드로-1H-시클로펜타[c]피롤-2-일]메탄온**

[1634] 

[1635] DCM(1 mL) 중 rac-tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로페녹시)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(단계 c) (28.9 mg, 81.2 μmol)의 용액에 TFA(92.6 mg, 62.6 μL, 812 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 증발시키고, TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. TFA 염을 아세토니트릴(1 mL)에 용해했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. DIPEA(21 mg, 28.4 μL, 162 μmol) 및 4-니트로페닐 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(단계 b) (20 mg, 54.1 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃로 24 시간 동안 가열했다. 용매를 감압하에 제거했다. 미정제물을 용매로 DCM/메탄올(0-10 % 메탄올)을 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(4 mg, 8.23 μmol, 15 % 수율)을 밝은 적색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 486.4 $[M+H]^+$

[1636] 단계 a) *tert-부틸 6-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1637] DMF(61.1 mL) 중 tert-부틸 6-((메틸설포닐)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.05 g, 7.04 mmol)의 용액에 세슘 카르보네이트(8.96 g, 27.5 mmol)에 이어서 3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸(1.00 g, 9.16 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 용매를 감압하에 제거하고 미정제물을 HPLC로 정제했다. 표제 화합물(600 mg, 1.97 mmol, 22% 수율)을 백색 고체로 얻었다. (비고: 위치이성질체와 함께 얻은 부산물.) MS (ESI): m/z = 305.2 $[M+H]^+$

[1638] 단계 b) *4-니트로페닐 6-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

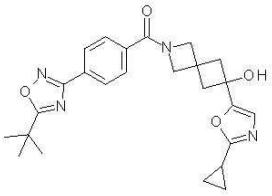
[1639] DCM(12.2 mL) 중 tert-부틸 6-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(457 mg, 1.5 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(1.71 g, 1.15 mL, 15 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 용매를 제거하고 TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. 미정제물을 건조 DCM(12.2 mL)에 재용해했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. TEA(760 mg, 1.05 mL, 7.51 mmol)에 이어서 4-니트로페닐 카르보노클로리데이트(303 mg, 1.5 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 추가로 12시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 제거했다. 미정제물을 용매로 헵탄/에틸 아세테이트(1:1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(195 mg, 528 μmol, 35 % 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 370.1 $[M+H]^+$

[1640] 단계 c) *rac-tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(2-클로로-4-플루오로페녹시)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트*

[1641] 건조 THF(4.61 mL) 중 2-클로로-4-플루오로페놀(135 mg, 100 μL, 921 μmol)의 용액에 트리페닐포스핀(266 mg, 1.01 mmol)에 이어서 rac-tert-부틸 (3aR,6aS)-5-히드록시헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(CAS: 875926-93-5) (209 mg, 921 μmol)를 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각했다. DIAD(205 mg, 197 μL, 1.01 mmol)를 적가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 24 시간 동안 교반했다. 포화 Na_2CO_3 수용액(10 mL)을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 수성상을 DCM(3x 20 mL)으로 추출했다. 유기상을 NaOH 수용액(30 mL, 1 M) 및 염수로 세척했다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제물을 용매로 헵탄/에틸 아세테이트(0.30% EA)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(283 mg, 688 μmol, 75 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 300.2 $[M-Boc+H]^+$

[1642] **실시예 179**

[1643] **[4-(5-tert-부틸-1,2,4-옥사디아졸-3-일)페닐]-[6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



[1644]

[1645] DMF(1 mL) 중 4-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)벤조산(99.5 mg, 404 μmol)의 용액에 DIPEA(348 mg, 470 μL, 2.69 mmol)에 이어서 2,4,6-트리프로필-1,3,5,2,4,6-트리옥사트리포스피난 2,4,6-트리옥사이드(685 mg, 489 μL, 1.08 mmol)를 첨가했다. DMF(1 mL) 중 6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트(90 mg, 269 μmol)를 적가했다. 반응물을 실온에서 5 시간 동안 교반했다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 조합된 유기상을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조했다. 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제물을 rpHPLC로 정제했다. 표제 화합물(17 mg, 36.4 μmol, 14 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 449.3 $[M+H]^+$

[1646] 단계 a) *tert-부틸 6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

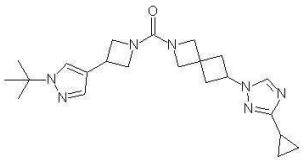
[1647] 건조 THF(3.5 ml) 중 2-시클로프로필옥사졸(114 mg, 1.04 mmol)의 용액을 0 ℃로 냉각했다. n-부틸리튬(710 μL, 1.14 mmol, Eq: 1.2)을 10 분에 걸쳐 적가했다. 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 건조 THF(1.23 mL) 중 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(200 mg, 947 μmol)를 적가했다. 혼합물을 0 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 얼음에 부었다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 두 번 추출했다. 유기상을 물 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조했다. 용매를 감압하에 제거했다. 미정제물을 용매로 에틸 아세테이트를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(87 mg, 239 μmol, 25 % 수율)을 밝은 갈색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 321.3 $[M+H]^+$

[1648] 단계 b) *6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 2,2,2-트리플루오로아세테이트*

[1649] DCM(1.36 mL) 중 tert-부틸 6-(2-시클로프로필옥사졸-5-일)-6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(87 mg, 272 μmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(464 mg, 318 μL, 4.07 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 4 시간 동안 교반했다. 용매를 감압하에 증발시키고, TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. 표제 화합물(90 mg, 240 μmol, 88 % 수율)을 회백색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 221.2 $[M+H]^+$

[1650] **실시예 181**

[1651] **[3-(1-tert-부틸피라졸-4-일)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**

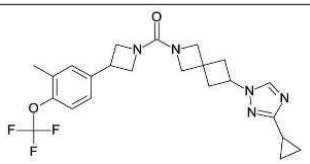


[1652]

[1653] 글로브 박스에서 DME(5.0 mL) 중 4-브로모-1-(tert-부틸)-1H-피라졸(98.3 mg, 0.484 mmol)의 용액에 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-아이오도아제티딘-1-일)메탄온(실시예 33, 단계 b)(200 mg, 0.484 mmol), PMP(301 mg, 1.94 mmol) $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(5.4 mg, 4.84 μmol), $NiCl_2$.DME(5.3 mg, 24.2 μmol), dtbbpy(6.5 mg, 24.2 μmol) 및 $(TES)_3SiH$(181 mg, 0.484 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온(25 ℃)에서 48 시간 동안 72 W 청색 LED 스트립 조사하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 1 mL의 물로 세척했다. 이후 혼합물을 EtOAc(2 mL x 2)로 추출했다. 유기층을 무수 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 미정제 생성물을 얻었다. 미정제 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 표제 화합물(7.64 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 410.3 $[M+H]^+$.

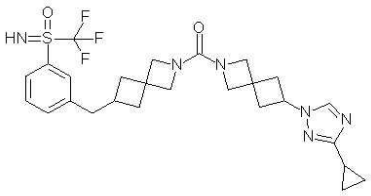
[1654] 실시예 181과 유사하게, 상용 브로마이드 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

[1655]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
182		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-메틸-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	4-브로모-2-메틸-1-(트리플루오로메톡시)벤젠(CAS: 887268-26-0)	462.3 $[M+H]^+$

[1656] **실시예 447**

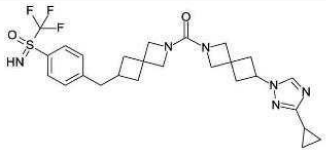
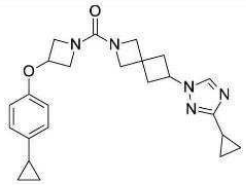
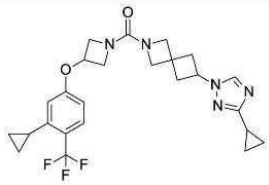
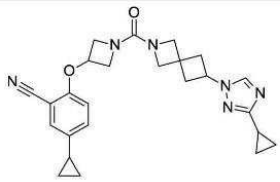
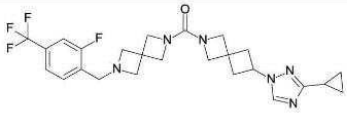
[1657] **[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온**



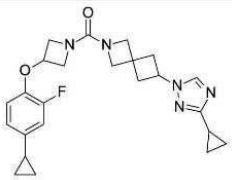
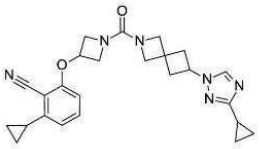
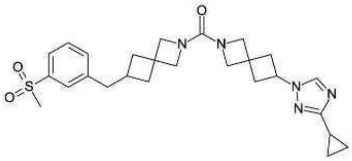
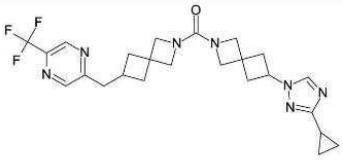
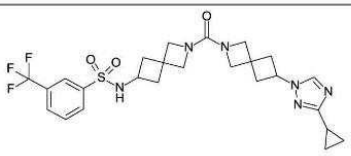
[1658]

[1659] 0 ℃로 냉각된 N,N-디메틸포름아미드(0.645 mL) 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄;2,2,2-트리플루오로아세트산(**A.1**) (40 mg, 0.126 mmol)의 용액에 DIPEA(154 μL, 0.880 mmol)를 첨가하고 이어서 비스(1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(21.7 mg, 0.132 mmol)을 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 0 ℃에서 30분 동안 교반했다. 이어서 [3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-케토-(트리플루오로메틸)-λ^6-설판; 토실산(**D.1**)(64.7 mg, 0.132 mmol)을 반응 혼합물에 첨가한 다음, 50 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 혼합물을 역상 HPLC 정제에 직접 보내어 24.8 mg의 표제 화합물을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 549.4 $[M+H]^+$

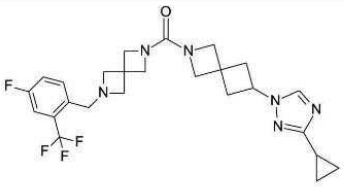
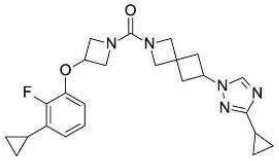
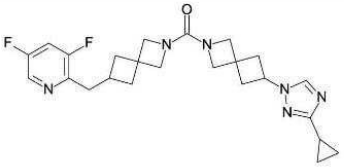
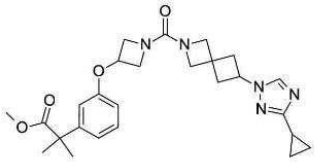
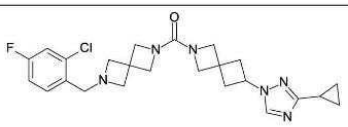
[1660] 실시예 1과 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 D.X를 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다. 일부 경우에(*로 표시) 반응은 단리된 [6-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온 중간체를 사용하여 수행되었다. 일부 경우에, TEA를 DIPEA 대신 사용할 수 있고, DMF 및 ACN을 용매로서 상호 교환적으로 사용할 수 있다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
446		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.2	549.4 $[M+H]^+$
183*		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 D.228	420.3 $[M+H]^+$
187*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.235	488.3 $[M+H]^+$
188*		5-시클로프로필-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시-벤조니트릴	A.1 및 D.233	445.3 $[M+H]^+$
189		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.303	505.4 $[M+H]^+$

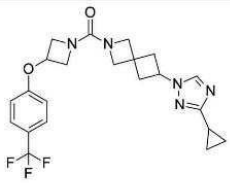
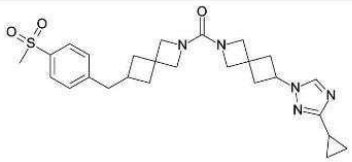
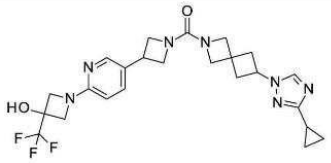
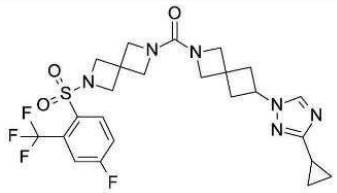
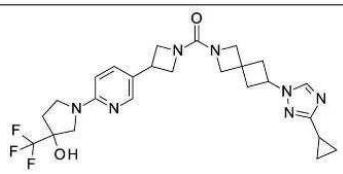
[1661]

190*		[3-(4-시클로프로필-2-플루오로-페녹시)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.229	438.3 $[M+H]^+$
191*		2-시클로프로필-6-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시-벤조니트릴	A.1 및 D.226	445.3 $[M+H]^+$
192*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.8	496.3 $[M+H]^+$
193*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.4	488.3 $[M+H]^+$
195		N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	A.1 및 D.30	551.3 $[M+H]^+$

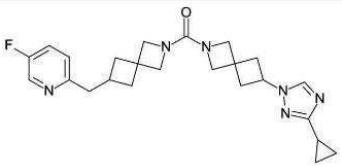
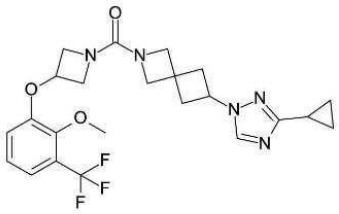
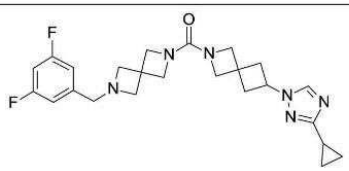
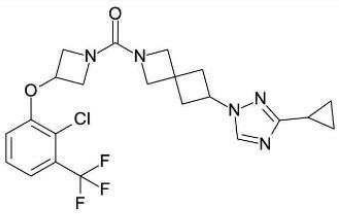
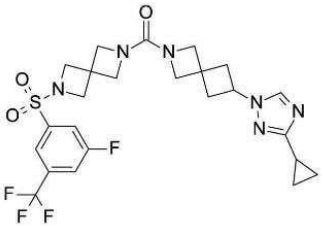
[1662]

196*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.110	505.4 $[M+H]^+$
198*		[3-(3-시클로프로필-2-플루오로-페녹시)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.238	438.3 $[M+H]^+$
199*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.72	455.4 $[M+H]^+$
200		메틸 2-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸-프로파노에이트	A.1 및 D.234	380.3 $[M+H]^+$
201*		(6-(2-클로로-4-플루오로벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 D.304	471.2 $[M+H]^+$

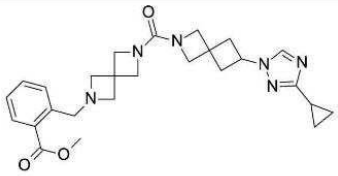
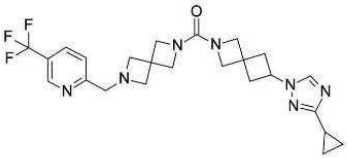
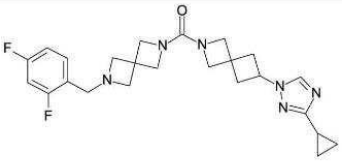
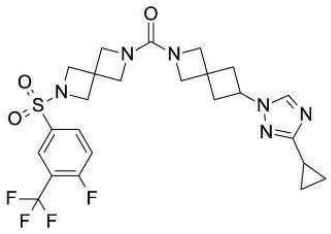
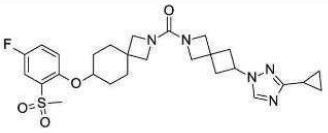
[1663]

202*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.239	448.3 $[M+H]^+$
205*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메실벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.7	496.3 $[M+H]^+$
206		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.196	504.3 $[M+H]^+$
211*		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(6-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐)설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 D.58	555.2 $[M+H]^+$
212		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.189	518.3 $[M+H]^+$

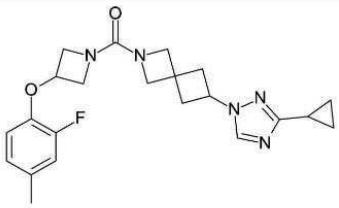
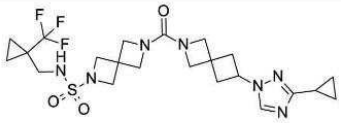
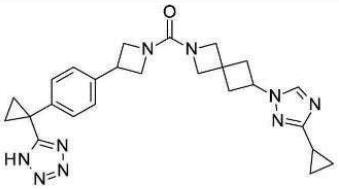
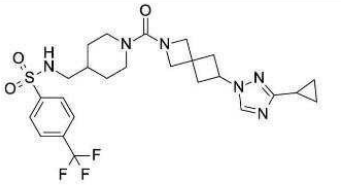
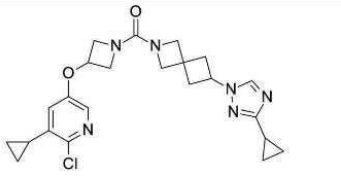
[1664]

217*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.22	437.4 $[M+H]^+$
219		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 D.300	478.3 $[M+H]^+$
221*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.100	455.4 $[M+H]^+$
222		(3-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘-1-일)(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온	A.1 및 D.299	482.2 $[M+H]^+$
226*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 D.62	555.4 $[M+H]^+$

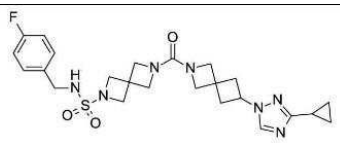
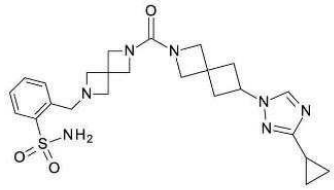
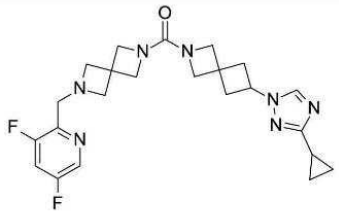
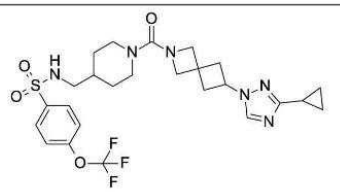
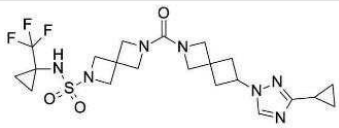
[1665]

229*		메틸 2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조에이트	A.1 및 D.112	477.3 $[M+H]^+$
232*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.104	488.8 $[M+H]^+$
234		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.99	455.4 $[M+H]^+$
236*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 D.60	555.4 $[M+H]^+$
238		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-(4-플루오로-2-메실-페녹시)-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.269	544.3 $[M+H]^+$

[1666]

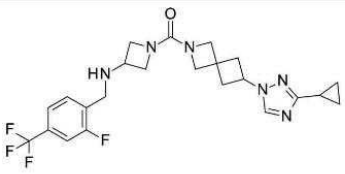
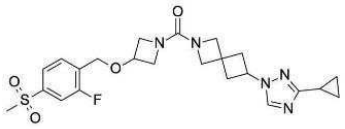
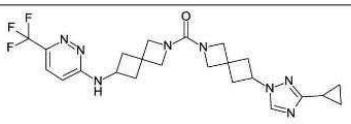
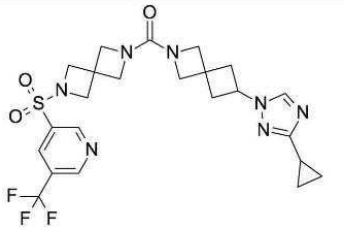
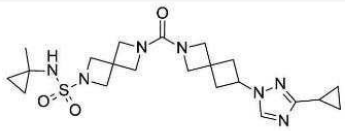
241		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-(2-플루오로-4-메틸페녹시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 D.298	412.3 $[M+H]^+$
247*		6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드	A.1 및 D.152	530.3 $[M+H]^+$
252		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[1-(1H-테트라졸-5-일)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.289	472.3 $[M+H]^+$
253		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	A.1 및 D.176	553.4 $[M+H]^+$
254*		[3-[(6-클로로-5-시클로프로필-3-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.243	455.3 $[M+H]^+$

[1667]

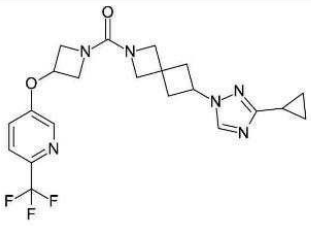
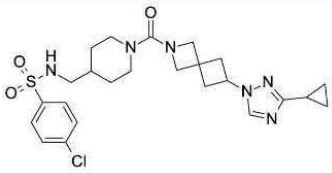
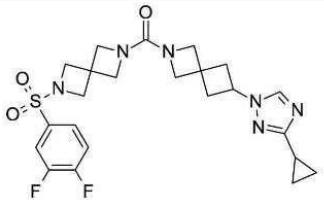
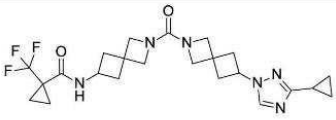
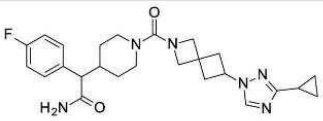
256*		6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[(4-플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드	A.1 및 D.150	516.2 $[M+H]^+$
257*		2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤젠설폰아미드	A.1 및 D.111	498.4 $[M+H]^+$
258*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.106	456.4 $[M+H]^+$
259		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드	A.1 및 D.177	569.4 $[M+H]^+$
260*		6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드	A.1 및 D.151	516.2 $[M+H]^+$

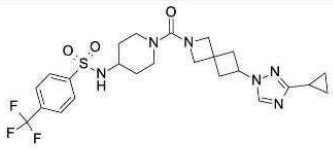
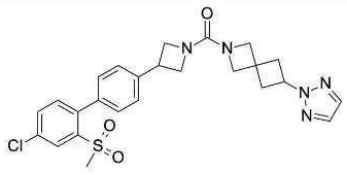
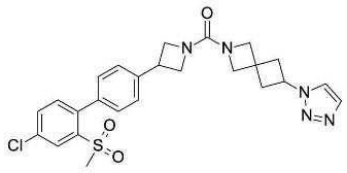
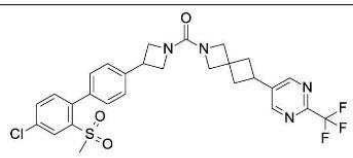
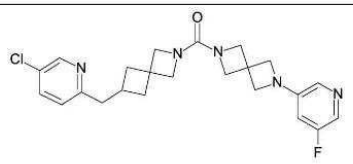
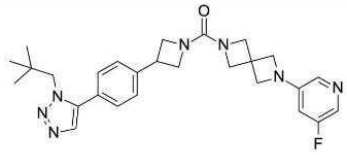
[1668]

[1669]

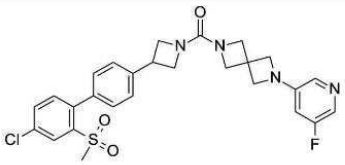
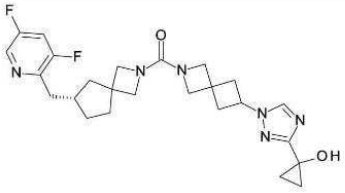
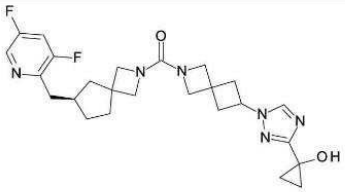
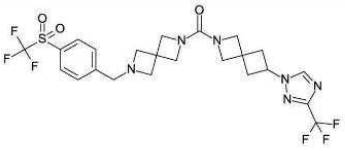
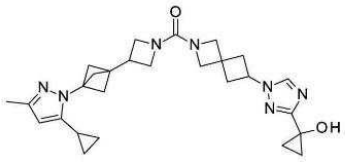
262		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.132	479.1 $[M+H]^+$
266		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.245	490.5 $[M+H]^+$
267		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.31	489.3 $[M+H]^+$
268*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 D.68	538.4 $[M+H]^+$
269*		6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N-(1-메틸시클로프로필)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드	A.1 및 D.149	462.3 $[M+H]^+$

[1670]

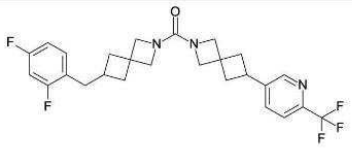
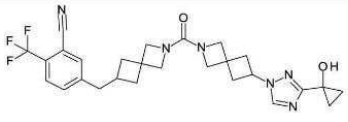
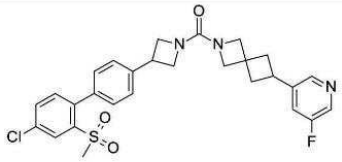
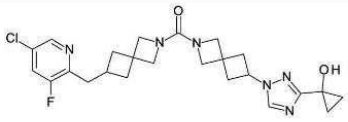
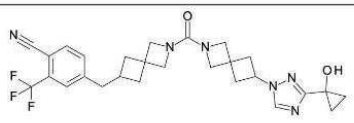
270		(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-일)메탄온	A.1 및 D.297	449.2 $[M+H]^+$
271*		4-클로로-N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드	A.1 및 D.178	519.3 $[M+H]^+$
273*		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 D.65	505.4 $[M+H]^+$
277*		N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드	A.1 및 D.157	479.4 $[M+H]^+$
305*		2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	A.1 및 D.275	467.5 $[M+H]^+$

321		N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	A.1 및 D.175	539.3 $[M+H]^+$
341		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.14 및 D.225	512.2 $[M+H]^+$
342		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.15 및 D.225	512.2 $[M+H]^+$
344		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.16 및 D.225	591.1 $[M+H]^+$
348		[6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.18 및 D.15	442.3 $[M+H]^+$
349		[3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.18 및 D.280	490.4 $[M+H]^+$

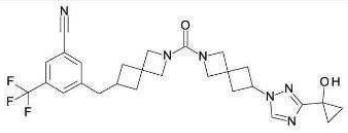
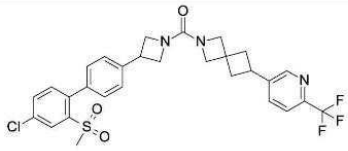
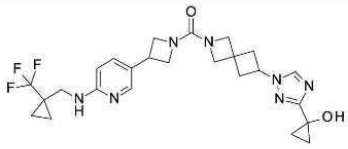
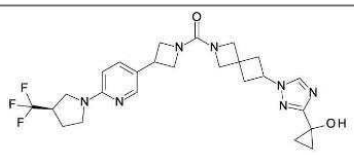
[1671]

350		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.18 및 D.225	541.3 $[M+H]^+$
351	 (거울상이성질체 2: 입체화학의 임의 할당)	[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.92 (라세미 실시예 388 의 카이랄 분리)	485.4 $[M+H]^+$
352	 (거울상이성질체 1: 입체화학의 임의 할당)	[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.92 (라세미 실시예 388 의 카이랄 분리)	485.4 $[M+H]^+$
353		[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.54	579.3 $[M+H]^+$
355		[3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 E.8	490.4 $[M+H]^+$

[1672]

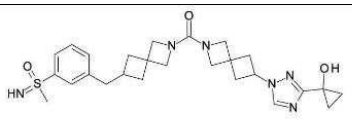
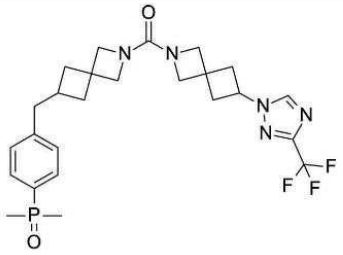
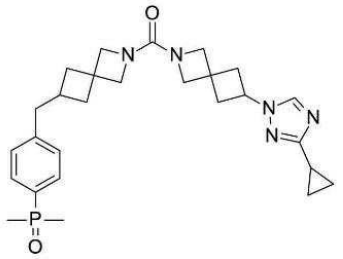
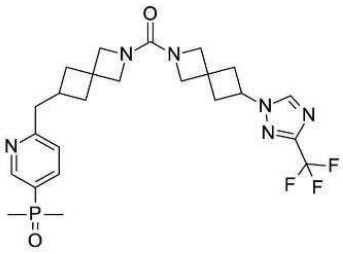
358		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 B.14	492.2 $[M+H]^+$
365		5-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	A.10 및 D.13	527.4 $[M+H]^+$
366		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 D.225	540.2 $[M+H]^+$
367		[6-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.305	487.3 $[M+H]^+$
368		4-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	A.10 및 D.306	527.4 $[M+H]^+$

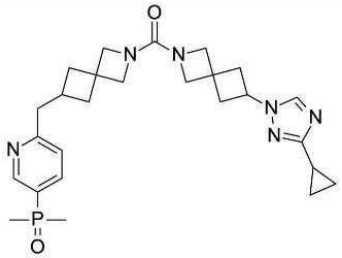
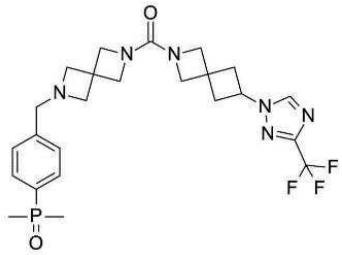
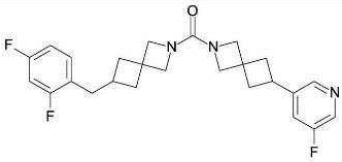
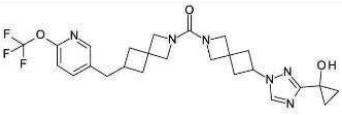
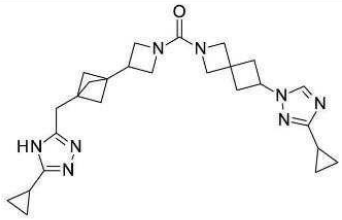
[1673]

370		3-[[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴	A.10 및 D.307	527.3 $[M+H]^+$
371		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.225	590.2 $[M+H]^+$
372		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.179	518.3 $[M+H]^+$
373		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.188	518.3 $[M+H]^+$

[1674]

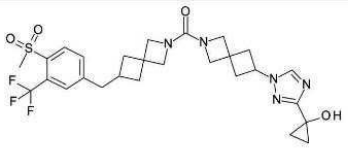
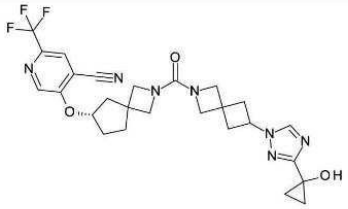
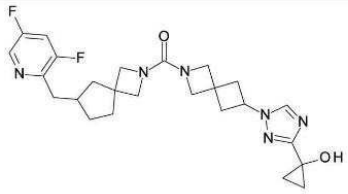
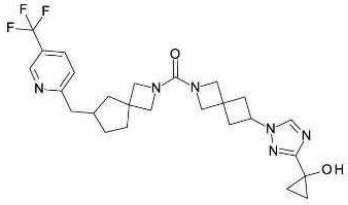
[1675]

374		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.79	511.4 $[M+H]^+$
375		[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.1	522.3 $[M+H]^+$
376		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 E.1	494.3 $[M+H]^+$
377		[6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.2	523.3 $[M+H]^+$

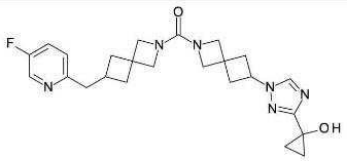
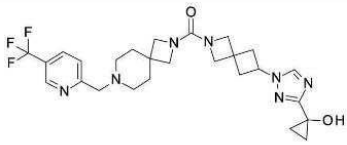
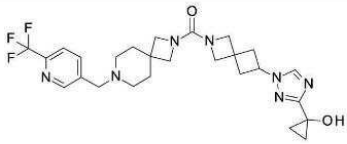
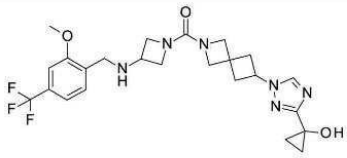
378		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 E.2	539.4 $[M+H]^+$
379		[6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.3	523.3 $[M+H]^+$
380		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 B.14	442.3 $[M+H]^+$
381		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.302	519.4 $[M+H]^+$
384		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 E.7	475.4 $[M+H]^+$

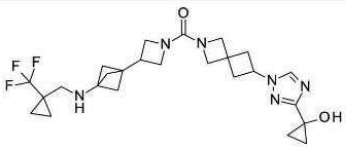
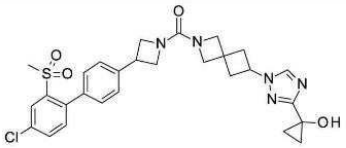
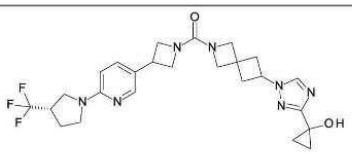
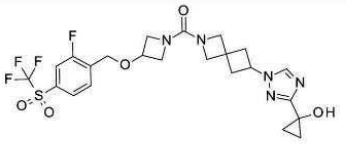
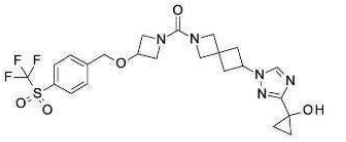
[1676]

[1677]

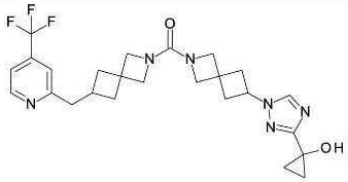
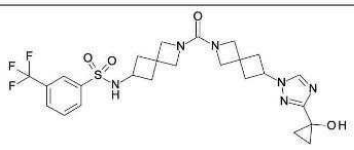
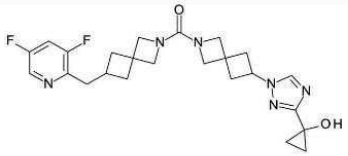
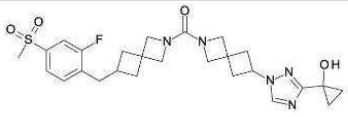
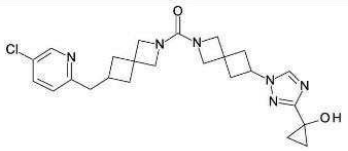
385		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.24	580.4 $[M+H]^+$
387		5-[[(6S)-2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.4]옥탄-6-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카르보니트릴	A.10 및 D.97	544.4 $[M+H]^+$
388		[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.92	485.4 $[M+H]^+$
389		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.26	517.4 $[M+H]^+$

[1678]

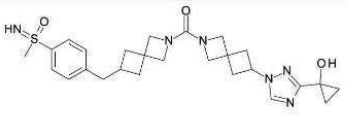
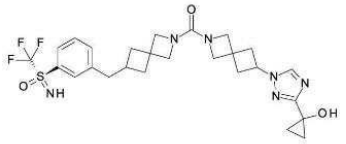
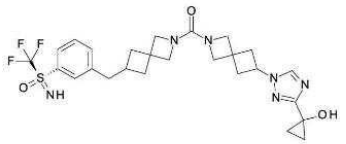
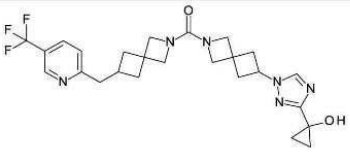
390		[6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.22	453.4 $[M+H]^+$
391		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.10 및 D.118	532.4 $[M+H]^+$
392		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.10 및 D.116	532.5 $[M+H]^+$
393		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.137	507.4 $[M+H]^+$

395		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.256	507.5 $[M+H]^+$
396		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.225	568.4 $[M+H]^+$
397		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.187	518.4 $[M+H]^+$
398		[3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.225	560.4 $[M+H]^+$
399		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.232	542.3 $[M+H]^+$

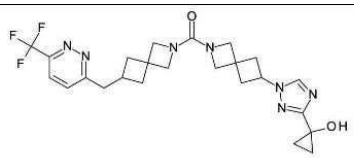
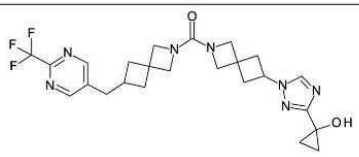
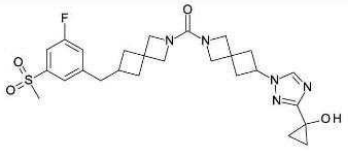
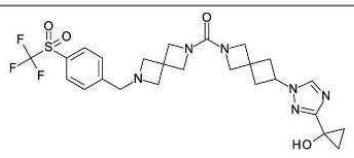
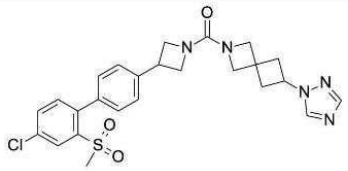
[1679]

400		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.74	517.4 $[M+H]^+$
401		N-[2-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	A.10 및 D.30	551.3 $[M+H]^+$
402		[6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.72	471.4 $[M+H]^+$
403		[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.82	530.4 $[M+H]^+$
404		[6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.15	469.4 $[M+H]^+$

[1680]

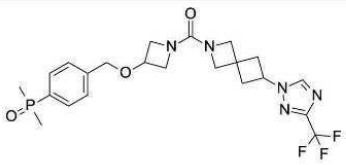
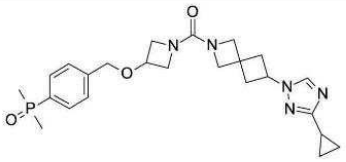
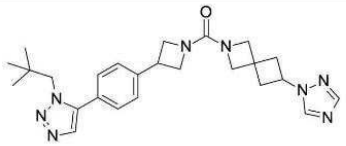
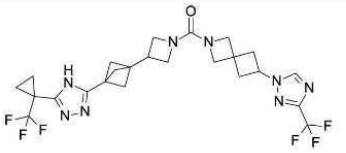
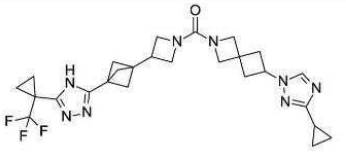
405		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.78	511.4 $[M+H]^+$
406	Chiral  (입체화학의 임의 할당)	[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.80b	565.4 $[M+H]^+$
407	Chiral  (입체화학의 임의 할당)	[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.80a	565.4 $[M+H]^+$
408		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.69	503.4 $[M+H]^+$

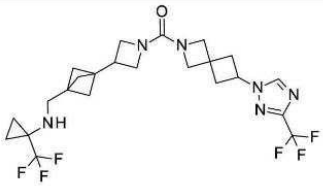
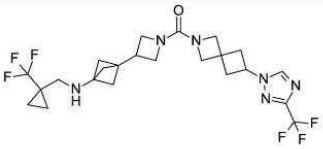
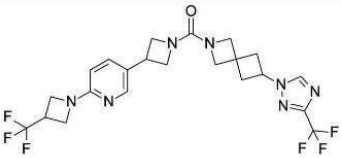
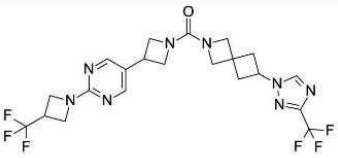
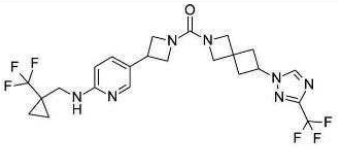
[1681]

409		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.11	504.4 $[M+H]^+$
410		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.10	504.4 $[M+H]^+$
411		[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.9	530.4 $[M+H]^+$
412		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.54	567.4 $[M+H]^+$
413		[3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.17 및 D.225	512.3 $[M+H]^+$

[1682]

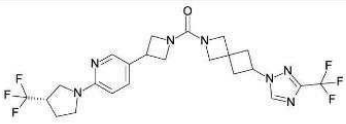
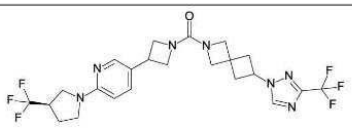
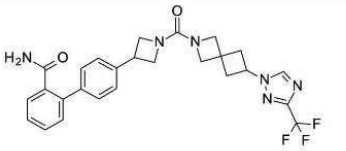
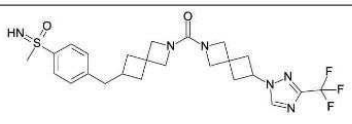
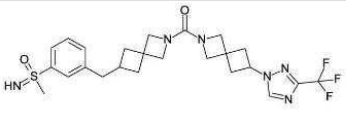
[1683]

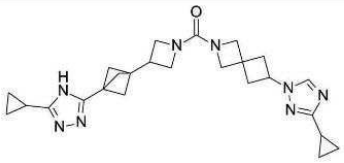
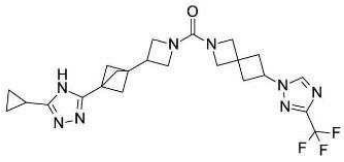
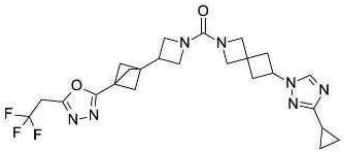
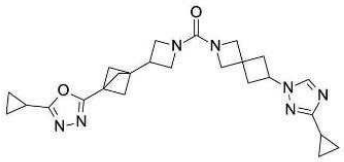
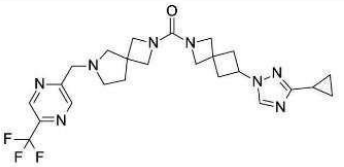
414		[3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.4	498.3 $[M+H]^+$
415		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 E.4	470.0 $[M+H]^+$
417		[3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.17 및 D.280	413.3 $[M+H]^+$
418		[3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.6	557.4 $[M+H]^+$
419		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 E.6	529.5 $[M+H]^+$

420		[3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.255	519.5 $[M+H]^+$
421		[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.256	519.5 $[M+H]^+$
422		[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.183	516.4 $[M+H]^+$
423		[3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.185	517.4 $[M+H]^+$
424		[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.179	530.4 $[M+H]^+$

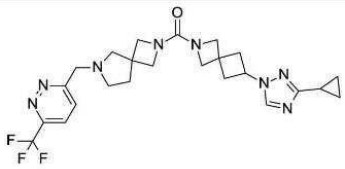
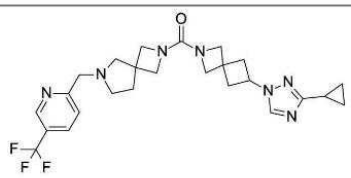
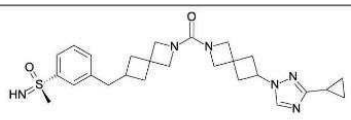
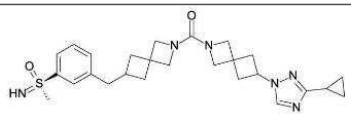
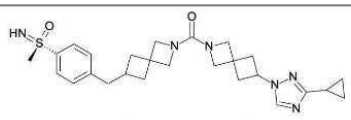
[1684]

