(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0044681
(43) 공개일자 2025년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 413/14 (2006.01) *A61K 31/497* (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01) *A61P 21/00* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 31/00* (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 413/14 (2013.01)
A61K 31/497 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7003932
(22) 출원일자(국제) 2023년07월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년02월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2023/069762
(87) 국제공개번호 WO 2024/011214
국제공개일자 2024년01월11일
(30) 우선권주장
63/359,715 2022년07월08일 미국(US)
63/385,282 2022년11월29일 미국(US)

(71) 출원인
액티오 바이오사이언스, 인크.
미국 캘리포니아 92130 샌디에이고 엘 카미노 리얼 11202 스위트 100
(72) 발명자
카타나 애슐리
미국 오하이오 44126 페어뷰 파크 이튼 로드 21888
링크 존 오토
미국 캘리포니아 94110 샌프란시스코 프로스펙트 애비뉴 74
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 61 항

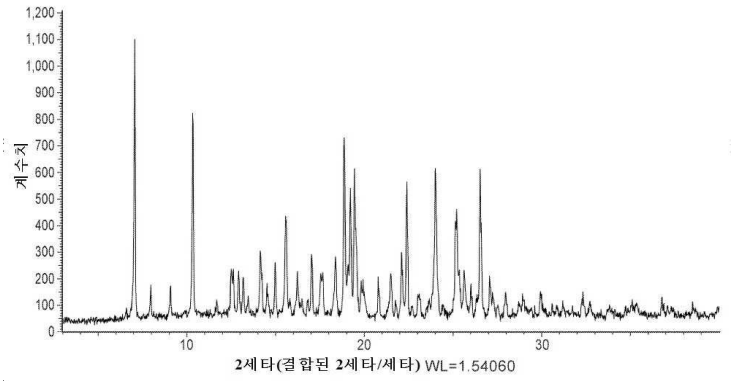
(54) 발명의 명칭 **치료용 화합물 및 방법**

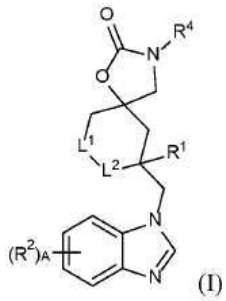
(57) 요 약

본 개시내용은 화학식 I의 화합물:

(뒷면에 계속)

대 표 도 - 도1





(I)

또는 이의 염(식 중, R^1, R^2, R^4, L^1, L^2 및 A는 본 명세서에 기재된 임의의 값을 가짐)뿐만 아니라, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 조성물을 제공한다. 화합물은 TRPV4 길항제로서 유용하다.

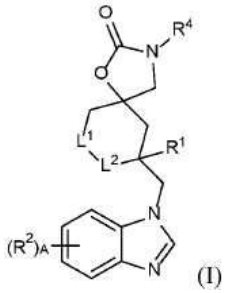
(52) CPC특허분류
A61P 19/00 (2018.01)
A61P 21/00 (2018.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 31/00 (2018.01)
A61P 37/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 염:



(I)

식 중:

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개

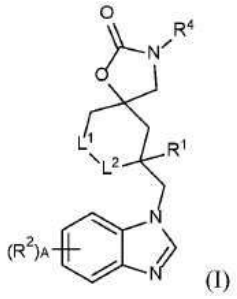
이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2이거나; 또는

화학식 I의 화합물 또는 이의 염:



(I)

식 중:

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염.

청구항 3

제1항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염.

청구항 4

제1항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염; 또는

제1항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b

는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염.

청구항 5

제4항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, Rc(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염.

청구항 6

제4항에 있어서,

L^1은 CR^aR^b이고;

L^2는 CR^cR^d이고;

R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, Rc(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

R^1은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

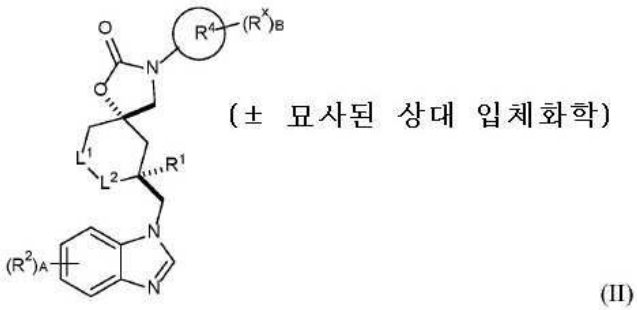
R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

A는 0, 1 또는 2인, 화합물 또는 염.

청구항 7

제4항에 있어서, 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염인, 화합물 또는 염:

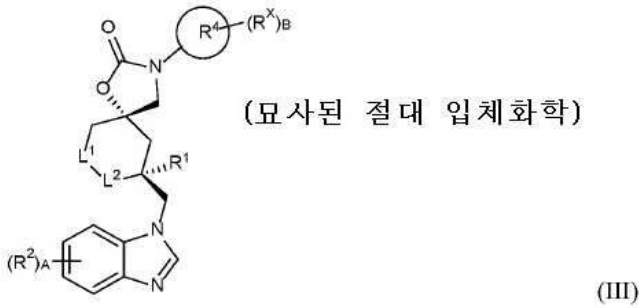


(II)

식 중, R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고; 그리고 B는 0, 1 또는 2이다.

청구항 8

제4항에 있어서, 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염인, 화합물 또는 염:



(III)

식 중, R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이고; 그리고 B는 0, 1 또는 2이다.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 H인, 화합물 또는 염.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, R^a는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^b는 H인, 화합물 또는 염.

청구항 14

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^b는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 15

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^b는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, R^b는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^c는 H인, 화합물 또는 염.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^c는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된, 화합물 또는 염.

청구항 19

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^c는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 20

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^c는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 21

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고

리를 형성하는, 화합물 또는 염.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^d는 H인, 화합물 또는 염.

청구항 23

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^d는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되는, 화합물 또는 염.

청구항 24

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^d는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 25

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, R^d는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬인, 화합물 또는 염.

청구항 26

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하는, 화합물 또는 염.

청구항 27

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환, 화합물 또는 염.

청구항 28

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H, 메틸, 사이클로프로필, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3 또는 OCF_2H인, 화합물 또는 염.

청구항 29

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 하이드록시, 하이드록시메틸 또는 사이아노메틸인, 화합물 또는 염.

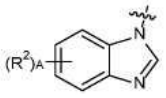
청구항 30

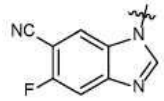
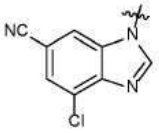
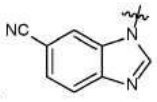
제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 메틸인, 화합물 또는 염.

청구항 31

제1항 내지 제20항 및 제22항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, R^1은 H인, 화합물 또는 염.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 기  는

  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 33

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, A는 0인, 화합물 또는 염.

청구항 34

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, A는 1인, 화합물 또는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, R^2는 사이아노인, 화합물 또는 염.

청구항 36

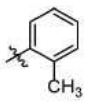
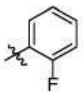
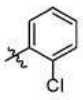
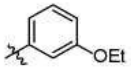
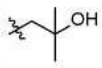
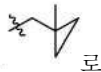
제34항에 있어서, R^2는 6-사이아노인, 화합물 또는 염.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환된 페닐인, 화합물 또는 염.

청구항 38

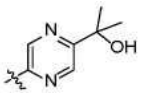
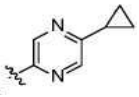
제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는

      및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염.

청구항 39

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환된 피리미딘-2-일인, 화합물 또는 염.

청구항 40

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는  및  로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물.

청구항 41

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬인, 화합물.

청구항 42

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬인, 화합물.

청구항 43

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 6-원 헤테로아릴인, 화합물.

청구항 44

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 C_1-C_5알킬인, 화합물.

청구항 45

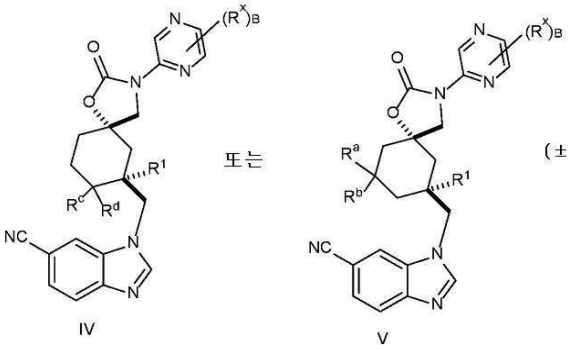
제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 하이드록시로 치환된 C_1-C_5알킬인, 화합물.

청구항 46

제41항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, R^x는 2-하이드록시-2-메틸에틸인, 화합물.

청구항 47

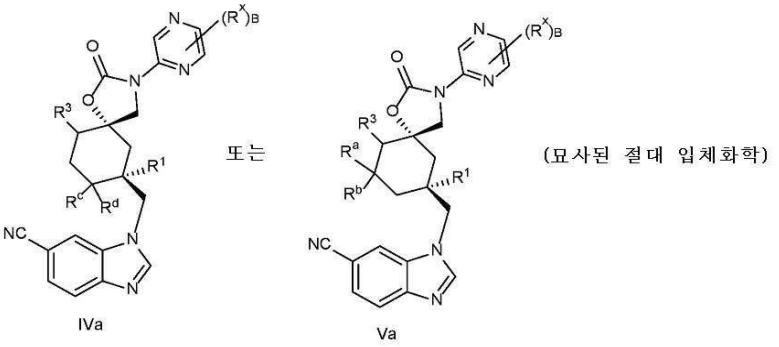
제1항에 있어서, 하기 화학식 IV 또는 V의 화합물 또는 이의 염인, 화합물 또는 염:



식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

청구항 48

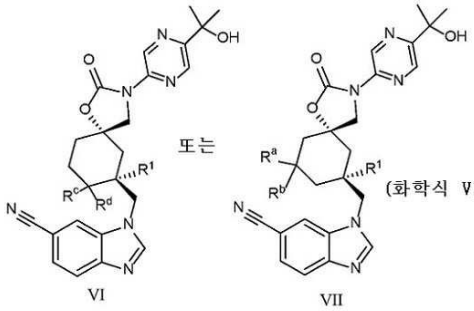
제1항에 있어서, 하기 화학식 IV 또는 Va의 화합물 또는 이의 염인, 화합물 또는 염:



식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

청구항 49

제1항에 있어서, 하기 화학식 VI 또는 VII의 화합물 또는 이의 염인, 화합물 또는 염:



(화학식 VI 내지 VII에 대해서 묘사된 절대 입체화학)

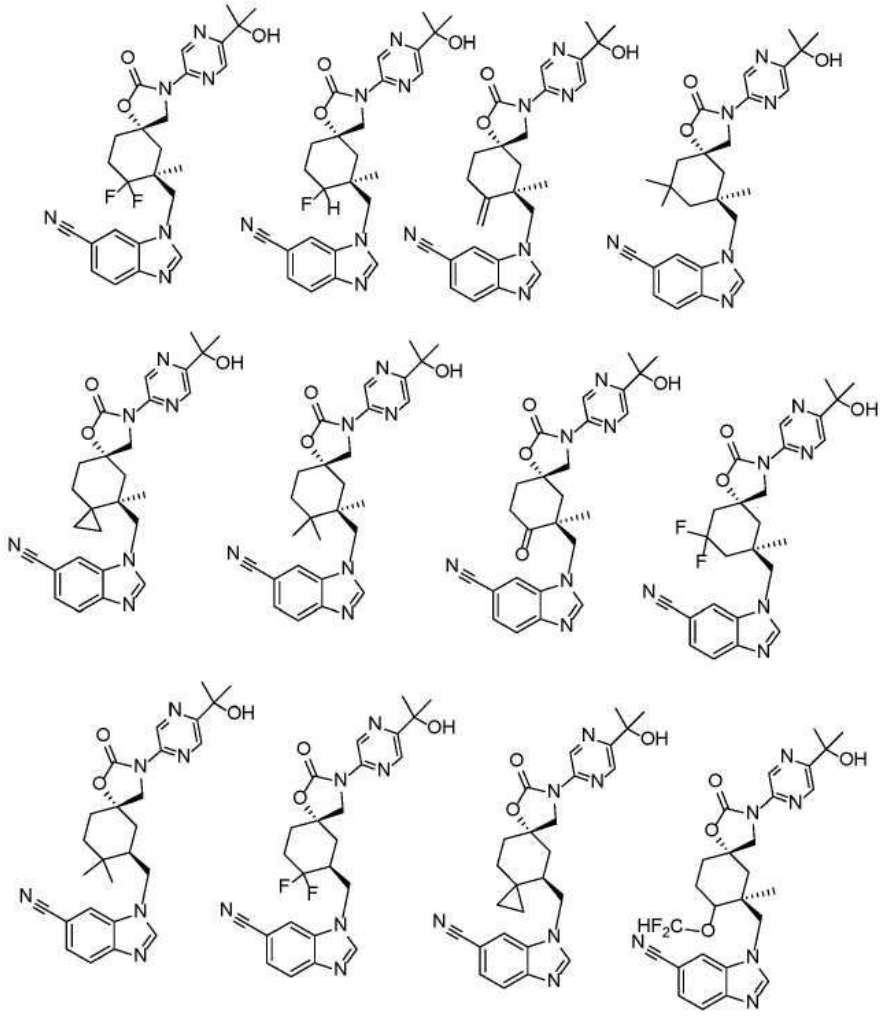
.

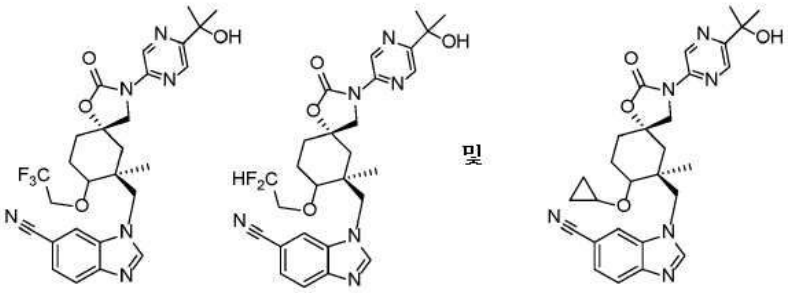
청구항 50

제1항에 있어서, R^c는 플루오로이고 R^d는 H 또는 플루오로인, 화합물 또는 염.

청구항 51

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염:

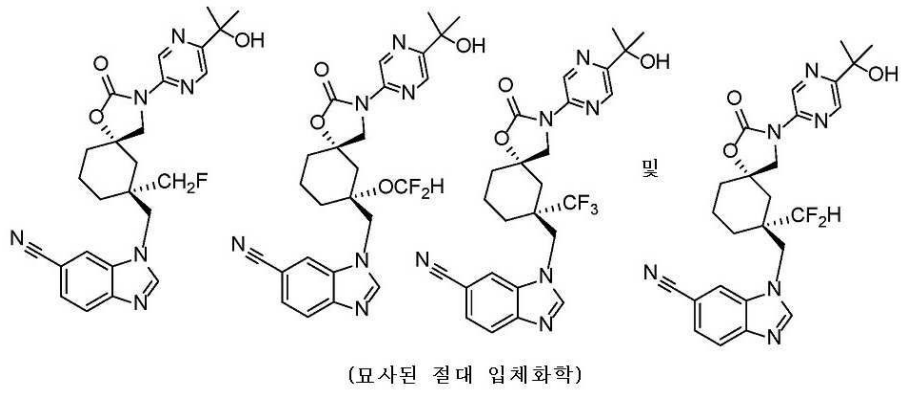




및 이의 염.