[1685]

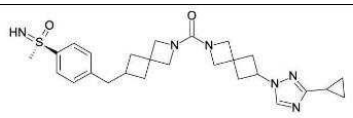
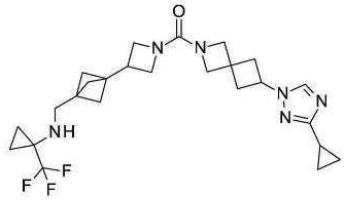
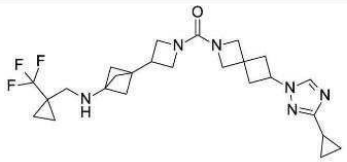
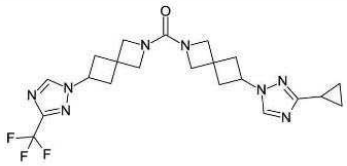
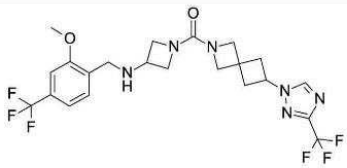
426		[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.187	530.4 $[M+H]^+$
427		[3-[6-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.188	530.4 $[M+H]^+$
429		2-[4-[1-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]벤즈아미드	A.13 및 D.254	511.4 $[M+H]^+$
430		[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.78	523.4 $[M+H]^+$
431		[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.79	523.4 $[M+H]^+$

432		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 E.5	461.5 $[M+H]^+$
433		[3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 E.5	489.4 $[M+H]^+$
435		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.258	504.4 $[M+H]^+$
436		[3-[3-(5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸-2-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.259	462.4 $[M+H]^+$
437		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.124	503.4 $[M+H]^+$

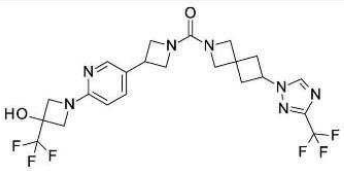
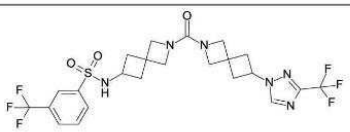
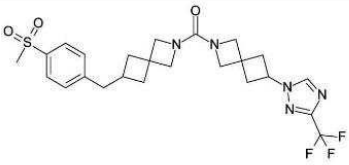
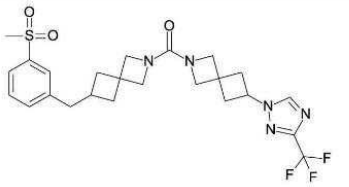
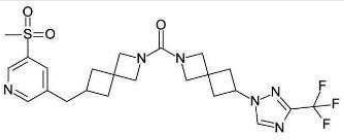
[1686]

438		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.123	503.5 $[M+H]^+$
439		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.122	502.4 $[M+H]^+$
440	 (거울상이성질체 1: 입체화학의 임의 할당)	[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.79 (라세미 실시예 461 의 카이랄 분리)	495.4 $[M+H]^+$
441	 (거울상이성질체 2: 입체화학의 임의 할당)	[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.79 (라세미 실시예 461 의 카이랄 분리)	495.4 $[M+H]^+$
442	 (거울상이성질체 2: 입체화학의 임의 할당)	[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.78 (라세미 실시예 462 의 카이랄 분리)	495.4 $[M+H]^+$

[1687]

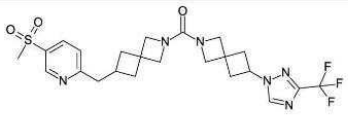
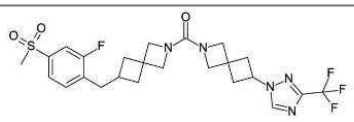
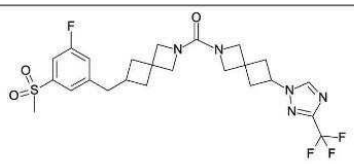
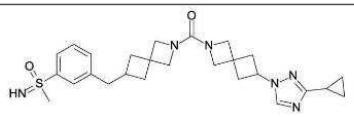
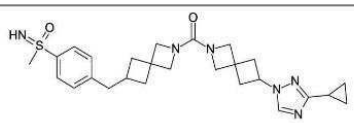
443	 (거울상이성질체 1: 입체화학의 임의 할당)	[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.78 (라세미 실시예 462 의 카이랄 분리)	495.4 $[M+H]^+$
444		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.255	491.4 $[M+H]^+$
445		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.256	491.5 $[M+H]^+$
449		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 A.13	463.4 $[M+H]^+$
451		[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.137	519.4 $[M+H]^+$

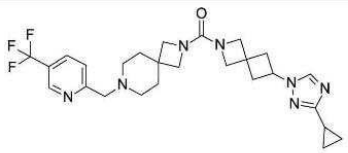
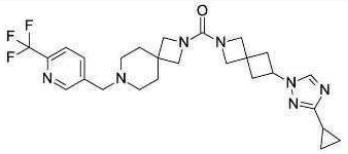
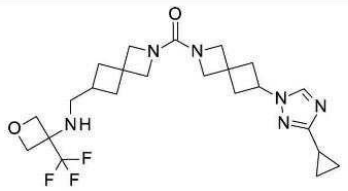
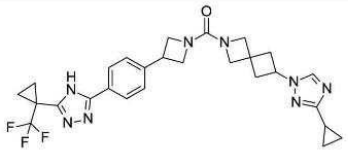
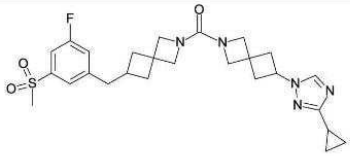
[1688]

452		[3-[6-[3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.196	532.3 $[M+H]^+$
454		3-(트리플루오로메틸)-N-[2-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]벤젠설폰아미드	A.13 및 D.30	551.3 $[M+H]^+$
455		[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.7	524.4 $[M+H]^+$
456		[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.8	524.4 $[M+H]^+$
457		[6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.76	525.4 $[M+H]^+$

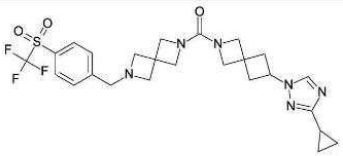
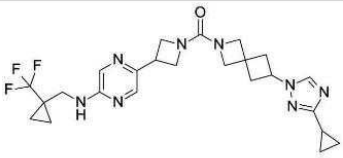
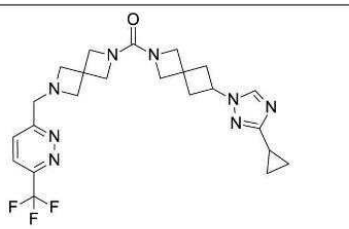
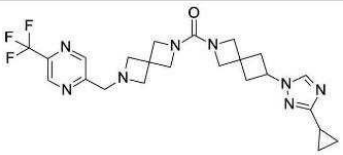
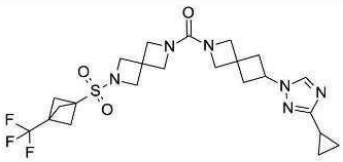
[1689]

[1690]

458		[6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.75	525.3 $[M+H]^+$
459		[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.82	542.3 $[M+H]^+$
460		[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.13 및 D.9	542.3 $[M+H]^+$
461		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.79	495.3 $[M+H]^+$
462		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.78	495.3 $[M+H]^+$

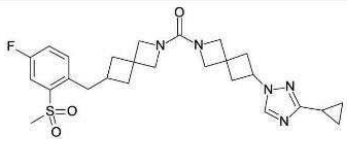
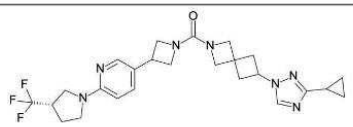
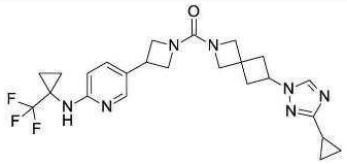
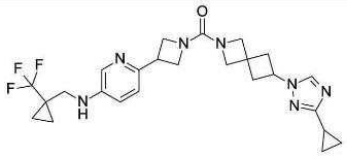
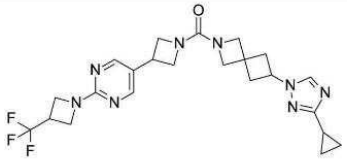
463		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.118	516.3 $[M+H]^+$
464		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.116	516.3 $[M+H]^+$
465		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]아미노]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.268	481.4 $[M+H]^+$
466		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.287	539.4 $[M+H]^+$
468		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.9	514.4 $[M+H]^+$

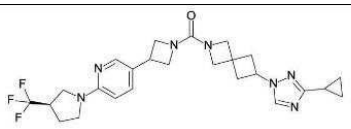
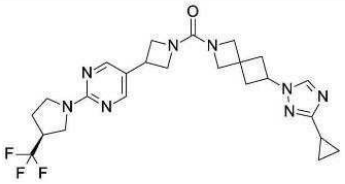
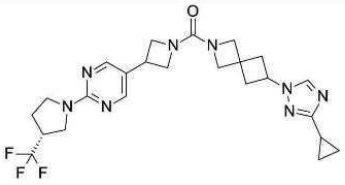
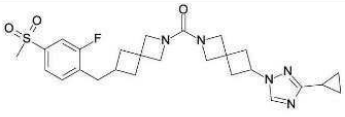
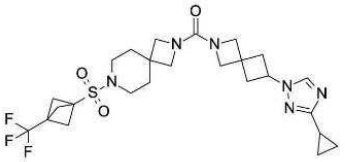
[1691]

469		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.54	551.3 $[M+H]^+$
470		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]피라진-2-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.180	503.3 $[M+H]^+$
472		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.101	489.3 $[M+H]^+$
473		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.105	489.3 $[M+H]^+$
474		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 D.33	527.2 $[M+H]^+$

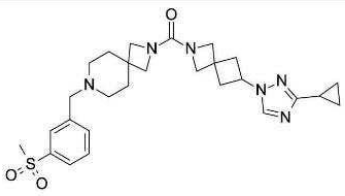
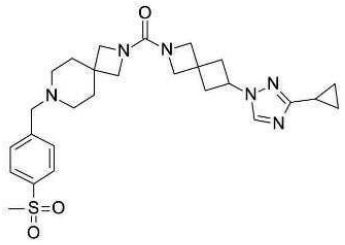
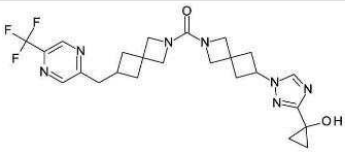
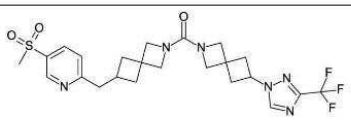
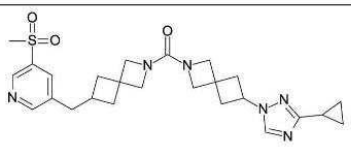
[1692]

[1693]

475		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-플루오로-2-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.12	514.3 $[M+H]^+$
476		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.187	502.3 $[M+H]^+$
477		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.190	488.3 $[M+H]^+$
478		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-2-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.181	502.3 $[M+H]^+$
479		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.185	489.3 $[M+H]^+$

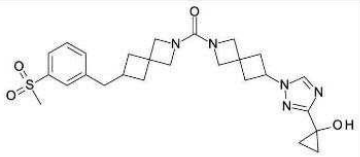
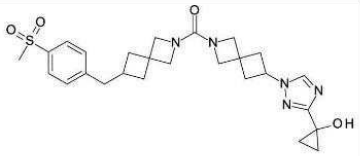
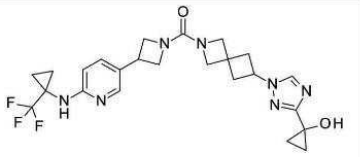
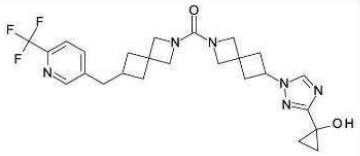
480		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.188	502.3 $[M+H]^+$
481		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.187	503.3 $[M+H]^+$
482		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.188	503.3 $[M+H]^+$
483		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.82	514.3 $[M+H]^+$
484		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.167	555.3 $[M+H]^+$

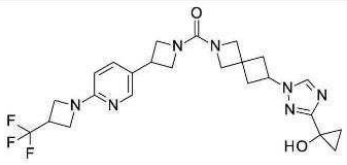
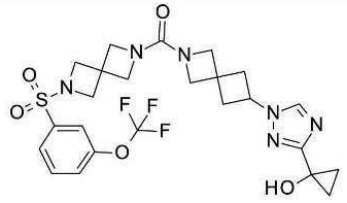
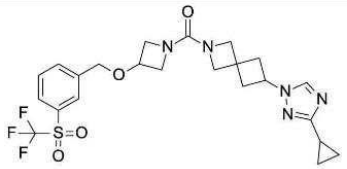
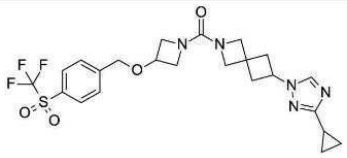
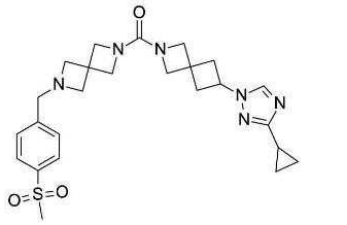
[1694]

485		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.121	525.3 $[M+H]^+$
486		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-일]메탄온	A.1 및 D.119	525.3 $[M+H]^+$
487		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.4	504.3 $[M+H]^+$
488		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.75	497.3 $[M+H]^+$
489		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.76	497.3 $[M+H]^+$

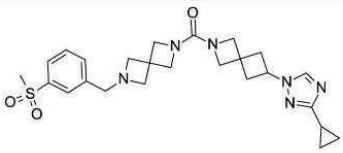
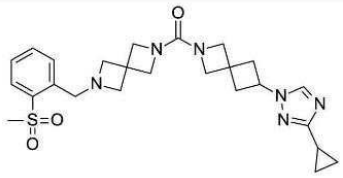
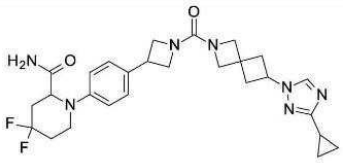
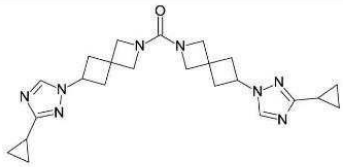
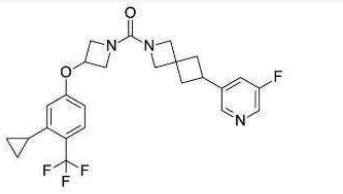
[1695]

[1696]

490		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.8	512.3 $[M+H]^+$
491		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.7	512.3 $[M+H]^+$
492		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.190	504.3 $[M+H]^+$
495		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틱]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.10 및 D.3	503.3 $[M+H]^+$

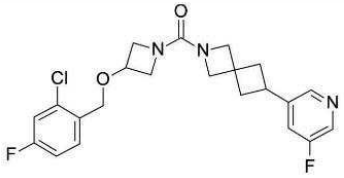
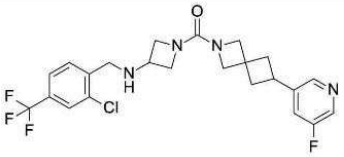
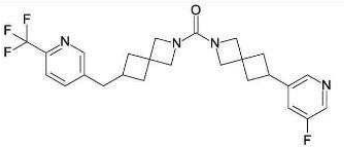
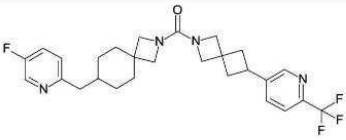
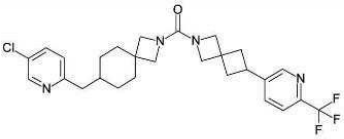
496		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	A.10 및 D.183	504.3 $[M+H]^+$
497		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.10 및 D.55	569.2 $[M+H]^+$
498		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.237	526.3 $[M+H]^+$
499		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.1 및 D.232	526.3 $[M+H]^+$
500		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.107	497.3 $[M+H]^+$

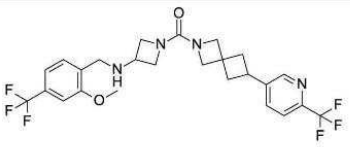
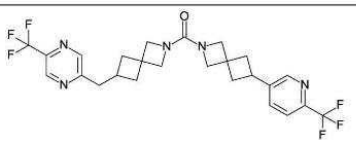
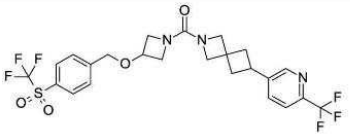
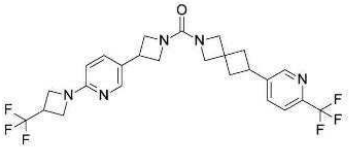
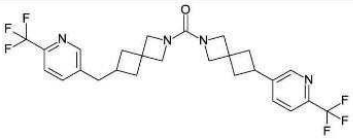
[1697]

501		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.108	497.3 $[M+H]^+$
502		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 D.109	497.3 $[M+H]^+$
503		1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드	A.1 및 D.294	526.3 $[M+H]^+$
510		비스[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 A.1	435.4 $[M+H]^+$
512		[3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 D.235	476.4 $[M+H]^+$

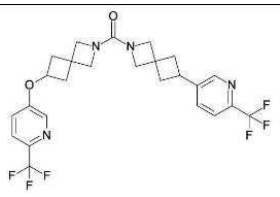
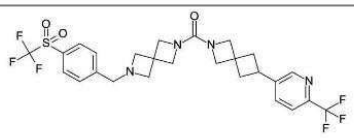
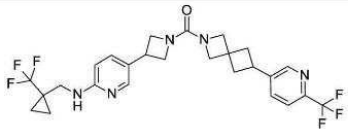
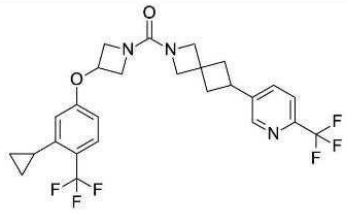
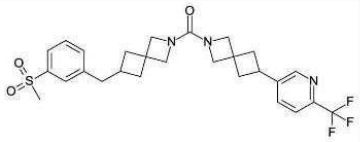
[1698]

[1699]

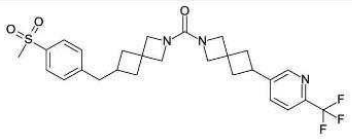
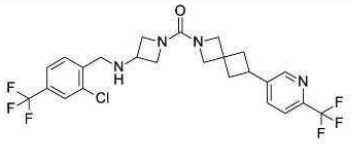
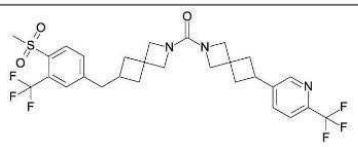
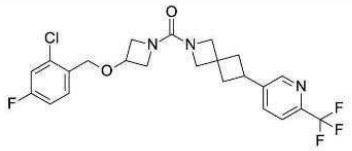
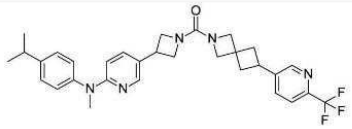
513		[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 B.25	434.3 $[M+H]^+$
514		[3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 D.130	483.3 $[M+H]^+$
515		[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.12 및 D.3	475.3 $[M+H]^+$
516		[7-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.90	503.3 $[M+H]^+$
517		[7-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.87	519.3 $[M+H]^+$

518		[3-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.518	529.3 $[M+H]^+$
519		[6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.4	526.2 $[M+H]^+$
520		[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	A.11 및 D.232	564.3 $[M+H]^+$
523		[3-[6-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.183	526.3 $[M+H]^+$
524		[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.3	525.3 $[M+H]^+$

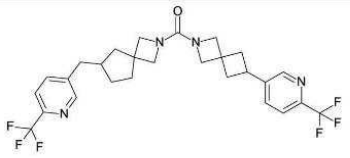
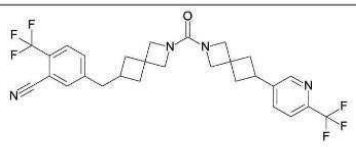
[1700]

525		[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 B.28	527.3 $[M+H]^+$
526		[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.54	589.4 $[M+H]^+$
527		[3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.179	540.4 $[M+H]^+$
528		[3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.235	526.3 $[M+H]^+$
529		[6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.8	534.3 $[M+H]^+$

[1701]

530		[6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.7	534.3 $[M+H]^+$
531		[3-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸아미노]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.130	533.3 $[M+H]^+$
532		[6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.24	602.4 $[M+H]^+$
533		[3-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 B.25	484.2 $[M+H]^+$
534		[3-[6-(4-이소프로필-N-메틸-아닐리노)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.291	550.5 $[M+H]^+$

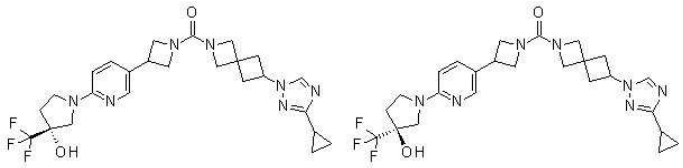
[1702]

535		[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	A.11 및 D.95	539.4 $[M+H]^+$
536		2-(트리플루오로메틸)-5-[[2-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조니트릴	A.11 및 D.13	549.4 $[M+H]^+$

[1703]

[1704] 실시예 214 및 실시예 216

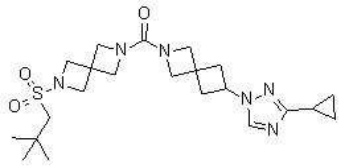
[1705] *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3R)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온(실시예 214) 및 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(3S)-3-히드록시-3-(트리플루오로메틸)피롤리디노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온(실시예 216)*

[1706] 

[1707] 실시예 212(120 mg, 0.23 mmol)를 카이랄 SFC로 정제하여 실시예 214(58.8 mg, 27% 수율) 및 실시예 216(55.7 mg, 27.1 % 수율)을 얻었다. 입체화학은 임의로 할당되었다. MS (ESI): m/z = 518.3 $[M+H]^+$ (두 거울상이성질체 모두에 대해)

[1708] 실시예 239

[1709] *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,2-디메틸프로필설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온*

[1710] 

[1711] 디클로로메탄(1.5mL) 중 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온;2,2,2-트리플루오로아세트산(150 mg, 0.189 mmol)의 용액에 DIPEA(164.3 μL, 0.943mmol) 및 2,2-디메틸프로판-1-설포닐 클로라이드(33.8mg, 0.198mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(29.4 mg, 33%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 463.4 $[M+H]^+$

[1712] *단계 a): (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온*

[1713] 0 ℃로 냉각된 건조 CH_2Cl_2(240 ml) 중 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(**A.1**; 18 g, 56.6 mmol)의 현탁액에 DIPEA(29.6 mL, 170 mmol)(백색 현탁액)를

첨가하고 이어서 CDT(9.75 g, 59.4 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 5 분 동안 0℃에서 그리고 45 분 동안 23 ℃에서 교반한 후, DCM으로 희석했다. 혼합물을 1 M 수성 Na_2CO_3로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(16.59 g, 98 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 300.2 $[M+H]^+$

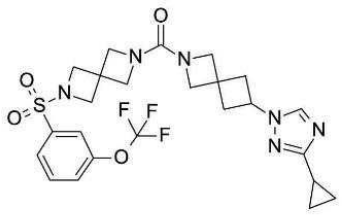
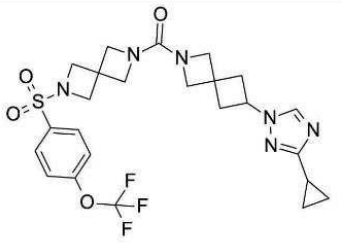
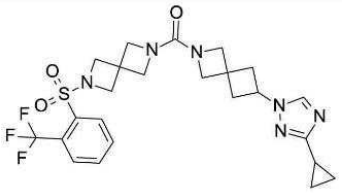
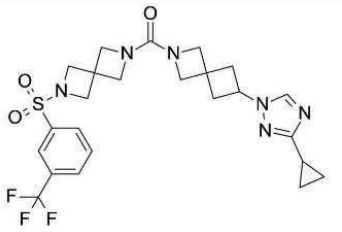
[1714] *단계 b): 6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[1715] DMF(50 mL) 중 [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(4 g, 13.36 mmol)의 용액에 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르;옥살산(3.38 g, 6.95 mmol) 및 DIPEA(4.67 mL, 26.73 mmol)를, 23 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 100 ℃로 가열하고 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 1 M 수성 Na_2CO_3 사이에 분배시켰다. 유기층을 수집하고 수성층을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 증발시켰다. FC(SiO_2; DCM/MeOH)에 의한 정제가 표제 화합물(5.23 g, 86.8%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 429.4 $[M+H]^+$

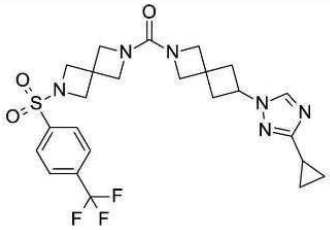
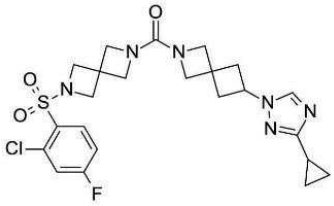
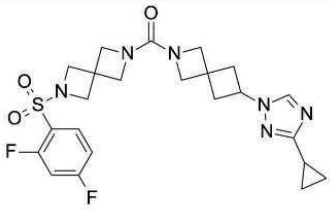
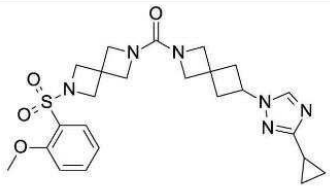
[1716] *단계 c): [6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일)메탄온 .1:2 2,2,2-트리플루오로아세트산*

[1717] 디클로로메탄(12mL) 중 tert-부틸 6-(6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.53g, 5.91 mmol)의 용액에 TFA(4.55 mL, 59.06mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후 증발시켜 표제 화합물(4.65 g, 99.0%)을 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 329.3 $[M+H]^+$

[1718] 실시예 239와 유사하게, 각각의 빌딩 블록 A.X 및 해당하는 상용으로 입수 가능한 설포닐 클로라이드를 사용하여 다음 표의 실시예를 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
233		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 3-(트리플루오로메톡시)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 220227-84-9)	553.4 $[M+H]^+$
230		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 4-(트리플루오로메톡시)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 94108-56-2)	553.4 $[M+H]^+$
223		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 776-04-5)	537.4 $[M+H]^+$
209		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 3-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 777-44-6)	537.3 $[M+H]^+$

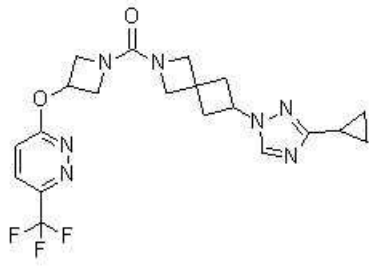
[1719]

225		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[4-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 4-(트리플루오로메틸)벤젠-1-설포닐 클로라이드(CAS: 2991-42-6)	537.3 $[M+H]^+$
228		[2-(2-클로로-4-플루오로-페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	A.1 및 2-클로로-4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 85958-57-2)	521.2 $[M+H]^+$
231		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 2,4-디플루오로벤젠-1-설포닐 클로라이드(CAS: 13918-92-8)	505.3 $[M+H]^+$
251		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	A.1 및 2-메톡시벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 10130-87-7)	499.3 $[M+H]^+$

[1720]

[1721] 실시예 248

[1722] *[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온*



[1723]

[1724] 건조 DMF(1.69 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-히드록시아제티딘-1-일)메탄온(90 mg, 297 μmol)의 용액에 Ar하에 NaH(13.1 mg, 326 μmol)를 첨가하고, 혼합물을 10 분 동안 23 ℃에서 교반하고 이어서 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진(67.7 mg, 371 μmol)을 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 90℃에서 교반한 후, 냉각했다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(70.3 mg, 51.7% 수율)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 450.2 $[M+H]^+$

[1725] *단계 a): (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온*

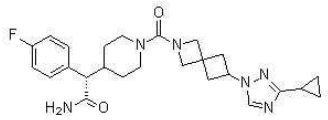
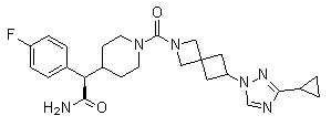
[1726] 0℃로 냉각된 건조 DCM(240 mL) 중 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트(18 g, 56.6 mmol)의 현탁액에 DIPEA(29.6 mL, 170 mmol) (백색 현탁액)를 첨가하고 이어서 디(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(9.75 g, 59.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 5 분 동안 0℃에서 그리고 추가 45 분 동안 23 ℃에서 교반한 후, DCM으로 희석했다. 유기층을 1 M 수성 Na_2CO_3로 추출하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(16.6 g, 98% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 300.2 $[M+H]^+$

[1727] *단계 b): 6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(3-히드록시아제티딘-1-일)메탄온*

[1728] 건조 DMF(17 mL) 중 (6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일)(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)메탄온(1.5 g, 5.01 mmol)의 용액에 아제티딘-3-올(458 mg, 6.26 mmol) 및 DIPEA(3.06 mL, 17.5 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 18 시간 동안 90 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc와 2 M 수성 Na_2CO_3 사이에 분배시켰다. 유기층을 수집하고 수성층을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(1.48 g, 87.6% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 304.2 $[M+H]^+$

[1729] **실시예 291 및 실시예 301**

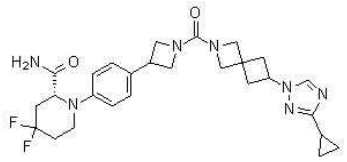
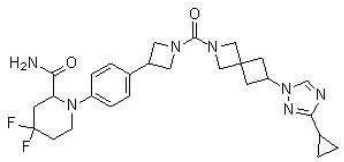
[1730] ***(2S)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드(실시예 291) (2R)-2-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드(실시예 301)***

[1731]  및 

[1732] 실시예 305(83.4 mg, 0.17 mmol)를 카이랄 SFC로 정제하여 실시예 291(33.4 mg, 21% 수율) 및 실시예 301(21.8 mg, 13.7% 수율)을 얻었다. 입체화학의 임의 할당. MS (ESI): m/z = 467.5 $[M+H]^+$

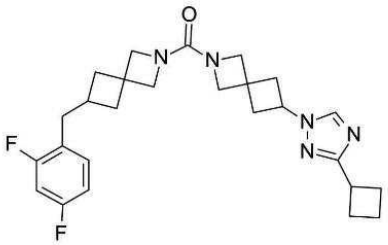
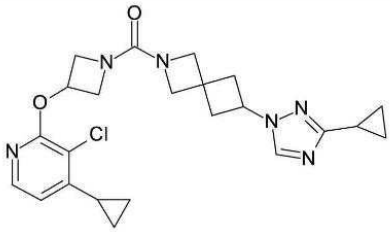
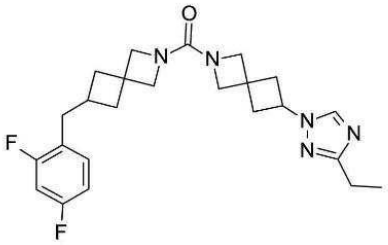
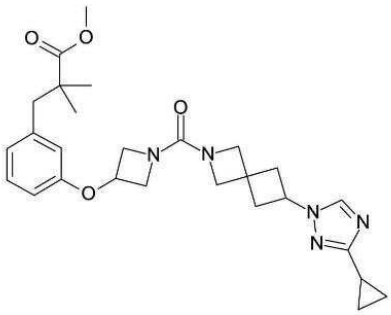
[1733] **실시예 493 및 실시예 494**

[1734] ***(2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드(실시예 493) 및 (2R)-1-[4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드(실시예 494)***

[1735]  및 

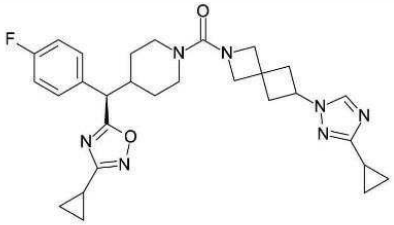
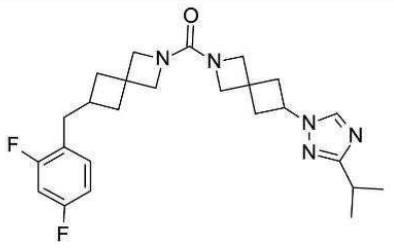
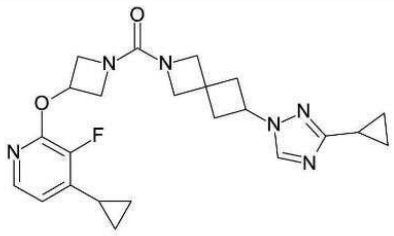
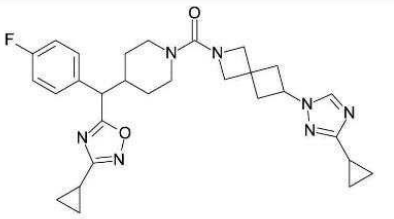
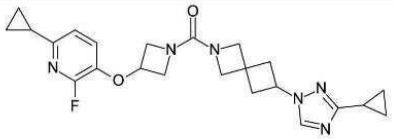
[1736] 실시예 503(56.0 mg, 0.101 mmol)을 카이랄 SFC로 정제하여 실시예 493(19.8 mg, 35.4%) 및 실시예 494(20.4 mg, 36.4%)를 얻었다. MS (ESI): m/z = 526.3 $[M+H]^+$

[1737] 다음 실시예는 이미 논의된 절차와 유사하게 또는 문헌 기술을 사용하여 제조될 수 있다:

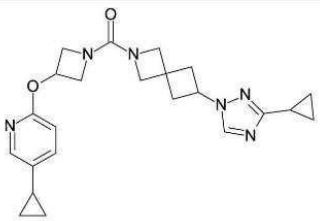
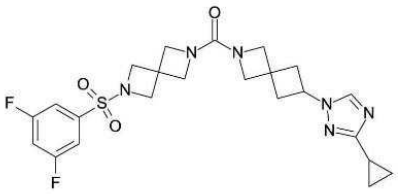
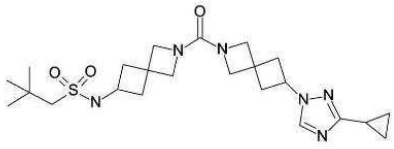
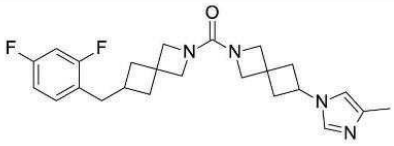
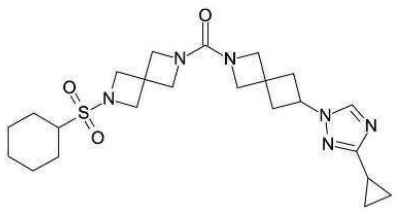
실시예	구조	체계명	MS, ESI: m/z
184		[6-(3-시클로부틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	468.3 $[M+H]^+$
185		[3-[(3-클로로-4-시클로프로필-2-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	455.3 $[M+H]^+$
186		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	442.3 $[M+H]^+$
194		메틸 3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸-프로파노에이트	494.3 $[M+H]^+$

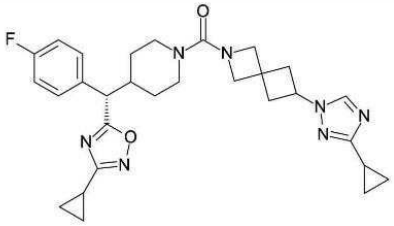
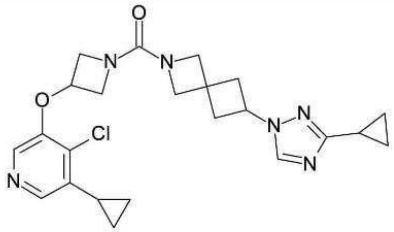
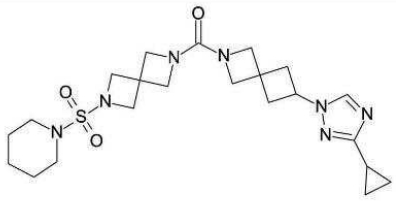
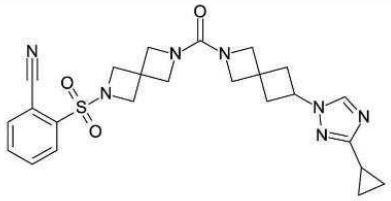
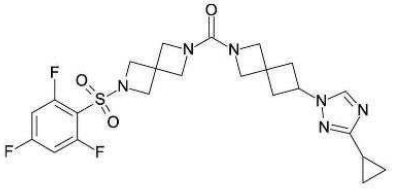
[1738]

[1739]

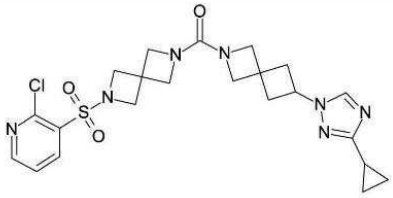
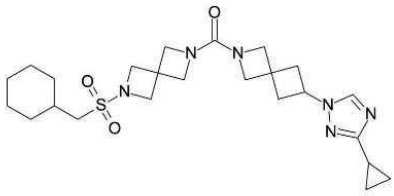
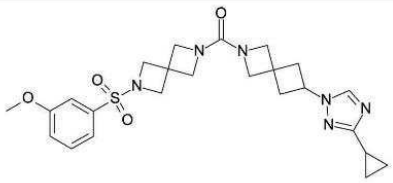
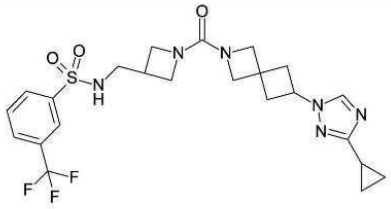
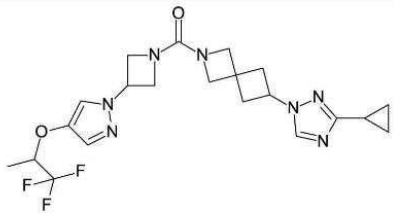
197		[4-[(R)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	532.4 $[M+H]^+$
203		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(3-이소프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	456.3 $[M+H]^+$
204		[3-[(4-시클로프로필-3-플루오로-2-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	439.3 $[M+H]^+$
207		[4-[(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	532.3 $[M+H]^+$
208		[3-[(6-시클로프로필-2-플루오로-3-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	439.3 $[M+H]^+$

[1740]

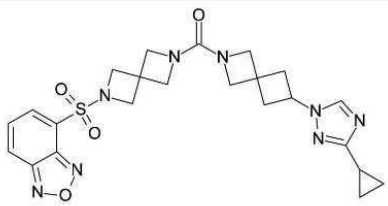
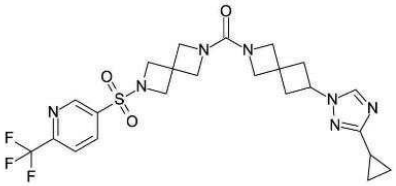
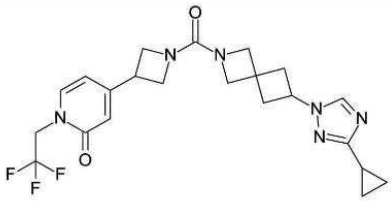
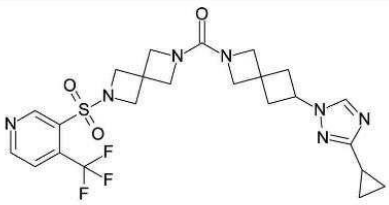
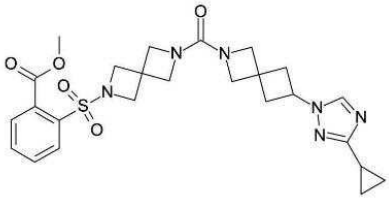
210		[3-[(5-시클로프로필-2-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	421.4 $[M+H]^+$
213		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	505.3 $[M+H]^+$
215		N-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2-디메틸-프로판-1-설폰아미드	477.3 $[M+H]^+$
218		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	427.3 $[M+H]^+$
224		(2-시클로헥실설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	475.4 $[M+H]^+$

227		[4-[(S)-(3-시클로프로필-1,2,4-옥사디아졸-5-일)-(4-플루오로페닐)메틸]-1-피페리딜]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	532.4 $[M+H]^+$
235		[3-[(4-클로로-5-시클로프로필-3-피리딜)옥시]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	455.4 $[M+H]^+$
237		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-피페리딜설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	476.4 $[M+H]^+$
240		2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴	494.3 $[M+H]^+$
242		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,4,6-트리플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	523.2 $[M+H]^+$

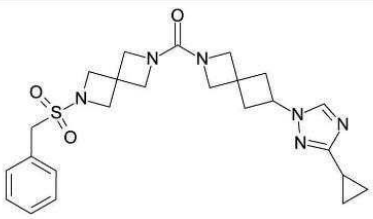
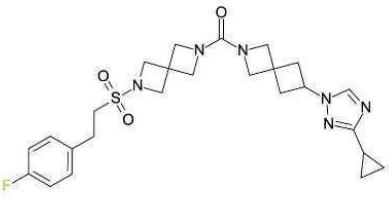
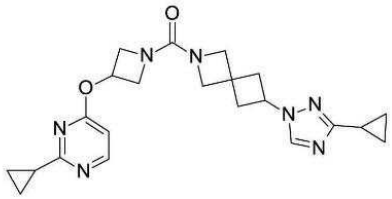
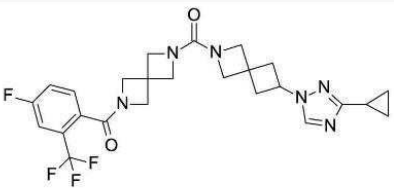
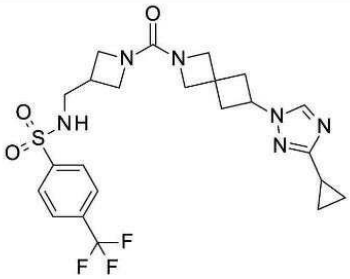
[1741]

243		[2-[(2-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	504.3 $[M+H]^+$
244		[2-(시클로헥실메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	489.5 $[M+H]^+$
245		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	499.4 $[M+H]^+$
246		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	525.4 $[M+H]^+$
249		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(2,2,2-트리플루오로-1-메틸-에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-일]메탄온	466.3 $[M+H]^+$

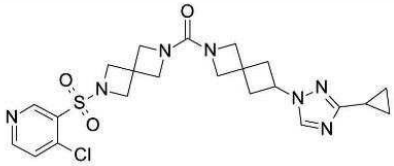
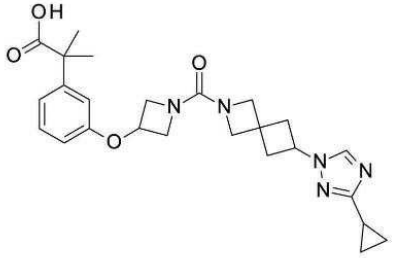
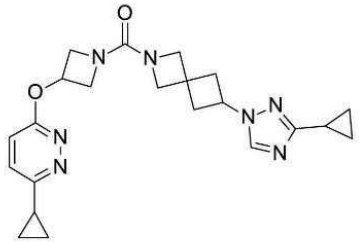
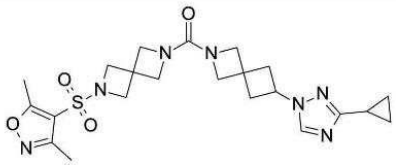
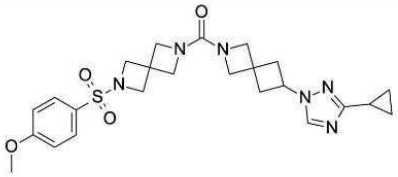
[1742]

250		[2-(2,1,3-벤즈옥사디아졸-4-일설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	511.3 $[M+H]^+$
255		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	538.3 $[M+H]^+$
261		4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피리딘-2-온	463.3 $[M+H]^+$
263		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[4-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	538.4 $[M+H]^+$
264		메틸 2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조에이트	527.4 $[M+H]^+$

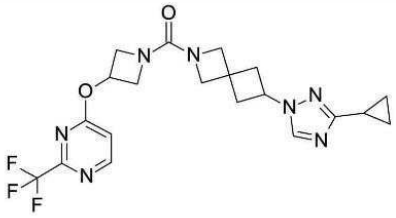
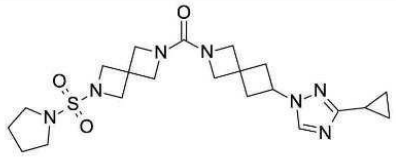
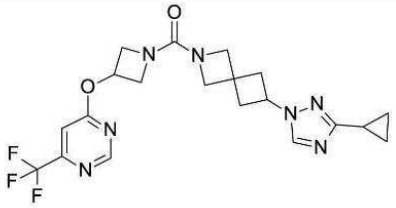
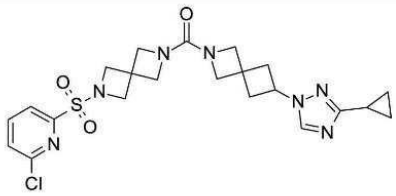
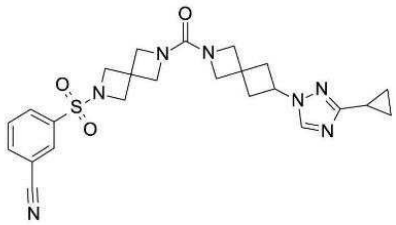
[1743]

265		(2-벤질설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	483.3 $[M+H]^+$
272		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[2-(4-플루오로페닐)에틸설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	515.4 $[M+H]^+$
274		[3-(2-시클로프로필피리미딘-4-일)옥시아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	422.2 $[M+H]^+$
275		[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메탄온	519.3 $[M+H]^+$
276		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	525.4 $[M+H]^+$

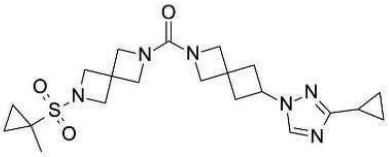
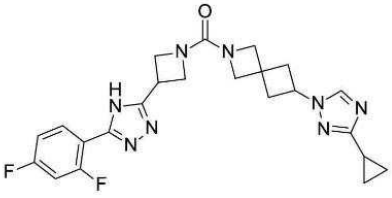
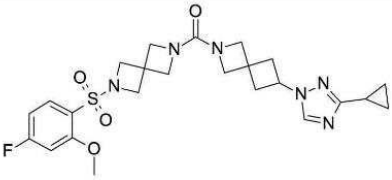
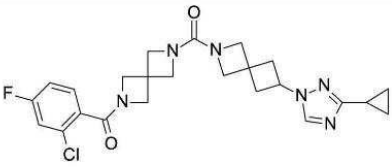
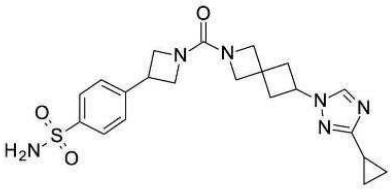
[1744]

278		[2-[(4-클로로-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	504.4 $[M+H]^+$
279		2-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2-메틸-프로판산	466.3 $[M+H]^+$
280		[3-(6-시클로프로필피리다진-3-일)옥시아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	422.4 $[M+H]^+$
281		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	488.4 $[M+H]^+$
282		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-메톡시페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	499.3 $[M+H]^+$

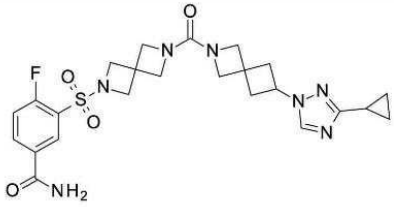
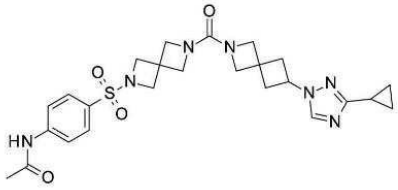
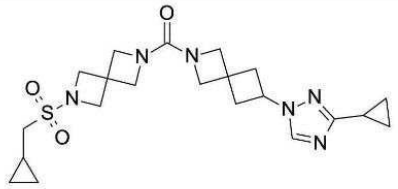
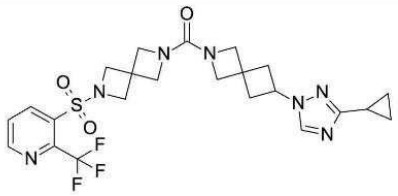
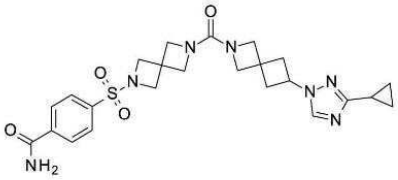
[1745]

283		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온	450.2 $[M+H]^+$
284		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-피롤리딘-1-일설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온	462.4 $[M+H]^+$
285		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(트리플루오로메틸)피리미딘-4-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온	450.2 $[M+H]^+$
286		[2-[(6-클로로-2-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	504.3 $[M+H]^+$
287		3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴	494.4 $[M+H]^+$

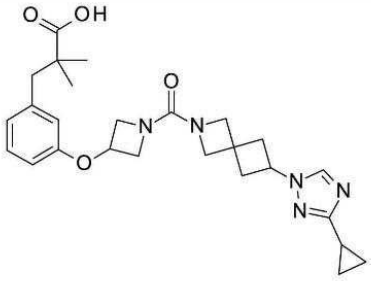
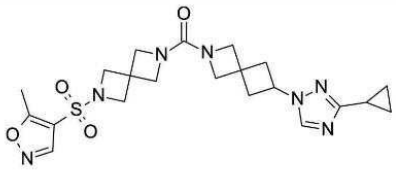
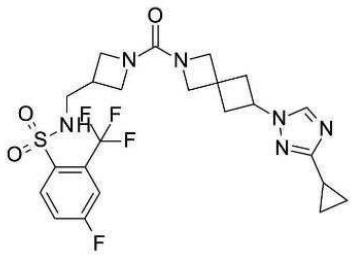
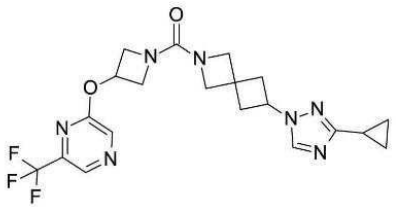
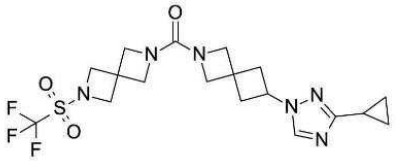
[1746]

288		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸시클로프로필)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	447.3 $[M+H]^+$
289		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[5-(2,4-디플루오로페닐)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]아제티딘-1-일]메탄온	467.1 $[M+H]^+$
290		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(4-플루오로-2-메톡시-페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	517.3 $[M+H]^+$
292		(2-클로로-4-플루오로-페닐)-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	485.2 $[M+H]^+$
293		4-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]벤젠설폰아미드	443.3 $[M+H]^+$

[1747]

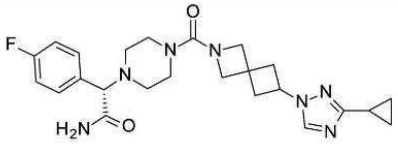
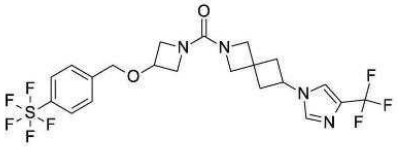
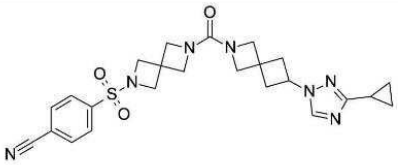
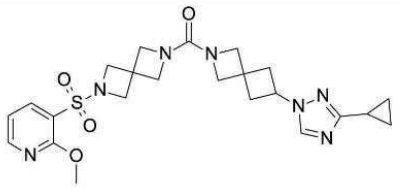
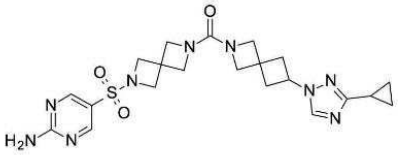
294		3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤즈아미드	530.3 $[M+H]^+$
295		N-[4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]페닐]아세트아미드	526.4 $[M+H]^+$
296		[2-(시클로프로필메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	447.3 $[M+H]^+$
297		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[[2-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	538.3 $[M+H]^+$
298		4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드	512.3 $[M+H]^+$

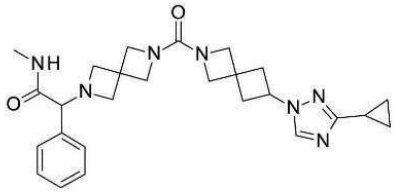
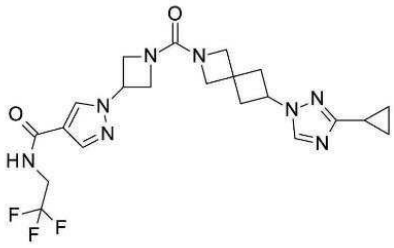
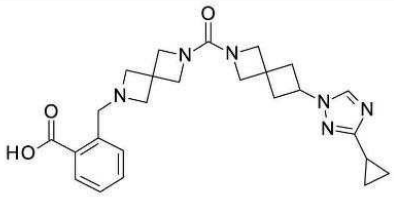
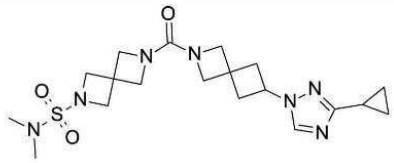
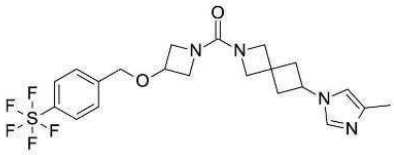
[1748]

299		3-[3-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]옥시페닐]-2,2-디메틸-프로판산	480.4 $[M+H]^+$
300		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(5-메틸이속사졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	474.3 $[M+H]^+$
302		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]메틸]-4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드	543.4 $[M+H]^+$
303		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온	450.2 $[M+H]^+$
304		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(트리플루오로메틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	461.3 $[M+H]^+$

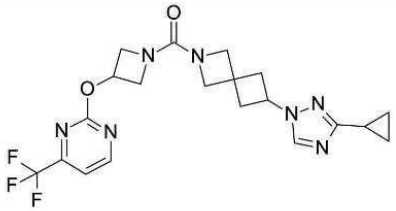
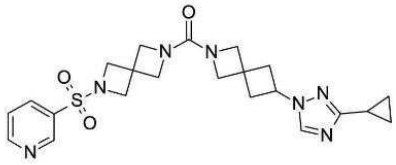
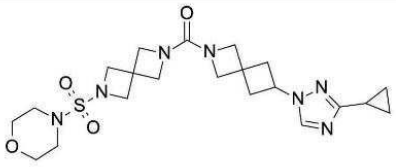
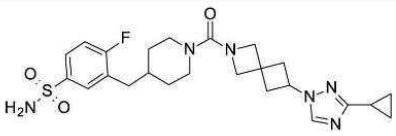
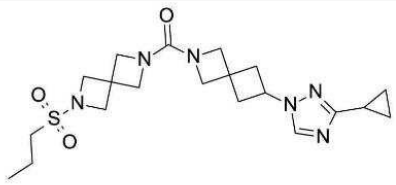
[1749]

[1750]

306		(2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	468.5 $[M+H]^+$
307		[3-[[4-(펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸)이미다졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	547.3 $[M+H]^+$
308		4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조니트릴	494.4 $[M+H]^+$
309		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-[(2-메톡시-3-피리딜)설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	500.4 $[M+H]^+$
310		[2-(2-아미노피리미딘-5-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	486.4 $[M+H]^+$

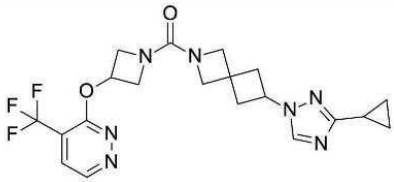
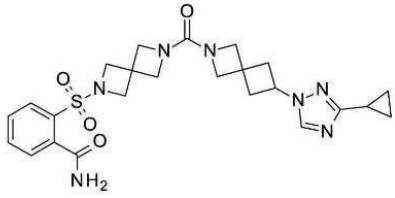
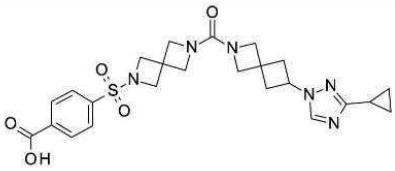
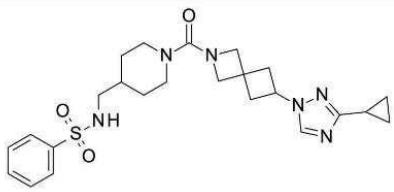
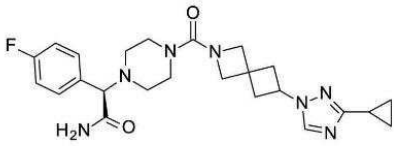
311		2-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-메틸-2-페닐-아세트아미드	476.4 $[M+H]^+$
312		1-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]아제티딘-3-일]-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)피라졸-4-카르복사미드	479.3 $[M+H]^+$
313		2-[[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메틸]벤조산	461.3 $[M+H]^+$
314		6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-N,N-디메틸-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드	436.4 $[M+H]^+$
315		[6-(4-메틸이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[[4-(펜타플루오로-λ⁶-설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-일]메탄온	493.2 $[M+H]^+$

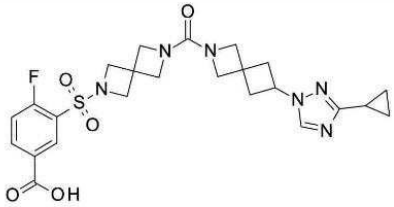
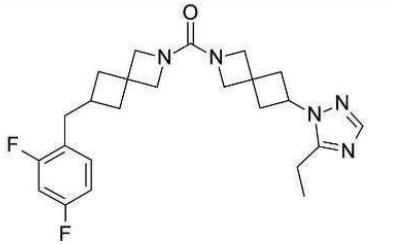
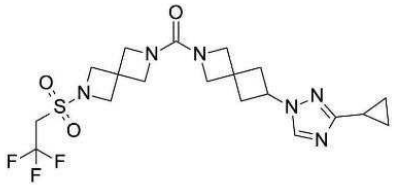
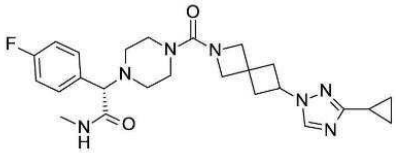
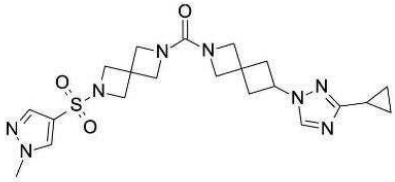
[1751]

316		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메틸)피리미딘-2-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온	450.2 $[M+H]^+$
317		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(3-피리딜설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	470.4 $[M+H]^+$
318		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-모르폴리노설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온	478.4 $[M+H]^+$
319		3-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]-4-플루오로-벤젠설폰아미드	503.4 $[M+H]^+$
320		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-(2-프로필설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일)메탄온	435.4 $[M+H]^+$

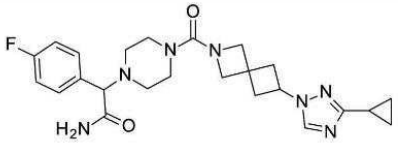
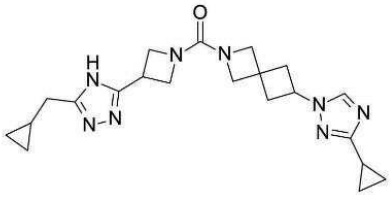
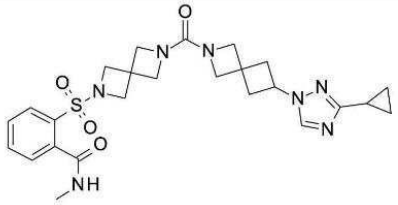
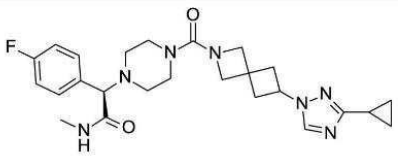
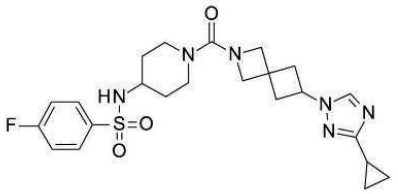
[1752]

[1753]

322		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]옥시아제티딘-1-일]메탄온	450.3 $[M+H]^+$
323		2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤즈아미드	512.4 $[M+H]^+$
324		4-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산	513.4 $[M+H]^+$
325		N-[[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]메틸]벤젠설폰아미드	485.4 $[M+H]^+$
326		(2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	468.5 $[M+H]^+$

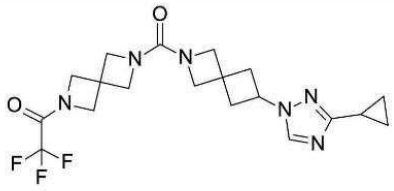
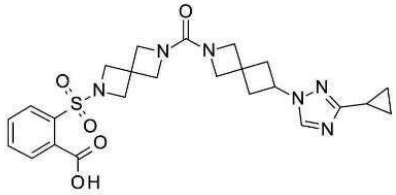
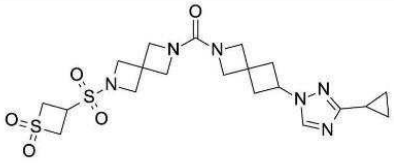
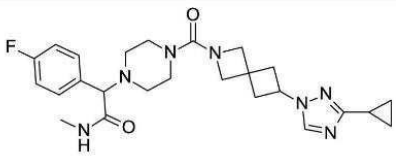
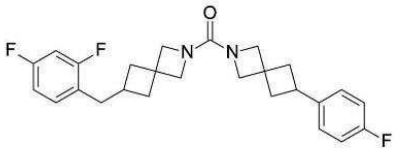
327		3-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-4-플루오로-벤조산	531.3 $[M+H]^+$
328		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-에틸-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	442.3 $[M+H]^+$
329		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(2,2,2-트리플루오로에틸설포닐)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	475.4 $[M+H]^+$
330		(2S)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드	482.5 $[M+H]^+$
331		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1-메틸피라졸-4-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	473.4 $[M+H]^+$

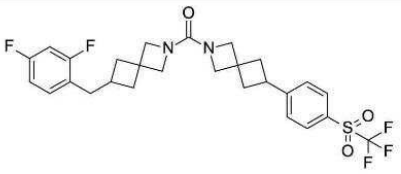
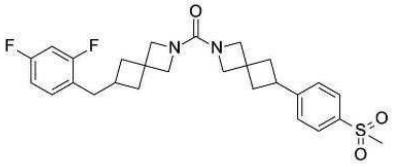
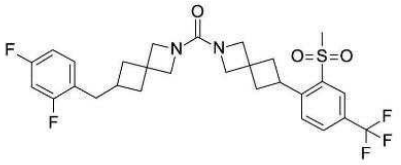
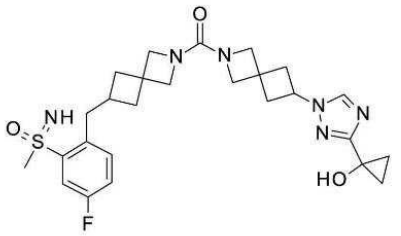
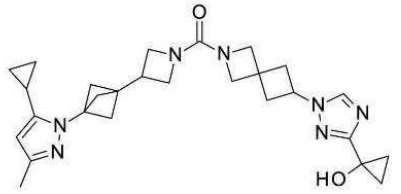
[1754]

332		2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)아세트아미드	468.4 $[M+H]^+$
333		[3-[5-(시클로프로필메틸)-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	409.4 $[M+H]^+$
334		2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]-N-메틸-벤즈아미드	526.4 $[M+H]^+$
335		(2R)-2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드	482.4 $[M+H]^+$
336		N-[1-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-4-피페리딜]-4-플루오로-벤젠설폰아미드	489.3 $[M+H]^+$

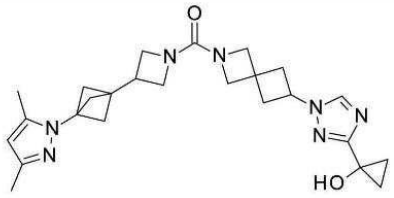
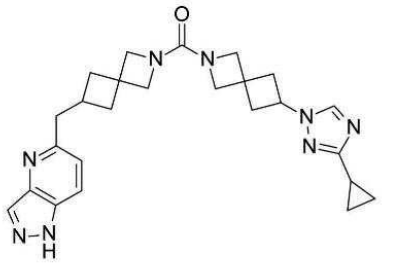
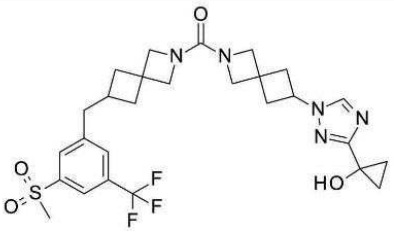
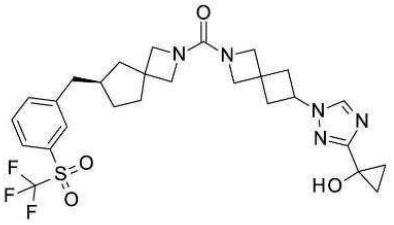
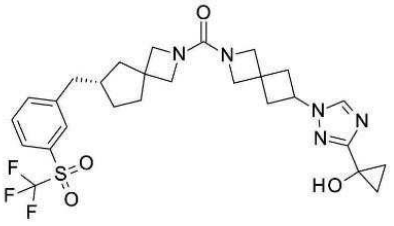
[1755]

[1756]

337		1-[2-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2,2-트리플루오로-에탄온	425.3 $[M+H]^+$
338		2-[[6-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일]설포닐]벤조산	513.4 $[M+H]^+$
339		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[2-(1,1-디옥소티에탄-3-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-일]메탄온	497.4 $[M+H]^+$
340		2-[4-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르보닐]피페라진-1-일]-2-(4-플루오로페닐)-N-메틸-아세트아미드	482.4 $[M+H]^+$
343		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-플루오로페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	441.2 $[M+H]^+$

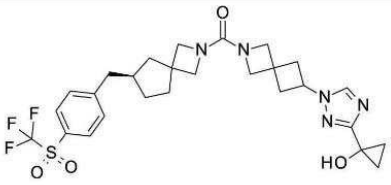
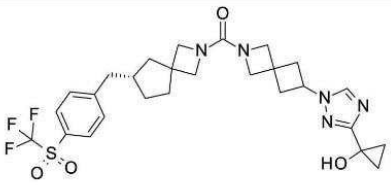
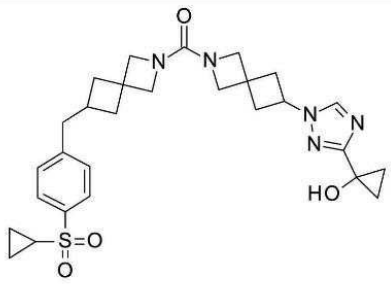
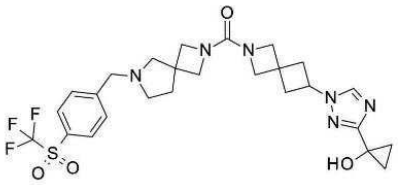
345		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	555.2 $[M+H]^+$
346		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(4-메틸설포닐페닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	501.3 $[M+H]^+$
347		[6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[2-메틸설포닐-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	569.3 $[M+H]^+$
354		[6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	529.3 $[M+H]^+$
355		[3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	490.4 $[M+H]^+$

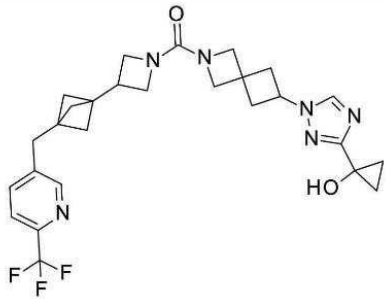
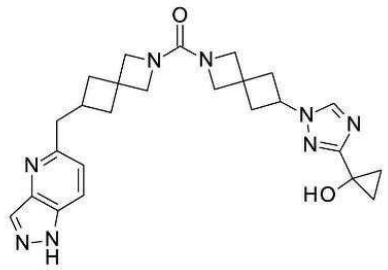
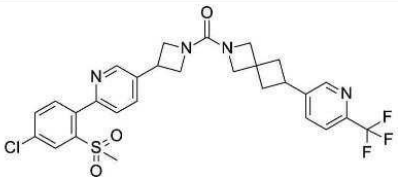
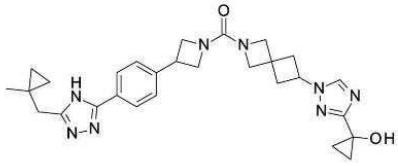
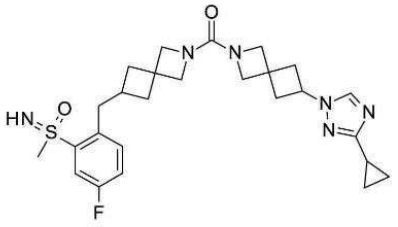
[1757]

356		[3-[3-(3,5-디메틸피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	464.4 $[M+H]^+$
357		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	459.4 $[M+H]^+$
359		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[3-메틸설포닐-5-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	580.3 $[M+H]^+$
360		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	580.3 $[M+H]^+$
361		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	580.3 $[M+H]^+$

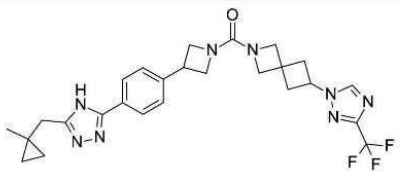
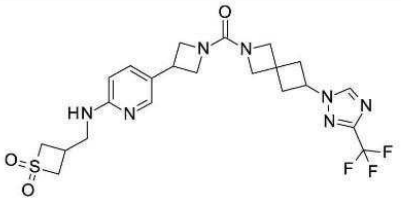
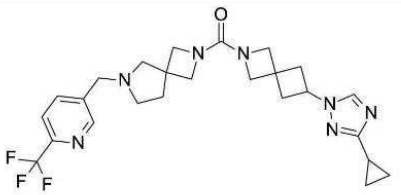
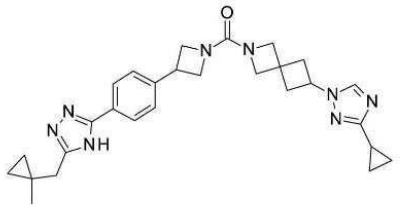
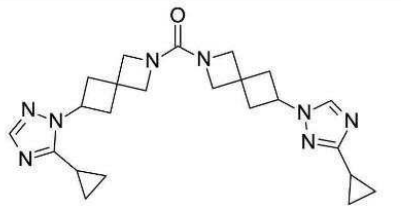
[1758]

[1759]

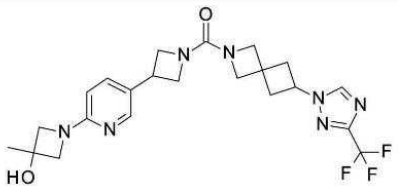
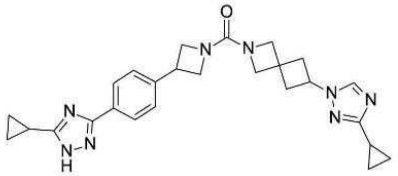
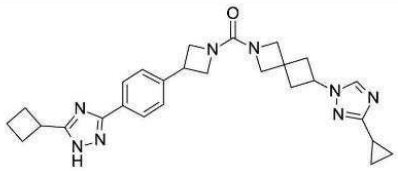
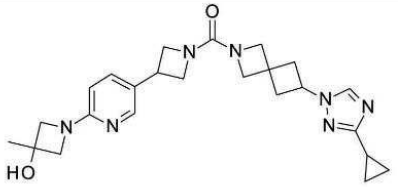
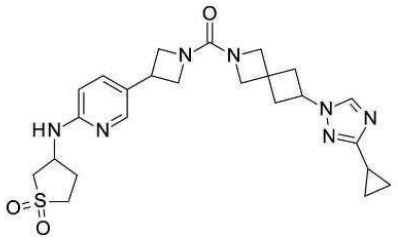
362		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6S)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	580.3 $[M+H]^+$
363		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[(6R)-6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	580.3 $[M+H]^+$
364		[6-[(4-시클로프로필설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	538.4 $[M+H]^+$
369		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	581.3 $[M+H]^+$

382		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[3-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-일]메탄온	529.4 [M+H]+
383		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(1H-피라졸로[4,3-b]피리딘-5-일메틸)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	475.4 [M+H]+
386		[3-[6-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딘]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	591.3 [M+H]+
394		[6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온	515.5 [M+H]+
416		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-[[4-플루오로-2-(메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	513.4 [M+H]+

[1760]

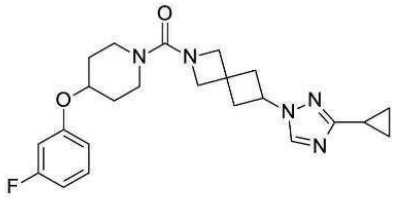
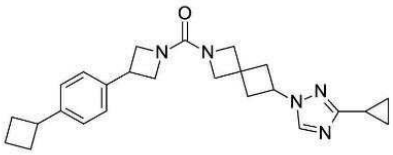
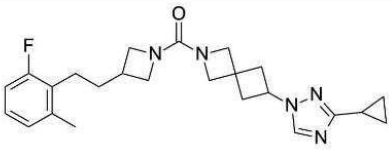
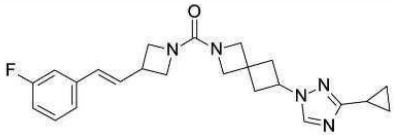
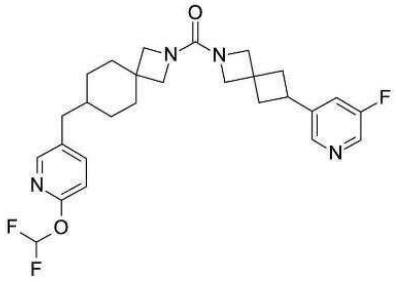
425		[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	527.5 $[M+H]^+$
428		[3-[6-[(1,1-디옥소티에탄-3-일)메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	526.4 $[M+H]^+$
434		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.4]옥탄-2-일]메탄온	502.5 $[M+H]^+$
448		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-[5-[(1-메틸시클로프로필)메틸]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-일]메탄온	499.4 $[M+H]^+$
450		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[6-(5-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	435.4 $[M+H]^+$

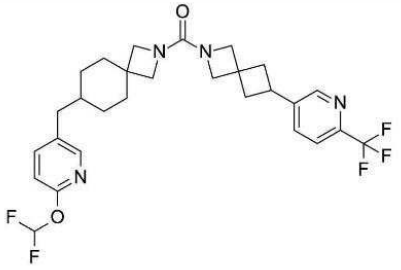
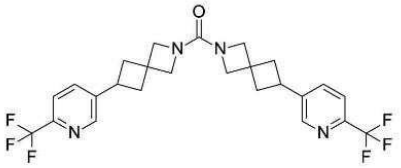
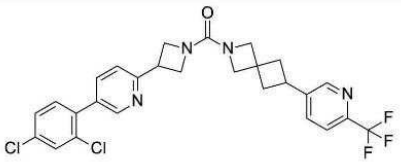
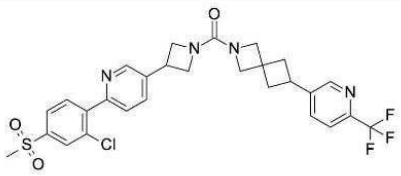
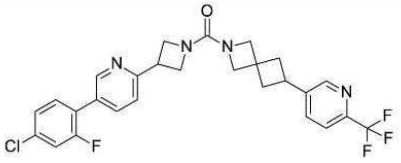
[1761]

453		[3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	478.4 $[M+H]^+$
467		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[4-(5-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]메탄온	471.4 $[M+H]^+$
471		[3-[4-(5-시클로부틸-1H-1,2,4-트리아졸-3-일)페닐]아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	485.3 $[M+H]^+$
504		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-(3-히드록시-3-메틸-아제티딘-1-일)-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	450.3 $[M+H]^+$
505		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[6-[(1,1-디옥소티올란-3-일)아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-일]메탄온	498.3 $[M+H]^+$

[1762]

[1763]

506		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[4-(3-플루오로페녹시)-1-피페리딜]메탄온	426.4 $[M+H]^+$
507		[3-(4-시클로부틸페닐)아제티딘-1-일]-[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	418.3 $[M+H]^+$
508		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[2-(2-플루오로-6-메틸-페닐)에틸]아제티딘-1-일]메탄온	424.2 $[M+H]^+$
509		[6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-[3-[(E)-2-(3-플루오로페닐)비닐]아제티딘-1-일]메탄온	408.2 $[M+H]^+$
511		[7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	501.4 $[M+H]^+$

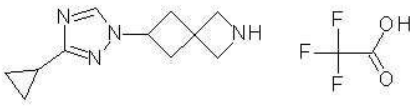
521		[7-[[6-(디플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.5]노난-2-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	551.4 [M+H]+
522		비스[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	511.4 [M+H]+
537		[3-[5-(2,4-디클로로페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	547.3 [M+H]+
538		[3-[6-(2-클로로-4-메틸설포닐-페닐)-3-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	591.3 [M+H]+
539		[3-[5-(4-클로로-2-플루오로-페닐)-2-피리딜]아제티딘-1-일]-[6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]메탄온	531.3 [M+H]+

[1764]

[1765] ***빌딩 블록의 합성***

[1766] **실시예 A.1**

[1767] **6-(3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄 2,2,2-트리플루오로아세테이트**



[1768] DCM(120 mL) 중 tert-부틸 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(6.00 g, 19.7 mmol)의 용액에 TFA(46.2 g, 405 mmol, 30 mL)를 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 30 ℃에서 16시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 표제 화합물(14.0 g, 미정제)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 205.2 $[M+H]^+$

[1769] 단계 a) *tert-부틸 6-메틸설포닐옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1770] DCM(200 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS: 1147557-97-8)(10.0 g, 46.9 mmol)의 용액에 TEA(9.79 mL, 70.3 mmol) 및MsCl(4.66 mL, 60.2 mmol)을 0 ℃에서 적가했다. 혼합물을 30

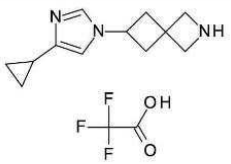
℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 $NaHCO_3$ 수용액(200 mL)을 첨가하여 퀀칭한 다음, DCM(300 mL x 2)으로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(13.5 g 미정제, 98.8 % 수율)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 236.2 $[M+H]^+$

[1771] 단계 b) *tert-부틸 6-(3-시클로프로필-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1772] ACN(200 mL) 중 tert-부틸 6-메틸설포닐옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(12.0 g, 41.2 mmol, 90.0% 순도)의 용액에 3-시클로프로필-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 1211390-33-8) (4.50 g, 41.2 mmol) 및 Cs_2CO_3(26.8 g, 82.4 mmol)를 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 SFC로 추가로 분리하여 표제 화합물(6.77 g, 54.0 % 수율)을 갈색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 305.2 $[M+H]^+$

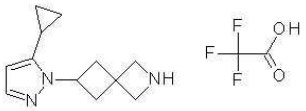
[1773] 실시예 A.1과 유사하게, 각각의 헤테로아렌 빌딩 블록을 사용하여, 다음 표의 실시예를 생성했다.

[1774]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
A.2		6-(4-시클로프로필이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염	5-시클로프로필-1H-이미다졸(CAS: 89830-98-8)	204.2 $[M+H]^+$

[1775] **실시예 A.3**

[1776] **6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산**

[1777] 

[1778] DCM(1 mL) 중 tert-부틸 6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(40.0 mg, 0.13 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.11 mL, 1.39 mmol)을 20 ℃에서 12 시간 동안 첨가했다. 혼합물을 증발시켜 미정제 표제 화합물(40.0 mg, 96 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z =204.7 $[M+H]^+$

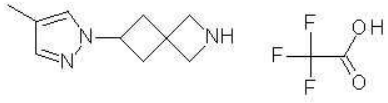
[1779] 단계 a) *tert-부틸 6-(5-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1780] DMF(15 mL) 중 3-시클로프로필-1H-피라졸(111 mg, 1.03 mmol), 세슘 카르보네이트(671 mg, 2.06 mmol)의 용액에 tert-부틸 6-메틸설포닐옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(300 mg, 1.03 mmol)를 첨가한 다음, 100 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 분취용-HPLC(FA)로 정제하고 동결건조하여 표제 화합물(부 위치이성질체) (40.0 mg, 13 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 248.6 $[M-tBu+H]^+$

[1781] 여러 다른 빌딩 블록의 위치이성질체 생성물도 유사한 방식으로 동시에 생성될 수 있다.