청구항 52

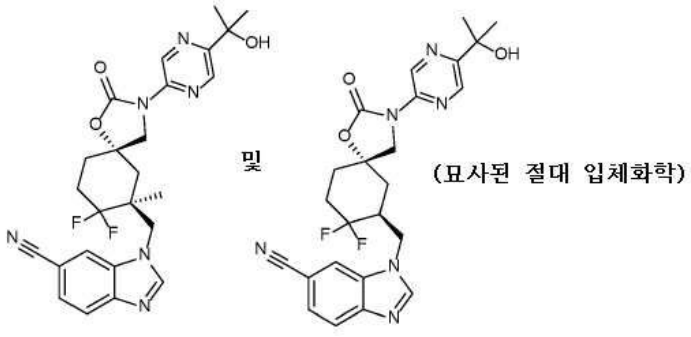
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염:



및 이의 염.

청구항 53

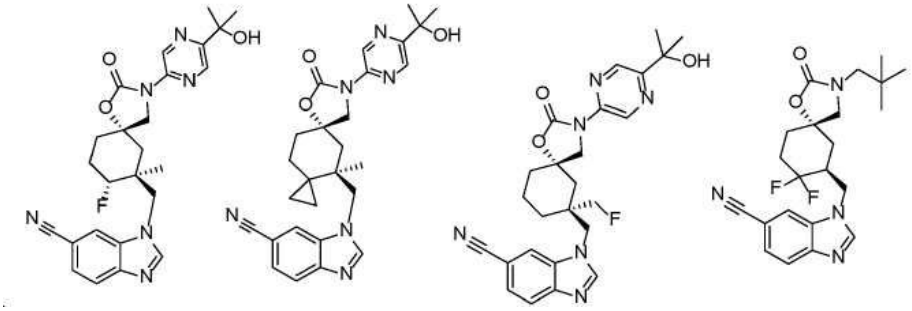
제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염:

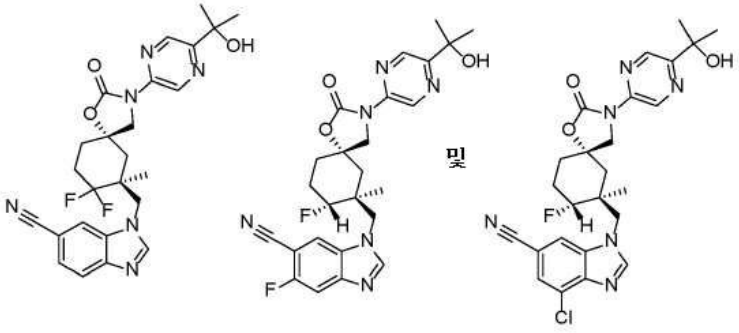


및 이의 염.

청구항 54

제1항에 있어서, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는, 화합물 또는 염:



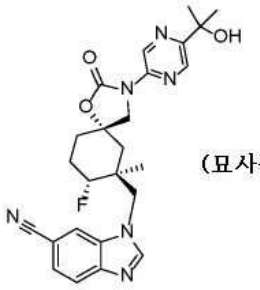


및

및 이의 염.

청구항 55

제1항에 있어서,

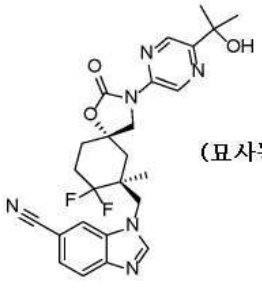


(묘사된 절대 입체화학)

또는 이의 염인, 화합물 또는 염.

청구항 56

제1항에 있어서,



(묘사된 절대 입체화학)

또는 이의 염인, 화합물 또는 염.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, TRPV4와 연관된 병태를 치료하기 위한 방법.

청구항 59

TRPV4와 연관된 병태를 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 60

TRPV4와 연관된 병태의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염.

청구항 61

TRPV4와 연관된 병태를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 기재된 바와 같은 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **우선권**

[0002] 본 출원은 2022년 7월 8일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/359,715 및 2022년 11월 29일자로 출원된 미국 가출원 번호 63/385,282에 대한 우선권을 주장한다. 이들 미국 특허 가출원의 각각의 전체 내용은 본 명세서에 참조에 의해 원용된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 개시내용은 질환-유발 활성화 돌연변이를 보유하는 야생형 TRPV4 통로 및 TRPV4 통로 둘 다의 길항제로서 작용하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 일시적 수용체 전위 바닐로이드 유형 4인 TRPV4는 일시적 수용체 전위(TRP) 슈퍼 패밀리의 구성원이다(Venkatachalam and Craig Montell 2007 Annual Reviews Biochemistry). TRPV4 유전자는 칼슘에 대해 고도로 투과성인 비선택적 양이온 통로를 암호화한다. TRPV4는 열, 기계적 스트레스, 및 아라키돈산 대사산물을 포함하는 화학물질을 포함하는 다양한 상이한 자극에 의해 활성화된다. TRPV4는 특히 뇌, 방광, 피부, 심장, 폐 및 근골격 조직을 포함하는 다수의 상이한 조직에서 발현된다.

[0006] TRPV4 통로는 다양한 인간 세포 유형으로 광범위하게 발현된다. 특히, TRPV4는 상피 및 내피 세포, 섬유아세포, 연골세포, 뉴런 및 다양한 염증 세포에서 발현된다(Koivisto et al 2021 NRDD). TRPV4는 폐 손상과 관련하여 상피 및 내피 장벽 기능에 직접적으로 관여했으며 TRPV4-유도 ATP 방출을 통해 호흡기 질환과 추가로 연관되었다(Koivisto). 유전 및 약리학적 연구는 TRPV4를 만성 기침, 폐부종, 만성 폐쇄성 폐질환 및 폐 섬유증에 대한 치료 표적으로서 연루시켰다(Grace et al 2017, Pharmacology and Therapeutics). TRPV4의 유전적 녹아웃은 감소된 파골세포 기능 및 칼슘 조절을 야기하고, 골 항상성에 중요하며, 이는 골다공증 및 기타 관절 질환에서 TRPV4의 역할을 시사한다. 염증성 통각 과민증 및 기계적 통증은 TRPV4 녹아웃 마우스에서 감소되고(*J. Neurosci*. 2004, 18, 4444-4452, Qu, et al., 2016 BioMed Research International), 다양한 기능적 연구는 신경병성 통증에서 TRPV4 신호전달을 입증하였다. TRPV4는 또한 방광의 요로상피 및 배뇨근에서 발현되고, 활성화는 근육 수축을 야기한다(Birder et al 2007 J. Pharmacol. Exp. Ther.). 방광 관련 병태에서 TRPV4의 역할과 일관되게, TRPV4의 저해는 사이클로포스파마이드-유도 방광염의 마우스 및 래트 모델에서 방광 기능을 개선

시키는 것으로 나타났다(*Prog. Biophys. Mol. Biol.* 2010, 1, 2-17). 이는 호흡기 질환, 관절 질환, 통증 및 방광 기능장애를 비롯한 다수의 질환에서 치료 표적으로서 TRPV4에 대한 증거를 제공한다.

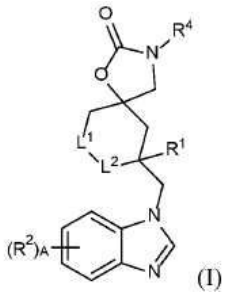
[0007] 추가로, TRPV4에서의 활성화 병원성 돌연변이는 골격 이형성증 세트(Nishimura et al 2012 AJMG) 및 말초 신경병증(Landoure et al. Nature Genetics 2009)을 비롯한 다수의 중증 멘델 질환을 유발하는 것으로 나타났다. 모든 질환-유발 돌연변이는 세포로의 칼슘 유입을 증가시킴으로써 질환의 위험에 기여하는 것으로 보이며(Toft-Beterlsen and MacAulay 2021 Cells), 이는 TRPV4 저해제의 치료적 이점을 시사한다. 이러한 관찰은 야생형 수용체의 활성화로 인한 다수의 상이한 일반적인 질환 외에도 활성화 돌연변이로 인한 유전 질환에서 TRPV4의 저해의 이점을 시사한다.

[0008] GSK2798745는 II상 임상 시험으로 발전하였다. 추가적인 탐색은 순환하는 활성 대사산물을 커버하지 못하였고(*ACS Med. Chem. Lett.* 2021, 12, 9, 1498-1502), 3개월의 개 독성 연구에 의해 확립된 더 낮은 안전 마진은 임상적으로 투여된 최대 용량에서 4.8배 감소를 초래하였다(*Am. J. Cardiovasc. Drugs* 2019, 19, 335-342). GSK2798745는 여러 인간 질환 적응증에 걸쳐 효능을 나타내지 못했다. 현재, TRPV4를 길항하는 데 유용한 제제에 대한 필요성이 존재한다. 특히, 더 낮은 독성, 개선된 역가, (예를 들어, CYP3A4에 대한) 개선된 대사 안정성, 더 낮은 수준의 활성 순환 대사산물 및/또는 더 높은 안전 마진을 갖는 제제에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0009] 일 양상에서, 본 개시내용은 TRPV4를 길항하는 데 유용한 화합물을 제공한다.

[0010] 일부 양상에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0011] 
(I)

[0012] 식 중:

[0013] L^1은 CR^aR^b이고;

[0014] L^2는 CR^cR^d이고;

[0015] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0016] R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나,

[0017] 또는 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0018] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0019] R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, $(C_1-$

C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나,

[0020] 또는 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0021] R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

[0022] R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나,

[0023] 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

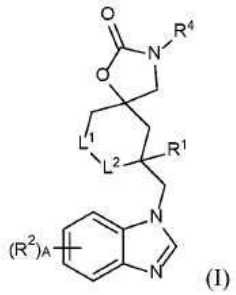
[0024] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0025] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

[0026] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0027] A는 0, 1 또는 2이다;

[0028] 일부 양상에서, 본 개시내용은 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제공한다:

[0029] 
(I)

[0030] 식 중:

[0031] L^1은 CR^aR^b이고;

[0032] L^2는 CR^cR^d이고;

[0033] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0034] R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-

C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나,

[0035] 또는 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0036] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0037] R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나,

[0038] 또는 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0039] R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

[0040] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0041] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

[0042] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0043] A는 0, 1 또는 2이다.

[0044] 본 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 약제학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0045] 본 개시내용은 또한 포유동물에서 TRPV4 조절과 연관된 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0046] 본 개시내용은 또한 의료 요법에 사용하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0047] 본 개시내용은 또한 TRPV4 조절과 연관된 병태의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0048] 본 개시내용은 또한 포유동물에서 TRPV4 조절과 연관된 병태 조절을 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0049] 본 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 염을 제조하는 데 유용한 본 명세서에 개시된 방법 및 중간체를 제공한다.

[0050] 화학식 (I)의 특정 화합물은 더 낮은 독성, 개선된 효능, (예를 들어, CYP3A4에 대한) 개선된 대사 안정성, 더

낮은 수준의 활성 순환 대사산물 및/또는 더 높은 안전 마진을 입증한다.

도면의 간단한 설명

[0051] 도 1은 실시예 21로부터의 X선 분말 회절(XRPD) 데이터를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

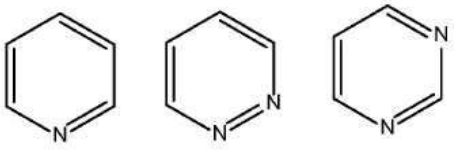
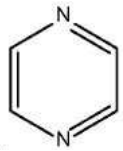
[0052] 달리 기재되지 않는 한, 다음 정의가 사용된다: 할로 또는 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 아이오도이다. 알킬, 알콕시 등은 직쇄형 및 분지형 기를 둘 다 나타내지만; 프로필과 같은 개별 라디칼에 대한 언급은 직쇄 라디칼만을 포함하고, 아이소프로필과 같은 분지쇄 이성질체는 구체적으로 언급된다.

[0053] 단독으로 또는 또 다른 치환기의 일부로서의 용어 "알킬"은, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄형 또는 분지쇄형 탄화수소 라디칼을 의미한다(즉, C_{1-5}는 1 내지 5개의 탄소를 의미한다). 예는 (C_1-C_5)알킬, (C_2-C_5)알킬, C_1-C_3)알킬, (C_2-C_3)알킬 및 (C_3-C_5)알킬을 포함한다. 알킬기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, 아이소-프로필, n-부틸, t-부틸, 아이소-부틸, sec-부틸 및 n-펜틸을 포함한다.

[0054] 용어 "알콕시"는 산소 원자("옥시")를 통해 분자의 나머지에 부착된 알킬기를 지칭한다.

[0055] 용어 "카보사이클"은 지정된 탄소수를 갖는 포화 또는 부분 불포화 (비-방향족) 모든 탄소 고리를 지칭한다.

[0056] 용어 6-원 헤테로아릴은 다음 고리를 포함한다:

[0057]  및 .

[0058] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 화학 구조에서 결합을 가로지르는 물결선 "〰"은 결합의 부착 지점을 명시하고, 물결 결합은 화학적 구조에서 분자의 나머지 부분에 대하여 가로지른다.

[0059] 질환 또는 병태와 관련된 정도에 대한 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 질환 또는 병태를 저해하는 것, 질환 또는 병태를 제거하는 것 및/또는 질환 또는 병태의 하나 이상의 증상을 경감시키는 것을 포함한다. 용어 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 또한 치료적 처치 및/또는 예방적 처치 또는 예방적 조치 둘 다를 지칭하고, 여기서 목적은, 예를 들어, 암의 발병 또는 전이와 같은 원하지 않는 생리학적 변화 또는 장애를 예방 또는 둔화(감소)시키는 것이다. 예를 들어, 유익하거나 원하는 임상적 결과는, 검출 가능 또는 검출 불가능 여부에 관계 없이, 증상의 완화, 질환 또는 장애 정도의 축소, 질환 또는 장애의 안정화된(즉, 악화되지 않는) 상태, 질환 진행의 지연 또는 둔화, 질환 상태 또는 장애의 개선 또는 경감, 및 회복을 (부분적이든 전체적이든 관계 없이) 포함하지만 이에 제한되지 않는다. "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 또한 치료를 받지 않는 경우 예상된 생존과 비교하여 지속적 생존을 의미할 수 있다. 치료를 필요로 하는 자는 이미 질환 또는 장애를 앓고 있는 자뿐만 아니라 질환 또는 장애에 걸리기 쉬운 자 또는 질환 또는 장애가 예방되어야 하는 자를 포함한다. 일부 실시형태에서, "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 예방하는 또는 예방을 포함하지 않는다,