[1782] **실시예 A.4**

[1783] **6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염**

[1784] 

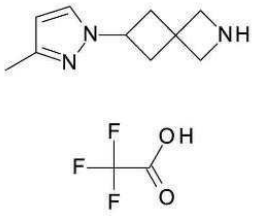
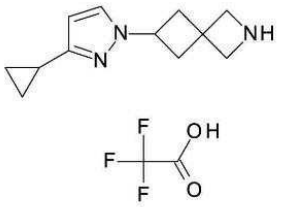
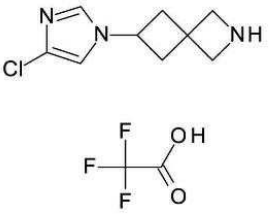
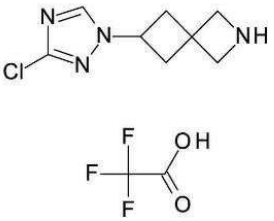
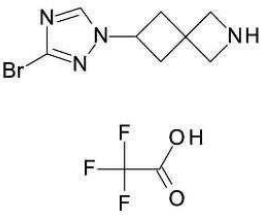
[1785] DCM(2.5 mL) 중 트리플루오로아세트산(0.5 mL, 6.49 mmol)의 용액에 tert-부틸 6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자

스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(150 mg, 0.540 mmol)을 첨가한 다음, 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시켜 미정제 표제 화합물(150 mg, 0.510 mmol, 95.2 % 수율)을 밝은 갈색 오일로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z =178.8 $[M+H]^+$

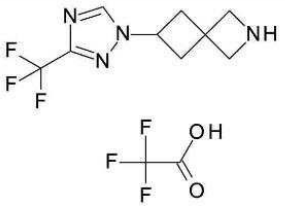
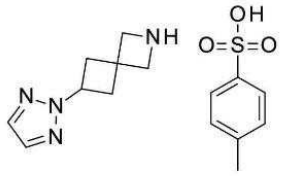
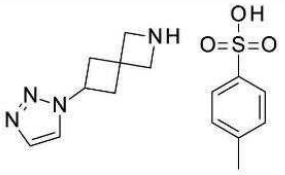
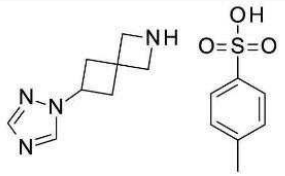
[1786] 단계 a) *tert-부틸 6-(4-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1787] DMF(10 mL) 중 4-메틸 피라졸(84.5 mg, 1.03 mmol), 세슘 카르보네이트(671 mg, 2.06 mmol)의 용액에 tert-부틸 6-메틸설포닐옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS: 1239320-11-6) (300 mg, 1.03 mmol)를 첨가한 다음, 100 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 농축하고, 잔류물을 분취용-HPLC(FA)로 정제하고 동결건조하여 표제 화합물(150 mg, 0.540 mmol, 52.5% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 278.7 [M+H]+

[1788] 실시예 A.4와 유사하게, 다음 실시예를 지정된 빌딩 블록으로부터 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
A.5		6-(3-메틸피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염	3-메틸피라졸(CAS: 1453-58-3)	178.8 $[M+H]^+$
A.6		6-(3-시클로프로필피라졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염	3-시클로프로필-1H-피라졸(CAS: 100114-57-6)	204.7 $[M+H]^+$
A.7		6-(4-클로로이미다졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산	4-클로로-1H-이미다졸(CAS: 15965-31-8)	298.2 $[M+H]^+$ (Boc-중간체에 대해)
A.8		6-(3-클로로-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산	3-클로로-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 6818-99-1)	199.7 $[M+H]^+$
A.9		6-(3-브로모-1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 2,2,2-트리플루오로아세트산	3-브로모-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 57704-26-4)	245.2 $[M+H]^+$

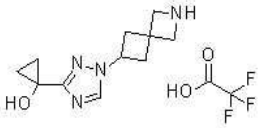
[1789]

A.13		2,2,2-트리플루오로아세트산;6-[3-(트리플루오로메틸)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄	3-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 60406-75-9)	233.1 $[M+H]^+$
A.14		4-메틸벤젠설폰산;6-(트리아졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄	2H-트리아졸(CAS: 288-35-7)	165.1 $[M+H]^+$
A.15		4-메틸벤젠설폰산;6-(트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄	2H-트리아졸(CAS: 288-35-7)	165.1 $[M+H]^+$
A.17		4-메틸벤젠설폰산;6-(1,2,4-트리아졸-1-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄	1H-1,2,4-트리아졸(CAS: 288-88-0)	165.1 $[M+H]^+$

[1790]

[1791] **실시예 A.10**

[1792] **1-[1-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1,2,4-트리아졸-3-일]시클로프로판올;2,2,2-트리플루오로아세트산**

[1793] 

[1794] 디클로로메탄(80 mL) 중 6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(6.23 g, 19.06 mmol)의 용액에 TFA(14.68 mL, 190.56 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 표제 화합물(12.68 g, quant.)을 미정제 밝은 황색 점성 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 221.2 $[M+H]^+$

[1795] 단계 a) *tert-부틸 6-(메틸설포닐옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1796] DCM(11.7 mL) 중 tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(5.0 g, 23.4 mmol)의 용액에 TEA(6.54 mL, 46.9 mmol)를 첨가하고 이어서 메탄설포닐 클로라이드(2 mL, 25.8 mmol)를 천천히 첨가했다. 이후 혼합물을 실온에서 17 시간 동안 교반했다. 혼합물을 DCM(50 mL)으로 희석하고 물(50 mL)을 세척했다. 수성상을 디클로로메탄(2x50mL)으로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고 $MgSO_4$로 건조하고 건조까지 증발시켜, 표제 화합물(6.85 g, 98%)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 236.2 $[M-tBu+H]^+$

[1797] 단계 b) *1-벤족시시클로프로판카르복사미드*

[1798] 0℃로 냉각된 DCM(80 mL) 중 1-벤족시시클로프로판카르복실산(5.0 g, 26.01 mmol)의 용액에 CDI(4.43 g, 27.31 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 15 분 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. iPrOH(32.52 mL,

65.03 mmol) 중 2 M 암모니아를 반응 혼합물에 첨가한 다음 이를 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고, 추출을 위해 1 M Na_2CO_3 수용액이 들어 있는 분리 깔때기에 부었다. 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(5.05g, 95% 수율)을 미정제 갈색을 띠는 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 192.1 $[M+H]^+$

[1799] 단계 c) *3-(1-벤족시시클로프로필)-1H-1,2,4-트리아졸*

[1800] DMF-DMA(17.15 mL, 128.12 mmol) 중 1-벤족시시클로프로판카르복사미드(1.25 g, 6.41 mmol)의 용액을 90 ℃에서 2.5 시간 동안 교반한 후, 냉각하고 증발시켰다. 잔류물을 1,4-디옥산(15 mL)에 용해하고 이어서 히드라진 35% 수용액(1.15 mL, 12.81 mmol) 및 아세트산(733.41 µL, 12.81 mmol)을 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트 및 포화 NH_4Cl 수용액이 들어 있는 분리 깔때기에 부었다. 추출 후, 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켜 미정제 표제 화합물(1.43 g, 98% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 216.1 $[M+H]^+$

[1801] 단계 d) *6-[3-(1-벤족시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

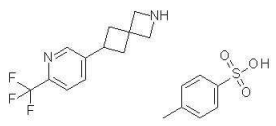
[1802] 0 ℃로 냉각된 N,N-디메틸포름아미드(28 mL) 중 3-(1-벤족시시클로프로필)-1H-1,2,4-트리아졸(1.40 g, 6.18 mmol)의 용액에 NaH(259.51 mg, 6.49 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 교반하고 이어서 6-메틸설포닐옥시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.89 g, 6.49 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고, 얻은 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고 추출을 위해 1 M 수용액 Na_2CO_3가 들어 있는 분리 깔때기에 부었다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(1.41 g, 53%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 411.3 $[M+H]^+$

[1803] 단계 e): *6-[3-(1-히드록시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[1804] 오토클레이브에서 THF(206 mL) 중 6-[3-(1-벤족시시클로프로필)-1,2,4-트리아졸-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(10.3 g, 25.1 mmol)의 용액을 진공 배기 및 아르곤 역충전에 의한 비활성 분위기하에 두고 그 후 5% Pd/C(JM Type 424(5R424), 습식(59.1% H_2O), Het-131-1) (2g)를 첨가하고 오토클레이브를 밀봉했다. 분위기를 수소로 바꾸고 오토클레이브를 2 bar H_2의 압력하에 두었고, 그 후 반응 혼합물을 50 ℃에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 제어는 원하는 생성물로의 부분적 전환을 나타냈지만 일부 출발 물질이 여전히 존재한다. 5% Pd/C(JM Type 424(5R424), 습식(59.1% H_2O), Het-131-1)(1g)의 첨가 후, 위에 기재된 동일한 절차를 수행하고 반응 혼합물을 50 ℃에서 추가 6 시간 동안 2 bar H_2의 압력하에 교반했다. 반응 종료 시, 오토클레이브 분위기를 비활성 분위기로 전환하고 Pd 촉매를 셀라이트 패드로 여과하여 제거했다. 수집된 여액을 진공에서 농축하여 7.92 g의 미정제 원하는 생성물을 얻었다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc/EtOH)에 의한 정제가 표제 화합물을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 321.2 $[M+H]^+$

[1805] **실시예 A.11**

[1806] **6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산**

[1807] 

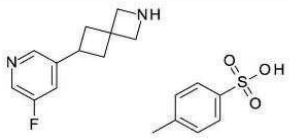
[1808] 에틸 아세테이트(10 mL) 중 tert-부틸 6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1450 mg, 4.24 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(1605 mg, 9.32 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 케이크를 농축하여 표제 화합물(2110 mg, 3.6 mmol, 84% 수율)을 회백색 고체로 얻

었다. MS (ESI): m/z = 243.3 $[M-TsOH+H]^+$

[1809] 단계 a) *tert-부틸 6-[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1810] 두 배치를 병렬로 설정했다. Tert-부틸 6-아이오도-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.0 g, 3.09 mmol), 2-트리플루오로메틸피리딘-5-보론산(1180 mg, 6.19 mmol), THF 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드(6.19 mL, 6.19 mmol), 트랜스-2-아미노시클로헥산올 히드로클로라이드(28.2 mg, 0.190 mmol) 및 니켈(II) 아이오다이드(58.0 mg, 0.190 mmol)를 2-프로판올(10 mL) 중에서 마이크로파 튜브에 넣었다. 밀봉된 튜브를 110 ℃에서 2.5 시간 동안 마이크로파하에 가열했다. 반응물을 H_2O로 천천히 퀀칭했다. 잔류물을 플래시 실리카 겔 크로마토그래피(0 내지 20% 에틸 아세테이트/석유 에테르 구배의 용리액)로 정제하여 표제 화합물(1.5 g, 4.38 mmol, 71% 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 287.2 $[M-tBu+H]^+$

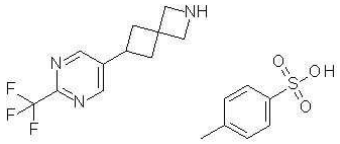
[1811] 실시예 A.11과 유사하게, 다음 실시예를 지정된 빌딩 블록으로부터 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
A.12		6-(5-플루오로-3-피리딜)-2-아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산	Tert-부틸 6-아이오도-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트; (5-플루오로-3-피리딜)보론산	193.2 $[M+H]^+$

[1812]

[1813] **실시예 A.16**

[1814] **4-메틸벤젠설폰산;6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄**



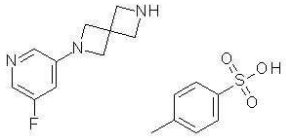
[1815]

[1816] EtOAc(10 mL) 중 tert-부틸 6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1100.0 mg, 3.2 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(662.04 mg, 3.84 mmol)의 용액을 16 시간 동안 80 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 탈이온수로 처리하고 동결건조하여, 표제 화합물(1.3 g, 94.2%)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 244.0 $[M-TsOH+H]^+$

[1817] *단계 a): tert-부틸 6-[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1818] DME(20 mL) 중 tert-부틸 6-아이오도-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(3.1 g, 9.69 mmol), 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(1.1 g, 4.85 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy)(PF_6)$(54.33 mg, 0.050 mmol), $NiCl_2$.dtbbpy(9.64 mg, 0.020 mmol), TTMSS(1.2 g, 4.85 mmol), Na_2CO_3(1.0 g, 9.69 mmol)의 용액에. 바이알을 밀봉하고 질소하에 두었다. 반응물을 교반하고 냉각 팬(25 ℃)이 장착된 34 W 청색 LED 램프(7 cm 거리)로 14 시간 동안 조사했다. FC(PE/EtOAc) 및 RP-HPLC에 의한 정제가 표제 화합물(1.1 g, 66.11% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 288.1, $[M-C_4H_8+H]^+$

[1819] **실시예 A.18**



[1820]

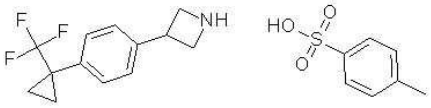
[1821] EtOAc(40 mL) 중 tert-부틸 6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(500.0 mg, 1.7 mmol)의 용액을 p-톨루엔설폰산 일수화물(713.31 mg, 3.75 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 47 ℃로 가열하고, 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. Et_2O를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(742.4 mg, 76.96% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 194 $[M+H]^+$

[1822] *단계 a): tert-부틸 6-(5-플루오로-3-피리딜)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1823] 3-브로모-5-플루오로피리딘(0.4 g, 2.27 mmol), 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)잔텐(65.76 mg, 0.110 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(104.06 mg, 0.110 mmol), tert-부틸2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 히드로클로라이드(1.07 g, 4.55 mmol), 세슘 카르보네이트(2.96 g, 9.09 mmol) 및 9,9-디메틸-4,5-비스(디페닐포스피노)잔텐(65.76 mg, 0.110 mmol)을 밀봉된 튜브에 투입하고 1,4-디옥산(60 mL)으로 처리했다. 혼합물을 Ar로 스파징하고 18 시간 동안 100 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. FC(헥산/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(450 mg, 67.49% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 294.0 $[M+H]^+$

[1824] **실시예 B.1**

[1825] **3-(4-(1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)페닐)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트**

[1826] 

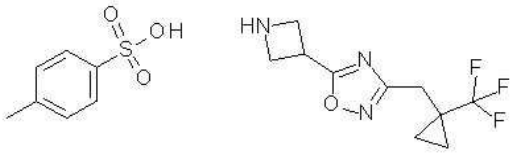
[1827] 에틸 아세테이트(70 mL) 중 tert-부틸 3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(7.00 g, 20.5 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(4.24 g, 24.6 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각하고, 여과하고 필터 케이크를 수집하여 4-메틸벤젠설폰산; 3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘(7600 mg, 18.4 mmol, 89.6 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 242.4 $[M-TsOH+H]^+$

[1828] 단계 a) *tert-부틸 3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[1829] 교반 막대가 장착된 500 mL 바이알에 DME(225 mL)중 tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(CAS: tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트)(8017 mg, 34.0 mmol), 1-브로모-4-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-벤젠(CAS: 1-브로모-4-(1-트리플루오로메틸-시클로프로필)-벤젠)(9000 mg, 34.0 mmol), $Ir[dF(CF3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(381 mg, 0.340 mmol), $NiCl_2$ - - 글라임(37.3 mg, 0.170 mmol), 4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘(54.7 mg, 0.200 mmol), 비스(트리메틸실릴)실릴-트리메틸-실란(8443 mg, 34.0 mmol) 및 Na_2CO_3(7197 mg, 67.9 mmol)를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고 질소하에 두었다. 반응물을 교반하고 반응 온도를 25 ℃로 유지시키기 위한 냉각 팬이 있는 34 W 청색 LED 램프(7 cm 거리)로 20 시간 동안 조사했다. LCMS는 반응이 완료되었음을 보여주었고, 반응물을 여과하고 여액을 농축하고, 잔류물을 역상 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하고 농축하여 tert-부틸 3-[4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(7700 mg, 22.6 mmol, 66.4% 수율)를 밝은 황색 고체로 얻었다. MS: MS (ESI): m/z =286.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1830] **실시예 B.2**

[1831] **5-(아제티딘-3-일)-3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸; 4-메틸벤젠설폰산**

[1832] 

[1833] 에틸 아세테이트(4 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트(320 mg, 0.920 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(190 mg, 1.11 mmol)을 첨가하고, 혼

합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 20 ℃로 냉각하고 감압하에 증발시켜 잔류물을 얻었다. 이후 잔류물에 1 mL 에틸 아세테이트를 첨가하고, 백색 고체를 관찰했다. 이후 혼합물을 여과하고 EA(5 mL)로 세척하여 케이크 5-(아제티딘-3-일)-3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸; 4-메틸벤젠설폰산(335 mg, 0.800 mmol, 86.7 % 수율)을 회백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 248.2 $[M-TsOH+H]^+$

[1834] 단계 a) *N'-히드록시-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아세트아미딘*

[1835] 메탄올(7 mL)중 히드록실아민 히드로클로라이드(839 mg, 12.1 mmol) 및 2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아세토니트릴(CAS: 1454690-79-9)(900 mg, 6.04 mmol)의 용액에, 물(7 mL) 및 소듐 카르보네이트(1280 mg, 12.1 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 50 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 에탄올을 제거한 다음, 잔류 용액을 EtOAc(50 mL twice)로 추출하고, 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 N'-히드록시-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아세트아미딘(700 mg, 3.84 mmol, 63.67% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 183.1 $[M+H]^+$

[1836] 단계 b) *O3-[(Z)-[1-아미노-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]에틸리덴]아미노] O1-tert-부틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트*

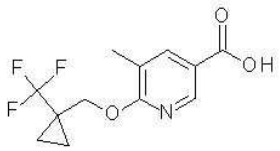
[1837] DCM(16 mL) 중 DIPEA(1441 mg, 11.2 mmol), O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(1696 mg, 4.46 mmol) 및 1-BOC-아제티딘-3-카르복실산(CAS: 142253-55-2) (928 mg, 4.61 mmol)의 용액에 5 분 동안 교반한 다음, N'-히드록시-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아세트아미딘(700 mg, 3.84 mmol)을 첨가하고 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O(50 mL)에 붓고, EtOAc(50 mL x 3)로 추출하고, 역상 컬럼으로 정제하고 동결건조하여 O3-[(Z)-[1-아미노-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]에틸리덴]아미노] O1-tert-부틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트(1100 mg, 3.01 mmol, 78 % 수율)를 밝은 갈색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 310.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1838] 단계 c) *tert-부틸 3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[1839] DMF(18 mL) 중 O3-[(Z)-[1-아미노-2-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]에틸리덴]아미노] O1-tert-부틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트(360 mg, 0.990 mmol)의 용액을 130 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 역상 컬럼(0.225% v/vFA)으로 정제하고 동결건조하여 tert-부틸 3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트(320 mg, 0.920 mmol, 93.5% 수율)를 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 292.1 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1840] **실시예 B.3**

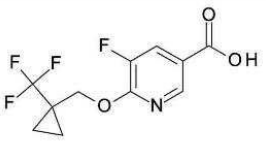
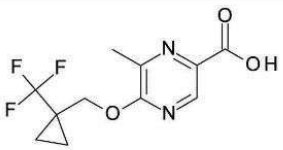
[1841] **5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리딘-3-카르복실산**



[1842]

[1843] DMSO(5 mL) 중 6-클로로-5-메틸니코틴산(CAS: 66909-29-3) (200 mg, 1.12 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판메탄올(CAS: 371917-17-8) (31.3 mg, 2.24 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.09 g, 3.36 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 145 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 speedvac으로 농축했다. 미정제 생성물을 30 ℃에서 H_2O(3 mL) 중 0.33 N HCl로부터 재결정화하여 정제했다. 표제 화합물(95 mg, 미정제)을 백색 고체로 얻었고, 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 276.1 $[M+H]^+$

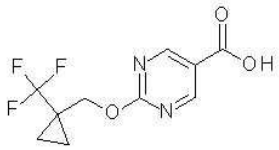
[1844] 실시예 B.3과 유사하게, 지시된 헤테로아렌 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 합성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.4		5-플루오로-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리딘-3-카르복실산	6-클로로-5-플루오로니코틴산(CAS: 38186-86-6)	280.1 $[M+H]^+$
B.5		6-메틸-5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피라진-2-카르복실산	5-클로로-6-메틸-2-피라진카르복실산(CAS: 188781-36-4)	277.1 $[M+H]^+$

[1845]

[1846] **실시예 B.6**

[1847] **2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리미딘-5-카르복실산**

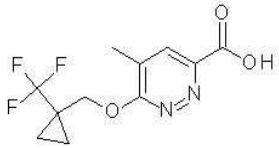


[1848]

[1849] DMSO(5 mL) 중 2-클로로피리미딘-5-카르복실산(CAS:374068-01-6) (200 mg, 1.12 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판메탄올(31.3 mg, 2.24 mmol)의 용액에 Cs_2CO_3(1.09 g, 3.36 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 120 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 speedvac으로 농축했다. 미정제 생성물을 30 ℃에서 H_2O(3 mL) 중 0.33 N HCl로부터 재결정화하여 정제했다. 표제 화합물(78 mg, 미정제)을 백색 고체로 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 263.1 $[M+H]^+$

[1850] **실시예 B.7**

[1851] **5-메틸-6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진-3-카르복실산**



[1852]

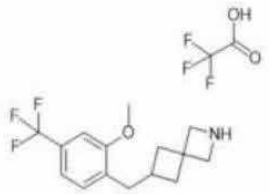
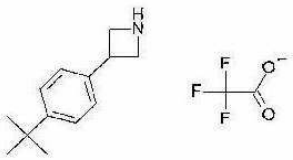
[1853] DMF(5 mL) 중 6-클로로-4-메틸-3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진(250 mg, 0.90 mmol)의 용액에 DIEA(2.7 mmol, 3.0 eq.), 이후 Ac_2O(2.7 mmol, 3.0 eq.)를 첨가했다. N_2 분위기하에 잔트포스(0.135 mmol, 0.15 eq.), $Pd(OAc)_2$(0.09 mmol, 0.1 eq.), 옥살산 이수화물(2.7 mmol, 3.0 eq.)을 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 미정제 생성물을 30 ℃에서 H_2O(3 mL) 중 0.33 N HCl로부터 재결정화에 의해 정제하고, H_2O(2 mL)로 희석하고 AcOEt(5 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 감압하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 표제 화합물(235 mg, 미정제)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 277.2 $[M+H]^+$

[1854] 단계 a) *6-클로로-4-메틸-3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]피리다진*

[1855] THF(5 mL) 중 6-클로로-4-메틸피리다진-3-올(CAS: 1834-27-1) (500 mg, 3.45 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판메탄올(966 mg, 6.90 mmol, 2.0 eq.)의 용액에 PS-TPP(2.0 eq.)를 첨가한 다음, DIAD(1.5 eq.)를 N_2 분위기하에 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 30 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 잔류물을 TLC로 정제했다. 표제 화합물(250 mg, 92.0% 순도)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 267.1 $[M+H]^+$

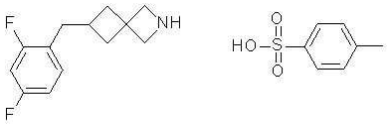
[1856] 다음 빌딩 블록의 합성이 문헌에 기재된다:

[1857]

실시예	구조	체계명	참조문헌
B.8		6-(2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄	WO 2020/104494 A1
B.11		3-(4-(tert-부틸)페닐)아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트	WO2019/180185 A1

[1858] <u>실시예 B.9</u>

[1859] **6-(2,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트**

[1860] 

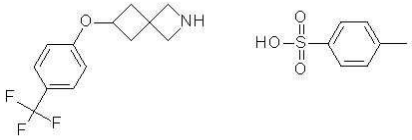
[1861] 에틸 아세테이트(3 mL) 중 tert-부틸 6-(2,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(135 mg, 417 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 수화물(79.4 mg, 417 μmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 166 mg의 미정제 원하는 생성물을 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 224.2 $[M+H]^+$

[1862] 단계 a) *tert-부틸 6-(2,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1863] 비활성 분위기하에 건조 디옥산(8 mL) 중 tert-부틸 6-포르밀-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS: 1440960-67-7)(500 mg, 2.22 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설포노히드라지드(413 mg, 2.22 mmol)을 첨가하고 반응 혼합물을 80 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. LCMS는 토실히드라존 중간체의 형성을 나타냈다. 이후 반응물을 실온으로 냉각하고 이어서 (2,4-디플루오로페닐)보론산(526 mg, 3.33 mmol) 및 K_2CO_3(460 mg, 3.33 mmol)를 첨가한 다음 반응물을 110 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 수성 $NaHCO_3$(1 M 용액)로 추출하고, 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물(5% 내지 50%)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(137 mg, 18.7%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 268.2 $[M-tBu+H]^+$

[1864] <u>실시예 B.10</u>

[1865] **6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 비스(4-메틸벤젠설포네이트)**



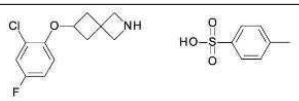
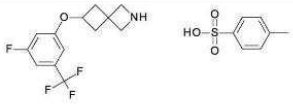
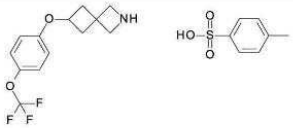
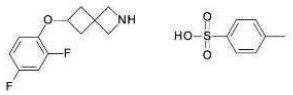
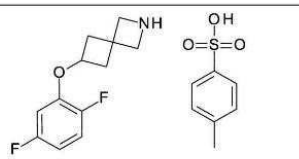
[1866]

[1867] 에틸 아세테이트(1.11 mL) 중 tert-부틸 6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(167 mg, 467 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(93.3 mg, 491 μmol)을 첨가했다. 이후, 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켜 표제 화합물, 6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트(212 mg, 444 μmol, 95.1 % 수율)를 얻었고, 이를 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 258.2 $[M+H]^+$

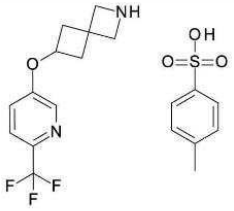
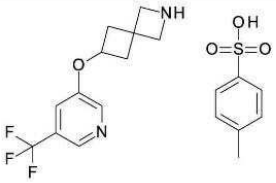
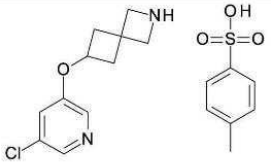
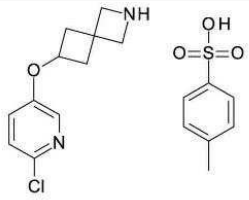
[1868] 단계 a) *tert-부틸 6-(4-(트리플루오로메틸)페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1869] 비활성 분위기하에 건조 DMF(12 mL) 중 4-(트리플루오로메틸)페놀(0.5 g, 3.08 mmol)의 용액에 NaH(123 mg, 3.08 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 10 분 동안 교반하고 이어서 tert-부틸 6-((메틸설포닐)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS: 1239320-11-6)(899 mg, 3.08 mmol)를 첨가했다. 이후 반응 혼합물을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 90 ℃에서 추가 20 시간 동안 교반했다. 반응물을 실온으로 냉각하고, 이어서 4-(트리플루오로메틸)페놀(250 mg, 1.54 mmol) 및 NaH(61.7 mg, 1.54 mmol)를 첨가한 다음, 반응물을 실온에서 10 분 동안 그리고 90 ℃에서 추가 24 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트와 Na_2CO_3 1 M 수용액 사이에 분배시키고, 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물(5% 내지 25%)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(840 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 302.2 $[M-tBu+H]^+$

[1870] 실시예 B.10과 유사하게, 지시된 페놀 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 합성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.12		6-(2-클로로-4-플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	2-클로로-4-플루오로페놀	242.2 $[M+H]^+$
B.13		6-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 172333-87-8)	276.2 $[M+H]^+$
B.16		6-[4-(트리플루오로메톡시)페녹시]-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	4-(트리플루오로메톡시)페놀	274.2 $[M+H]^+$
B.17		6-(2,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	2,4-디플루오로페놀	226.2 $[M+H]^+$
B.27		6-(2,5-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	2,5-디플루오로페놀	226.2 $[M+H]^+$

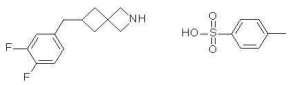
[1871]

B.28		6-((6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올(CAS: 216766-12-0)	259.2 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$
B.29		6-((5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올(CAS: 186593-14-6)	259.2 [M-$C_2HF_3O_2$ +H]$^+$
B.30		6-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	5-클로로피리딘-3-올(CAS: 74115-12-1)	225.1 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$
B.31		6-((6-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트	6-클로로피리딘-3-올(CAS: 41288-96-4)	225.1 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$

[1872]

[1873] **실시예 B.14**

[1874] **6-[(3,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산**

[1875] 

[1876] 에틸 아세테이트(35.6 mL) 중 tert-부틸 6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(140 mg, 433 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(82.4 mg, 433 μmol)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열했다. 투명한 무색 용액을 실온으로 냉각하고 농축했다. 잔류물을 DCM에 용해하고, 에테르를 첨가하고, 4 ℃에서 밤새 방치하여 결정화했다. 결정을 단리하고 Et_2O로 세척하고 고진공하에 건조하여 표제 화합물(110 mg, 51 % 수율)을 밝은 갈색 반고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 224.1 $[M+H]^+$

[1877] 단계 a) *(3,4-디플루오로벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드*

[1878] 아르곤하에, 트리페닐포스핀(3.8 g, 14.5 mmol)을 아세토니트릴(50 mL)에 첨가하고 4-(브로모메틸)-1,2-디플루오로벤젠(CAS: 85118-01-0) (3.00 g, 1.86 mL, 14.5 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 현탁액을 실온으로 냉각했다. 에테르를 첨가하고 혼합물을 30 분 동안 실온에서 교반했다. 고체를 여과하고 고진공하에 건조하여 표제 화합물(7.0 g, 미정제)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 389.2 $[M+H]^+$

[1879] 단계 b) *tert-부틸 6-(3,4-디플루오로벤질리덴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1880] -78 ℃에서 아르곤하에, (3,4-디플루오로벤질)트리페닐포스포늄 브로마이드(4.00 g, 8.52 mmol)를 건조 THF(50 mL)에 용해하고 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 용액(17 mL의 1 M 용액)을 첨가했다. 반응 혼합물을 -78 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 이후 실온에서, tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS:

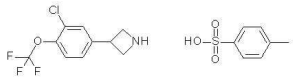
1181816-12-5) (3.6 g, 17 mmol)를 첨가하고 혼합물을 85 ℃에서 밤새 교반했다. 미정제 물질을 증발시키고 건조했다. 잔류물을 플래시 크로마토그래피(헵탄 중 0% 내지 80% EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(210 mg, 7 % 수율)을 비정질 무색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 266.2 $[M+H]^+$

[1881] 단계 c) *tert-부틸 6-(3,4-디플루오로벤질)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1882] Tert-부틸 6-(3,4-디플루오로벤질리덴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(0.142 g, 442 μmol)를 에틸 아세테이트(3 mL)에 용해했다. 플라스크를 퍼징하고 아르곤(x 3)으로 역충전했다. Pd-C(47 mg, 44.2 μmol)를 첨가하고 반응물을 H_2하에 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, EtOAc로 세척하고 진공하에 건조했다. 미정제 잔류물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 직접 사용했다.

[1883] **실시예 B.15**

[1884] **3-[3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐]아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트**

[1885] 

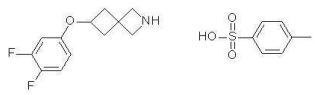
[1886] EtOAc(0.6 mL) 중 tert-부틸 3-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아제티딘-1-카르복실레이트(75 mg, 213 μmol) 및 4-메틸벤젠설폰산 수화물(48.7 mg, 256 μmol)의 용액을 1 시간 동안 환류 교반했다. 현탁액이 형성되었고 이를 냉장고에서 냉각한 다음, 여과하고 에틸 아세테이트로 세척하여 표제 화합물을 무색 고체(0.080 g; 88.5%)로 얻었다. MS (ESI): m/z = 252.1 [M+H]+.

[1887] 단계 a) *tert-부틸 3-(3-클로로-4-(트리플루오로메톡시)페닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1888] 비활성 분위기하에 건조 DME(14 mL) 중 4-브로모-2-클로로-1-(트리플루오로메톡시)벤젠(CAS: 158579-80-7) (500 mg, 1.82 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(643 mg, 2.72 mmol), 트리스(트리메틸실릴)실란(451 mg, 560 μL, 1.82 mmol), $(Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbpy))PF_6$(20.4 mg, 18.2 μmol) 및 소듐 카르보네이트(385 mg, 3.63 mmol)를 첨가했다. 별도의 바이알에 니켈(II) 클로라이드 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 착물(20 mg) 및 4,4'-디-tert-부틸-2,2'-디피리딜(25 mg)을 첨가하고, 바이알을 밀봉하고 아르곤으로 퍼징하고 이어서 건조 DME(2 mL)를 첨가했다. 촉매 용액을 5 분 동안 초음파 처리하고 그 후 0.2 mL의 용액을 이전 반응 혼합물에 주입했다. 반응 혼합물을 교반하면서 아르곤을 용액에 10 분 동안 버블링하여 탈기시켰다. 이후 반응물을 실온에서 청색 LED 조사하에 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 Na_2CO_3 1 M 수용액으로 추출하고, 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸 아세테이트의 혼합물(5% 내지 25%)로 용리하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(531 mg)을 얻었고 이를 SFC로 추가로 정제하여 표제 화합물(364 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 296.1 $[M+H]^+$

[1889] **실시예 B.18**

[1890] **6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산**

[1891] 

[1892] 에틸 아세테이트(35.6 mL) 중 tert-부틸 6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.6 g, 7.99 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(1.52 g, 7.99 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열했다. 용액을 실온으로 냉각한 다음, 농축했다. 잔류물을 DCM에 용해하고, 에테르를 첨가하고, 4 ℃에서 밤새 방치하여 결정화했다. 결정을 단리하고, Et_2O로 세척하고, 고진공하에 건조하여 표제 화합물(2.5 g, 54.3 %)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 226.1 [M+H]+.

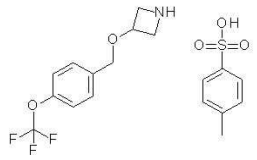
[1893] 단계 a) *tert-부틸 6-(3,4-디플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1894] THF(46.9 mL) 중 3,4-디플루오로페놀(1.34 g, 10.3 mmol), tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.00 g, 9.38 mmol) 및 트리페닐포스핀(2.95 g, 11.3 mmol)의 용액에 DIAD(2.28 g, 2.19 ml,

11.3 mmol)를 0 ℃에서 적가하고 반응물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 트리페닐포스핀(1.48 g, 5.63 mmol)에 이어서 DIAD(1.14 g, 1.09 ml, 5.63 mmol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(50 mL)에 붓고 EtOAc(30 mL)를 첨가했다. 상을 분리하고 수성상을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축하여 주황색 오일을 얻었다. 미정제 생성물을 Isolute에 고정시키고 컬럼 크로마토그래피(헵탄 중 0 -30 % EtOAc)로 정제하여 표제 화합물(2.6 g, 7.99 mmol, 85.2 % 수율)을 황색 고체로 얻었다.

[1895] **실시예 B.19**

[1896] **3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트**

[1897] 

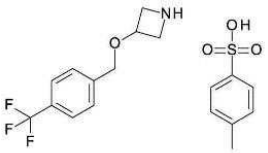
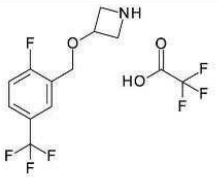
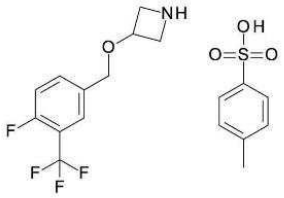
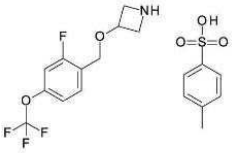
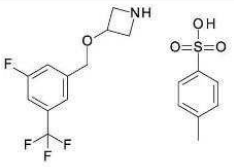
[1898] EtOAc(6.85 mL) 중 tert-부틸 3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 2.88 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(575 mg, 3.02 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 18 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켜 표제 화합물(1.24 g, 67.1%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 248.2 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1899] 단계 a) *tert-부틸 3-((4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트*

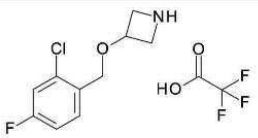
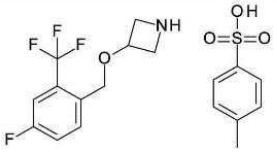
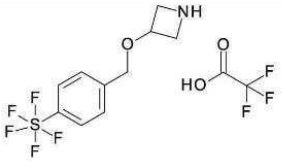
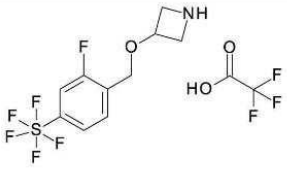
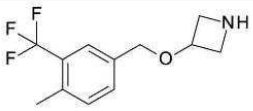
[1900] 건조 THF(25.0 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(1.00 g, 5.77 mmol)의 용액에 포타슘 tert-부톡사이드(THF 중 1.65 M 용액) (3.85 mL, 6.35 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30 분 동안 교반하고, 이어서 1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(1.47 g, 5.77 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 교반하고, EtOAc로 희석하고 1 M $NaHCO_3$ 수용액으로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고 증발시켜 표제 화합물(978 mg, 48.3%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 292.2 $[M-C_4H_9+H]^+$

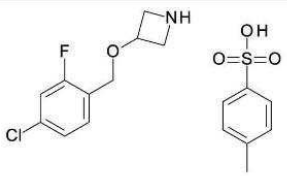
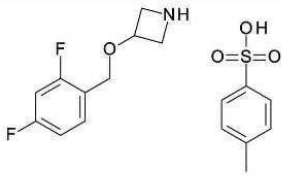
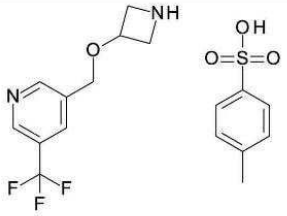
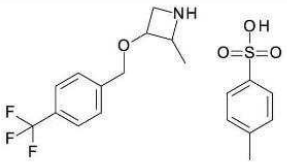
[1901] 실시예 **B.19**와 유사하게, 각각의 상용으로 입수 가능한 벤질 브로마이드를 사용하여, 다음 표의 실시예를 합성했다. 일부 경우에, 4-메틸벤젠설폰산 일수화물을 트리플루오로아세트산(7 eq.)으로 대체하여 트리플루오로아세테이트 염을 메틸벤젠설포네이트 염 대신 제조했다. 일부 경우에 수성 $NaHCO_3$ 워크업 및 CH_2Cl_2를 사용한 추출 후 유리 염기를 단리했다. 일부 실시예에서 치환된 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트 빌딩 블록을 사용했다.

[1902]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.20		3-((4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 402-49-3)	232.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.21		3-((2-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트	2-(브로모메틸)-1-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 220239-69-0)	250.2 [M-$C_2HF_3O_2$+H]$^+$
B.22		3-((3-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	4-(브로모메틸)-2-플루오로-1-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 184970-26-1)	250.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.23		3-((2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(1240257-47-9)	266.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.24		3-((3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	1-(브로모메틸)-3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 239087-09-3)	250.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$

[1903]

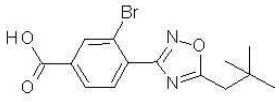
B.25		3-((2-클로로-5-플루오로벤질)옥시)아제티딘 2,2,2-트리플루오로아세테이트	1-(브로모메틸)-2-클로로-4-플루오로벤젠(CAS: 45767-66-6)	216.1 [M-$C_2HF_3O_2$+H]$^+$
B.26		3-((4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)옥시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	1-(브로모메틸)-4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 206860-48-2)	250.2 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.43		[4-(아제티딘-3-일옥시메틸)페닐]-펜타플루오로-λ⁶-설판;2,2,2-트리플루오로아세트산	4-(펜타플루오로설퍼)벤질 브로마이드(CAS: 1126969-29-6)	290.1 [M-$C_2HF_3O_2$+H]$^+$
B.44		[4-(아제티딘-3-일옥시메틸)-3-플루오로-페닐]-펜타플루오로-λ⁶-설판;2,2,2-트리플루오로아세트산	2-플루오로-4-(펜타플루오로설퍼)벤질 브로마이드(CAS: 1240257-17-3)	308.2 [M-$C_2HF_3O_2$+H]$^+$
B.45		3-[[4-메틸-3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘	4-메틸-3-(트리플루오로메틸)벤질 브로마이드(CAS: 261952-19-6)	246.2 [M+H]$^+$

B.47		3-[(4-클로로-2-플루오로-페닐)메톡시]아제티딘; 4-메틸벤젠설폰산	4-클로로-2-플루오로벤질 브로마이드(CAS: 71916-82-0)	216.1 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$
B.48		3-[(2,4-디플루오로페닐)메톡시]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산	2,4-디플루오로벤질 브로마이드(CAS: 23915-07-3)	216.1 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$
B.50		3-(아제티딘-3-일옥시메틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘;4-메틸벤젠설폰산	3-브로모메틸-5-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 1227574-31-3)	233.4 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$
B.52		2-메틸-3-[[4-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시]아제티딘; 4-메틸벤젠설폰산	1-(브로모메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠 및 tert-부틸 3-히드록시-2-메틸아제티딘-1-카르복실레이트(CAS: 1354955-59-1)	246.2 [M-$C_7H_8O_3S$ +H]$^+$

[1904]

[1905] **실시예 B.32**

[1906] **3-브로모-4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조산**

[1907] 

[1908] THF(1.5 ml), 메탄올(1.2 ml) 및 물(0.3 ml) 중 메틸 3-브로모-4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조에이트(15 mg, 0.042 mmol)의 용액에 LiOH, H_2O(9 mg, 0.21 mmol)를 -5 ℃에서 첨가하고 반응 혼합물 0 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 0.5 N 수성 HCl을 사용하여 산성화했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 표제 화합물(25 mg, 미정제 물질)을 얻었다. MS: m/z = 339.0 [M-H]

[1909] 단계 a) *메틸 3-브로모-4-[(1E)-(히드록시이미노)메틸]벤조에이트*

[1910] 메틸 3-브로모-4-포르밀벤조에이트(300 mg, 1.23 mmol)를 에탄올(6 mL)에 넣고 이어서 트리에틸아민(0.34 mL, 2.47 mmol), 히드록실암모늄 클로라이드(129 mg, 1.85 mmol) 및 물(3 mL)을 첨가하고 혼합물을 70 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 에탄올을 진공에서 제거하고 백색 고체를 소결 유리를 통해 여과하고, 물로 세척하고 진공에서 건조하여 표제 화합물(270 mg, 85%)을 얻었고 이를 추가의 정제 없이 다음 단계로 전달했다.

[1911] 단계 b) *메틸 3-브로모-4-[(Z)-N'-히드록시카르바미미도일]벤조에이트*

[1912] DMF(1.5 mL) 중 N-클로로석신이미드(141 mg, 1.06 mmol)의 용액을 DMF(3.5 mL) 중 메틸 3-브로모-4-[(1E)-(히드록시이미노)메틸]벤조에이트(260 mg, 1.01 mmol)의 용액에 50 ℃에서 천천히 첨가했다. 첨가 완료 후, 반응 혼합물을 30 분 동안 동일한 온도에서 교반되도록 했다. 이후 반응 혼합물을 5 ℃로 냉각하고 암모늄 히드록사이드(0.1 mL)를 적가했다. 첨가 동안 온도는 0 - 10 ℃에서 유지되었다. 반응 혼합물을 15 분 동안 동일한 온도에서 교반되도록 했다. 에틸 아세테이트를 냉각된 반응 혼합물에 첨가하고, 이어서 염수 용액을 첨가하고 수성

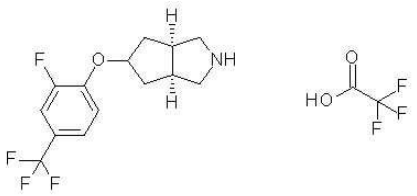
층을 에틸 아세테이트로 추출했다. 조합된 유기 부분을 건조하고, 여과하고 감압하에 증발시켜 표제 화합물(325 mg, 미정제)을 갈색 액체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 273.1 $[M+H]^+$

[1913] 단계 c) *메틸 3-브로모-4-[5-(2,2-디메틸프로필)-1,2,4-옥사디아졸-3-일]벤조에이트*

[1914] 25 ℃에서 DMF(5 mL) 중 3,3-디메틸부탄산(136 mg, 1.17 mmol)의 용액에 CDI(228 mg, 1.41 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 50 ℃에서 45 분 동안 교반했다. 이후 메틸 3-브로모-4-[(Z)-N'-히드록시카르바미미도일]벤조에이트(320 mg, 1.17 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 100 ℃에서 1 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 25 ℃로 냉각하고; 물을 첨가하고 혼합물을 EtOAc로 추출했다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조하고, 여과하고 감압하에 건조까지 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트 및 헥산의 용리액 혼합물(2% - 5%)을 사용하는 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(25 mg, 6%)을 무색 검으로 얻었다.