[0060] 어구 "치료적 유효량" 또는 "유효량"은 (i) 특정한 질환, 병태 또는 장애를 치료 또는 예방하거나, (ii) 특정한 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화, 개선 또는 제거하거나, (iii) 본 명세서에 기재된 특정한 질환, 병태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병을 예방 또는 지연시키는 본 발명의 화합물의 양을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0061] 일 양상에서, 본 개시내용의 화합물은 TRPV4를 조절한다. 일부 실시형태에서, 조절은 길항작용이다. 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 TRPV4 과활성화와 연관된 병태를 치료하는 데 유용하다. 이러한 병태는 TRPV4에서의 활성화 돌연변이에 의해 야기되는 질환을 포함하며, 예를 들어, 선천성 원위 척수 운동 신경병증, 견갑골막 척수 근위축증, 샤르코-마리-투스병 2C형(CMT2C), 영양위축성 이형성증(MD), 척추골간단 이형성증 Kozlowski형(SMDK), 척추골간단 이형성증, Maroteaux형, 슈도-모르퀴오(pseudo-Morquio) 증후군 2형, 파라스트레마틱 이형성증(parastremmatic dysplasia), 상염색체 우성 브라키올미아(autosomal dominant brachyolmia) 및 가족성 디지털 관절병증-단지증(familial digital arthropathy-brachydactyly)을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0062] 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 상승된 야생형 TRPV4 및/또는 TRPV4 활성화 돌연변이에 의해 유발된 질환과 중첩하는 증상과 연관된 관련 병태를 치료하는 데 유용할 수 있다. 이러한 병태는 골격 이형성증, 골이형성, 골관절염, 골밀도 감소, 골다공증, 말초 신경병증, 유전성 신경병증, 척수성 근위축증, 샤르코-마리-투스병, 예를 들어, 과민성 방광, 요실금, 간질성 방광염, 통증성 방광 증후군, 방광 절박증 및 신경인성 방광을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 방광 질환을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0063] 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 골 감염, 골형성 부전증, 골괴사증, 골의 파제트병(Paget's disease of bone), 구루병, 연골무형성증, 왜소증, 단신(short stature), 연골형성저하증, 골격의 유전 질환을 비롯한 다른 골 장애를 치료하는 데 유용하다. 일 양상에서 TRPV4 길항제는 척수성 근위축증, 신경병성 통증, 통증, 운동 뉴런 장애, 만성 통증, 장 통증 및 경련을 포함하는 다른 신경병증을 치료하는 데 유용할 수 있다. 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 망막 부종, 망막 누출, 당뇨병성 또는 황반 부종의 다른 원인, 당뇨병성 신경병증, 장 부종과 관련된 장애, 수술후 복부 부종, 국소 및 전신 부종, 체액 정체, 울혈성 심부전, 과민성 장 증후군(IBS), 크론병, 설사, 장 불규칙성(과반응성/저반응성), 대변 실금, 변비, 복강 질환, 락토스 불내성, 및 고창, 비만 및 II형 당뇨병(T2D), 결장염/궤양성 결장염, 고혈압, 아테롬성 동맥경화증, 증상으로서의 부종을 갖는 질환, 울혈성 심부전, 신장 질환 또는 간의 경변증, 신장 감염, 요로 감염 및 전립선 비대를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는, 손상된 장벽 완전성 및 혈관 투과성의 조절 장애를 갖는 질환을 치료하는 데 유용하다. 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 폐 장애, 만성 폐쇄성 폐 장애, 인공호흡기 유도 폐 손상, 인공호흡기-연관 폐 실질 과팽만, 고고도 유도 폐부종, 급성 호흡 곤란 증후군, 급성 폐 손상, 폐 섬유증, 부비동염/비염, 천식, 기침, 만성 기침, 기관지확장증, 사르코이드증 및 폐 고혈압을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는 폐 질환을 치료하는 데 유용하다. 일 양상에서, 본 개시내용의 TRPV4 길항제는 패혈증, 대식세포 활성화, 소교세포 활성화를 갖는 병, 신경염증, 알츠하이머병, 파킨슨병, 다발성 경화증뿐만 아니라 심장 질환, 녹내장, 및 바이러스 및 박테리아 감염, 감염, 만성 염증성 질환(류마티스 관절염), 조직 복구, 다발성 기관 기능장애/다발성 기관 부전, 미생물 감염, 급성 뇌/폐/간/신장 손상, 신경변성 장애, 종양형성, 심혈관 및 대사 질환, 및 자가면역 질환을 포함하지만 이에 제한되지 않는 염증 질환을 치료하는 데 유용하다.

[0064] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "포유동물"은 인간, 더 고등의 비인간 영장류, 설치류, 가축, 소, 말, 돼지, 양, 개 및 고양이를 지칭한다. 일부 실시형태에서, 포유동물은 인간이다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "환자"는 포유동물을 포함하는 임의의 동물을 지칭한다. 일 실시형태에서, 환자는 포유동물 환자이다. 일부 실시형태에서, 환자는 인간 환자이다.

[0065] 본 명세서에 개시된 화합물은 소정 경우에 호변이성질체성 이성질체로서 존재할 수 있다. 하나의 비편재화된 공진 구조만이 묘사될 수 있지만, 이러한 모든 형태는 본 개시내용의 범위 내에서 상정된다.

[0066] 본 개시내용은 또한 중수소(^{2}H 또는 D)와 같은, 그러나 이로 제한되지 않는 하나 이상의 동위원소와 함께 자연 발생 동위원소비보다 높은 임의의 또는 모든 원자에서 농축될 수 있는 청구된 임의의 화합물을 포함한다는 것이 당업자에 의해 이해된다. 비제한적인 예로, $-CH_3$기는 $-CD_3$로 치환될 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 중수소에 대한 자연 발생 동위원소비보다 높은 하나의 위치에서 중수소로 농축된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 중수소에 대한 자연 발생 동위원소비보다 높은 2개의 위치에서 중수소로 농축된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 약 75%만큼 하나의 위치에서 중수소로 농축된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 약 75%만큼 2개의 위치에서 중수소로 농축된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 약 95%만큼 하나의 위치에서 중수소로 농축된다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 약 95%만큼 2개의 위치에서 중수소로 농축된다. 본 개시내용의 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제를 포함할 수 있다. 본 개시내용의 약제학적 조성물과 조합하여 사용될 때, 용어 "부형제"는 일반적으로 상응하는 조성물을 제공하기 위해 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 조합되는 추가의 성분을 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용의 약제학적 조성물과 조합하여 사용될 때, 용어 "부형제"는 담체, 결합제, 붕해제, 윤활제, 감미제, 향미제, 코팅제, 보존제 및 염료를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약"은 언급된 양, 값 또는 지속기간 ± 10% 이하의 상기 양, 값 또는 지속기간을 지칭한다. 일부 실시형태에서, "약"은 언급된 양, 값 또는 지속기간 ± 10%, ± 8%, ± 6%, ± 5%, ± 4%, ± 2%, ± 1% 또는 ± 0.5%를 지칭한다. 다른 실시형태에서, "약"은 언급된 양, 값 또는 지속기간 ± 10%, ± 8%, ± 6%, ± 5%, ± 4% 또는 ± 2%를 지칭한다. 다른 실시형태에서, "약"은 언급된 양, 값 또는 지속기간 ± 5%를 지칭한다. 일부 실시형태에서, "약"은 열거된 양, 값 또는 지속기간 ± 2% 또는 ± 1%를 지칭한다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 용어 "약"이 온도 또는 온도 범위를 언급할 때 사용되는 경우, 이들

용어는 언급된 온도 또는 온도 범위 ± 5℃, ± 2℃ 또는 ± 1℃를 지칭한다. 다른 실시형태에서, 용어 "약"은 언급된 온도 또는 온도 범위 ± 2℃를 지칭한다.

[0068] 본 명세서에서 사용되는 입체화학적 정의 및 관용어는 일반적으로 문헌[S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 및 Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994]을 따른다. 본 개시내용의 화합물은 비대칭 또는 카이럴 중심을 포함할 수 있고, 그러므로 상이한 입체이성질체 형태로 존재한다. 부분입체이성질체, 거울상이성질체 및 회전장애이성질체(atropisomer)를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 개시내용의 화합물의 모든 입체이성질체 형태뿐만 아니라, 라세미 혼합물과 같은 이들의 혼합물이 본 발명의 일부를 형성하는 것으로 의도된다.

[0069] 당업자라면 카이럴 중심을 갖는 본 개시내용의 화합물이 광학적으로 활성이고 라세미 형태로 존재할 수 있고 단리될 수 있음을 이해할 것이다. 일부 화합물은 다형성(polymorphism)을 나타낼 수 있다. 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물의 임의의 라세미체, 광학 활성, 다형체 또는 입체이성질체 형태, 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것으로 이해되며, 이는 본 명세서에 기재된 유용한 특성을 지니며, 광학적으로 활성인 형태를 어떻게 제조하는지(예를 들어, 재결정 기술에 의한 라세미 형태의 분할에 의해, 광학적으로 활성인 출발 물질로부터의 합성에 의해, 카이럴 합성에 의해, 또는 카이럴 정지상을 이용하는 크로마토그래피 분리에 의해) 당업계에 잘 알려져 있다.

[0070] 본 명세서에서의 화합물 화학식에서 결합이 비입체화학적 방식(예를 들어, 편평)으로 그려지는 경우, 결합이 부착된 원자는 모든 입체화학적 가능성을 포함한다. 볼드체 사각형과 대시선 사각형  은 상대 입체화학을 나타낸다. 본 명세서에서의 화합물 화학식에서 결합이 볼드체 웨지(bold-wedge) 또는 대시선 웨지(dashed-wedge)  로 그려진 경우, 입체화학 결합이 부착된 원자는 달리 언급되지 않는 한 묘사된 절대 입체이성질체가 풍부한 것으로 이해되어야 한다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 51%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 60%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 80%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 90%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 95%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다. 일부 실시형태에서, 화합물은 적어도 99%의 묘사된 절대 입체이성질체일 수 있다.

[0071] 라디칼, 치환체 및 범위에 대해 아래에 나열된 특정값은 단지 예시를 위한 것이며; 이들은 라디칼 및 치환체에 대해 정의된 범위 내에서 다른 정의된 값 또는 다른 값을 배제하지 않는다. 2개 이상의 값이 조합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 아래에 나열된 값(또는 이의 서브세트)은 배제될 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

[0072] 본 개시내용의 화합물의 경우, 변수 L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^d, R^1, R^2, R^4 및 R^x는 각각, 적용 가능한 경우, 본 명세서에 기재된 기로부터 선택될 수 있고, 변수 L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^d, R^1, R^2, R^4 및 R^x 중 임의의 것에 대해서 본 명세서에 기재된 임의의 기는, 적용 가능한 경우, 변수 L^1, L^2, R^a, R^b, R^c, R^d, R^1, R^2, R^4 및 R^x 중 나머지의 하나 이상에 대해서 본 명세서에 기재된 임의의 기와 조합될 수 있다는 것이 이해된다.

[0073] 구체적으로, (C_1-C_5)알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, 부틸, 아이소-부틸, sec-부틸, 펜틸 또는 3-펜틸일 수 있고; (C_3-C_6)사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실일 수 있고; 그리고 (C_1-C_5)알콕시는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, 아이소-부톡시, sec-부톡시, 펜톡시 또는 3-펜톡시일 수 있다.

[0074] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서,

[0075] L^1은 CR^aR^b이고;

[0076] L^2는 CR^cR^d이고;

[0077] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되,

임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0078] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0079] R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

[0080] R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0081] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0082] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

[0083] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0084] A는 0, 1 또는 2이다.

[0085] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서,

[0086] L^1은 CR^aR^b이고;

[0087] L^2는 CR^cR^d이고;

[0088] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0089] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시, (C_3-C_5)사이클로알킬옥시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0090] R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

[0091] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0092] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환되고;

[0093] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0094] A는 0, 1 또는 2이다.

[0095] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서,

[0096] L^1은 CR^aR^b이고;

[0097] L^2는 CR^cR^d이고;

[0098] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌(=CH_2)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0099] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌(=CH_2)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0100] R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

[0101] R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의

의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0102] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0103] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) R^x로 선택적으로 치환되고;

[0104] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0105] A는 0, 1 또는 2이거나; 또는

[0106] L^1은 CR^aR^b이고;

[0107] L^2는 CR^cR^d이고;

[0108] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0109] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이고, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0110] R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

[0111] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0112] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) R^x로 선택적으로 치환되고;

[0113] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하

이드록시로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0114] A는 0, 1 또는 2이다.

[0115] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서,

[0116] L^1은 CR^aR^b이고;

[0117] L^2는 CR^cR^d이고;

[0118] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0119] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, Rc(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0120] R^a, R^b, R^c 및 R^d 중 적어도 하나는 H 이외의 것이고;

[0121] R^1은 H, 하이드록시, 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 또는 (C_1-C_3)알콕시이되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시, 사이아노 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하고;

[0122] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0123] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) R^x로 선택적으로 치환되고;

[0124] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노, $C_1-C_5)$알킬 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0125] A는 0, 1 또는 2이다.

[0126] 화학식 I의 화합물의 일부 실시형태에서,

[0127] L^1은 CR^aR^b이고;

[0128] L^2는 CR^cR^d이고;

[0129] R^a는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^b는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^a와 R^b는 함께 옥소(=O) 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^a와 R^b는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0130] R^c는 H, 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고; R^d는 H, 할로, 사이아노, Rc(C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되거나; 또는 R^c와 R^1은 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성하거나; 또는 R^c와 R^d는 함께 옥소(=O) 또는 메틸렌($=CH_2$)이거나 R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성하고;

[0131] R^1은 1개 이상의 플루오로로 치환된 (C_1-C_3)알킬이고;

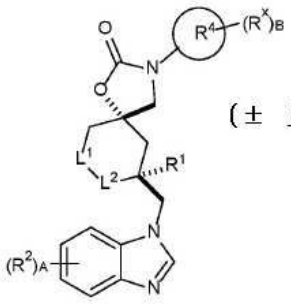
[0132] 각각의 R^2는 독립적으로 할로, 사이아노, 하이드록시, 에틴일, (C_1-C_3)알킬설포닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환되고;

[0133] R^4는 (C_1-C_7)알킬, (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이되, 임의의 R^4는 1개 이상의(예를 들어, 1, 2, 3 또는 4개의) R^x로 선택적으로 치환되고;

[0134] 각각의 R^x는 독립적으로 하이드록시, 할로, 사이아노, C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_7)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 할로, 사이아노 및 하이드록시로 선택적으로 치환되고; 그리고

[0135] A는 0, 1 또는 2이다.

[0136] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 (II)의 화합물 또는 이의 염이다:



(± 묘사된 상대 입체화학)

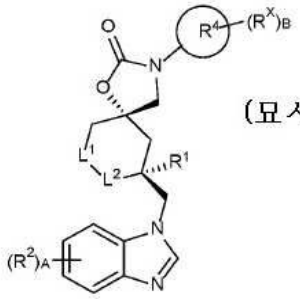
(II)

[0137]

[0138] 식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

[0139] 화학식 (II)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이다.

[0140] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 (III)의 화합물 또는 이의 염이다:



(묘사된 절대 입체화학)

(III)

[0141]

[0142] 식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

[0143] 화학식 (III)의 화합물의 일부 실시형태에서, R^4는 (C_3-C_7)사이클로알킬, 페닐 또는 6-원 헤테로아릴이다.

[0144] 일부 실시형태에서, R^a는 H이다.