[1915] **실시예 B.33**

[1916] **rac-(3aR,6aS)-5-[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시]-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타히드로시클로펜타[c]피롤 2,2,2-트리플루오로아세테이트**

[1917] 

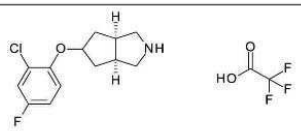
[1918] DCM(835 mL) 중 tert-부틸 5-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(40 g, 103 mmol)의 용액에 2,2,2-트리플루오로아세트산(117 g, 1.03 mol)을 첨가했다. 혼합물을 4 시간 동안 실온에서 교반했다. 용매를 감압하에 제거하고, TFA를 톨루엔과 공증발시켰다. 미정제물을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[1919] 단계 a) *rac-tert-부틸 (3aR,6aS)-5-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트*

[1920] THF(1.87 mL) 중 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀(67.5 mg, 50 µL, 375 µmol)의 용액에 tert-부틸 5-히드록시헥사히드로시클로펜타[c]피롤-2(1H)-카르복실레이트(85.2 mg, 375 µmol)에 이어서 트리페닐포스핀(108 mg, 412 µmol)을 첨가했다. 혼합물을 0 ℃로 냉각하고 디이소프로필 (E)-디아젠-1,2-디카르복실레이트(83.4 mg, 412 µmol)를 첨가했다. 혼합물을 실온으로 가온하고 24 시간 동안 교반했다. 포화 수성 Na_2CO_3(10 mL)를 첨가하여 반응을 중단시켰다. 수성상을 DCM(3 x 20 mL)으로 추출했다. 유기상을 NaOH 용액(30 mL, 1 M 수용액) 및 염수로 세척했다. 유기상을 $MgSO_4$로 건조하고 용매를 감압하에 증발시켰다. 미정제물을 용매로 헵탄/에틸 아세테이트(0 - 30% EA)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(93 mg, 234 µmol, 63 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 334.2 $[M-tBu+H]^+$

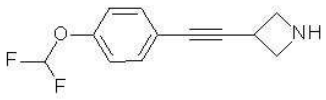
[1921] 실시예 **B.33**과 유사하게, 각각의 상용으로 입수 가능한 페놀을 사용하여, 다음 표의 실시예를 합성했다. 일부 경우에, 트리플루오로아세트산을 4-메틸벤젠설폰산으로 대체하여 메틸벤젠설포네이트 염을 트리플루오로아세테이트 염 대신 제조했다.

[1922]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.34		rac-(3aS,6aR)-5-(2-클로로-4-플루오로-페녹시)-1,2,3,3a,4,5,6,6a-옥타히드로시클로펜타[c]피롤 2,2,2-트리플루오로아세테이트	2-클로로-4-플루오로페놀	256.2 $[M+H]^+$

[1923] 실시예 B.35

[1924] **3-[2-[4-(디플루오로메톡시)페닐]에티닐]아제티딘; 히드로클로라이드 염**

[1925] 

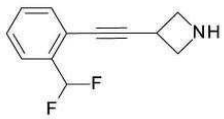
[1926] Tert-부틸 3-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)에티닐)아제티딘-1-카르복실레이트(56.6 mg, 166 μmol)를 디옥산(0.5 mL)에 용해했다. 용액을 빙조에서 냉각했다. 디옥산 중 4 M HCl(415 μL, 1.66 mmol)을 첨가했다. 반응물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 미정제 반응 혼합물을 건조까지 증발시켰다. 잔류물을 디이소프로필에테르로 트리터레이션했다. 용매를 여과하고 고체 잔류물을 고진공하에 건조했다. 표제 화합물(30 mg, 76 % 수율)을 백색 분말로 단리했다. MS (ESI): m/z = 242.2 $[M+H]^+$.

[1927] 단계 a) *Tert-부틸 3-((4-(트리플루오로메톡시)페닐)에티닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1928] Tert-부틸 3-에티닐아제티딘-1-카르복실레이트(100 mg, 552 μmol), 1-브로모-4-(트리플루오로메톡시)벤젠(199 mg, 123 μL, 828 μmol), 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드(31 mg, 44.1 μmol), 코퍼 (I) 아이오다이드(2.1 mg, 11 μmol) 및 TEA(558 mg, 769 μL, 5.52 mmol)을 아르곤하에 THF(1.5 mL)에 용해했다. 혼합물을 70 ℃에서 30 시간 동안 가열했다. 혼합물을 EtOAc로 희석하고, 디칼라이트를 통해 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 0-10% EtOAc/헵탄 구배로 용리하는 실리카 겔 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(56.6 mg, 30 %)을 황색 오일로 얻었다. $[M - tBu + H]^+$ = 286.2.

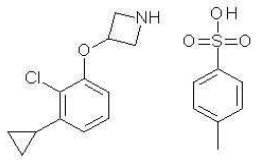
[1929] 실시예 **B.35**와 유사하게, 각각의 상용으로 입수 가능한 아릴 할라이드를 사용하여, 다음 표의 실시예를 합성했다. 일부 경우에 수성 $NaHCO_3$ 워크업 및 CH_2Cl_2를 사용한 추출 후 유리 염기를 단리했다.

[1930]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.46		3-[2-[2-(디플루오로메틸)페닐]에티닐]아제티딘	1-브로모-2-디플루오로메틸벤젠(CAS: 845866-82-2)	208.1 $[M+H]^+$

[1931] 실시예 B.36

[1932] **3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트**

[1933] 

[1934] EtOAc(603 μL) 중 tert-부틸 3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트(82.0 mg, 253 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(50.6 mg, 266 μmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다(80 ℃). 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켜 표제 화합물(100 mg, 94.8%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 224.1 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1935] 단계 a) *tert-부틸 3-(3-브로모-2-클로로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1936] 3-브로모-2-클로로페놀(300 mg, 1.45 mmol) 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(250 mg, 1.45 mmol)를 건조 톨루엔(4.52 mL)에 용해하고, 이어서 2-(트리부틸-15-포스판일리덴)아세토니트릴(524 mg, 584 μL, 2.17 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고

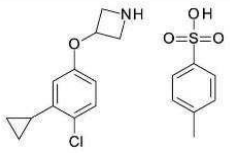
1 M $NaHCO_3$ 수용액으로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다. 미정제 물질을 SFC로 정제했다. 용매의 증발은 표제 화합물(443 mg, 80.2%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 308.0 $[M-C_4H_9+H]^+$

[1937] 단계 b) *tert-부틸 3-(2-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1938] Tert-부틸-3-(3-브로모-2-클로로페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트(355 mg, 930 μmol), 시클로-프로필보론산(120 mg, 1.39 mmol) 및 K_2CO_3(257 mg, 1.86 mmol)를 디옥산(7.44 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 아르곤 흐름으로 탈기시키고, 이어서 H_2O(1.86 mL) 및 비스(트리페닐포스핀)팔라듐(II)클로라이드(65.3 mg, 93.0 μmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 H_2O로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다. 미정제 물질을 SFC로 정제했다. 용매의 증발은 표제 화합물(82 mg, 26.7%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 268.1 $[M-C_4H_9+H]^+$

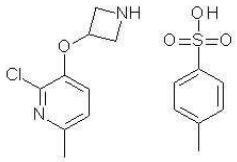
[1939] 실시예 **B.36**과 유사하게, 각각의 상용으로 입수 가능한 페놀 또는 히드록시-피리딘을 사용하여, 다음 표의 실시예 **B.37**를 합성했다.

[1940]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.37		3-(4-클로로-3-시클로프로필페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	3-브로모-4-클로로페놀(CAS: 13659-24-0)	224.1 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1941] **실시예 B.38**

[1942] **3-(아제티딘-3-일옥시)-2-클로로-6-메틸피리딘 4-메틸벤젠설포네이트**

[1943] 

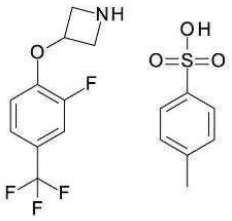
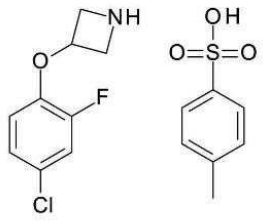
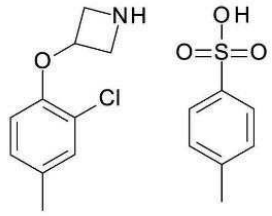
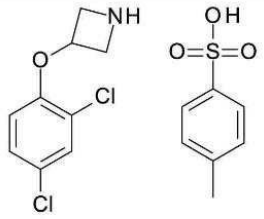
[1944] EtOAc(3.19 mL) 중 tert-부틸 3-((2-클로로-6-메틸피리딘-3-일)옥시)아제티딘-1-카르복실레이트(400 mg, 1.34 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(267 mg, 1.41 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시켰다(80 ℃). 반응 혼합물을 냉각하고 용매를 증발시켜 표제 화합물(509 mg, 97.4%)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 199.1 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1945] 단계 a) *tert-부틸 6-((5-클로로피리딘-3-일)옥시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1946] 2-클로로-6-메틸피리딘-3-올(300 mg, 2.09 mmol) 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(362 mg, 2.09 mmol)를 건조 톨루엔(6.53 mL)에 용해하고, 이어서 2-(트리부틸-15-포스판일리덴)아세토니트릴(757 mg, 844 μL, 3.13 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 100 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 EtOAc로 희석하고 1 M $NaHCO_3$ 수용액으로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조했다. 미정제 물질을 SFC로 정제했다. 용매의 증발은 표제 화합물(400 mg, 60.9%)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 299.2 $[M-C_4H_9+H]^+$

[1947] 실시예 **B.38**과 유사하게, 각각의 상용으로 입수 가능한 페놀 또는 피리딘을 사용하여, 다음 표의 실시예 **B.39-**

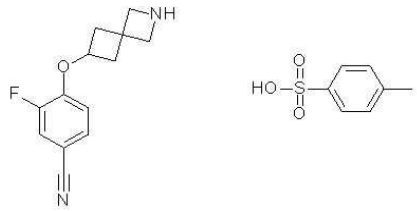
B.42를 합성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
B.39		3-(2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 77227-78-2)	236.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.40		3-(4-클로로-2-플루오로페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	4-클로로-2-플루오로페놀(CAS: 446-30-0)	202.1 [M-$C_2HF_3O_2$+H]$^+$
B.41		3-(2-클로로-4-메틸페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2-클로로-4-메틸페놀(CAS: 6640-27-3)	198.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
B.42		3-(2,4-디클로로페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2,4-디클로로페놀(CAS: 120-83-2)	218.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$

[1948]

[1949] <u>실시예 B.49</u>

[1950] **4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일옥시)-3-플루오로-벤조니트릴; 4-메틸벤젠설폰산**



[1951]

[1952] 에틸 아세테이트(35.6 mL) 중 tert-부틸 6-(4-시아노-2-플루오로페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.00g, 3.01 mmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(572 mg, 3.01 mmol)을 첨가하고 혼합물을 1 시간 동안 환류 가열했다. 용액을 실온으로 냉각하고 진공에서 농축했다. 밤새 4 ℃에서 CH_2Cl_2 및 Et_2O를 첨가하면 고체가 된다. 결정을 단리하고 Et_2O로 세척하고 고진공하에 건조하여 표제 화합물(1.00g, 90% 순도, 74 %)을 백색 고체로 얻었다. 233.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$

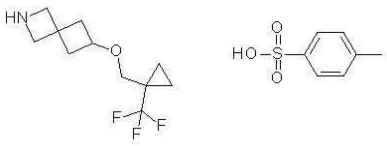
[1953] 단계 a) *tert-부틸 6-(4-시아노-2-플루오로-페녹시)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[1954] THF(93.8 mL) 중3-플루오로-4-히드록시벤조니트릴(2.83 g, 20.6 mmol), tert-부틸 6-히드록시-2-아자스피로

[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(4.00 g, 18.8 mmol) 및 트리페닐포스핀(9.84 g, 37.5 mmol)의 용액에 DIAD(7.58 g, 7.29 mL, 37.5 mmol)를 0 ℃에서 적가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 포화 $NaHCO_3$ 수용액으로 희석하고, EtOAc로 추출했다. 조합된 유기물을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 농축했다. 미정제 물을 0-30 % 헵탄: EtOAc로 용리하는 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(6.7 g, 불순함, 107%)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 277.2 $[M-C_4H_9+H]^+$

[1955] **실시예 B.51**

[1956] **6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트**



[1957]

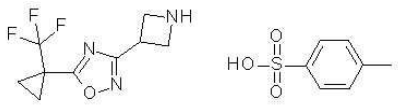
[1958] 에틸 아세테이트(20 mL) 중 6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(633 mg, 1.89 mmol)의 용액을 p-톨루엔설폰산 일수화물(366 mg, 1.93 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 이후 혼합물을 80 ℃로 18 시간 동안 가열한 후, 23 ℃로 냉각하고 증발시켜 6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄 4-메틸벤젠설포네이트(769 mg, 95.0 %)를 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 236.2 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1959] 단계 a) *6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[1960] N,N-디메틸포름아미드, 엑스트라 드라이(10 mL) 중 6-히드록시-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(500 mg, 2.34 mmol)의 용액을 1-(브로모메틸)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판(476 mg, 2.34 mmol)으로, 23 ℃에서 Ar하에 처리했다. 혼합물을 추가 30 분 동안 이 온도에서 교반한 후, 80 ℃로 가열하고 21.5 시간 동안 교반했다. 이후 혼합물을 23 ℃로 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 유기층을 1 M $NaHCO_3$ 용액(1x), 물(2x) 및 염수(1x)로 세척했다. 이후 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메톡시]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(633 mg, 73 %)를 미정제 무색 오일로 얻었고 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 280.2 $[M + H - tBu]^+$

[1961] **실시예 B.53**

[1962] **3-(아제티딘-3-일)-5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸;4-메틸벤젠설폰산 염**



[1963]

[1964] 에틸 아세테이트(20 mL) 중 tert-부틸 3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-카르복실레이트(1200 mg, 3.6 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(744 mg, 4.32 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 농축하여 표제 화합물(1315 mg, 3.24 mmol, 89.7% 수율)을 갈색 왁스질 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 234.4 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1965] 단계 a) *tert-부틸 3-(N-히드록시카르바미미도일)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1966] 메탄올(20 mL) 및 물(20 mL) 중 히드록실아민 히드로클로라이드(1.53 g, 22.0 mmol) 및 1-Boc-3-시아노아제티딘(2.0 g, 11.0 mmol)의 용액에 소듐 카르보네이트(2.33 g, 22.0 mmol)를 첨가하고 혼합물을 50 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 여액을 진공하에 농축하여 에탄올을 제거한 다음, 잔류 혼합물을 EtOAc(50 mL x 2)로 추출했다. 조합된 유기상을 Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 표제 화합물(1.8 g, 8.36 mmol, 76.2% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 160.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1967] 단계 b) *3-[(Z)-N'-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]옥시카르바미미도일]아제티딘-1-카르복실레이트*

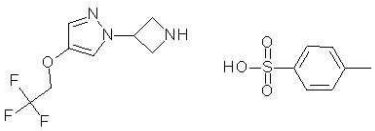
[1968] DCM(40 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(1432 mg, 9.29 mmol), DIPEA(3603 mg, 27.9 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(4240 mg, 11.2 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-(N-히드록시카르바미미도일)아제티딘-1-카르복실레이트(2000 mg, 9.29 mmol)를 첨가한 다음, 반응 혼합물을 20 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 역 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하여 표제 화합물(2600 mg, 7.4 mmol, 79.7% 수율)을 밝은 갈색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 296.3 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1969] 단계 c) *tert-부틸 3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-3-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[1970] 에탄올(37.5 mL) 및 물(37.5 mL) 중 tert-부틸 3-[(Z)-N'-[1-(트리플루오로메틸) 시클로프로판카르보닐]옥시카르바미미도일]아제티딘-1-카르복실레이트(1500 mg, 4.27 mmol)의 용액에 KOAc(838 mg, 8.54 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, 혼합물을 농축하고 EtOAc(50 mL)로 희석하고, 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축했다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1250 mg, 3.75 mmol, 87.8% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 278.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1971] **실시예 B.54**

[1972] **1-(아제티딘-3-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸; 4-메틸벤젠설폰산 염**

[1973] 

[1974] 에틸 아세테이트(25 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트(880 mg, 2.74 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(566 mg, 3.29 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 20 ℃로 냉각하고 추가 2 시간 동안 교반하고, 여과하고 케이크를 EtOAc(20 mL)로 세척했다. 필터 케이크를 수집하고 건조하여 1-(아제티딘-3-일)-4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸; 4-메틸벤젠설폰산(855 mg, 2.17 mmol, 79.1 % 수율)을 회백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 234.4 $[M-C_7H_8O_3S+H]^+$

[1975] 단계 a) *tert-부틸 3-(4-히드록시피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트*

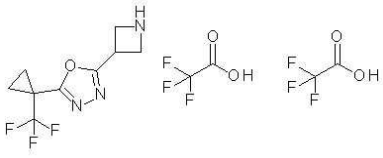
[1976] THF(2 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트(80.0 mg, 0.230 mmol)의 차가운(0 ℃, 빙조) 용액에 물(0.200 mL) 중 소듐 히드록사이드(18.3 mg, 0.460 mmol)의 용액에 이어서, 과산화수소(51.9 mg, 0.460 mmol)를 천천히 첨가했다. 반응 혼합물을 0-20 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 혼합물을 1 N HCl로 조심스럽게 중화하고 EtOAc(5 mL)로 희석했다. 수성층을 EtOAc(5 mL 세 번)로 추출했다. 조합된 유기층을 건조하고(Na_2SO_4) 감압하에 농축하여 표제 화합물(54 mg, 0.230 mmol, 98.5 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었고 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 184.5 $[M-C_4H_8+H]+$

[1977] 단계 b) *tert-부틸 3-[4-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피라졸-1-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[1978] DMF(30 mL) 중 tert-부틸 3-(4-히드록시피라졸-1-일)아제티딘-1-카르복실레이트(1.30 g, 5.43 mmol)의 용액에 NaH(0.26 g, 6.52 mmol)를 0 ℃에서 첨가하고, 혼합물을 30 분 동안 교반했다. 이후 2,2,2-트리플루오로에틸 트리플루오로메탄설포네이트(1.28 mL, 8.15 mmol)를 0 ℃에서 적가하고, 혼합물을 20 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 물(300 mL)로 희석하고 EtOAc(100 mL 3 회)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 역 플래시 크로마토그래피(0.05% v/v FA 조건)로 정제하여 표제 화합물(982 mg, 3.06 mmol, 52.2 % 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 266.0 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1979] **실시예 B.55**

[1980] **2-(아제티딘-3-일)-5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸; 2,2,2-트리플루오로아세트산 염**



[1981]

[1982] DCM(10 mL) 중 tert-부틸 3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트(1150 mg, 3.45 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산(2.0 mL, 59.7 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(1837 mg, 3.98 mmol, 108.5 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 234.4 $[M-2TFA+H]^+$

[1983] 단계 a) *tert-부틸 3-(히드라진카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[1984] 1-BOC-아제티딘-3-카르복실산(5.0 g, 24.9 mmol)을 DCM(15 mL)에 현탁시키고 N,N'-카르보닐디이미다졸(4.83 g, 29.8 mmol)을 나누어 첨가했다. 생성된 혼합물을 20 ℃에서 30 분 동안 교반한 다음 DCM(5 mL) 중 히드라진 수화물(1.87 g, 37.3 mmol)의 용액에 적가했다. 첨가를 완료한 후, 혼합물을 12 시간 동안 20 ℃에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화 Na_2CO_3 수용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공하에 농축하여 tert-부틸 3-(히드라진카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트(3.6 g, 16.7 mmol, 67.3 % 수율)를 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 238.4 $[M+Na]^+$

[1985] 단계 b) *3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]카르바모일]아제티딘-1-카르복실레이트*

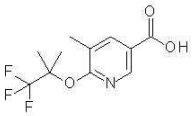
[1986] DCM(40 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(1432 mg, 9.29 mmol), DIPEA(3603 mg, 27.9 mmol) 및 O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(4240 mg, 11.2 mmol)의 용액에 tert-부틸 3-(히드라진카르보닐)아제티딘-1-카르복실레이트(2000 mg, 9.29 mmol)을 첨가한 다음, 20 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 역 플래시(FA)로 정제하여 표제 화합물(2100 mg, 5.98 mmol, 67.8 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 296.3 $[M-C_4H_8+H]+$

[1987] 단계 c) *tert-부틸 3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,3,4-옥사디아졸-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[1988] MeCN(30 mL) 중 tert-부틸 3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노] 카르바모일]아제티딘-1-카르복실레이트(1500 mg, 4.27 mmol)의 현탁액에 DIPEA(4.46 mL, 25.6 mmol) 및 트리페닐포스핀(2016 mg, 7.69 mmol)에 이어서, 5 분 후 헥사클로로에탄(1517 mg, 6.4 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 제거하고 잔류물을 실리카 겔 컬럼(PE:EtOAc=10:1 내지 5:1로 용리)으로 정제하여 표제 화합물(1200 mg, 3.6 mmol, 84.3 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 278.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

[1989] **실시예 B.56**

[1990] **5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘-3-카르복실산**



[1991]

[1992] MeOH(1.0 mL, 20.5 mmol) 및 테트라히드로푸란(30 mL) 중 메틸 5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘-3-카르복실레이트(710 mg, 2.56 mmol)의 용액에, 물(30 mL) 중 리튬 히드록사이드(286 mg, 12.0 mmol)를 첨가하고, 반응 혼합물을 25 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고 역 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(350 mg, 1.33 mmol, 51.9% 수율)을 어두운 갈색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 264.6 $[M+H]^+$

[1993] 단계 a) *5-브로모-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘*

[1994] N_2 분위기하에, NaH(937 mg, 23.4 mmol)를 DMF(87.5 mL) 중 2-트리플루오로메틸-2-프로판올(2000 mg, 15.6

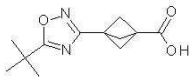
mmol)의 용액에 첨가하고, 0 ℃에서 1 시간 동안 교반한 다음, 5-브로모-2-플루오로-3-메틸피리딘(3264 mg, 17.1 mmol)을 첨가하고 100 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NH_4Cl 수용액으로 퀀칭한 다음 EtOAc로 추출하고, 조합된 유기층을 증발시키고 MPLC로 정제하여 5-브로모-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘(2840 mg, 9.53 mmol, 61.0 % 수율)을 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 298.5 $[M+H]^+$

[1995] 단계 b) *메틸 5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘-3-카르복실레이트*

[1996] 메탄올(42 mL) 중 5-브로모-3-메틸-2-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘(1400mg, 4.7 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$(344 mg, 0.470 mmol) 및 TEA(1426 mg, 14.1 mmol)의 혼합물을 일산화탄소(50 psi)로 퍼징하고 80 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여과액을 진공하에 농축했다. 잔류물을 컬럼 크로마토그래피(PE:EA=3:1)로 정제하여 미정제 메틸 5-메틸-6-(2,2,2-트리플루오로-1,1-디메틸-에톡시)피리딘-3-카르복실레이트(710 mg, 2.56 mmol, 54.5 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 278.6$[M+H]^+$

[1997] **실시예 B.57**

[1998] **3-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산**

[1999] 

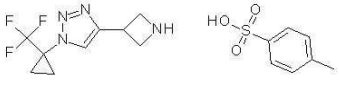
[2000] THF(699 μl), MeOH(699 μl) 및 물(699 μl) 중 메틸 3-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(105 mg, 419 μmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 수화물(52.8 mg, 1.26 mmol, Eq: 3)을 첨가했다. 혼합물을 실온에서 6 시간 동안 교반했다. 혼합물을 2N HCl을 사용하여 산성화했다(pH=2). 수성상을 에틸 아세테이트(3x5 ml)로 추출했다. 조합된 유기상을 MgSO4로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 3-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(55 mg, 189 μmol, 44.9 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 237.2 $[M+H]^+$

[2001] 단계 a) *메틸 3-(5-(tert-부틸)-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트*

[2002] 에탄올(16.5 mL) 중 메틸 3-시아노비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실레이트(CAS: 156329-62-3) (750 mg, 4.96 mmol)의 용액에 히드록실아민(492 mg, 439 μL, 7.44 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 5 시간 동안 환류 가열했다. 휘발성 물질을 감압하에 제거했다. 잔류물을 DMF(5.5 mL)에 재용해했다. 피발로일 클로라이드(718 mg, 733 μL, 5.95 mmol)에 이어서 TEA(1.51 g, 2.07 mL, 14.9 mmol)를 첨가하고 백색 침전물이 형성되었다. 혼합물을 125 ℃로 24 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물로 세척했다. 수성상을 에틸 아세테이트로 두 번 추출하고 조합된 유기상을 물(2 N HCl을 사용하여 산성화됨, pH=3) 및 염수로 세척하고 $MgSO_4$로 건조했다. 용매를 감압하에 제거했다. 미정제 생성물을 용매로 헵탄:에틸 아세테이트(9:1)를 사용하여 컬럼 크로마토그래피로 정제했다. 표제 화합물(0.624 g, 2.09 mmol, 42.2 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 251.2 $[M+H]^+$

[2003] **실시예 B.58**

[2004] **4-(아제티딘-3-일)-1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸; 4-메틸벤젠설폰산**

[2005] 

[2006] 에틸 아세테이트(10 mL) 중 tert-부틸 3-[1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(400 mg, 1.2 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(249 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 필터 케이크를 수집하여 표제 화합물(420 mg, 1.04 mmol, 86 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 233.1 $[M+H]^+$

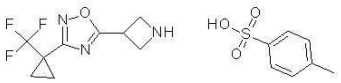
[2007] 단계 a) *tert-부틸 3-[1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]트리아졸-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2008] 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 히드로클로라이드(950 mg, 5.88 mmol)를 메탄올(19 mL) 중 코퍼(II) 설

페이트 오수화물(147 mg, 0.59 mmol), 포타슘 카르보네이트(2032 mg, 14.7 mmol) 및 1H-이미다졸-1-설포닐 아지드 히드로클로라이드(1480 mg, 7.06 mmol)의 현탁액에 첨가하고, 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, tert-부틸 3-에티닐아제티딘-1-카르복실레이트(533 mg, 2.94 mmol), 구리 분말(374 mg, 5.88 mmol), 아세트산(1.9 mL, 33.2 mmol) 및 수성 코퍼(II) 설페이트(1.9 mL, 5.88 mmol) 및 THF(38 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축했다. 잔류물을 EtOAc에 재용해하고 수성 $NH_3 \cdot H_2O$(10%) 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하여 표제 화합물(440 mg, 1.32 mmol, 22.5 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 277.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

[2009] **실시예 B.59**

[2010] **5-(아제티딘-3-일)-3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸; 4-메틸벤젠설폰산**

[2011] 

[2012] 에틸 아세테이트(7 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트(310 mg, 0.93 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(192 mg, 1.12 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 필터 케이크를 수집하여 표제 화합물(341 mg, 0.84 mmol, 90 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 234.4 $[M+H]^+$

[2013] 단계 a) *1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드*

[2014] DCM(20 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(2000 mg, 13.0 mmol)의 용액을 옥살릴 클로라이드(2142 mg, 16.9 mmol) 및 1 방울의 DMF로 처리하고, 1 시간 동안 20℃에서 교반한 다음, THF(20 mL) 중 수성 NH_4OH(20.0 mL, 300 mmol)의 용액에 적가하고 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 규조토를 통한 여과를 통해 고체를 제거하고 DCM/THF(4:1, 50 mL)로 잘 헹구었다. 여액을 고체 NaCl로 포화시키고, DCM/THF(4:1, 50 mL 3회)로 추출하고 조합된 유기물을 Na_2SO_4로 건조하고 건조까지 농축하여 표제 화합물(1430 mg, 9.34 mmol, 72 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 154.6 $[M+H]^+$

[2015] 단계 b) *N'-히드록시-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복스아미딘*

[2016] THF(25 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드(2100 mg, 13.7 mmol)의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물(9.69 mL, 68.6 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 12 시간 동안 65 ℃에서 질소 분위기하에 교반했다. 실온으로 냉각한 후 포타슘 카르보네이트(17060 mg, 123 mmol), 히드록실아민 히드로클로라이드(2860 mg, 41.2 mmol) 및 메탄올(160 mL)을 첨가하고 반응 혼합물을 65° C에서 12 시간 동안 가열했다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 EtOAc에 용해하고, 물 및 염수로 세척했다. 유기상을 Na_2SO_4로 건조하고, 농축하여 표제 화합물(1120 mg, 6.66 mmol, 49 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 169.5 $[M+H]^+$

[2017] 단계 c) *03-[[아미노-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸렌]아미노] 01-tert-부틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트*

[2018] DCM(22 mL) 중 1-Boc-아제티딘-3-카르복실산(1100 mg, 5.47 mmol), DIPEA(2120 mg, 16.4 mmol) 및 에틸 아세테이트 중 프로필포스폰산 무수물 용액 50 wt.%(3774 mg, 8.2 mmol)의 용액에 N'-히드록시-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복스아미딘(1103 mg, 6.56 mmol)을 첨가한 다음, 혼합물을 20 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하고, 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하여 표제 화합물(540 mg, 1.54 mmol, 30 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 296.3 $[M-C_4H_8+H]+$

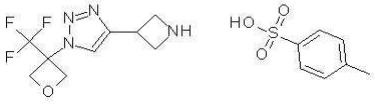
[2019] 단계 d) *tert-부틸 3-[3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1,2,4-옥사디아졸-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2020] 에탄올(10 mL) 및 물(10 mL) 중 03-[[아미노-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸렌]아미노] 01-tert-부틸 아제티딘-1,3-디카르복실레이트(540 mg, 1.54 mmol) 및 NaOAc(252 mg, 3.07 mmol)의 용액을 80 ℃에서 12 시간

동안 교반했다. 반응물을 농축하고 잔류물을 EtOAc(10 mL)에 용해하고, 물 및 염수로 세척하고, 유기상을 Na_2SO_4로 건조하고 농축했다. 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하여 표제 화합물(310 mg, 0.93 mmol, 61 % 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 278.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

[2021] **실시예 B.60**

[2022] **4-(아제티딘-3-일)-1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸; 4-메틸벤젠설폰산**

[2023] 

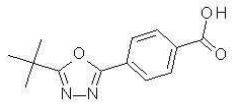
[2024] 에틸 아세테이트(3 mL) 중 tert-부틸 3-[1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트(120 mg, 0.34 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산(71.2 mg, 0.41 mmol)을 첨가하고 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 실온으로 냉각하고, 여과하고 필터 케이크를 수집하여 표제 화합물(110 mg, 0.26 mmol, 76 % 수율)을 회백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 249.1 $[M+H]^+$

[2025] 단계 a) *tert-부틸 3-[1-[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]트리아졸-4-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2026] 3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-아민 히드로클로라이드(400 mg, 2.25 mmol)를 메탄올(8 mL) 중 코퍼(II) 설페이트 오수화물(56.3 mg, 0.230 mmol), 포타슘 카르보네이트(778 mg, 5.63 mmol) 및 1H-이미다졸-1-설포닐 아지드 히드로클로라이드(567 mg, 2.7 mmol)의 현탁액에 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반한 다음, tert-부틸 3-에티닐아제티딘-1-카르복실레이트(163 mg, 0.900 mmol), 구리 분말(143 mg, 2.25 mmol), 아세트산(0.8 mL, 0.280 mmol) 및 수성 코퍼(II) 설페이트(0.8 mL, 2.25 mmol) 및 THF(16 mL)를 첨가하고, 혼합물을 25 ℃에서 추가 2 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하고, 잔류물을 EtOAc에 재용해하고 수성 $NH_3 \cdot H_2O$(10%) 및 염수로 세척한 다음, Na_2SO_4로 건조하고, 농축하고 잔류물을 역 플래시 크로마토그래피(FA)로 정제하여 표제 화합물(80 mg, 0.230 mmol, 10 % 수율)을 회백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 249.4 $[M-Boc+H]^+$

[2027] **실시예 B.61**

[2028] **4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조산**

[2029] 

[2030] THF(10 mL) 중 메틸 4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조에이트(1.5 g, 5.76 mmol) 의 용액에 2 M NaOH(11.5 mL, 23.0 mmol) 및 메탄올(10 mL)을 첨가하고, 반응물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 반응물을 진공에서 농축하여 용매를 제거하고 1 M HCl을 사용하여 pH = 6으로 산성화했다. 혼합물을 EA(50 mL x 3)로 추출하고, 조합된 유기층을 물(30 mL x 2) 및 염수(20 mL)로 세척하고, 소듐 설페이트로 건조하고 진공에서 농축하여 표제 화합물(1.3 g, 5.28 mmol, 92 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 247.2 $[M+H]^+$

[2031] 단계 a) *4-브로모-N-[(E)-2,2-디메틸프로필리덴아미노]벤즈아미드*

[2032] 에탄올(160 mL) 중 트리메틸아세트알데히드(4.41 g, 51.2 mmol) 및 4-브로모벤즈히드라지드(CAS: 5933-32-4)(10.0 g, 46.5 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 표제 화합물(13.4 g, 47.3 mmol, 101 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 284.1 $[M+H]^+$

[2033] 단계 b) *2-(4-브로모페닐)-5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸*

[2034] DMSO(167 mL) 중 4-브로모-N-[(E)-2,2-디메틸프로필리덴아미노]벤즈아미드(7000 mg, 24.7 mmol) 및 Cs_2CO_3(24.1 g, 74.2 mmol)의 용액에 아이오딘(12.5 g, 49.4 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 100 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 수성 Na_2SO_3(150 mL)에 붓고 EA(50 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수로 세척하고 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 여액을 농축하여 표제 화합물(6.9 g, 24.5 mmol, 99 % 수율)을 주황색 오일로 얻었다.

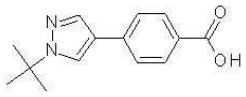
MS (ESI): m/z = 281.0 $[M+H]^+$

[2035] 단계 c) *메틸 4-(5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸-2-일)벤조에이트*

[2036] 메탄올(157 mL) 중 2-(4-브로모페닐)-5-tert-부틸-1,3,4-옥사디아졸(3000 mg, 10.7 mmol) 및 트리에틸아민(2.97 mL, 21.3 mmol)의 혼합물에 $Pd(dppf)Cl_2$(781 mg, 1.07 mmol)를 20 ℃에서 첨가했다. 이후 혼합물을 일산화탄소(10.7 mmol) (50 psi)로 퍼징하고 80 ℃에서 15 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공에서 농축했다. 잔류물을 실리카 겔 크로마토그래피(석유 에테르: 에틸 아세테이트 10:1 내지 4:1)로 정제하여 표제 화합물(2.5 g, 9.6 mmol, 90 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 261.1 $[M+H]^+$

[2037] **실시예 B.62**

[2038] **4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)벤조산**

[2039] 

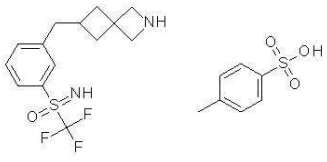
[2040] THF(10 mL) 중 메틸 4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)벤조에이트(850 mg, 3.29 mmol)의 용액에 물(10 mL) 중 소듐 히드록사이드(526 mg, 13.2 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 20 ℃에서 1 시간 동안 교반했다. 혼합물을 농축하여 THF를 제거하고, 잔류 수상을 EA(30 mL × 3)로 추출했다. 수성상을 1 M HCl을 사용하여 pH를 3-4가 되도록 산성화한 다음, EA(30 mL × 3)로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 농축하여 표제 화합물(780 mg, 3.19 mmol, 93 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z =245.1 $[M+H]^+$

[2041] 단계 a) *메틸 4-(1-tert-부틸피라졸-4-일)벤조에이트*

[2042] 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(5 mL) 중 4-브로모-1-tert-부틸-피라졸(1000 mg, 4.92 mmol) 및 4-메톡시카르보닐페닐보론산(1063 mg, 5.91 mmol), 소듐 카르보네이트(1.57 g, 14.7 mmol)의 용액에 테트라키스[트리페닐포스핀]팔라듐(0)(569 mg, 0.490 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 110 ℃에서 N_2 분위기하에 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축했다. 잔류물을 석유 에테르:에틸 아세테이트 = 3:1의 혼합물에서 트리터레이션하고, 여과하여 고체를 수집하고, 진공에서 건조하여 표제 화합물(950 mg, 3.68 mmol, 75 % 수율)을 회색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 259.1 $[M+H]^+$

[2043] **실시예 D.1**

[2044] **[3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-옥소-(트리플루오로메틸)-λ^6-설판; 4-메틸벤젠설폰산**

[2045] 

[2046] 에틸 아세테이트(30 mL) 중 p-톨루엔설폰산(1.18 g, 6.83 mmol) 및 tert-부틸 6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.3 g, 3.11 mmol)의 혼합물을 40 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 반응의 완료 후, 반응 혼합물을 농축하고 HPLC로 정제하여 표제 화합물(339 mg, 0.690 mmol, 15.6 % 수율)을 갈색 점성 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 319.0 $[M-TsOH+H]^+$

[2047] 단계 a) *tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2048] THF(750 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(95.9 mL, 568 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기하에 -30 ℃로 냉각했다. n-BuLi(227 mL, 568 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반했다. 다음으로, 반응물을 -60 ℃로 냉각하고, THF(750 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸]-1,3,2-디옥사보롤란 (136 g, 506 mmol)의 용액을 적가했다. 30 분 동안 교반한 후, THF(300 mL) 중

tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(100 g, 473 mmol)의 용액을 -60 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 천천히 가온되도록 했고 25 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물에 H_2O(8.0 mL)를 천천히 첨가했다. EtOAc를 사용한 추출 및 정제(SiO2; PE/EtOAc)는 표제 화합물(220 g, 배치당 약 69% 수율)을 백색 고체로 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H).

[2049] 단계 b) *tert-부틸 6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

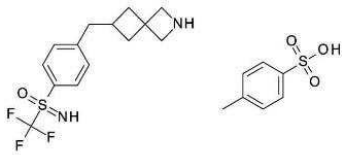
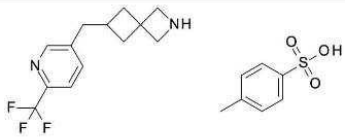
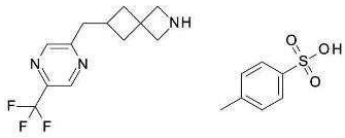
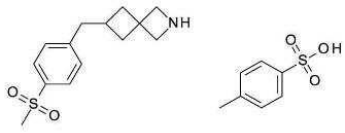
[2050] (3-브로모페닐)-이미노-옥소-(트리플루오로메틸)-λ6-설판(2.47 g, 8.59 mmol), tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.4 g, 7.16 mmol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(1.17 g, 1.43 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(1.98 g, 14.3 mmol)를 1,4-디옥산(40 mL) 및 물(8 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 120 ℃로 아르곤하에 16 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 감압하에 농축했다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척했다. 추출물을 소듐 설페이트로 건조하고, 실리카 겔의 얇은 층을 통해 여과하고 증발시켰다. 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(1 g, 31.9% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 361.0 $[M-tBu+H]^+$.

[2051] 단계 c) *tert-부틸 6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

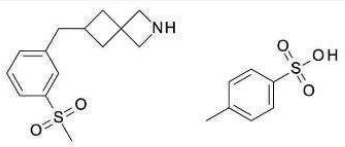
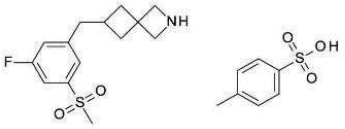
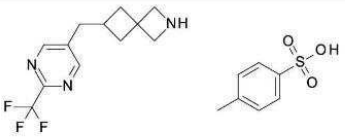
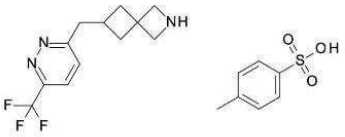
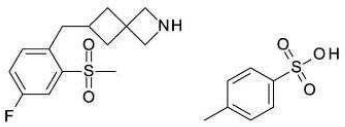
[2052] EtOAc(35 mL) 중 tert-부틸 6-[[3-(트리플루오로메틸설폰이미도일)페닐]메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.3 g, 3.12 mmol) 및 탄소 담지 팔라듐(10%) (0.16 mL, 1.56 mmol)의 혼합물을 오토클레이브에서 24 시간 동안 30 bar의 H_2 하에 교반했다. 이후 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 표제 화합물(1.3 g, 96.5 % 수율)을 회색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 319.0 $[M-Boc+H]^+$.

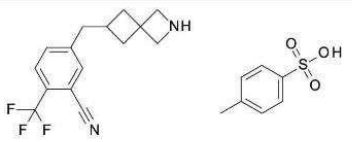
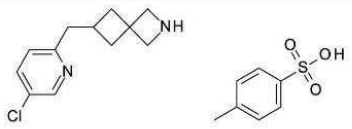
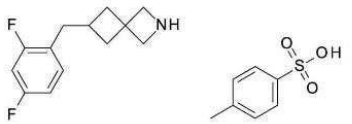
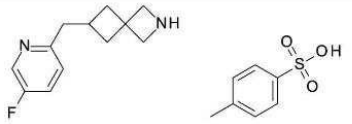
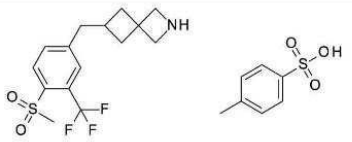
[2053] 실시예 D.1과 유사하게, 단계 b에서 Suzuki 커플링을 위한 관련 (헤테로)아릴 브로마이드 또는 아이오다이드 빌딩 블록을 사용하여, 다음 빌딩 블록을 생성했다. 일부 경우에, 대안적인 염(예를 들어 트리플루오로아세테이트, 디토실레이트, 히드로클로라이드)을 또한 사용했다. 여러 상이한 스피로-고리 시스템을 도입하기 위해 추가의 빌딩 블록 대체가 이루어질 수 있고, 예를 들어 실시예 D.25는 단계 a)에서 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 대신 tert-부틸 7-옥소-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실레이트(CAS: 1363381-22-9)를 사용했고, 실시예 D.26 및 D.47는 단계 a)에서 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 대신 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(CAS: 1363382-39-1)를 사용했다.