[0145] 일부 실시형태에서, R^a는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0146] 일부 실시형태에서, R^a는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0147] 일부 실시형태에서, R^a는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0148] 일부 실시형태에서, R^b는 H이다.

[0149] 일부 실시형태에서, R^b는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬이되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0150] 일부 실시형태에서, R^b는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0151] 일부 실시형태에서, R^b는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0152] 일부 실시형태에서, R^c는 H이다.

[0153] 일부 실시형태에서, R^c는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0154] 일부 실시형태에서, R^c는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0155] 일부 실시형태에서, R^c는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는

(C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0156] 일부 실시형태에서, R^1과 R^c는 이들이 부착되는 원자와 함께 융합된 사이클로프로필 고리를 형성한다.

[0157] 일부 실시형태에서, R^d는 H이다.

[0158] 일부 실시형태에서, R^d는 할로, 사이아노, (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬로 이루어진 군으로부터 선택되되 임의의 (C_1-C_5)알킬, (C_1-C_5)알콕시 및 (C_3-C_5)사이클로알킬은 1개 이상의 플루오로로 선택적으로 치환된다.

[0159] 일부 실시형태에서, R^d는 H, 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0160] 일부 실시형태에서, R^d는 할로, 사이아노, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3, OCF_2H, OCH_2CF_3, OCH_2CF_2H, (C_1-C_5)알킬 또는 (C_3-C_5)사이클로알킬이다.

[0161] 일부 실시형태에서, R^c와 R^d는 이들이 부착되는 원자와 함께 스피로(C_3-C_5)사이클로알킬을 형성한다.

[0162] 일부 실시형태에서, R^1은 사이아노, 할로, 메톡시카보닐, 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시로 이루어진 군으로부터 선택되되, 임의의 사이클로프로필, (C_1-C_3)알킬 및 (C_1-C_3)알콕시는 하이드록시, (C_1-C_3)알콕시, 벤질옥시 및 플루오로로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된다.

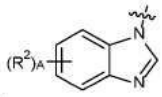
[0163] 일부 실시형태에서, R^1은 H, 메틸, 사이클로프로필, CF_3, CF_2H, CFH_2, OCF_3 또는 OCF_2H이다.

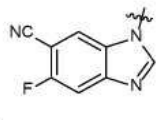
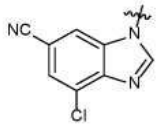
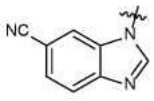
[0164] 일부 실시형태에서, R^1은 하이드록시, 하이드록시메틸 또는 사이아노메틸이다.

[0165] 일부 실시형태에서, R^1은 메틸이다.

[0166] 일부 실시형태에서, R^1은 H이다.

[0167] 일부 실시형태에서, 기:

[0168]  는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0169]   및 .

[0170] 일부 실시형태에서, A는 0이다.

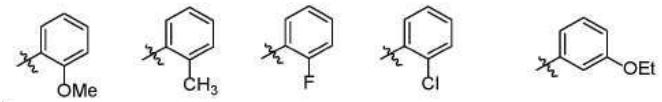
[0171] 일부 실시형태에서, A는 1이다.

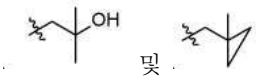
[0172] 일부 실시형태에서, R^2는 사이아노이다.

[0173] 일부 실시형태에서, R^2는 6-사이아노이다.

[0174] 일부 실시형태에서, R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환된 페닐이다.

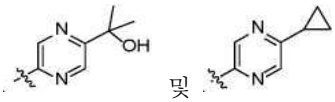
[0175] 일부 실시형태에서, R^4는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0176] 

[0177]  및 .

[0178] 일부 실시형태에서, R^4는 1개 이상의 R^x로 선택적으로 치환된 피리미딘-2-일이다.

[0179] 일부 실시형태에서, R^4는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다:

[0180]  및 .

[0181] 일부 실시형태에서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 (C_1-C_7)알킬이다.

[0182] 일부 실시형태에서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 (C_3-C_7)사이클로알킬이다.

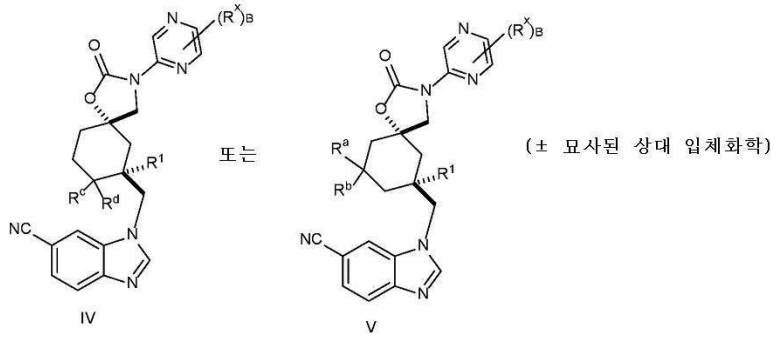
[0183] 일부 실시형태에서, R^4는 1개의 R^x로 선택적으로 치환된 6-원 헤테로아릴이다.

[0184] 일부 실시형태에서, R^x는 할로, 사이아노 및 하이드록시로부터 독립적으로 선택된 1개 이상의 기로 선택적으로 치환된 C_1-C_5알킬이다.

[0185] 일부 실시형태에서, R^x는 하이드록시로 치환된 C_1-C_5알킬이다.

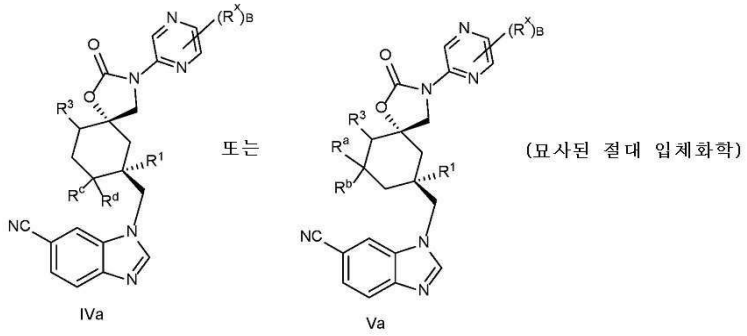
[0186] 일부 실시형태에서, R^x는 2-하이드록시-2-메틸에틸이다.

[0187] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 IV 또는 V의 화합물:

[0188] 

[0189] 또는 이의 염이되, 식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

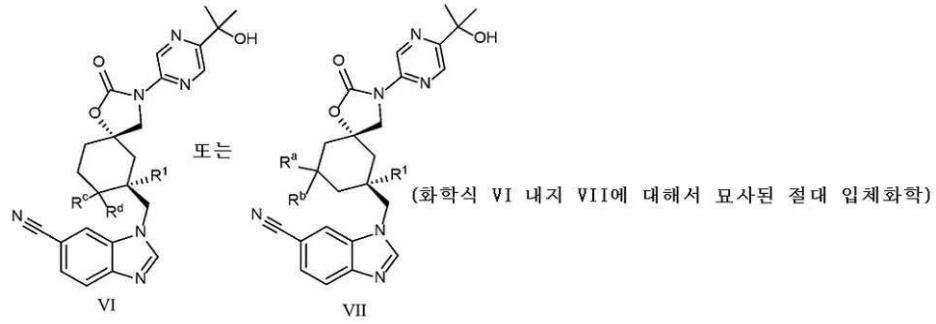
[0190] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 IV 또는 Va의 화합물:



[0191]

[0192] 또는 이의 염이되, 식 중, B는 0, 1 또는 2이다.