[2054]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.2		[4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-옥소-(트리플루오로메틸)-λ⁶-설판;4-메틸벤젠설폰산	(4-브로모페닐)(이미노)(트리플루오로메틸)-λ6-설파논(CAS: 1421133-03-0)	319.0 [M-TsOH+H]⁺
D.3		6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 436799-32-5)	257.0 [M-TsOH+H]⁺
D.4		6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피라진(CAS: 799557-87-2)	258.2 [M-TsOH+H]⁺
D.7		6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	4-브로모페닐 메틸 설폰(CAS: 3466-32-8)	266.0 [M-TsOH+H]⁺

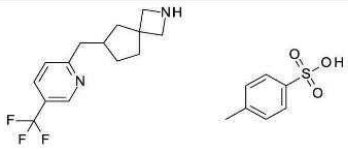
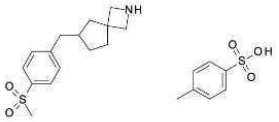
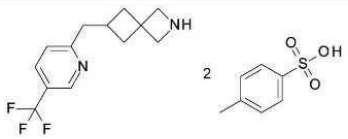
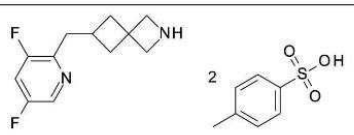
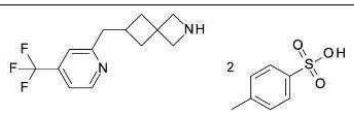
[2055]

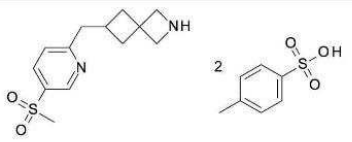
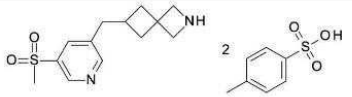
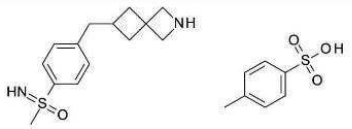
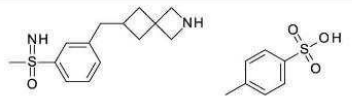
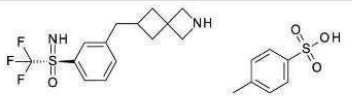
D.8		6-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	3-브로모페닐메틸설폰(CAS: 34896-80-5)	265.9 [M-TsOH+H]$^+$
D.9		6-[(3-플루오로-5-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산	1-브로모-3-플루오로-5-메틸설포닐-벤젠(CAS: 1207970-78-2)	284.0 [M-TsOH+H]$^+$
D.10		6-[[2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리미딘(CAS: 799557-86-1)	258.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.11		6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	3-브로모-6-(트리플루오로메틸)피리다진(CAS: 174607-37-5)	258.4 [M-TsOH+H]$^+$
D.12		6-[(4-플루오로-2-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	1-브로모-4-플루오로-2-메탄설포닐벤젠(CAS: 628692-10-4)	284.4 [M-TsOH+H]$^+$

D.13		5-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(CAS: 1208076-28-1)	281.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.15	 *단계 c)에서 사용된 PtOH 촉매	6-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-클로로피리딘(CAS: 40473-01-6)	223.2 [M-TsOH+H]$^+$
B.14		6-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	1-브로모-2,4-디플루오로벤젠(CAS: 348-57-2)	224.0 [M-TsOH+H]$^+$
D.22		6-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-플루오로피리딘(CAS: 41404-58-4)	207.5 [M-TsOH+H]$^+$
D.24		6-[[4-메틸설포닐-3-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	4-브로모-1-메틸설포닐-2-(트리플루오로메틸)벤젠(CAS: 300356-32-5)	334.2 [M-TsOH+H]$^+$

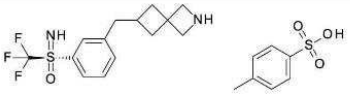
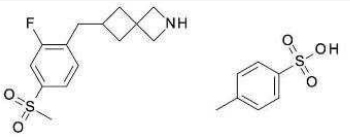
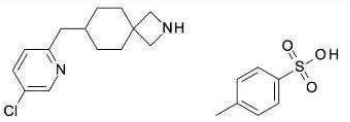
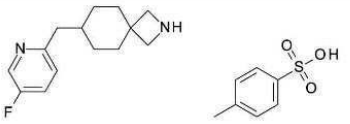
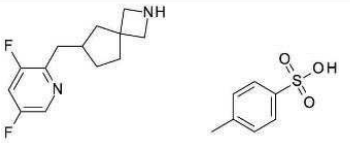
[2056]

[2057]

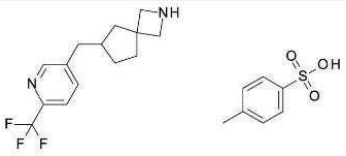
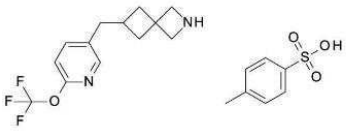
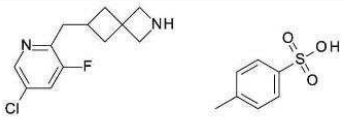
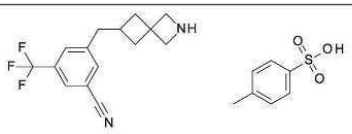
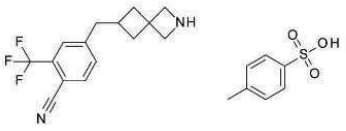
D.26		6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 50488-42-1)	271.2 [M-TsOH+H]$^+$
D.47		6-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	4-브로모페닐 메틸 설폰(CAS: 3466-32-8)	280.0 [M-TsOH+H]$^+$
D.69		6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 50488-42-1)	257.4 [M-2TsOH+H]$^+$
D.72		6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-3,5-디플루오로피리딘(CAS: 660425-16-1)	225.0 [M-2TsOH+H]$^+$
D.74		6-[[4-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산;	2-브로모-4-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 175205-81-9)	257.5 [M-2TsOH+H]$^+$

D.75		6-[(5-메틸설포닐-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-(메틸설포닐)피리딘(CAS: 343262-51-1)	267.2 [M-2TsOH+H]$^+$
D.76		6-[(5-메틸설포닐-3-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	3-브로모-5-(메틸설포닐)피리딘(CAS: 445491-71-4)	267.2 [M-2TsOH+H]$^+$
D.78		[4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-메틸-옥소-λ^6-설판; 4-메틸벤젠설폰산	1-브로모-4-(S-메틸설폰이미도일)벤젠(CAS: 145026-07-9)	265.2 [M-TsOH+H]$^+$
D.79		[3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-메틸-옥소-λ^6-설판; 4-메틸벤젠설폰산	(3-브로모페닐)(이미노)(메틸)-λ6-설파논(CAS: 1789700-09-9)	265.2 [M-TsOH+H]$^+$
D.80a	 (단계 a 후 카이랄 분리, 입체화학의 임의 할당)	[3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-옥소-(트리플루오로메틸)-λ^6-설판; 4-메틸벤젠설폰산	(3-브로모페닐)(이미노)(트리플루오로메틸)-람다 6-설파논(CAS: 2411289-54-6)	319.0 [M-TsOH+H]$^+$

[2058]

D.80b	 (단계 a 후 카이랄 분리, 입체화학의 임의 할당)	[3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)페닐]-이미노-옥소-(트리플루오로메틸)-λ⁶-설판; 4-메틸벤젠설폰산	(3-브로모페닐)(이미노)(트리플루오로메틸)-람다 6-설파논(CAS: 2411289-54-6)	319.0 [M-TsOH+H]⁺
D.82		6-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	1-브로모-2-플루오로-4-메틸설포닐벤젠(CAS: 1032825-02-7)	284.1 [M-TsOH+H]⁺
D.87	 *단계 c)에서 사용된 Rh(C 담지 10%) 촉매	7-[(5-클로로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-클로로피리딘(CAS: 40473-01-6)	251.2 [M-TsOH+H]⁺
D.90		7-[(5-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.5]노난; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-플루오로피리딘(CAS: 41404-58-4)	235.4 [M-TsOH+H]⁺
D.92		6-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-3,5-디플루오로피리딘(CAS: 660425-16-1)	239.2 [M-TsOH+H]⁺

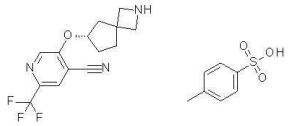
[2059]

D.95		6-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-(트리플루오로메틸)피리딘(CAS: 436799-32-5)	271.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.302		6-[[6-(트리플루오로메톡시)-3-피리딜]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-(트리플루오로메톡시)피리딘(CAS: 886371-77-3)	273.3 [M-TsOH+H]$^+$
D.305		6-[(5-클로로-3-플루오로-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄 ; 디 4-메틸벤젠설폰산	2-브로모-5-클로로-3-플루오로-피리딘(CAS: 514797-97-8)	241.1 [M-2TsOH+H]$^+$
D.306		3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴; 4-메틸벤젠설폰산	3-브로모-5-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(CAS: 691877-03-9)	281.2 [M-TsOH+H]$^+$
D.307		4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴; 디 4-메틸벤젠설폰산	4-브로모-2-(트리플루오로메틸)벤조니트릴(CAS: 191165-13-6)	281.1 [M-2TsOH+H]$^+$

[2060]

[2061] **실시예 D.97**

[2062] **5-[[(6S)-2-아자스피로[3.4]옥탄-6-일]옥시]-2-(트리플루오로메틸)피리딘-4-카르보니트릴; 4-메틸벤젠설폰산**

[2063] 

[2064] 이소프로필 아세테이트(7 mL) 중 (6S)-6-[[4-시아노-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(0.310 g, 0.780 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(222.58 mg, 1.17 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 ℃에서 5 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. Et_2O를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(366 mg, 94.94%)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 298.2 $[M+H]^+$

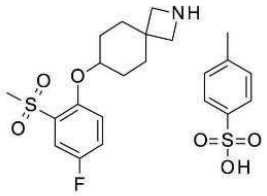
[2065] 단계 a): *(6S)-6-[[4-시아노-6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]옥시]-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 tert-*

부틸 에스테르

[2066] 디메틸 설폭사이드(0.80 mL) 중 rac-(6S)-6-히드록시-2-아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS RN: CAS: 2376903-72-7; 300 mg, 1.32 mmol)의 얼음처럼 차가운 용액에 포타슘 tert-부틸레이트(177.72 mg, 1.58 mmol) 및 5-브로모-2-(트리플루오로메틸)이소티코티노니트릴(CAS RN: 1070892-04-4; 331.28 mg, 1.32 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 15 분 동안 0 ℃에서 교반한 후, EtOAc로 희석했다. 혼합물을 희석된 HCl, 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(334 mg, 63.68% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 342.2 $[M+H-부텐]^+$

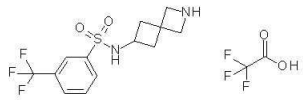
[2067] 실시예 D.97과 유사하게, 단계 a에 기재된 관련 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 생성했다.

[2068]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.269		7-(4-플루오로-2-메틸설포닐-페녹시)-2-아자스피로[3.5]노난;4-메틸벤젠설폰산	1,4-디플루오로-2-메실-벤젠(CAS RN: 61655-69-4), 7-히드록시-2-아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS RN: 1363383-18-9)	314.1 $[M+H]^+$

[2069] **실시예 D.30**

[2070] **N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드; 트리플루오로아세트산**

[2071] 

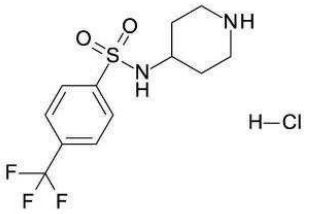
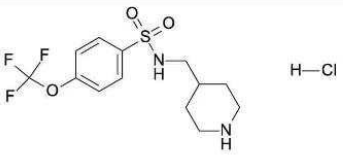
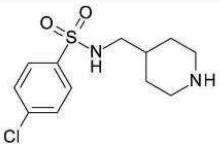
[2072] 디클로로메탄(8 mL) 중 6-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1245 mg, 2.96 mmol)의 용액에 TFA(3.38 g, 2.28 mL, 29.6 mmol)를 첨가한 다음 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 1910 mg의 미정제 표제 화합물을 얻었고, 주 오염물질인 과잉 TFA를 포함하여 순도가 대략 65%였고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 321.1 $[M-TFA+H]^+$

[2073] 단계 a) *6-[[3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[2074] 0 ℃로 냉각된 디클로로메탄(15 mL) 중 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(750 mg, 3.53 mmol)의 용액에 DIPEA(685mg, 926 µL, 5.3 mmol) 및 3-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(907 mg, 3.71 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 0 ℃에서 30 분 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄 및 수용액 Na_2CO_3 1M이 들어 있는 분리 깔때기에 부었다. 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸 아세테이트의 용리액 혼합물(10% 내지 90%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 775 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 365.1 $[M- tBu+H]^+$

[2075] 실시예 D.30과 유사하게, 관련 설포닐 클로라이드 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 생성했다. 실시예 D.175에서, 에톡시카르바메이트 보호기를 Boc 대신 사용하고, 알칼리성 가수분해에 의해 제거했다. 실시예 D.176-D.178에서, 4-(아미노메틸)피페리딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신 사용했다. 일부 경우에, 대안적인 염(예를 들어 트리플루오로아세테이트, 토실레이트, 디토실레이트, 히드로클로라이드)을 또한 사용했다. D.178의 경우, 최종 단계에서 HCl를 사용

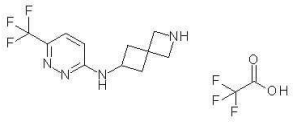
한 탈보호 및 33% NaOH 수용액으로부터의 추출 후 유리 염기를 단리했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.175		N-(4-피페리딜)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드;히드로클로라이드	4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 2991-42-6)	309.1 [M-HCl+H]$^+$
D.176		N-(4-피페리딜메틸)-4-(트리플루오로메틸)벤젠설폰아미드; 히드로클로라이드	4-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 2991-42-6)	323.1 [M-HCl+H]$^+$
D.177		N-(4-피페리딜메틸)-4-(트리플루오로메톡시)벤젠설폰아미드; 히드로클로라이드	4-(트리플루오로메톡시)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 94108-56-2)	339.1 [M-HCl+H]$^+$
D.178		4-클로로-N-(4-피페리딜메틸)벤젠설폰아미드	4-클로로벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 98-60-2)	288.8 [M+H]$^+$

[2076]

[2077] <u>실시예 D.31</u>

[2078] **N-[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민; 트리플루오로아세트산**



[2079]

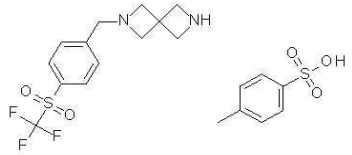
[2080] 디클로로메탄(8 mL) 중 6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(708 mg, 1.94 mmol)의 용액에 TFA(2.21 g, 1.49 mL, 19.4 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 1310 mg의 미정제 표제 화합물을 얻었고, 주 오염물질인 과잉 TFA를 포함하여 순도가 대략 55%였고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 259.1 [M-TFA+H]$^+$

[2081] 단계 a) *6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[2082] N,N-디메틸포름아미드(12 mL) 중 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(832 mg, 3.92 mmol)의 용액에 DIPEA(690 mg, 932 μL, 5.34 mmol) 및 3-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리다진(650 mg, 3.56 mmol)을 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 80 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트와 포화 NH_4Cl 수용액 사이에 분배시켰다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 디클로로메탄 및 메탄올의 용리액 혼합물(0% 내지 10%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 정제하여 708 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 359.2 $[M+H]^+$

[2083] **실시예 D.54**

[2084] **2-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산**

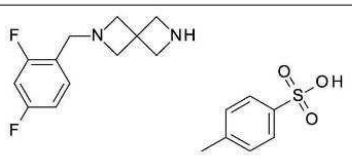
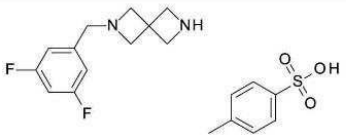
[2085] 

[2086] p-톨루엔설폰산 일수화물(3.98 g, 20.93 mmol)을 EtOAc(70 mL) 중 tert-부틸 6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(4.0 g, 9.51 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 60 ℃에서 48 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 MTBE(2*50 mL)로 두 번 세척하여, 표제 화합물(6047.3 mg, 90.84% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 321.2 $[M+H]^+$

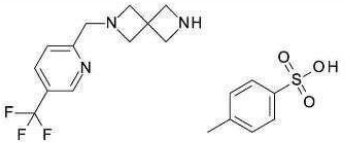
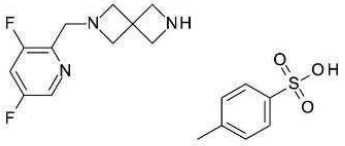
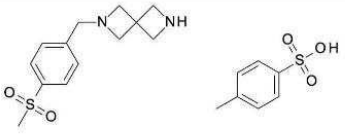
[2087] 단계 a): *tert-부틸 6-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2088] DCE(100 mL) 중 4-(트리플루오로메틸설포닐)벤즈알데히드(5.48 g, 23.01 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 히드로클로라이드(3.6 g, 15.34 mmol)의 용액을 트리에틸아민(2.35 mL, 16.87 mmol)로 처리하고 10 분 동안 23 ℃에서 교반했다. 혼합물을 아세트산(1.84 g, 30.67 mmol)으로 처리하고, 혼합물을 60 ℃로 가열하고 60 분 동안 이 온도에서 교반한 후, 냉각했다. 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(5.85 g, 27.61 mmol)를 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리했다. 혼합물을 DCM(2x 100 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(4.3 g, 63.35% 수율)을 밝은 황색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 421.2 $[M+H]^+$

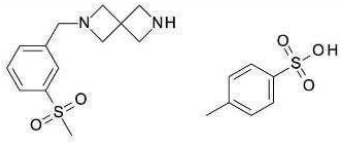
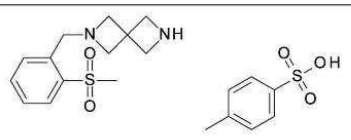
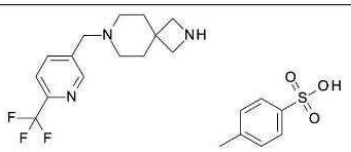
[2089] 실시예 D.54와 유사하게, 단계 a에 기재된 관련 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.99		2-[(2,4-디플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4);2,4-디플루오로벤즈알데히드(CAS: 1550-35-2)	225.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.100		2-[(3,5-디플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 3,5-디플루오로벤즈알데히드(CAS: 32085-88-4)	225.0 [M-TsOH+H]$^+$

[2090]

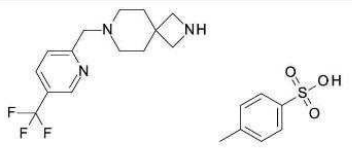
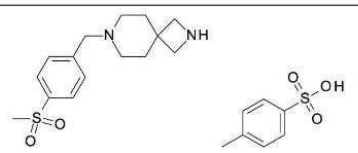
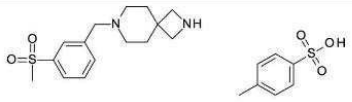
D.104		2-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 5-(트리플루오로메틸)-2-피리딘카르복시알데히드(CAS: 31224-82-5)	258.4 [M-TsOH+H]$^+$
D.106		2-[(3,5-디플루오로-2-피리딜)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 3,5-디플루오로피리딘-2-카르브알데히드(CAS: 780801-58-3)	226.2 [M-TsOH+H]$^+$
D.107		2-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 4-메실벤즈알데히드(CAS: 5398-77-6)	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$

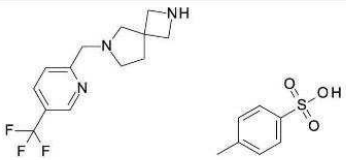
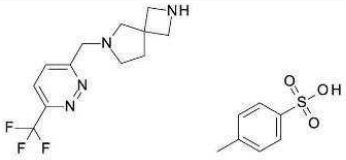
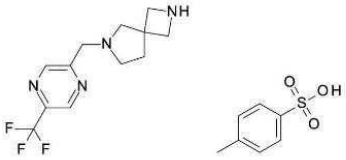
[2091]

D.108		2-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 3-메실벤즈알데히드(CAS: 43114-43-8)	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$
D.109		2-[(2-메틸설포닐페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1041026-71-4); 2-메실벤즈알데히드(CAS: 5395-89-1)	267.1 [M-2TsOH+H]$^+$
D.116		7-[[6-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난; 4-메틸벤젠설폰산	2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS: 236406-55-6); 6-(트리플루오로메틸)니코틴알데히드(CAS: 386704-12-7)	286.1 [M-TsOH+H]$^+$

[2092]

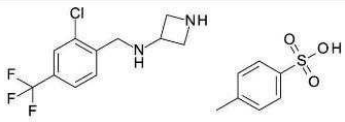
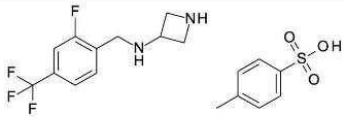
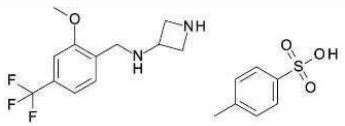
[2093]

D.118		7-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난; 4-메틸벤젠설폰산	2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS: 236406-55-6); 5-(트리플루오로메틸)피콜린알데히드(CAS: 31224-82-5)	286.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.119		7-[(4-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난; 디 4-메틸벤젠설폰산	2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS: 236406-55-6); 4-메실벤즈알데히드(CAS: 5398-77-6)	295.2 [M-2TsOH+H]$^+$
D.121		7-[(3-메틸설포닐페닐)메틸]-2,7-디아자스피로[3.5]노난; 4-메틸벤젠설폰산	2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(CAS: 236406-55-6); 3-메실벤즈알데히드(CAS: 43114-43-8)	295.2 [M-2TsOH+H]$^+$

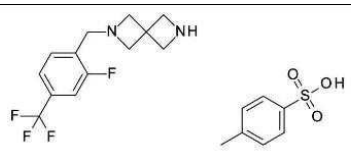
D.122		6-[[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]메틸]-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(CAS : 885270-84-8); 5-(트리플루오로메틸)피콜린알데히드(CAS: 31224-82-5)	272.0 [M-2TsOH+H]$^+$
D.123		6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(CAS : 885270-84-8); 6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-카르브알데히드(CAS: 1245643-49-5)	273.0 [M-2TsOH+H]$^+$
D.124		6-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.4]옥탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.4]옥탄-2-카르복실레이트(CAS : 885270-84-8); 5-(트리플루오로메틸)피라진-2-카르브알데히드(CAS: 1196151-36-6)	273.2 [M-2TsOH+H]$^+$

[2094]

[2095]

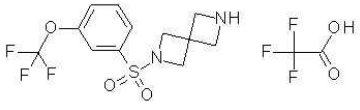
D.130		N-[[2-클로로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]아제티딘-3-아민; 4-메틸벤젠설폰산	1-BOC-3-(아미노)아제티딘(CAS: 193269-78-2); 2-클로로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(CAS: 82096-91-1)	265.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.132		N-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]아제티딘-3-아민; 4-메틸벤젠설폰산	1-BOC-3-(아미노)아제티딘(CAS: 193269-78-2); 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(CAS: 89763-93-9)	249.1 [M-TsOH+H]$^+$
D.137		N-[[2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]아제티딘-3-아민; 4-메틸벤젠설폰산	1-BOC-3-(아미노)아제티딘(CAS: 193269-78-2); 2-메톡시-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(CAS: 132927-09-4)	261.1 [M-TsOH+H]$^+$

[2096]

D.303		2-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 옥살레이트(2:1)(CAS: 1374659-01-4); 2-플루오로-4-(트리플루오로메틸)벤즈알데히드(CAS: 89763-93-9)	275.2 [M-TsOH+H]$^+$

[2097] **실시예 D.55**

[2098] **2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 트리플루오로아세트산**



[2099]

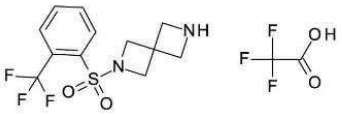
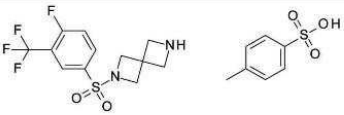
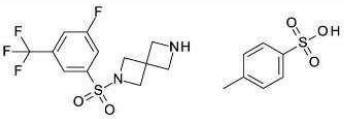
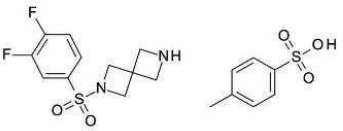
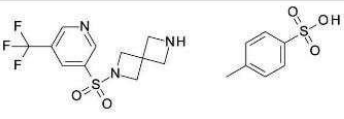
[2100] 디클로로메탄(13.5 mL) 중 2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1350 mg, 3.2 mmol)의 용액에 TFA(3.64 g, 2.46 mL, 32.0 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 1855 mg의 미정제 표제 화합물을 얻었고, 주 오염물질인 과잉 TFA를 포함하여 순도가 대략 70%였고, 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z =

323.1 $[M-TFA+H]^+$

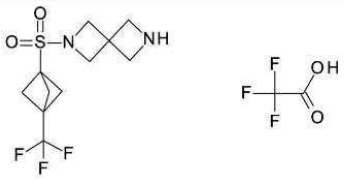
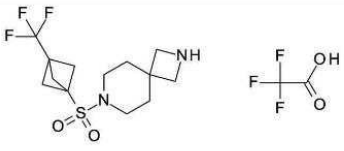
[2101] 단계 a) *2-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[2102] 0 ℃로 냉각된 디클로로메탄(18 mL) 중 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(790 mg, 3.98 mmol)의 현탁액에 DIPEA(1.04 mL, 5.98 mmol) 및 3-(트리플루오로메톡시)벤젠설포닐 클로라이드(1.04 g, 3.98 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 0℃에서 10 분 동안 그리고 실온에서 1 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 Na_2CO_3 1M 수용액으로 추출했다. 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 잔류물을 FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)로 정제하여 1350 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 367.1 $[M-tBu+H]^+$

[2103] 실시예 D.55와 유사하게, 단계 a)에서 관련 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 생성했다. 실시예 D.167에 대해, 2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르를 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르 대신 사용했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.58		2-[2-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 트리플루오로아세트산	2-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 776-04-5)	307.2 $[M-TFA+H]^+$
D.60		2-[4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	4-플루오로-3-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 1682-10-6)	325.0 $[M-TsOH+H]^+$
D.62		2-[3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)페닐]설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	3-플루오로-5-(트리플루오로메틸)벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 886499-99-6)	325.0 $[M-TsOH+H]^+$
D.65		2-(3,4-디플루오로페닐)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	3,4-디플루오로벤젠설포닐 클로라이드(CAS: 145758-05-0)	275.0 $[M-TsOH+H]^+$
D.68		2-[[5-(트리플루오로메틸)-3-피리딜]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-설포닐 클로라이드(CAS: 1060802-03-0)	308.0 $[M-TsOH+H]^+$

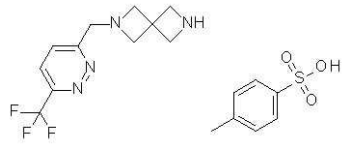
[2104]

D.33		2-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 트리플루오로아세트산	3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-설포닐 클로라이드(CAS: 2167111-82-0)	297.1 [M-TFA+H]$^+$
D.167		7-[[3-(트리플루오로메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]설포닐]-2,7-디아자스피로[3.5]노난; 트리플루오로아세트산	3-(트리플루오로메틸)비시클로[1.1.1]펜탄-1-설포닐 클로라이드(CAS: 2167111-82-0)	325.1 [M-TFA+H]$^+$

[2105]

[2106] **실시예 D.101**

[2107] **2-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 디 4-메틸벤젠설폰산**

[2108] 

[2109] EtOAc(10 mL) 중 p-톨루엔설폰산(1010 mg, 5.86 mmol), tert-부틸 6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1000 mg, 2.79 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 케이크를 농축하여 표제 화합물(1450 mg, 86% 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z =259.2 [M-2TsOH+H]$^+$

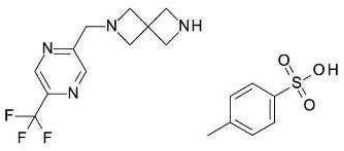
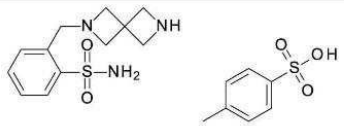
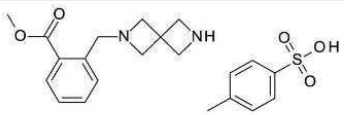
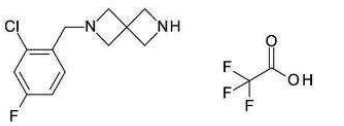
[2110] 단계 a) *3-(클로로메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진*

[2111] 1,2-디클로로에탄(40 mL) 중 3-메틸-6-(트리플루오로메틸)피리다진(2.0 g, 12.3 mmol)의 혼합물에 트리클로로이소시아누르산(958 mg, 4.12 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 80 ℃로 가열하고 12 시간 동안 교반했다. 잔류물을 FC로 정제하여 표제 화합물(1.3 g, 54 % 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z =197.1 [M+H]$^+$

[2112] 단계 b) *tert-부틸 6-[[6-(트리플루오로메틸)피리다진-3-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2113] ACN(10 mL) 중 3-(클로로메틸)-6-(트리플루오로메틸)피리다진(1.3 g, 6.61 mmol), tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트; 옥살산(3.22 g, 6.61 mmol)의 용액에 K_2CO_3(1.83 g, 13.2 mmol)을 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 25 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 50 ℃에서 2 시간 동안 교반했다. 잔류물을 실리카 컬럼(석유 에테르:에틸 아세테이트=10:1 내지 0:1)으로 정제하고 감압하에 농축하여 표제 화합물(1.7 g, 71.7 % 수율)을 백색 고체를 얻었다. MS (ESI): m/z =359.3 [M+H]$^+$

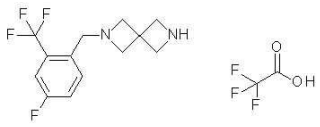
[2114] 실시예 D.101과 유사하게, 단계 b)에서 관련 상용 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록을 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.105		2-[[5-(트리플루오로메틸)피라진-2-일]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 4-메틸벤젠설폰산	2-(브로모메틸)-5-(트리플루오로메틸)피라진(CAS: 1447914-67-1)	259.4 $[M+H]^+$
D.111		2-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)벤젠설폰아미드; 4-메틸벤젠설폰산	2-(클로로메틸)벤젠-1-설폰아미드(CAS: 81629-77-8)	266.2 $[M+H]^+$
D.112		메틸 2-(2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-일메틸)벤조에이트; 4-메틸벤젠설폰산	메틸 2-(브로모메틸)벤조에이트(CAS: 2417-73-4)	247.2 $[M+H]^+$
D.304		2-[(2-클로로-4-플루오로-페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 트리플루오로아세트산	2-클로로-5-플루오로벤질 브로마이드(CAS: 45767-66-6)	241.1 $[M+H]^+$

[2115]

[2116] **실시예 D.110**

[2117] **2-[[4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)페닐]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄; 트리플루오로아세트산**

[2118] 

[2119] 디클로로메탄(4 mL) 중 tert-부틸 6-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(455 mg, 1.09 mmol)의 용액에 TFA(843 µL, 10.9 µL)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 685 mg의 미정제 표제 화합물(순도 대략 80%)을 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z =275.2 $[M-TFA+H]^+$

[2120] 단계 a) *tert-부틸 6-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2121] 0 ℃로 냉각된 CH_2Cl_2(9 mL) 중 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(400 mg, 2.02 mmol)의 용액에 DIPEA(652 mg, 881 µL, 5.04 mmol) 및 4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조일 클로라이드(503 mg, 2.22 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 0 ℃에서 10 분 동안 그리고 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 Na_2CO_3 1M 수용액으로 추출하고, 유기상을 수집하고 수성상을 디클로로메탄으로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 헵탄 및 에틸

아세테이트의 용리액 혼합물(5% 내지 80%)을 사용하여 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(569 mg)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 389.3 $[M+H]^+$

[2122] 단계 b) *tert-부틸 6-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤질)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2123] 건조 THF(5 mL) 중 tert-부틸 6-(4-플루오로-2-(트리플루오로메틸)벤조일)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(565 mg, 1.45 mmol)의 용액에 보란 테트라히드로푸란 착물 1.0 M(3.64 mL, 3.64 mmol)을 천천히 첨가한 다음 반응 혼합물을 20 시간 동안 환류시켰다. 반응물을 0 ℃로 냉각하고 이어서 메탄올을 천천히 첨가하여 과잉의 보란을 퀀칭하고 그 후 이를 23 ℃에서 15 분 동안 교반하고 이어서 55 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 미정제 잔류물을 디클로로메탄 및 메탄올의 용리액 혼합물(0% 내지 10%)을 사용하는 플래시 크로마토그래피로 직접 정제하여 417 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 375.2 $[M+H]^+$

[2124] **실시예 D.149**

[2125] **N-(1-메틸시클로프로필)-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드;2,2,2-트리플루오로아세트산**



[2126]

[2127] 디클로로메탄(5 mL) 중 2-[(1-메틸시클로프로필)설파모일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르(448 mg, 1.35 mmol)의 용액에 TFA(1.54 g, 1.04 mL, 13.52 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 미정제 표제 화합물(736 mg)을 얻었고, 주 오염물질로서 과잉 TFA를 포함하여 대략 63% 순도였고, 이를 추가의 정제 없이 직접 사용했다. MS (ESI): m/z = 232.2 $[M-TFA+H]^+$

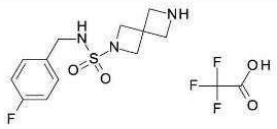
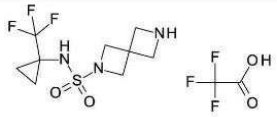
[2128] 단계 a) *2-(2-메틸이미다졸-1-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[2129] 0 ℃로 냉각된 비활성 분위기하에 디클로로메탄(27 mL) 중 2-메틸-1-(2-메틸이미다졸-1-일)설포닐-이미다졸(1.5 g, 6.63 mmol)의 용액에 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(730 μL, 6.63 mmol)를 천천히 첨가했다. 시약 첨가가 완료되면 백색 침전물이 형성되기 시작했고 반응 혼합물을 0 ℃에서 교반하고 실온으로 밤새 천천히 가온했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하여 2.60 g의 미정제 중간체를 백색 고체로 얻었고 이를 추가의 정제 없이 사용했다. 미정제 고체를 아세토니트릴, 엑스트라 드라이(27 mL)에 용해하고 이어서 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.31 g, 6.63 mmol)를 첨가하고 그 후 반응 혼합물을 80 ℃에서 64 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 분리 깔때기에 붓고 수용액 Na_2CO_3 1 M으로 추출했다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. 미정제 물질을 SFC 정제에 보내어 1372 mg의 표제 화합물을 얻었다. MS (ESI): m/z = 343.2 $[M-TFA+H]^+$

[2130] 단계 b) *2-[(1-메틸시클로프로필)설파모일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르*

[2131] 0℃로 냉각된 디클로로메탄(10 mL) 중 2-(2-메틸이미다졸-1-일)설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실산 tert-부틸 에스테르(778 mg, 2.27 mmol)의 용액에 메틸 트리플루오로메탄설포네이트(392 mg, 263 μL, 2.39 mmol)를 첨가하고 반응 혼합물을 0 ℃에서 3 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거하고 미정제 백색 고체를 아세토니트릴, 엑스트라 드라이(10 mL)에 재용해하고 이어서 (1-메틸시클로프로필)아민(242 mg, 3.41 mmol)을 첨가했고 그 후 반응 혼합물을 70 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 휘발성 물질을 진공에서 제거했다. 미정제 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해하고, 분리 깔때기로 옮기고 포화 수용액 Na_2CO_3으로 추출했다. 유기상을 수집하고 수성상을 에틸 아세테이트로 역추출했다. 조합된 유기상을 소듐 설페이트로 건조하고 건조까지 증발시켰다. FC(SiO_2; DCM/MeOH)에 의한 정제가 표제 화합물(448 mg)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 330.3 $[M+H]^+$

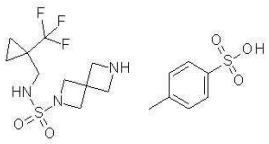
[2132] 실시예 D.149와 유사하게, 단계 b)에서 관련 상용 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록이 생성되었다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.150		N-[(4-플루오로페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드; 트리플루오로아세트산	(4-플루오로벤질)아민(CAS: 140-75-0)	286.1 [M-TFA+H]$^+$
D.151		N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드; 트리플루오로아세트산	[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아민(CAS: 112738-68-8)	286.1 [M-TFA+H]$^+$

[2133]

[2134] **실시예 D.152**

[2135] **N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-설폰아미드; 4-메틸벤젠설폰산**



[2136]

[2137] EtOAc(15 mL) 중 tert-부틸 2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸설파모일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(450 mg, 1.13 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(429 mg, 2.25 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각하고 추가 16 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, EtOAc(5 mL)로 세척하고 진공하에 건조하여 표제 화합물(298 mg, 53 % 수율)을 얻었다. MS (ESI): m/z = 300.2 [M-TsOH+H]$^+$

[2138] 단계 a) *tert-부틸 2-클로로설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트*

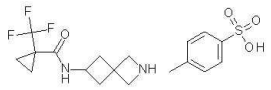
[2139] 0 ℃에서 DCM(15 mL) 중 설푸릴 클로라이드(0.63 g, 4.69 mmol)의 교반되는 용액에 온도를 20 ℃ 아래로 유지하는 속도로 트리에틸아민(1.19 mL, 8.52 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 히드로클로라이드(1.0 g, 4.26 mmol)의 혼합물(15 mL의 DCM 중 용액으로서)을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반한 다음, 건조까지 증발시켰다. 미정제 설파모일 클로라이드(30% 순도)를 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다.

[2140] 단계 b) *tert-부틸 2-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸설파모일]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트*

[2141] ACN(10 mL) 중 tert-부틸 2-클로로설포닐-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트(310 mg, 1.04 mmol) 및 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄아민; 히드로클로라이드(238 mg, 1.36 mmol)의 교반되는 혼합물에, N,N-디이소프로필에틸아민(0.55 mL, 3.13 mmol)을 첨가했다. 이후 튜브를 밀봉하고 40 ℃에서 18 시간 동안 교반했다. 이후 반응 혼합물을 건조까지 농축하고 잔류물을 DCM(20 mL)에 넣고 유기물을 물(2 x 5 mL) 및 포화 염수 용액(5 mL)으로 세척했다. 유기층을 건조(Na_2SO_4)한 후 진공에서 건조까지 농축했다. (290 mg, 66 % 수율)을 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용했다. MS (ESI): m/z = 398.2 [M-H]$^-$

[2142] **실시예 D.157**

[2143] **N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드; 4-메틸벤젠설폰산**



[2144]

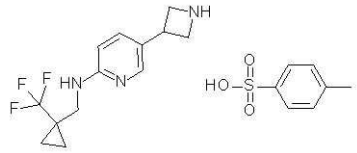
[2145] EtOAc(50 mL) 중 tert-부틸 6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(729 mg, 1.73 mmol, 67 % 수율) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(0.98 g, 5.17 mmol)의 용액을 2 시간 동안 환류 가열한 다음, 실온으로 냉각하고 추가 16 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고, 에틸 아세테이트(20 mL)로 세척하고 진공하에 건조하여 N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드; 4-메틸벤젠설폰산(729 mg, 67 % 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 249.1 $[M-TsOH+H]^+$

[2146] 단계 a) *tert-부틸 6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보닐]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2147] DMF(8 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판-1-카르복실산(0.5 g, 3.22 mmol), tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트;히드로클로라이드(0.8 g, 3.22 mmol) 및 HATU(1.47 g, 3.86 mmol)의 교반되는 용액에, N,N-디이소프로필에틸아민(2.24 mL, 12.9 mmol)을 한번에 실온에서 첨가했다. 생성된 혼합물을 밤새(18 h) 실온에서 교반했다. 이후 물(50 mL)에 붓고, 생성된 침전물을 여과하고, 물로 세척하고 건조하여 표제 화합물(0.900 g, 76 % 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 347.2 $[M+H]^+$

[2148] **실시예 D.179**

[2149] **5-(아제티딘-3-일)-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]피리딘-2-아민;4-메틸벤젠설폰산**



[2150]

[2151] EtOAc(300 mL) 중 tert-부틸 3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-카르복실레이트(5.5 g, 14.8 mmol)의 교반되는 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물(7.04 g, 37.0 mmol)을 첨가했다. 이후 RM을 50 ℃에서 24 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공에서 증발시키고 얻은 잔류물을 TBME(300 mL)와 함께 12 시간 동안 교반했다. 얻은 침전물을 여과하고, TBME(2 x 200 mL)로 세척하고 건조하여 표제 화합물(5.32 g, 55 % 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 272.2 $[M+H]^+$

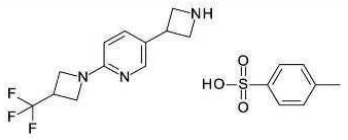
[2152] 단계 a) *tert-부틸 3-(6-브로모-3-피리딜)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2153] 건조 1,4-디옥산(2800 mL) 중 tert-부틸 3-(p-톨릴설포닐히드라조no)아제티딘-1-카르복실레이트(CAS: 1510865-66-3)(68.0 g, 200 mmol), 2-브로모피리딘-5-보론산(53.8 g, 266 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(41.5 g, 301 mmol)교반되는 혼합물을 24 시간 동안 환류시켰다 (아르곤). 이후 얻은 침전물을 여과하고 여액을 건조까지 증발시켰다. 얻은 잔류물을 TBME(2000 mL)와 물(500 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수(100 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고 진공에서 증발시켰다. 미정제 생성물을 플래시 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(13.8 g, 21% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 313.0 $[M+H]^+$

[2154] 단계 b) *tert-부틸 3-[6-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-3-피리딜]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2155] tert-부틸 3-(6-브로모-3-피리딜)아제티딘-1-카르복실레이트(7.0 g, 22.4 mmol), [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄아민; 히드로클로라이드(5.89 g, 33.5 mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(1.02 g, 1.12 mmol), 잔트포스(1.03 g, 1.79 mmol) 및 소듐 tert-부톡사이드(6.44 g, 67.1 mmol)의 혼합물을 밀봉하고 탈기된 톨루엔(100 mL) 중에서 100 ℃에서 24 시간 동안 (아르곤 분위기) 교반했다. 이후 RM을 실온으로 냉각하고 SiO_2 패드를 통해 여과하고, 톨루엔(300 mL)으로 세척하고 진공에서 농축했다. FC(SiO_2; 헥산/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(5.5 g, 63% 수율)을 주황색 결정으로 제공했다. MS (ESI): m/z = 372.2 $[M+H]^+$

[2156] 실시예 D.179와 유사하게, 관련 상용 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록이 생성되었다.

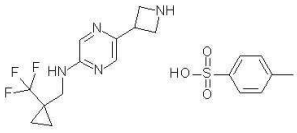
실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.183	 * 단계 b)에서 사용된 Xphos 촉매	5-(아제티딘-3-일)-2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리딘; 디 4-메틸벤젠설폰산	3-(트리플루오로메틸)아제티딘; 히드로클로라이드(CAS: 1221272-90-7)	258.2 [M-2TsOH+H]$^+$

[2157]

[2158] <u>실시예 D.180</u>

[2159] **5-(아제티딘-3-일)-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]피라진-2-아민;**

[2160] **디 4-메틸벤젠설폰산**



[2161]

[2162] EtOAc(20 mL) 중 tert-부틸 3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]피라진-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 5.1 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(1.14 g, 6.63 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. p-톨루엔설폰산(87.9 mg, 0.510 mmol)을 추가로 첨가하고, 혼합물을 추가 12 시간 동안 80 ℃에서 교반했다. 반응물을 진공하에 농축하여 잔류물을 얻었다. 잔류물에 80 mL 물을 첨가하고 혼합물을 동결건조하여 표제 화합물(2.38 g, 75% 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 273.2 [M-2TsOH+H]$^+$

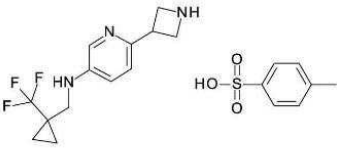
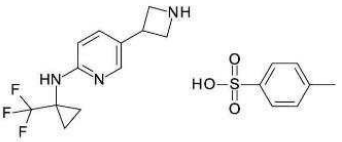
[2163] 단계 a) *tert-부틸 3-(5-브로모피라진-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2164] THF(96 mL) 중 아연(4131 mg, 63.2 mmol)의 혼합물에 1,2-디브로모에탄(791 mg, 4.21 mmol) 및 클로로트리메틸실란(458 mg, 4.21 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 60 ℃로 가열하고 15 분 동안 교반했다. 이후 DMA(96 mL) 중 1-BOC-3-아이오도아제티딘(12.5 g, 44.2 mmol)의 혼합물을 첨가했다. 혼합물을 추가 15 분 동안 교반했다. 혼합물을 20 ℃로 냉각하고 2-브로모-5-아이오도피라진(12.0 g, 42.1 mmol), 1,1-비스(DI페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드디클로로메탄 착물(1720 mg, 2.11 mmol) 및 코퍼(I) 아이오다이드(0.07 mL, 2.11 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 80 ℃로 가열하고 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 200 mL 물에 첨가하고 EtOAc(200 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 증발시키고 FC(SiO_2; PE/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(4.9 g, 37% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 258.1 [M-C_4H_8+H]$^+$

[2165] 단계 b) *tert-부틸 3-[5-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]피라진-2-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2166] t-아밀-OH(55.5 mL) 중 [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄아민; 히드로클로라이드(1667 mg, 9.49 mmol), tert-부틸 3-(5-브로모피라진-2-일)아제티딘-1-카르복실레이트(3000 mg, 9.55 mmol) 및 sPhos-Pd-G3(836 mg, 0.950 mmol)의 용액에 tBuONa 1M THF 용액(14.3 mL, 28.6 mmol)을 N_2 분위기하에 첨가하고, 혼합물을 N_2로 1 분 동안 탈기시키고 N_2 분위기하에 100 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고 RP-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(1.9 g, 53% 수율)을 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 373.1 [M+H]$^+$

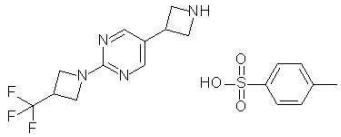
[2167] 실시예 D.180과 유사하게, 관련 상용 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록이 생성되었다. 일부 경우에 대안적인 산(예를 들어 TFA, HCl)을 최종 탈보호를 위해 사용했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.181	 * 단계 b)에서 사용된 tBuXPhos-Pd-G3 촉매	6-(아제티딘-3-일)-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]피리딘-3-아민; 디 4-메틸벤젠설폰산	2,5-디브로모피리딘(CAS: 624-28-2); [1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메탄아민 히드로클로라이드(CAS: 1783418-59-6)	272.2 [M-2TsOH+H]$^+$
D.190	 * 단계 b)에서 사용된 tBuXPhos-Pd-G3 촉매	5-(아제티딘-3-일)-N-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]피리딘-2-아민; 4-메틸벤젠설폰산	단계 b) 5-(1-Boc-3-아제티디닐)-2-클로로피리딘(CAS: 870689-19-3); 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 히드로클로라이드(CAS: 112738-67-7)	258.2 [M-TsOH+H]$^+$

[2168]

[2169] **실시예 D.185**

[2170] **5-(아제티딘-3-일)-2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘; 디 4-메틸벤젠설폰산**



[2171]

[2172] EtOAc(20 mL) 중 p-톨루엔설폰산(1474 mg, 8.56 mmol), tert-부틸 3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트(2.36 g, 6.59 mmol)의 혼합물을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 케이크를 농축하여 표제 화합물(3.49 g, 88% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z =259.2 [M-2TsOH+H]$^+$

[2173] 단계 a) *5-브로모-2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘*

[2174] DMSO(15 mL) 중 DIPEA(4.8 g, 37.1 mmol), 3-(트리플루오로메틸)아제티딘; 히드로클로라이드(2.0 g, 12.4 mmol) 및 5-브로모-2-플루오로피리미딘(2.63 g, 14.9 mmol)의 용액을 100 ℃에서 16 시간 동안 교반했다.

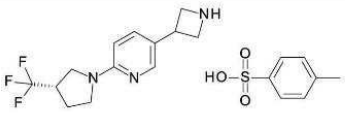
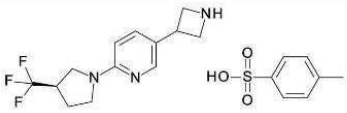
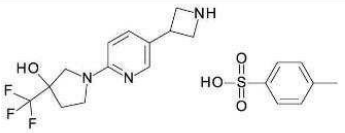
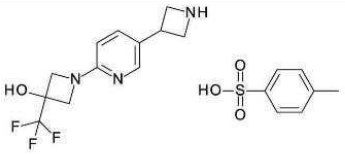
[2175] 수성상을 에틸 아세테이트(100 mL x 3)로 추출했다. 조합된 유기상을 염수(100 mL x 3)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 진공에서 농축했다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(3.24 g, 93% 수율)을 황색 고체로 제공했다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-d) δ = 8.35 (s, 2H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.23 - 4.16 (m, 2H), 3.46 - 3.31 ppm (m, 1H).

[2176] 단계 b) *tert-부틸 3-[2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘-5-일]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2177] 교반 막대가 장착된 250 mL 바이알에 DME(100 mL) 중 tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(3482 mg, 14.8 mmol), 5-브로모-2-[3-(트리플루오로메틸)아제티딘-1-일]피리미딘(3200 mg, 11.4 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(127 mg, 0.110 mmol), $NiCl_2$·dtbbpy(22.6 mg, 0.060 mmol), Na_2CO_3(2405 mg, 22.7

mmol), TTMSS(2822 mg, 11.4 mmol)를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고 질소하에 두었다. 반응물을 교반하고 반응 온도를 25 ℃로 유지시키기 위한 냉각 팬이 있는 34 W 청색 LED 램프(7 cm 거리)로 14 시간 동안 조사했다. 혼합물을 여과하고 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(2.4 g, 59% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z =359.3 $[M+H]^+$

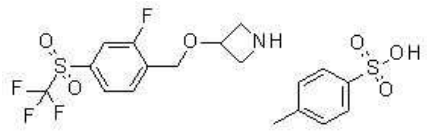
[2178] 실시예 D.180과 유사하게, 관련 상용 빌딩 블록을 사용하여 다음 빌딩 블록이 생성되었다. 일부 경우에, 단계 a)에서 K_2CO_3, DMF, 110 ℃ 마이크로파와 같은 S_NAr 반응을 위한 대안적인 조건을 사용했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.187	 *입체화학의 임의 할당, 단계 b) 후 카이랄 SFC 에 의해 분리됨	5-(아제티딘-3-일)-2-[(3S)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리딘;4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-플루오로피리딘(CAS: 624-28-2); 3-(트리플루오로메틸)피롤리딘 히드로클로라이드(CAS : 1189485-03-7)	272.1 $[M-2TsOH+H]^+$
D.188	 *입체화학의 임의 할당, 단계 b) 후 카이랄 SFC 에 의해 분리됨	5-(아제티딘-3-일)-2-[(3R)-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-1-일]피리딘;4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-플루오로피리딘(CAS: 624-28-2); 3-(트리플루오로메틴)피롤리딘 히드로클로라이드(CAS : 1189485-03-7)	272.1 $[M-2TsOH+H]^+$
D.189		1-[5-(아제티딘-3-일)-2-피리딜]-3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-올; 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-플루오로피리딘(CAS: 624-28-2); 3-(트리플루오로메틸)피롤리딘-3-올 히드로클로라이드(CAS: 1334147-81-7)	288.1 $[M-2TsOH+H]^+$
D.196		1-[5-(아제티딘-3-일)-2-피리딜]-3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올; 디 4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-플루오로피리딘(CAS: 624-28-2); 3-(트리플루오로메틸)아제티딘-3-올 히드로클로라이드(CAS: 848192-96-1)	274.2 $[M-2TsOH+H]^+$

[2179]

[2180] <u>실시예 D.225</u>

[2181] **3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산**

[2182] 

[2183] EtOAc(14 mL) 중 p-톨루엔설폰산(674.84 mg, 3.92 mmol) 및 tert-부틸 3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트(1.35 g, 3.27 mmol)의 용액을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고 케이크를 건조하여, 표제 화합물(915 mg, 56% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 314.1 $[M-TsOH+H]^+$

[2184] 단계 a): *tert-부틸 3-[(2-플루오로-4-아이오도-페닐)메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2185] THF(50 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0; 2.92 g, 16.83 mmol)의 용액에 포타슘 tert-부톡사이드(3.78 g, 33.66 mmol) 및 1-(브로모메틸)-2-플루오로-4-아이오도-벤젠(CAS RN: 85510-81-2; 5.3 g, 16.83 mmol)을, 25℃에서 Ar하에 첨가했다. 혼합물을 12 시간 동안 30 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc) 및 RP-HPLC에 의한 정제가 표제 화합물(3.0 g, 44% 수율)을 무색 오일로 제공했다. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ = 7.51 (dd, *J* = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.6, 9.1 Hz, 1H), 7.14 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.32 (tdd, *J* = 2.0, 4.3, 6.4 Hz, 1H), 4.11 - 4.05 (m, 2H), 3.89 - 3.83 (m, 2H), 1.44 ppm (s, 9H).

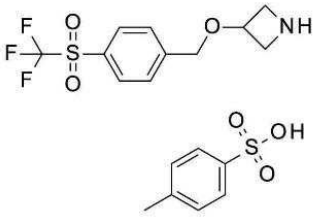
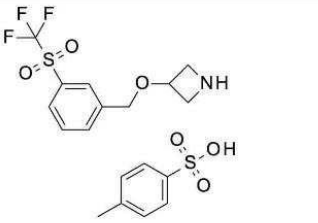
[2186] 단계 b): *tert-부틸 3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2187] 두 배치를 병렬로 설정했다. 자석 교반 막대가 장착된 40 mL 바이알에 N_2 분위기하에 ACN(10 mL) 중 트리플루오로메틸설파닐실버(769.63 mg, 3.68 mmol), tert-부틸 3-[(2-플루오로-4-아이오도-페닐)메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 2.46 mmol) 및 bpy(383.53 mg, 2.46 mmol)를 첨가한 다음, CuI(467.68 mg, 2.46 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 100℃에서 17 시간 동안 N_2 분위기하에 교반했다. 혼합물을 여과하고 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(1.68 g, 90% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 282.2 $[M-C_5H_8O_2+H]^+$

[2188] 단계 c): *tert-부틸 3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2189] 1:1:2 1,2-디클로로에탄/ACN/물(60 mL) 중 tert-부틸 3-[[2-플루오로-4-(트리플루오로메틸설파닐)페닐]메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트(1.58 g, 4.14 mmol)의 용액에 소듐 페리오데이트(1.77 g, 8.29 mmol) 및 루테늄(III) 클로라이드 수화물(9.34 mg, 0.040 mmol)을, 0℃에서 첨가했다. 혼합물을 12 시간 동안 30℃에서 교반한 후, EtOAc(3x)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수(3x)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(1.45 g, 85% 수율)을 무색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 258.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

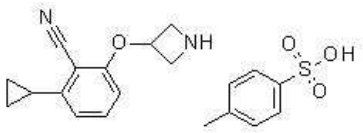
[2190] 실시예 D.225와 유사하게, 단계 a)에서 관련 상용 빌딩 블록 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0)를 사용하여, 다음 빌딩 블록을 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.232		4-메틸벤젠설폰산;3-[[4-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘	1-(브로모메틸)-4-아이오도벤젠 (CAS RN: 16004-15-2)	295.7 [M-Tos+H]$^+$
D.237		4-메틸벤젠설폰산;3-[[3-(트리플루오로메틸설포닐)페닐]메톡시]아제티딘	3-아이오도벤질 브로마이드(CAS RN: 49617-83-6)	296.3 [M-Tos+H]$^+$

[2191]

[2192] **실시예 D.226**

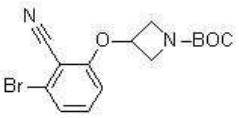
[2193] **2-(아제티딘-3-일옥시)-6-시클로프로필-벤조니트릴;4-메틸벤젠설폰산**



[2194]

[2195] EtOAc(1.67 mL) 중 tert-부틸 3-(2-시아노-3-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트(220 mg, 700 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(140 mg, 735 μmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 환류시킨(80 ℃) 후, 냉각하고 증발시켜 표제 화합물(268 mg, 94% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 215.1 $[M-TsOH+H]^+$

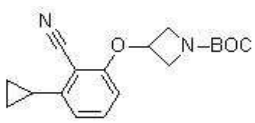
[2196] 단계 a): *tert-부틸 3-(3-브로모-2-시아노-페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트*



[2197]

[2198] 건조 톨루엔(7.1 mL) 중 2-브로모-6-히드록시벤조니트릴(CAS RN: 73289-85-7; 450 mg, 2.27 mmol) 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0; 394 mg, 2.27 mmol)의 용액을 Ar로 스파징한 후, (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴(918 μL, 3.41 mmol)로 처리했다. 혼합물을 2 시간 동안 100 ℃에서 교반한 후, EtOAc로 희석하고 1 M $NaHCO_3$ 수용액으로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(488 mg, 58% 수율)을 밝은 갈색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 299.0 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2199] 단계 b): *tert-부틸 3-(2-시아노-3-시클로프로필-페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트*

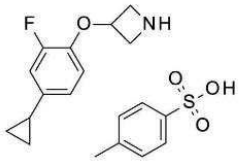
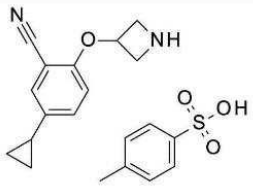
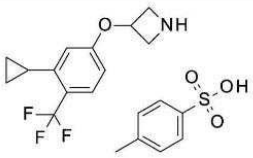
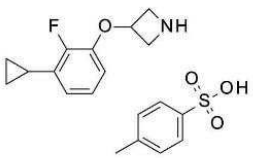
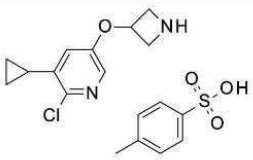


[2200]

[2201] 10:1 1,4-디옥산/물(10 mL) 중 tert-부틸 3-(3-브로모-2-시아노페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트(488 mg, 1.38 mmol)의 용액을 시클로프로필보론산(178 mg, 2.07 mmol) 및 K_2CO_3(382 mg, 2.76 mmol)으로, 23 ℃에서 Ar 하에 처리했다. 혼합물을 Ar로 스파징한 후, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 (II) 클로라이드(97 mg, 138 μmol)로

처리했다. 혼합물을 90 ℃로 가열하고 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 냉각하고 EtOAc로 희석했다. 혼합물을 물로 세척하고, 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(220 mg, 48% 수율)을 무색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 259.2 $[M-t\mathrm{Bu}+H]^+$

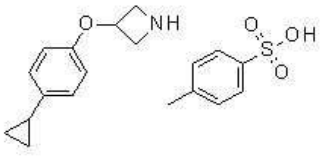
[2202] 실시예 D.226과 유사하게, 단계 a)에서 관련 상용 빌딩 블록 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0)를 사용하여, 다음 빌딩 블록을 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.229		3-(4-시클로프로필-2-플루오로-페녹시)아제티딘;4-메틸벤젠설폰산	4-브로모-2-플루오로페놀(CAS RN: 2105-94-4)	208.1 $[M-Tos+H]^+$
D.233		2-(아제티딘-3-일옥시)-5-시클로프로필-벤조니트릴;4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-2-히드록시벤조니트릴(CAS RN: 40530-18-5)	215.2 $[M-Tos+H]^+$
D.235		3-[3-시클로프로필-4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산	3-브로모-4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS RN: 1214385-56-4)	258.2 $[M-Tos+H]^+$
D.238		3-(3-시클로프로필-2-플루오로-페녹시)아제티딘;4-메틸벤젠설폰산	3-브로모-2-플루오로페놀(CAS RN: 156682-53-0)	208.1 $[M-Tos+H]^+$
D.243		5-(아제티딘-3-일옥시)-2-클로로-3-시클로프로필-피리딘;4-메틸벤젠설폰산	5-브로모-6-클로로피리딘-3-올(CAS RN: 130115-85-4)	225.1 $[M-Tos+H]^+$

[2203]

[2204] <u>실시예 D.228</u>

[2205] **3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘;4-메틸벤젠설폰산**

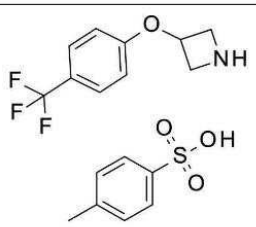
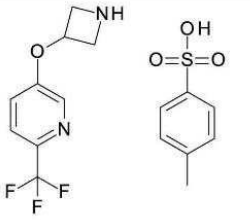
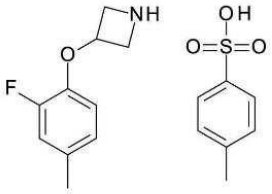
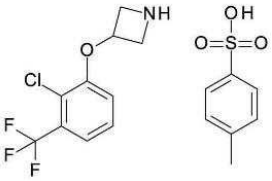
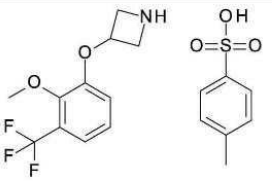
[2206] 

[2207] EtOAc(1.47 mL) 중 tert-부틸 3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트(179 mg, 619 μmol)의 용액에 4-메틸벤젠설폰산 일수화물(124 mg, 650 μmol)을, 23 ℃에서 첨가했다. 반응 혼합물을 16 시간 동안 80 ℃에서 환류시킨 후, 냉각하고 증발시켜 표제 화합물(220 mg, 94% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 190.1 $[M-TsOH+H]^+$

[2208] 단계 a): *tert-부틸 3-(4-시클로프로필페녹시)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2209] 건조 톨루엔(3.49 mL) 중 4-시클로프로필페놀(CAS RN: 10292-61-2; 150 mg, 1.12 mmol) 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0; 194 mg, 1.12 mmol)의 용액을 Ar로, 23 ℃에서 스파징했다. (트리부틸포스포라닐리덴)아세토니트릴(452 μL, 1.68 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 2 시간 동안 100 ℃에서 교반한 후, 냉각하고, EtOAc로 희석하고, 1 M 수성 $NaHCO_3$로 세척했다. 유기상을 수집하고 수성상을 EtOAc로 역추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(179 mg, 53% 수율)을 무색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 234.2 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

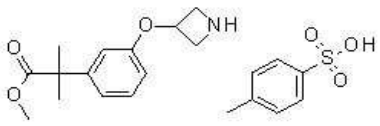
[2210] 실시예 D.228과 유사하게, 단계 a)에서 관련 상용 빌딩 블록 및 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0)를 사용하여, 다음 빌딩 블록을 생성했다.

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.239		4-메틸벤젠설폰산;3-[4-(트리플루오로메틸)페녹시]아제티딘	4-(트리플루오로메틸)페놀(CAS RN: 402-45-9)	218.1 [M-Tos+H]$^+$
D.297		5-(아제티딘-3-일옥시)-2-(트리플루오로메틸)피리딘 4-메틸벤젠설포네이트	6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-올(CAS: 216766-12-0)	219.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
D.298		3-(2-플루오로-4-메틸페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2-플루오로-4-메틸페놀(CAS: 452-85-7)	182.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
D.299		3-(2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2-클로로-3-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 138377-34-1)	252.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$
D.300		3-(2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페녹시)아제티딘 4-메틸벤젠설포네이트	2-메톡시-3-(트리플루오로메틸)페놀(CAS: 1214334-48-1)	248.1 [M-$C_7H_8O_3S$+H]$^+$

[2211]

[2212] <u>실시예 D.234</u>

[2213] **메틸 2-[3-(아제티딘-3-일옥시)페닐]-2-메틸-프로파노에이트;4-메틸벤젠설폰산**



[2214]

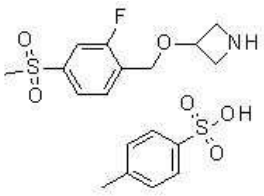
[2215] EtOAc(25 mL) 중 tert-부틸 3-[3-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)페녹시]아제티딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 5.72 mmol) 및 p-톨루엔설폰산(1182.76 mg, 6.87 mmol)의 용액을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물을 여과하고, 결정질 고체를 EtOAc(10 mL)로 세척하고 건조하여, 표제 화합물(2327 mg, 95.6% 수율)을 회색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 250.4 [M-TsOH+H]$^+$

[2216] 단계 a): *tert-부틸 3-[3-(2-메톡시-1,1-디메틸-2-옥소-에틸)페녹시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2217] 톨루엔(100 mL) 중 메틸 2-(3-브로모페닐)-2-메틸-프로파노에이트(CAS RN: 251458-15-8; 5.0 g, 19.45 mmol), tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 141699-55-0; 3.4 g, 19.45 mmol) 및 K_3PO_4(8.25 g, 38.89 mmol)의 혼합물에 tBuXphos-G3-Pd(772.37 mg, 0.970 mmol)를, 23 ℃에서 N_2하에 첨가했다. 혼합물을 110 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 냉각하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(4.10 g, 60.34% 수율)을 밝은 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 250.5 $[M-Boc+H]^+$

[2218] **실시예 D.245**

[2219] **3-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메톡시]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산**



[2220]

[2221] PTSA(1.08 g, 5.66 mmol)를 이소프로필 아세테이트(10 mL)에 용해하고 80℃로 가열했다. 이소프로필 아세테이트(10 mL) 중 3-(2-플루오로-4-메실-벤질)옥시아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(1.85 g, 5.15 mmol)의 용액을 80℃에서 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 0℃로 냉각하고 소결 유리로 여과하고, 세척(2 x 이소프로필 아세테이트)하고 건조하여, 표제 화합물(1.76 g, 71.32%)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 260.2 $[M+H]^+$

[2222] 단계 a): *1-(클로로메틸)-2-플루오로-4-메틸설포닐-벤젠*

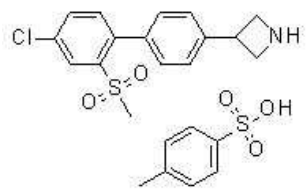
[2223] DCM(10 mL) 중 $SOCl_2$(1.64 g, 1.01 mL, 13.81 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(72.13 mg, 0.260 mmol)의 용액을 45℃로 가열하고 5 분 동안 이 온도에서 교반한 후, (2-플루오로-4-메실-페닐)메탄올(CAS RN: 1461702-87-3; 1.06 g, 5.19 mmol)로 적가 처리했다. 혼합물을 추가 2.5 시간 동안 45℃에서 교반한 후, 0℃로 냉각하고 10 mL의 물로 퀀칭했다. 생성된 용액을 10 분 동안 23 ℃에서 교반하고, $NaHCO_3$의 포화 수용액에 부었다 (강한 기체 발생). 혼합물을 DCM에 붓고, 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.14 g, 88.78%)을 미정제 황색 고체로 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2224] 단계 b): *tert-부틸 3-[(2-플루오로-4-메틸설포닐-페닐)메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2225] THF(5 mL) 중 3-히드록시아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(886.82 mg, 5.12 mmol) 및 테트라부틸암모늄 클로라이드(71.15 mg, 0.256 mmol)의 용액에 소듐 히드록사이드(2.19 g, 1.67 mL, 15.36 mmol)를, 23 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 60℃로 가열했고 THF(5 mL) 중 1-(클로로메틸)-2-플루오로-4-메실-벤젠(1.14 g, 5.12 mmol)의 용액을 첨가했다. 혼합물을 1.5 시간 동안 60℃에서 교반한 후, 냉각하고 시트르산 20%(pH 8)로 처리했다. 혼합물을 EtOAc에 붓고 물 및 염수로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(1.85 g, 90.48%)을 황색 점성 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 304.2 $[M+H]^+$

[2226] **실시예 D.251**

[2227] **3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산**



[2228]

[2229] EtOAc(1.7 L) 중 tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(100.0 g, 237 mmol) 및 PTSA(44.89 g, 260.7 mmol)의 용액을 80 ℃에서 12 시간 동안 교반한 후, 여과했다. 케이크를 EtOAc(1 L)로 세척하고 진공하에 건조하여, 표제 화합물(54 g, 70.8% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI):

m/z = 322.1 $[M-TsOH+H]^+$

[2230] 단계 a): *tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2231] 2-프로판올(500 mL) 중 4-브로모페닐보론산(CAS RN: 5467-74-3; 200.04 g, 996.08 mmol) and tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 254454-54-1; 141.0 g, 498.04 mmol)의 혼합물에 rac-(1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올(3.44 g, 29.88 mmol) 및 니켈(II) 아이오다이드(9.34 g, 29.88 mmol)를 첨가했다. THF(1 L, 1000 mmol) 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 혼합물을 N_2하에 온도를 30 ℃ 아래로 유지하며 반응 혼합물에 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 80 ℃로 가열하고 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O(3 L) 및 EtOAc(3 L)에 붓고, 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2x 2 L)로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 증발시키고, FC(SiO_2; PE/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(140 g, 90.04% 수율)을 회백색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 256.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2232] 단계 b): *tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2233] 1,4-디옥산(1.6 L mL) 및 물(160 mL) 중 tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트(80.0 g, 256.25 mmol), 4-클로로-2-플루오로페닐보론산(89.36 g, 512.49 mmol) 및 Na_2CO_3 (54.32 g, 512.49 mmol)의 용액에 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$(9.37 g, 12.81 mmol)를 첨가했다. 이후 혼합물을 12 시간 동안 100 ℃에서 N_2하에 교반한 후, 여과했다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 물(2 L)로 처리하고, DCM(3x 2 L)로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 25 ℃에서 PE(300 mL)를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(50 g, 53.93% 수율)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 306.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2234] 단계 c): *tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-메틸설파닐-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

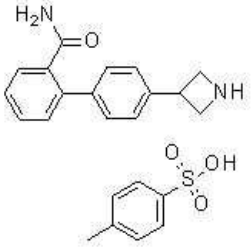
[2235] DMSO(1.5 L) 중 tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-플루오로-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(150.0 g, 414.55 mmol)의 용액에 NaSMe(63.14 g, 900.82 mmol)를, 0 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 12 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 물(5 L)에 부었다. 수성층을 EtOAc(3x 3 L)로 추출하고, 포화 수성 $NaClO_4$에 부었다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(130 g, 80.42% 수율)을 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 334.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2236] 단계 d): *tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-메틸설포닐-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2237] DCM(1.3 L) 중 tert-부틸 3-[4-(4-클로로-2-메틸설파닐-페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(130.0 g, 333.38 mmol)의 용액에 3-클로로퍼옥시벤조산(172.6 g, 1000 mmol)을, 25 ℃에서 천천히 첨가했다. 혼합물을 4 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 포화 수성 Na_2SO_3(3x 2 L)로 세척했다. 수성층을 EtOAc(3x 3 L)로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(100 g, 71.1% 수율)을 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 365.8 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2238] **실시예 D.254**

[2239] **2-[4-(아제티딘-3-일)페닐]벤즈아미드;4-메틸벤젠설폰산**



[2240]

[2241] EtOAc(30 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(2-카르바모일페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(350.0 mg, 0.990 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(377.82 mg, 1.99 mmol)의 용액을 80 ℃에서 3 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(166.7 mg, 38.75% 수율)을 황색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z =

253.2 $[M+H]^+$

[2242] 단계 a): *tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2243] 2-프로판올(500 mL) 중 4-브로모페닐보론산(CAS RN: 5467-74-3; 200.04 g, 996.08 mmol) and tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 254454-54-1; 141.0 g, 498.04 mmol)의 혼합물에 rac-(1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올(3.44 g, 29.88 mmol), 및 니켈(II) 아이오다이드(9.34 g, 29.88 mmol)를 첨가했다. THF(1 L, 1000 mmol) 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 혼합물을 N_2하에 온도를 30 ℃ 아래로 유지하며 반응 혼합물에 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 80 ℃로 가열하고 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O(3 L) 및 EtOAc(3 L)에 붓고, 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2x 2 L)로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 증발시키고, FC(SiO_2; PE/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(140 g, 90.04% 수율)을 회백색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 256.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2244] 단계 b): *tert-부틸 3-[4-(2-메톡시카르보닐페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2245] 1,4-디옥산(55 mL) 및 물(3 mL) 중 tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트(2.1 g, 6.73 mmol), 2-메톡시카르보닐페닐보론산(1.69 g, 9.42 mmol) 및 세슘 카르보네이트(3.29 g, 10.09 mmol)의 용액을 아르곤으로 5 분 동안 스파징한 후, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센-팔라듐(II)디클로라이드 디클로로메탄 착물(439.1 mg, 0.540 mmol)로 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 95 ℃에서 교반한 후, 냉각하고, 실리카로 여과하고, 1,4-디옥산으로 세척했다. 여액을 증발시키고, FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(1.1 g, 42.28% 수율)을 밝은 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 312.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2246] 단계 c): *2-[4-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)페닐]벤조산*

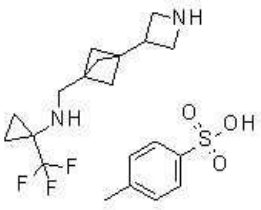
[2247] 4:4:1 THF/MeOH/물(22.5 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(2-메톡시카르보닐페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(600.0 mg, 1.63 mmol)의 용액에 리튬 히드록사이드 일수화물(342.59 mg, 8.16 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 증발시키고 시트르산의 포화 용액을 사용하여 pH 4로 산성화했다. 생성된 현탁액을 30 분 동안 교반하고 여과했다. 케이크를 물로 세척하고 건조하여, 표제 화합물(350 mg, 57.62% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 352.2 $[M-H]^-$

[2248] 단계 d): *tert-부틸 3-[4-(2-카르바모일페닐)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2249] THF(10 mL) 중 2-[4-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)페닐]벤조산(400.0 mg, 1.13 mmol)의 용액을 CDI(162.15 mg, 1.47 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 3 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 암모늄 히드록사이드(3 mL, 29% 수용액)로 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 EtOAc(50 mL)와 물(20 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(350 mg, 83.36% 수율)을 백색 왁스질 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 350.8 $[M-H]^-$

[2250] **실시예 D.255**

[2251] **N-[[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]메틸]-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민;4-메틸벤젠설폰산**

[2252] 

[2253] EtOAc(25 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(380.0 mg, 1.05 mmol)의 용액을 p-톨루엔설폰산 일수화물(441.23 mg, 2.32 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 16 시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 0 ℃로 1 시간 동안 냉각했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하

고 MTBE(2*100 mL)로 두 번 세척하여, 표제 화합물(607.1 mg, 90.46% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 261.2 $[M+H]^+$

[2254] 단계 a): *tert-부틸 3-[3-(히드록시메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2255] THF(70 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(CAS RN: 2227205-20-9; 6.0 g, 22.45 mmol)의 용액을 보란-메틸 설파이드 착물(4262.87 mg, 56.11 mmol)로, 0 ℃에서 처리했다. 혼합물을 6 시간 동안 환류 교반한 후, 0 ℃로 냉각하고, MeOH(5 mL)로 적가 처리하고, 증발시켰다. 잔류물을 염수로 희석하고, EtOAc(3 x)로 추출했다. 유기층을 조합하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(5.4 g, 90.22% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 198.0 $[M-Boc+H]^+$

[2256] 단계 b): *tert-부틸 3-(3-포르밀-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

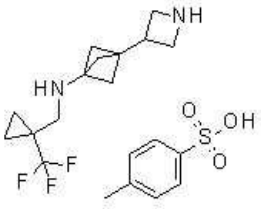
[2257] DCM(50 mL) 중 tert-부틸 3-[3-(히드록시메틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 4.74 mmol)의 용액에 DMP(2.4 g, 5.68 mmol)를, 0° C에서 첨가했다. 혼합물을 23 ℃로 가온하고 3 시간 동안 이 온도에서 교반했다 혼합물을 포화 수성 소듐 설파이트(40 mL)로 처리하고 DCM(2x 20 mL)으로 추출하고, 포화 수성 $NaHCO_3$ 및 염수(2x 20 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(1.1 g, 64.68% 수율)을 무색 점성 오일로 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2258] 단계 c): *tert-부틸 3-[3-[[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]아미노]메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2259] 1,2-디클로로에탄(50 mL) 중 tert-부틸 3-(3-포르밀-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트(1.1 g, 3.06 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판아민 히드로클로라이드(544.46 mg, 3.37 mmol)의 용액을 2 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(1.9 g, 9.19 mmol)로 처리했다. 혼합물을 이 온도에서 추가 18 시간 동안 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리했다. 혼합물을 DCM으로 추출했다. 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(380 mg, 34.41% 수율)을 투명한 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 361.2 $[M+H]^+$

[2260] **실시예 D.256**

[2261] **3-(아제티딘-3-일)-N-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸]비시클로[1.1.1]펜탄-1-아민;4-메틸벤젠설폰산**

[2262] 

[2263] EtOAc(50 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(800.0 mg, 2.22 mmol)의 용액을 p-톨루엔설폰산 일수화물(928.91 mg, 4.88 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 16 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 0 ℃로 1 시간 동안 냉각했다. 침전물을 여과하고, MTBE로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물(1191 mg, 84.26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 261.2 $[M+H]^+$

[2264] 단계 a): *tert-부틸 3-[3-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2265] 톨루엔(50 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(CAS RN: 2227205-20-9; 2.0 g, 7.48 mmol) 및 벤질 알코올(1.6 g, 14.96 mmol)의 용액을 TEA(3.13 mL, 22.45 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 5 분 동안 이 온도에서 교반하고, 디페닐포스포닉 아지드(1.69 mL, 7.86 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 추가 15 분 동안 23 ℃에서 교반하고, 16 시간 동안 100 ℃에서 교반했다. 혼합물을 냉각하고, 얼음처럼 차가운 물(50 mL)에 붓고, MTBE로 추출했다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헥산/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(2.35 g, 80.11% 수율)을 무색 점성 오

일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 273.0 $[M-Boc+H]^+$

[2266] 단계 b): *tert-부틸 3-(3-아미노-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2267] MeOH(50 mL) 중 tert-부틸 3-[3-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(2200.0 mg, 5.91 mmol)의 용액에 팔라듐(C 담지 10%) (0.21 mL, 0.210 mmol)을 첨가했다. 반응 혼합물을 24 시간 동안 23 ℃에서 수소 분위기하에 교반한 후, 다시 Ar하에 두고 여과했다. 여액을 증발시키고, 잔류물을 MTBE(100 mL)로 트리터레이션했다. 침전물을 여과에 의해 수집하여, 표제 화합물(600 mg, 40.49% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 239.2 $[M+H]^+$

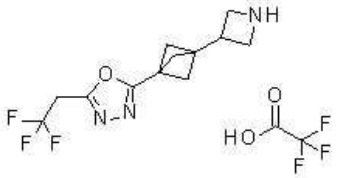
[2268] 단계 c): *tert-부틸 3-[3-[[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]메틸아미노]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]*

[2269] *아제티딘-1-카르복실레이트*

[2270] 1,2-디클로로에탄(50 mL) 중 tert-부틸 3-(3-아미노-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 4.2 mmol) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르브알데히드(521.47 mg, 3.78 mmol)의 용액을 2 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(2.6 g, 12.59 mmol)로 처리했다. 혼합물을 추가 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리했다. 혼합물을 DCM(2x 20 mL)으로 추출하고, 조합된 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헥산/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(800 mg, 50.26% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 361.2 $[M+H]^+$

[2271] **실시예 D.258**

[2272] **2-[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸;2,2,2-트리플루오로아세트산**

[2273] 

[2274] DCM(200 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(2.0 g, 5.36 mmol)의 용액에 TFA(2.06 mL, 26.78 mmol)를, 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 TBME(200 mL)로 처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, TBME(2x 50 mL)로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물(1.8 g, 81.3% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 274.0 $[M+H]^+$

[2275] 단계 a): *tert-부틸 3-[3-[(3,3,3-트리플루오로프로파노일아미노)카르바모일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2276] DCM(120 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(CAS RN: 1211526-53-2; 4.0 g, 14.96 mmol)의 교반되는 용액에 CDI(2.79 g, 17.21 mmol)를, 25 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 이 온도에서 교반한 후, 3,3,3-트리플루오로프로판히드라지드(CAS RN: 934171-99-0; 2.23 g, 15.71 mmol)로 처리했다. 혼합물을 추가 18 시간 동안 교반한 후, DCM(150 mL)으로 희석했다. 유기층을 물로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(5.8 g, 97.05% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 390.2 $[M-H]^-$

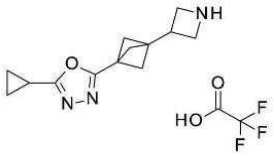
[2277] 단계 b): *tert-부틸 3-[3-[5-(2,2,2-트리플루오로에틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2278] ACN(200 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[(3,3,3-트리플루오로프로파노일아미노)카르바모일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(5.8 g, 14.82 mmol) 및 DIPEA(7.74 mL, 44.46 mmol)의 교반되는 용액에 p-톨루엔설포닐 클로라이드(3.67 g, 19.26 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 24 시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/TBME)에 의한 정제가 표제 화합물(4.2 g, 72.11% 수율)을 밝은 갈색 고체로 제공했다. MS

(ESI): m/z = 318.0 $[M-tBu+H]^+$

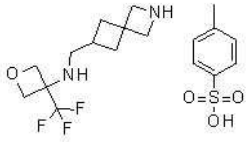
[2279] 실시예 D.258과 유사하게, 단계 a)에서 관련 상용 빌딩 블록 및 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(CAS RN: 1211526-53-2)을 사용하여, 다음 빌딩 블록을 생성했다.

[2280]

실시예	구조	체계명	빌딩 블록	MS, ESI: m/z
D.259		2-[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-5-시클로프로필-1,3,4-옥사디아졸;2,2,2-트리플루오로아세트산	시클로프로판카르보히드라지드(CAS RN: 6952-93-8)	232.2 $[M+H]^+$

[2281] 실시예 D.268

[2282] **N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일메틸)-3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-아민;4-메틸벤젠설폰산**

[2283] 

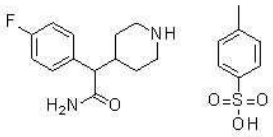
[2284] 4:1 MTBE/ACN(25 mL) 중 tert-부틸 6-[[[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]아미노]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(270.0 mg, 0.770 mmol)의 용액을 PTSA(366.45 mg, 1.93 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 40 ℃에서 교반하고, 생성된 침전물을 여과하고, Et_2O로 세척하고 건조하여, 표제 화합물(187.7 mg, 38.9% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 251.0 $[M+H]^+$

[2285] 단계 a): *tert-부틸 6-[[[3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-일]아미노]메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2286] DCE(15 mL) 중 3-(트리플루오로메틸)옥세탄-3-아민;히드로클로라이드(394.07 mg, 2 mmol)의 용액을 tert-부틸 6-포르밀-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(CAS RN: 1440960-67-7; 300.0 mg, 1.3 mmol) 및 TEA(0.24 mL, 1.73 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 10 분 동안 이 온도에서 교반한 후, 아세트산(159.94 mg, 2.66 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 추가 60 분 동안 교반하고, 소듐 트리아세톡시보로하이드라이드(705.59 mg, 3.33 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 추가 18 시간 동안 교반한 후, 포화 수성 $NaHCO_3$로 처리했다. 혼합물을 DCM(2x 50 mL)으로 추출했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(390 mg, 71.05% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 351.2 $[M+H]^+$

[2287] 실시예 D.275

[2288] **2-(4-플루오로페닐)-2-(4-피페리딜)아세트아미드;4-메틸벤젠설폰산**

[2289] 

[2290] PTSA(267.17 mg, 1.4 mmol)를 EtOAc(40 mL) 중 tert-부틸 4-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-에틸]피페리딘-1-카르복실레이트(450.0 mg, 1.34 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 혼합물을 16 시간 동안 70 ℃에서 가열한 후, 냉각하고 증발시켰다. MTBE를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(340.2 mg, 61.57% 수율)을 밝은 갈색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 237.2 $[M+H]^+$

[2291] 단계 a): *tert-부틸 4-[시아노-(4-플루오로페닐)메틸렌]피페리딘-1-카르복실레이트*

[2292] EtOH(37 mL) 중 2-(4-플루오로페닐)아세토니트릴(CAS RN: 459-22-3; 888 µL, 7.4 mmol)의 용액에 소듐 에탄올레이트(604 mg, 8.88 mmol)를, 23 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 30 분 동안 이 온도에서 교반한 후, EtOH(37 mL) 중 tert-부틸 4-옥소피페리딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 79099-07-3; 1.47 g, 7.4 mmol)의 용액으로 적가 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 포화 NH_4Cl 수용액 및 EtOAc에 부었다. 층을 분리하고, 수성층을 EtOAc(2x)로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(2.32 g, 99.1% 수율)을 무색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 261.2 $[M-C_4H_8+H]^+$

[2293] 단계 b): *tert-부틸 4-[시아노-(4-플루오로페닐)메틸]피페리딘-1-카르복실레이트*

[2294] 1:1 MeOH/EtOAc(10 mL) 중 tert-부틸 4-(시아노(4-플루오로페닐)메틸렌)피페리딘-1-카르복실레이트(526 mg, 1.66 mmol)의 용액을 Pd/C 10%(106.2 mg, 100 µmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 18 시간 동안 수소 분위기하에 1.3 bar에서 교반한 후, 여과했다. 여액을 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(0.415 g; 78.4% 수율)을 무색 검으로 제공했다. MS (ESI): m/z = 263.2 $[M+H]^+$

[2295] 단계 c): *2-(4-플루오로페닐)-2-(4-피페리딜)아세트산*

[2296] 물 중 HBr 48%(5.55 mL, 49.1 mmol) 중 tert-부틸 4-(시아노(4-플루오로페닐)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트(555 mg, 1.74 mmol)의 용액을 환류에서 4.5 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 2-프로판올(2 mL)에 현탁시키고, 균질화하고 여과했다. 필터 케이크를 2-프로판올(3x 1 mL)로 세 번 세척했다. 모액을 완전히 증발시키고 2 시간 동안 고진공에서 P_2O_5의 존재하에 건조하여 표제 화합물(0.535 g; 96.5% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 238.2 $[M-HBr+H]^+$

[2297] 단계 d): *2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-2-(4-플루오로페닐)아세트산*

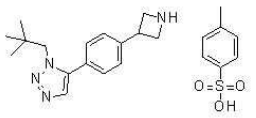
[2298] 1 M NaOH(3.09 mL, 3.09 mmol) 중 2-(4-플루오로페닐)-2-(피페리딘-4-일)아세트산 히드로브로마이드(535 mg, 1.55 mmol)의 탁한 용액에 DME(5 mL) 중 Boc_2O(391 µL, 1.68 mmol)의 용액을 적가했다. 혼합물을 3 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 1.2 mL 물 중 시트르산 10%(pH 약 4) 및 에틸 아세테이트에 넣고, 층을 분리했다. 수성층을 에틸 아세테이트로 한 번 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고 증발시켜, 표제 화합물(0.520 g; 99.6% 수율)을 밝은 갈색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 336.3 $[M-H]^-$

[2299] 단계 e): *tert-부틸 4-[2-아미노-1-(4-플루오로페닐)-2-옥소-에틸]피페리딘-1-카르복실레이트*

[2300] THF(20 mL) 중 2-(1-tert-부톡시카르보닐-4-피페리딜)-2-(4-플루오로페닐)아세트산(2.0 g, 5.93 mmol)의 용액을 CDI(1.44 g, 8.89 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 30 분 동안 그 온도에서 교반한 후, 암모니아(물 중 25%) (1.01 g, 59.28 mmol)로 적가 처리했다. 혼합물을 추가 16 시간 동안 교반한 후, EtOAc(40 mL)로 희석하고 물로 세척했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.9 g, 90.52% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 237.2 $[M-Boc+H]^+$

[2301] **실시예 D.280**

[2302] **5-[4-(아제티딘-3-일)페닐]-1-(2,2-디메틸프로필)트리아졸;4-메틸벤젠설폰산**

[2303] 

[2304] EtOAc(25 mL) 중 tert-부틸 3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(450.0 mg, 1.21 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(346.56 mg, 1.82 mmol)의 용액을 50 ℃에서 8 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 THF(50 mL)로 처리하고, 생성된 침전물을 여과하고, THF로 세척하고, 건조하여, 표제 화합물(500.9 mg, 88.5% 수율)을 밝은 회색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 271.2 $[M+H]^+$

[2305] 단계 a): *5-(4-브로모페닐)-1-(2,2-디메틸프로필)트리아졸*

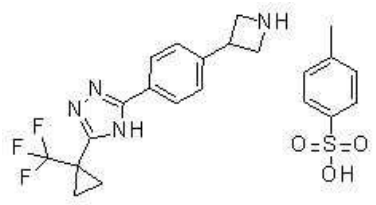
[2306] 톨루엔(400 mL) 중 네오펜틸아민(CAS RN: 5813-64-9; 5.54 g, 63.4 mmol)의 용액을 4'-브로모아세토페논(CAS RN: 99-90-1; 9.7 g, 48.73 mmol), 1-아지도-4-니트로-벤젠(CAS RN: 17271-88-4; 8.0 g, 48.73 mmol), 4 Å MS, 및 아세트산(877.97 mg, 14.62 mmol)로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 72 시간 동안 환류시킨 후, 냉각하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; $CHCl_3$/ACN)에 의한 정제가 표제 화합물(6.65 g, 44.06% 수율)을 밝은 갈색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 294.2/296.2 $[M+H]^+$

[2307] 단계 b): *tert-부틸 3-[4-[3-(2,2-디메틸프로필)트리아졸-4-일]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2308] 자석 교반 막대가 장착된 40 mL 바이알에 DME(40 mL) 중 tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(1.0 g, 4.24 mmol), 5-(4-브로모페닐)-1-(2,2-디메틸프로필)트리아졸(1.245 g, 4.24 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(56.97 mg, 0.050 mmol), $NiCl_2$-글라임(5.58 mg, 0.030 mmol), 4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘(8.18 mg, 0.030 mmol), 비스(트리메틸실릴)실릴-트리메틸-실란(1.26 g, 5.08 mmol) 및 Na_2CO_3(1.08 g, 10.16 mmol)를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고 질소하에 두었다. 반응물을 교반하고 34 W 청색 LED 램프(7 cm 거리)로 25 ℃에서 14 시간 동안 조사한 후, 여과하고 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(900 mg, 55.6% 수율)을 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 371.4 $[M+H]^+$

[2309] **실시예 D.287**

[2310] **3-[4-(아제티딘-3-일)페닐]-5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸;4-메틸벤젠설폰산**

[2311] 

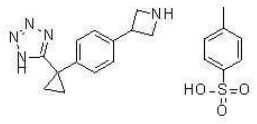
[2312] EtOAc(43.75 mL) 중 tert-부틸 3-[4-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(700.0 mg, 1.71 mmol)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(717.25 mg, 3.77 mmol)을, 23 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 47 ℃로 가열하고 18 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. Et_2O를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(604 mg, 53.99% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 309.0 $[M+H]^+$

[2313] 단계 a): *tert-부틸 3-[4-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2314] 1-부탄올(112.5 mL) 중 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보히드라지드(CAS RN: 1016557.86-0; 4.07 g, 24.19 mmol), tert-부틸 3-(4-시아노페닐)아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 206446-41-5; 1.25 g, 4.84 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(6.69 g, 48.39 mmol)의 용액을 90 시간 동안 150 ℃에서 교반한 후, 냉각하고, 여과하고, 증발시켰다. 헥산을 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(700 mg, 34.71% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 409.0 $[M+H]^+$

[2315] **실시예 D.289**

[2316] **5-[1-[4-(아제티딘-3-일)페닐]시클로프로필]-1H-테트라졸;4-메틸벤젠설폰산**

[2317] 

[2318] EtOAc(30 mL) 중 tert-부틸 3-[4-[1-(2H-테트라졸-5-일)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(1.9 g, 4.45 mmol) (80% 순도)의 용액에 p-톨루엔설폰산 일수화물(1.0 g, 5.34 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 24 시간

동안 50 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(323 mg, 15.97% 수율)을 밝은 황색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 242.1 $[M+H]^+$

[2319] 단계 a): *tert-부틸 3-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

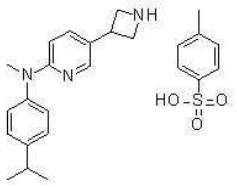
[2320] 바이알에 tert-부틸 3-브로모아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 1064194-10-0; 2.76 g, 11.71 mmol), 1-(4-브로모페닐)시클로프로판카르보니트릴(CAS RN: 124276-67-1; 2.0 g, 9.01 mmol), $Ir[dF(CF_3)ppy]_2(dtbbpy)PF_6$(100.95 mg, 0.090 mmol), $NiCl_2 \cdot dtbbpy$(17.92 mg, 0.050 mmol), Na_2CO_3(1909.04 mg, 18.01 mmol), 비스(트리메틸실릴)실릴-트리메틸-실란(2.24 g, 9.01 mmol) 및 DCE(40 mL)를 투입했다. 바이알을 밀봉하고 질소하에 두었다. 반응물을 교반하고 반응 온도를 25 ℃로 유지시키기 위한 냉각 팬이 장착된 34 W 청색 LED 램프(7 cm 거리)로 20 시간 동안 조사했다. 혼합물을 여과하고 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(1.60 g, 59.54% 수율)을 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 243.4 $[M-C_4H_8+H]^+$

[2321] 단계 b): *tert-부틸 3-[4-[1-(2H-테트라졸-5-일)시클로프로필]페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2322] 주의, 이 반응에 대해, 보호 차폐물을 사용하고 모든 작업을 환기 후드에서 수행한다. 건조 1,4-디옥산(30 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(1-시아노시클로프로필)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(1.70 g, 5.7 mmol) 및 디부틸옥소스타난(425.5 mg, 1.71 mmol)의 교반되는 현탁액에 아지도트리메틸실란 (3.02 mL, 22.79 mmol)을, 23 ℃에서 첨가했다. 혼합물을 110 ℃로 가열하고, 18 시간 동안 이 온도에서 교반했다. 혼합물을 냉각하고 증발시켜 표제 화합물(1.9 g, 84.98% 수율)을 어두운 갈색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 340.2$[M-H]^-$

[2323] **실시예 D.291**

[2324] **5-(아제티딘-3-일)-N-(4-이소프로필페닐)-N-메틸-피리딘-2-아민;4-메틸벤젠설폰산**



[2325]

[2326] EtOAc(3 mL) 중 3-[6-(4-이소프로필-N-메틸-아닐리노)-3-피리딜]아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(334 mg, 0.875 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(499.59 mg, 2.63 mmol)의 용액을 1 시간 동안 환류 가열한 후, 23 ℃로 냉각하고 18 시간 동안 이 온도에서 교반했다. 생성된 침전물을 여과하고 EtOAc로 세척했다. FC($Si-NH_2$; ACN/MeOH)에 의한 정제가 표제 화합물(0.211 g, 85.6%)을 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 282.3 $[M+H]^+$.

[2327] 단계 a): *5-브로모-N-(4-이소프로필페닐)-N-메틸-피리딘-2-아민*

[2328] THF(3.41 mL) 중 (5-브로모-2-피리딜)-p-쿠메닐-아민(CAS RN: 107962-10-7; 400 mg, 1.37 mmol)의 용액을 NaH (미네랄 오일 중 55%) (71.93 mg, 1.65 mmol)로, 0 ℃에서 처리했다. 혼합물을 45 분 동안 이 온도에서 교반한 후, 아이오도메탄(120.25 µL, 1.92 mmol)으로 처리했다. 혼합물을 46 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 물 및 EtOAc에 붓고, 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc로 추출했다. 조합된 유기층을 $MgSO_4$로 건조하고, 여과하고, 실리카 겔로 처리하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(0.363 g; 86.5%)을 무색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 305.1 $[M+H]^+$

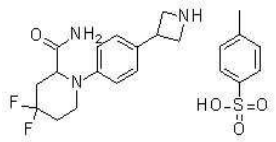
[2329] 단계 b): *tert-부틸 3-[6-(4-이소프로필-N-메틸-아닐리노)-3-피리딜]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2330] 교반 막대가 장착된 밀봉된 바이알에 비스[3,5-디플루오로-2-[5-(트리플루오로메틸)-2-피리딜]페닐]이리듐(1+);4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘;헥사플루오로포스페이트(13.23 mg, 0.012 mmol), 3-브로모아제티딘-1-카르복실산 tert-부틸 에스테르(417.74 mg, 1.77 mmol), (5-브로모-2-피리딜)-메틸-p-쿠메닐-아민(360 mg, 1.18 mmol), 비스(트리메틸실릴)실릴-트리메틸-실란(363.89 µL, 1.18 mmol) 및 Na_2CO_3(250.03 mg, 2.36 mmol)를 첨가했다. 바이알을 밀봉하고 Ar하에 둔 후 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(3.4 mL)를 첨가했다. 별도의 바이알에 디클로로니켈;1,2-디메톡시에탄(2.59 mg, 0.012 mmol) 및

4-tert-부틸-2-(4-tert-부틸-2-피리딜)피리딘(3.17 mg, 0.012 mmol)을 첨가했다. 이 바이알을 밀봉하고, Ar로 퍼징하고, 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르(1 mL)를 첨가했다. 혼합물을 5 분 동안 초음파 처리하고, 그 후 0.5 mL를 주 반응 혼합물에 첨가했다. 혼합물을 교반하고 420 nm 램프(75% 강도)로 6 시간 동안 조사한 후, 여과했다. FC(SiO_2; 헵탄/EtOAc)에 의한 정제가 표제 화합물(0.334 g; 74.2%)을 밝은 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 382.3 $[M+H]^+$

[2331] **실시예 D.294**

[2332] **1-[4-(아제티딘-3-일)페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복사미드;4-메틸벤젠설폰산**

[2333] 

[2334] p-톨루엔설폰산 일수화물(577.24 mg, 3.03 mmol)을 ACN(20 mL) 중 tert-부틸 3-[4-(2-카르바모일-4,4-디플루오로-1-피페리딜)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트(400.0 mg, 1.01 mmol)의 교반되는 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 6 시간 동안 환류시킨 후, 23 ℃로 냉각했다. 생성된 침전물을 여과에 의해 수집하고 i-PrOH로부터 재결정화하여, 표제 화합물(378.4 mg, 58.48% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 296.2 $[M+H]^+$

[2335] 단계 a): *tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2336] 2-프로판올(500 mL) 중 4-브로모페닐보론산(CAS RN: 5467-74-3; 200.04 g, 996.08 mmol) and tert-부틸 3-아이오도아제티딘-1-카르복실레이트(CAS RN: 254454-54-1; 141.0 g, 498.04 mmol)의 혼합물에 rac-(1R,2R)-2-아미노시클로헥산-1-올(3.44 g, 29.88 mmol) 및 니켈(II) 아이오다이드(9.34 g, 29.88 mmol)를 첨가했다. THF(1 L, 1000 mmol) 중 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드의 혼합물을 N_2하에 온도를 30 ℃ 아래로 유지하며 반응 혼합물에 천천히 첨가했다. 생성된 혼합물을 25 ℃에서 30 분 동안 교반한 후, 혼합물을 80 ℃로 가열하고 12 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 H_2O(3 L) 및 EtOAc(3 L)에 붓고, 층을 분리했다. 수성층을 EtOAc(2x 2 L)로 두 번 추출했다. 조합된 유기층을 증발시키고, FC(SiO_2; PE/EtOAc)로 정제하여, 표제 화합물(140 g, 90.04% 수율)을 회백색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 256.1 $[M-t\text{Bu}+H]^+$

[2337] 단계 b): *1-[4-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복실산*

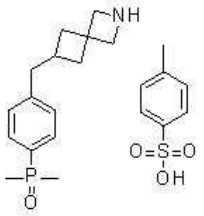
[2338] DMSO(40 mL) 중 tert-부틸 3-(4-브로모페닐)아제티딘-1-카르복실레이트(2.5 g, 8.01 mmol), 4,4-디플루오로피페리딘-2-카르복실산;히드로클로라이드(4.04 g, 20.02 mmol) 코퍼(I) 아이오다이드(0.05 mL, 1.6 mmol), 인산, 포타슘 염 (3.31 mL, 40.04 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(2213.42 mg, 16.02 mmol)의 혼합물을 110 ℃에서 24 시간 동안 교반(밀봉된 튜브, 아르곤)한 후, 23 ℃로 냉각했다. 혼합물을 물에 붓고 시트르산 수용액을 사용하여 산성화하고, EtOAc(3x25 mL)로 추출했다. 유기층을 조합하고, 염수로 세척하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; $CHCl_3$/ACN)에 의한 정제가 표제 화합물(700.0 mg, 21.61% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 395.2 $[M-H]^-$

[2339] 단계 c): *tert-부틸 3-[4-(2-카르바모일-4,4-디플루오로-1-피페리딜)페닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2340] THF(20 mL) 중 1-[4-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)페닐]-4,4-디플루오로-피페리딘-2-카르복실산(400.0 mg, 1.01 mmol) 및 N,N'-카르보닐디이미다졸(212.69 mg, 1.31 mmol)의 용액을 50 ℃에서 1 시간 동안 교반한 후, 냉각하고 암모니아(물 중 28%) (171.83 mg, 10.09 mmol)로 처리했다. 혼합물을 추가 12 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 물로 처리하고, 생성된 침전물을 여과하고 건조하여, 표제 화합물(400.0 mg, 95.24% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 394.2 $[M-H]^-$

[2341] **실시예 E.1**

[2342] **6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산**



[2343]

[2344] EtOAc(50 mL) 중 tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.35 g, 3.71 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산 일수화물(1.41 g, 7.43 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 12 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 건조까지 증발시켰다. 잔류물을 RP-HPLC로 정제하여, 표제 화합물(474.3 mg, 27.85% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 264.2 $[M+H]^+$

[2345] 단계 a) *tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2346] THF(750 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(95.9 mL, 568 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기하에 -30 ℃로 냉각했다. n-BuLi(227 mL, 568 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반했다. 다음으로, 반응물을 -60 ℃로 냉각하고, THF(750 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸]-1,3,2-디옥사보롤란 (136 g, 506 mmol)의 용액을 적가했다. 30 분 동안 교반한 후, THF(300 mL) 중 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(100 g, 473 mmol)의 용액을 -60 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 천천히 가온되도록 했고 25 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물에 H_2O(8.0mL)를 천천히 첨가한 다음 실리카 겔 컬럼(PE/EA=1:0 내지 3:1 구배)에 의해 동일한 크기의 추가 배치와 함께 정제하여 표제 화합물(220 g, 656 mmol, 배치당 약 69% 수율)을 백색 고체로 얻었고 이를 ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H)로 확인했다.

[2347] *단계 b) tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

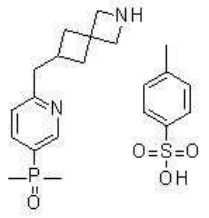
[2348] 아르곤으로 5 분 동안 플러싱된, 1,4-디옥산(59.5 mL) 및 물(10.5 mL) 중 1-브로모-4-디메틸포스포릴-벤젠(1.75 g, 7.52 mmol), tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(2.52 g, 7.52 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(2.08 g, 15.03 mmol)의 교반되는 현탁액에, $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$(1043.53 mg, 1.28 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 80 ℃에서 아르곤 분위기(밀봉된 튜브)에서 교반했다. 실온으로 냉각한 후, 반응 혼합물을 SiO_2(10 g)를 통해 여과하고 1,4-디옥산(50 mL)으로 세척했다. 여액을 농축하여 미정제 생성물을 얻고 이를 FC(SiO_2; PE/MTBE 이후 MTBE/MeOH)로 정제하여 표제 화합물(1.40 g, 46.9% 수율)을 회색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 362.2 $[M+H]^+$

[2349] *단계 c) tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2350] EtOAc(100 mL) 중 tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.40 g, 3.87 mmol) 및 Pd/C(10%)(140 mg)교반되는 용액을 3800 mmHg에서 18 시간 동안 25 ℃에서 수소화했다. 반응 혼합물을 여과하고 진공에서 농축하여 미정제 표제 화합물(1.35 g, 79.59% 수율)을 밝은 녹색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 364.4 $[M+H]^+$

[2351] **실시예 E.2**

[2352] **6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산**

[2353] 

[2354] EtOAc(70 mL) 중 tert-부틸 6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(998.0 mg, 2.74 mmol) 및 p-톨루엔설폰산 일수화물(1.30 g, 6.85 mmol)의 용액을 25 ℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. MTBE 및 Et_2O를 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(781.0 mg, 44.51% 수율)을 밝은 갈색 왁스질 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 265.2 $[M+H]^+$

[2355] 단계 a) *tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2356] THF(750 mL) 중 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘(95.9 mL, 568 mmol)의 혼합물을 N_2 분위기하에 -30 ℃로 냉각했다. n-BuLi(227 mL, 568 mmol)를 적가하고, 반응 혼합물을 동일한 온도에서 30 분 동안 교반했다. 다음으로, 반응물을 -60 ℃로 냉각하고, THF(750 mL) 중 4,4,5,5-테트라메틸-2-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸]-1,3,2-디옥사보롤란 (136 g, 506 mmol)의 용액을 적가했다. 30 분 동안 교반한 후, THF(300 mL) 중 tert-부틸 6-옥소-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(100 g, 473 mmol)의 용액을 -60 ℃에서 적가했다. 반응 혼합물을 25 ℃까지 천천히 가온되도록 했고 25 ℃에서 12 시간 동안 교반했다. 혼합물에 H_2O(8 0mL)를 천천히 첨가한 다음 실리카 겔 컬럼(PE/EA=1:0 내지 3:1 구배)에 의해 동일한 크기의 추가 배치와 함께 정제하여 표제 화합물(220 g, 656 mmol, 배치당 약 69% 수율)을 백색 고체로 얻었고 이를 ^1H NMR(400 MHz, 클로로포름-d) δ = 5.21 - 5.16 (m, 1H), 3.99 - 3.89 (m, 4H), 3.13 - 2.90 (m, 4H), 1.46 - 1.41 (m, 9H), 1.26 - 1.20 ppm (m, 13H)로 확인했다.

[2357] *단계 b) tert-부틸 6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

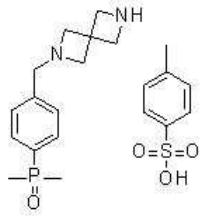
[2358] 2-클로로-5-디메틸포스포릴-피리딘(1.02 g, 5.37 mmol), tert-부틸 6-[(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.80 g, 5.37 mmol), $Pd(dppf)Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (657.69 mg, 0.81 mmol) 및 포타슘 카르보네이트(1.48 g, 10.74 mmol)를 1,4-디옥산(50 mL) 및 물(10 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 88° C에서 아르곤하에 8 시간 동안 교반했다 (밀봉된 튜브). 반응 혼합물을 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트와 물 사이에 분배시켰다. 유기층을 염수로 세척했다. 유기층을 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC(SiO_2; PE/MTBE)에 의한 정제가 표제 화합물(1.10 g, 51.44% 수율)을 황색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 363.2 $[M+H]^+$

[2359] *단계 c) tert-부틸 6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2360] EtOAc(100 mL) 중 tert-부틸 6-[(5-디메틸포스포릴-2-피리딜)메틸렌]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(1.10 g, 3.04 mmol) 및 Pd/C(10%) (110 mg)의 용액을 3800 mmHg 48 시간 동안 실온에서 수소화했다 (LCMS 대조). 반응 혼합물을 여과하고 증발시켜 미정제 표제 화합물(998.0 mg, 85.71% 수율)을 밝은 회색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 365.2 $[M+H]^+$

[2361] **실시예 E.3**

[2362] **2-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄;4-메틸벤젠설폰산**



[2363]

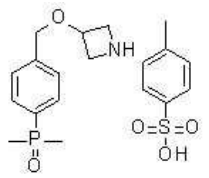
[2364] PTSA(73.71 mg, 0.43 mmol)를 EtOAc(20 mL) 중 tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트(78.0 mg, 0.21 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 50 ℃에서 16 시간 동안 교반했다. 침전물을 여과에 의해 수집하고 MTBE(2*50 mL)로 두 번 세척하여, 표제 화합물(100.0 mg, 72.92% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 265.2 $[M+H]^+$

[2365] 단계 a) *tert-부틸 6-[(4-디메틸포스포릴페닐)메틸]-2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트*

[2366] ACN(15 mL) 중 1-(브로모메틸)-4-디메틸포스포릴-벤젠(CAS: 2287285-08-7; 200.0 mg, 0.81 mmol) 및 tert-부틸 2,6-디아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 히드로클로라이드(CAS 1207840-19-4; 190.0 mg, 0.81 mmol)의 용액에 N,N-디이소프로필에틸아민(0.42 mL, 2.43 mmol)을 첨가하고 실온에서 밤새 교반했다. 이후 반응 혼합물을 진공하에 농축하고 EtOAc(15 mL)로 희석했다. 유기층을 염수(15 mL)로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(76.0 mg, 24.22% 수율)을 무색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 365.2 $[M+H]^+$

[2367] **실시예 E.4**

[2368] **3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘;4-메틸벤젠설폰산**



[2369]

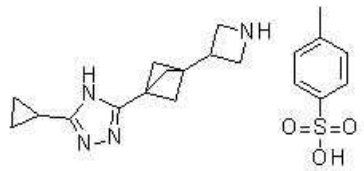
[2370] MeOH(10 mL) 중 tert-부틸 3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트(1.25 g, 3.68 mmol)의 용액을 p-톨루엔설폰산(1585.66 mg, 9.21 mmol)으로, 23 ℃에서 처리했다. 혼합물을 42 시간 동안 이 온도에서 교반한 후, 증발시켰다. 아세토니트릴(20 mL)을 사용한 트리터레이션이 표제 화합물(1.73 g, 80.38% 수율)을 백색 분말로 제공했다. MS (ESI): m/z = 240.0 $[M+H]^+$

[2371] 단계 a) *tert-부틸 3-[(4-디메틸포스포릴페닐)메톡시]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2372] THF(50 mL) 중 tert-부틸 3-히드록시아제티딘-1-카르복실레이트(725.59 mg, 4.19 mmol), 1-(브로모메틸)-4-디메틸포스포릴-벤젠(CAS 2287285-08-7; 1.15 g, 4.19 mmol) 및 미네랄 오일 중 소듐 하이드라이드 60%(251.35 mg, 6.28 mmol)의 혼합물을 16 시간 동안 실온에서 교반했다. 물(5 mL)을 첨가하고, 유기층을 수집하고 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(1.25 g, 87.93% 수율)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 284.2 [M-Bu+H]+

[2373] **실시예 E.5**

[2374] **3-[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸;4-메틸벤젠설폰산**



[2375]

[2376] EtOAc(15 mL) 중 p-톨루엔설폰산(1.31 g, 7.63 mmol) 및 tert-부틸 3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(1.2 g, 3.63 mmol)의 혼합물을 25 ℃에서 24 시간 동안 교반한 후, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(840.0 mg, 57.46% 수율)을 밝은 황색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 231.0 $[M+H]^+$

[2377] 단계 a) *tert-부틸 3-[3-(히드라진카르보닐)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

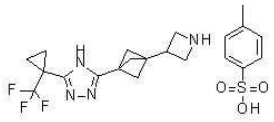
[2378] N,N'-카르보닐디이미다졸(4.09 g, 25.25 mmol)을 THF(85 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(4.5 g, 16.83 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 23 ℃로 냉각했다. 히드라진(5.4 g, 168.34 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이를 12 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하고 물로 세척했다(두 번). 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(4.5 g, 90.26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 282.2 $[M+H]^+$

[2379] 단계 b) *tert-부틸 3-[3-(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2380] tert-부틸 3-[3-(히드라진카르보닐)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(4.5 g, 15.99 mmol) 및 시클로프로판카르복스이미드아미드 히드로클로라이드(2.7 g, 22.39 mmol)를 트리에틸아민(61.36 mL, 440.26 mmol) 및 피리딘(65 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 Ar로 탈기시킨 다음 90° C로 24 시간 동안 가열한 후, 증발시켰다. 혼합물을 DCM 및 물로 희석했다. 유기층을 염수로 세척하고(두 번) 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 증발시켰다. FC(SiO_2; $CHCl_3$/ACN)에 의한 정제가 표제 화합물(78 mg, 30.19% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 331.2 $[M-Bu+H]^+$

[2381] **실시예 E.6**

[2382] **3-[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸;4-메틸벤젠설폰산**

[2383] 

[2384] EtOAc(3 mL) 중 p-톨루엔설폰산(0.1 g, 0.58 mmol) 및 tert-부틸 3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(0.1 g, 0.25 mmol)의 혼합물을 25 ℃에서 48 시간 동안 교반한 후, 증발시켜 표제 화합물(200.0 mg, 84.68% 수율)을 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 299.0 $[M+H]^+$

[2385] 단계 a) *1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복스아미딘;히드로클로라이드*

[2386] 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르보니트릴(4.0 g, 29.61 mmol)을 EtOH(30 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 10 ℃로 냉각하고, HCl(기체)을 반응 혼합물을 통해 10 분 동안 버블링했다. 혼합물을 12 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 10 mL EtOH에 용해하고 혼합물을 30 mL의 EtOH 중 암모니아 포화 용액에 첨가했다. 혼합물을 12 시간 동안 23 ℃에서 교반했다. 생성된 침전물을 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물(2.2 g, 35.46% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 153.0 $[M+H]^+$

[2387] 단계 b) *tert-부틸 3-[3-(히드라진카르보닐)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2388] N,N'-카르보닐디이미다졸(4.09 g, 25.25 mmol)을 THF(85 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(4.5 g, 16.83 mmol)의 용액에 첨가했다. 반응 혼합물을 1 시간 동안 50 ℃에서 교반한 후, 23 ℃로 냉각했다. 히드라진(5.4 g, 168.34 mmol)을 혼합물에 첨가하고, 이를 12 시간 동안 23 ℃에서 교반한 후 증발시켰다. 잔류물을 DCM에 용해하고 물로 세척했다(두 번). 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(4.5 g, 90.26% 수율)을 백색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 282.2 $[M+H]^+$

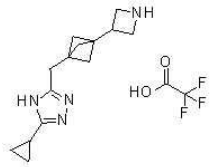
[2389] 단계 c) *tert-부틸 3-[3-[5-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-4H-1,2,4-트리아졸-3-일]-1-비시클로[1.1.1]*

펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트

[2390] tert-부틸 3-[3-(히드라진카르보닐)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(0.65 g, 2.31 mmol,) 및 1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복스아미딘;히드로클로라이드(0.44 g, 2.31 mmol)를 트리에틸아민(10.0 mL, 71.75 mmol) 및 피리딘(10 mL)에 용해했다. 반응 혼합물을 아르곤으로 탈기시킨 다음 90° C로 24 시간 동안 가열했다. 반응 혼합물을 농축하고 DCM 및 물 사이에 희석했다. 유기층을 염수(두 번)로 세척하고 소듐 설페이트로 건조하고, 여과하고 증발시켜 표제 화합물(0.8 g, 19.12% 수율)을 밝은 황색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 399.2 $[M+H]^+$

[2391] **실시예 E.7**

[2392] **3-[[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]메틸]-5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸;2,2,2-트리플루오로아세트산**

[2393] 

[2394] DCM(3 mL) 중 tert-부틸 3-[3-[(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(70.0 mg, 0.2 mmol)의 교반되는 용액에, 트리플루오로아세트산(0.08 mL, 1.02 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 18 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(30.3 mg, 29.98% 수율)을 밝은 황색 점성 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 245.2 $[M+H]^+$

[2395] 단계 a) *tert-부틸 3-(3-이소부톡시카르보닐옥시카르보닐-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2396] THF(150 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(5.0 g, 18.7 mmol) 및 4-메틸모르폴린(2.27 g, 22.45 mmol)의 교반되는 용액에, 이소부틸 클로로포르메이트(2.55 g, 18.7 mmol)를 0 ℃에서 적가했다. 혼합물을 1 시간 동안 25 ℃에서 교반했다. 생성된 침전물을 여과하고 여액을 증발시켜 표제 화합물(6.1 g, 84.32% 수율)을 얻었고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2397] 단계 b) *tert-부틸 3-[3-(2-디아조a세틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2398] THF(30 mL) 중 tert-부틸 3-(3-이소부톡시카르보닐옥시카르보닐-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트(1400.0 mg, 3.81 mmol)의 교반되는 용액에 TBME(50 mL) 중 디아조메탄(480.54 mg, 11.43 mmol)의 용액을 첨가했다. 이후 디아조메탄(약 125 mL)의 에테르 용액을 깔때기를 통해 첨가하고, 약 5 초 동안 교반을 재개하고 질소 흐름을 중단시켰다. 45 분 후, 나머지 디아조메탄 용액(약 85 mL)을 첨가했다. 냉각조를 제거하고 용액을 교반하지 않고 3 시간 동안 반응시켰다. 이후, 75 mL의 0.5 N 아세트산을 조심스럽게 첨가하여 미반응 디아조메탄을 파괴하고 포화 소듐 비카르보네이트 수용액(75 mL)을 조심스럽게 첨가했다. 수성층을 분별 깔때기에서 분리하고 유기층을 포화 수성 소듐 클로라이드(75 mL)로 세척했다. 유기층을 마그네슘 설페이트로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. 미정제 생성물을 고진공하에 3 시간 동안 방치한 다음, 다음 단계에서 직접 사용했다.

[2399] *주의! 디아조메탄은 독성 및 폭발 가능성 때문에 보호 차폐물 뒤에서 효율적인 흄 후드에서 취급되어야 한다.*

[2400] 단계 c) *2-[3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아세트산*

[2401] 500-mL, 3구 플라스크에는 질소 기체 유입구, 기포 계수기, 격막 및 자석 교반 막대가 장착되었다. 플라스크를 (반응 동안 빛을 차단하기 위해) 알루미늄 호일로 조심스럽게 감쌌다. 이전 단계의 미정제 디아조 케톤을 테트라히드로푸란(380 mL)에 용해하고 질소하에 플라스크에 첨가했다. 탈이온수(38 mL)를 첨가하고, 플라스크를 드라이아이스-아세톤 조에 담그고, 용액을 -25℃(아세톤 냉각조의 온도)로 30 분 동안 냉각했다. 실버 트리플루오로아세테이트(2.72 g, 12.3 mmol)를 50-mL 삼각 플라스크에 넣고 트리에틸아민(39 mL, 279 mmol)에 빠르게 용해했다. 생성된 용액을 디아조케톤 용액에 한번에(주사기를 통해) 첨가했다. 용액을 실온으로 밤새 가온했다. 질소의 방출이 약 -15℃의 조 온도에서 시작되었다. 용액을 1-L, 둥근 바닥 플라스크에 옮기고 반응 용기를 에틸 아세테이트(2 × 10 mL)로 헹구었다. 용액을 회전 증발기로 건조까지 증발시키고 잔류물을 1 시간 동안 포화 소듐 비카르보네이트($NaHCO_3$) 수용액(100 mL)과 함께 교반했다. 검은색 혼합물을 물(150 mL) 및 에틸 아세테이트(200 mL)와 함께 1-L 분별 깔때기로 옮기고, 혼합물을 잘 진탕했다. 투명한 수성층을 분리하고 따로 두고, 검

은색 고체의 현탁액을 포함하는 유기상이 남았다. 염수(30 mL)를 유기상에 첨가하고 생성된 혼합물을 격렬하게 진탕했다. 포화 $NaHCO_3$ 수용액(30 mL)을 첨가하고, 매체를 다시 진탕하고, 층을 분리한다. 검은색 고체를 수성상과 함께 수거하고, 이를 이제 첫 번째 분리된 수성상과 조합했다. 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 수용액(각각 30 mL)의 셋의 추가 부분으로 세척하고 모든 수성층을 조합했다. 첫 번째 유기층을 따로 두고 더 이상 사용하지 않았다. 검은색 현탁액을 포함하는 조합된 수성층을 에틸 아세테이트(50 mL)로 추출한 다음 에틸 아세테이트 층을 두 부분의 포화 $NaHCO_3$ 수용액(각각 25 mL)으로 역추출하고, 이를 원리 수성층과 조합했다. 에틸 아세테이트를 따로 두고 더 이상 사용하지 않았다. 모든 조합된 수성층을 50 mL의 에틸 아세테이트로 다시 추출하고, 이를 포화 $NaHCO_3$ 수용액(2 × 20 mL)으로 세척했다. 유기층을 따로 두고 더 이상 사용하지 않았다. 이후 모든 조합된 수성층을 자석 교반 막대가 장착된 2-L, 둥근 바닥 플라스크로 옮기고 약 10 방울의 콩고 레드 지시약 및 에틸 아세테이트(100 mL)를 첨가했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(3.20 g, 71.6% 수율)을 밝은 황색 고체로 얻었다. MS (ESI): m/z = 280.1 $[M-H]^-$

[2402] 단계 d) *tert-부틸 3-[3-(2-히드라지노-2-옥소-에틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

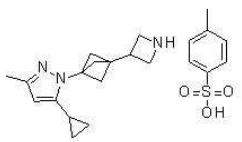
[2403] THF(50 mL) 중 2-[3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아세트산(1180.0 mg, 4.19 mmol)의 교반되는 용액에, N,N'-카르보닐디이미다졸(1020.1 mg, 6.29 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 45 분 동안 50 ℃에서 교반한 후, 25 ℃로 냉각했다. 히드라진 수화물(2.1 mL, 41.94 mmol)을 첨가하고, 혼합물을 18 시간 동안 25 ℃에서 교반한 후, 증발시켰다. 잔류물을 DCM(100 mL)과 물(100 mL) 사이에 분배시켰다. 수층을 DCM(2 x 50 mL)으로 세척했다. 조합된 유기층을 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켜 표제 화합물(1.20 g, 88.15% 수율)을 황색 점성 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 294.2 $[M-H]^-$

[2404] 단계 e) *tert-부틸 3-[3-[(5-시클로프로필-4H-1,2,4-트리아졸-3-일)메틸]-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2405] tert-부틸 3-[3-(2-히드라지노-2-옥소-에틸)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(1200.0 mg, 4.06 mmol), 시클로프로판카르복스이미드아미드 히드로클로라이드(832.77 mg, 6.91 mmol), 트리에틸아민(18.0 mL, 129.14 mmol) 및 피리딘(18.0 mL, 222.55 mmol)의 용액을 90 ℃에서 18 시간 동안 교반한 후, 증발시키고 물과 $CHCl_3$ 사이에 분배했다. 유기층을 Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(72.0 mg, 4.89% 수율)을 밝은 황색 오일로 제공했다. MS (ESI): m/z = 345.2 $[M+H]^+$

[2406] **실시예 E.8**

[2407] **1-[3-(아제티딘-3-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]-5-시클로프로필-3-메틸-피라졸;4-메틸벤젠설폰산**



[2408]

[2409] MeOH(3 mL) 중 tert-부틸 3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(558.0 mg, 1.62 mmol)의 용액에, p-톨루엔설폰산(419.65 mg, 2.44 mmol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 16 시간 동안 교반했다. 혼합물을 증발시키고, 아세토니트릴(10 mL)로 트리터레이션하고, 여과하고 건조했다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(390.0 mg, 54.88% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 244.0 $[M+H]^+$

[2410] 단계 a) *tert-부틸 3-[3-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2411] 주위 온도에서 톨루엔(60 mL) 중 3-(1-tert-부톡시카르보닐아제티딘-3-일)비시클로[1.1.1]펜탄-1-카르복실산(4.25 g, 15.9 mmol) 및 벤질 알코올(3.29 mL, 31.8 mmol)의 용액에 트리에틸아민(6.65 mL, 47.7 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 5 분 동안 교반하고, 디페닐포스포닉 아지드(3.6 mL, 16.69 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 추가 15 분 동안 주위 온도에서, 그리고 16 시간 동안 100° C에서 교반했다. 냉각한 후, 혼합물을 얼음처럼 차가운 물(100 mL)에 붓고 MTBE로 추출했다. 유기층을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4로 건조하고, 여과하고, 증발시켰다. FC에 의한 정제가 표제 화합물(3.7 g, 59.36% 수율)을 백색 고체로 제공했다. MS (ESI): m/z = 371.2 [M-

H]$^-$

[2412] 단계 b): *tert-부틸 3-(3-아미노-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트*

[2413] MeOH(50 mL) 중 tert-부틸 3-[3-(벤질옥시카르보닐아미노)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트(4.15 g, 11.14 mmol)의 용액에 Pd/C(10%) (0.58 mL, 0.56 mmol)를 첨가했다. 반응 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 수소 분위기하에 교반했다. 고체를 여과에 의해 제거하고 여액을 진공에서 농축하여, 표제 화합물(2.6 g, 93.01% 수율)을 무색 오일로 얻었다. MS (ESI): m/z = 239.2 M+H]$^+$

[2414] 단계 c): *tert-부틸 3-[3-(5-시클로프로필-3-메틸-피라졸-1-일)-1-비시클로[1.1.1]펜타닐]아제티딘-1-카르복실레이트*

[2415] DMF(10 mL) 중 tert-부틸 3-(3-아미노-1-비시클로[1.1.1]펜타닐)아제티딘-1-카르복실레이트(1.3 g, 5.45 mmol)의 용액에 1-시클로프로필부탄-1,3-디온(0.76 g, 6.0 mmol) 및 O-(4-니트로벤조일)히드록실아민(1.49 g, 8.18 mmol)을 첨가했다. 혼합물을 85 ℃에서 2 시간 동안 교반하고, 냉각하고, 물(25 mL)을 첨가하고 EtOAc(3회 각각 15 mL)로 추출했다. 이후 유기물을 분리하고 건조(Na_2SO_4)한 후 건조까지 농축했다. RP-HPLC에 의한 정제는 표제 화합물(558.0 mg, 29.78% 수율)을 제공했다. MS (ESI): m/z = 344.2 [M+H]$^+$실시예 540

[2416] 화학식 (I)의 화합물은 하기 조성의 정제 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:

[2417] 정제당

[2418] 활성 성분 200 mg

[2419] 미세결정질 셀룰로스 155 mg

[2420] 옥수수 전분 25 mg

[2421] 활석 25 mg

[2422] 히드록시프로필메틸셀룰로스 20 mg

[2423] 425 mg

[2424] ***실시예 541***

[2425] 화학식 (I)의 화합물은 하기 조성의 캡슐 제조를 위한 활성 성분으로서 그 자체로 공지된 방식으로 사용될 수 있다:

[2426] 캡슐당

[2427] 활성 성분 100.0 mg

[2428] 옥수수 전분 20.0 mg

[2429] 락토스 95.0 mg

[2430] 활석 4.5 mg

[2431] 마그네슘 스테아레이트 0.5 mg

[2432] 220.0 mg