[0193] 일부 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염은 하기 화학식 VI 또는 VII의 화합물:

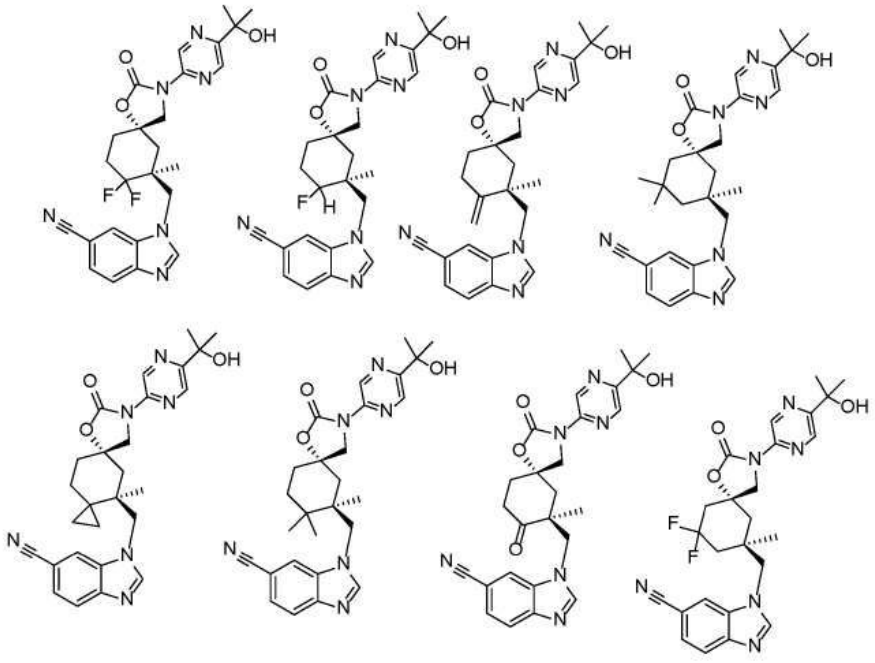


[0194]

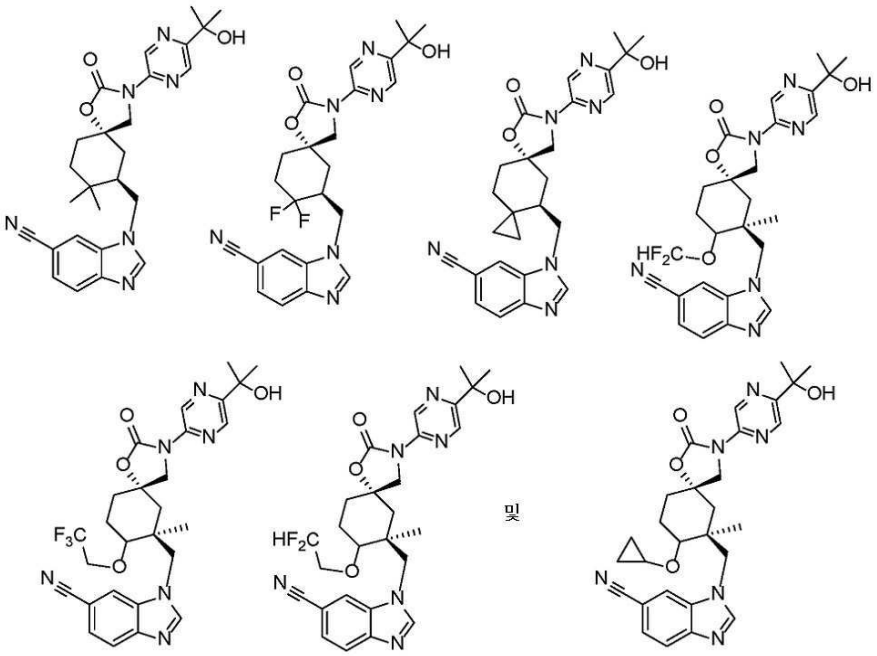
[0195] 또는 이의 염이다.

[0196] 일부 실시형태에서, R^c는 플루오로이고 R^d는 H 또는 플루오로이다.

[0197] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,



[0198]

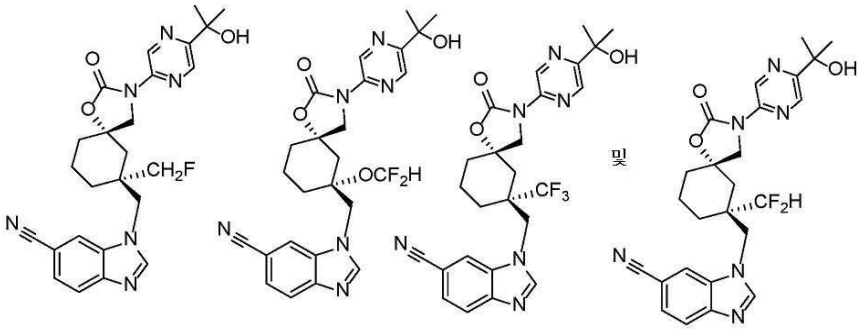


(묘사된 절대 입체화학)

[0199]

[0200] 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0201] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,

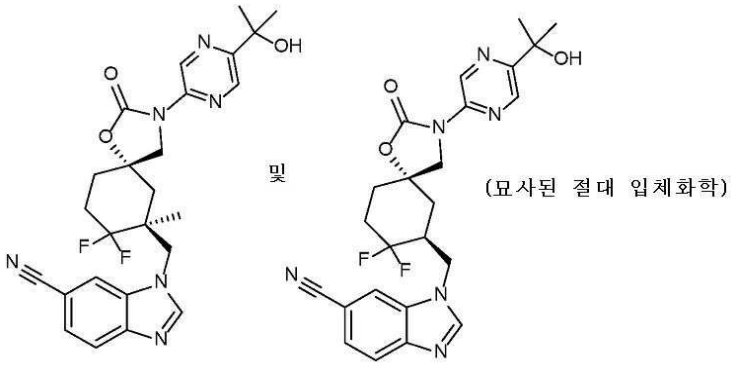


(묘사된 절대 입체화학)

[0202]

[0203] 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0204] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,

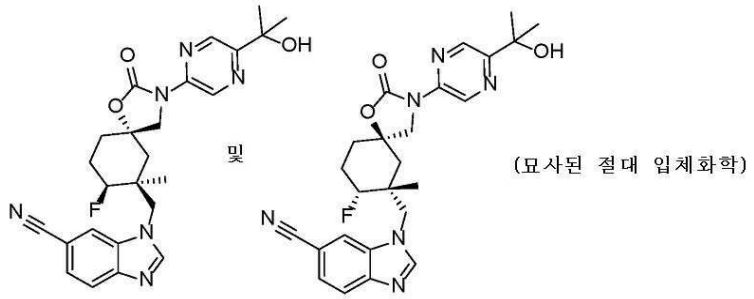


(묘사된 절대 입체화학)

[0205]

[0206] 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

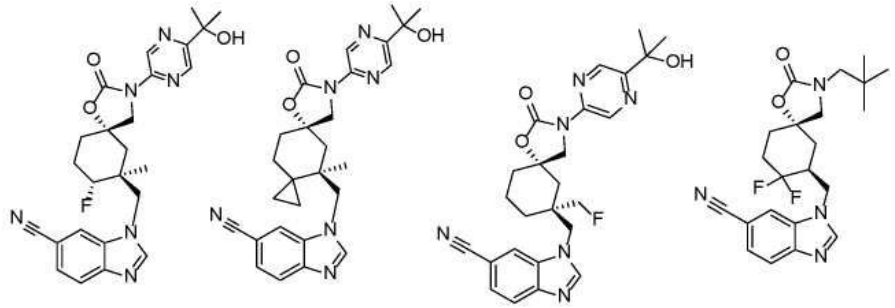
[0207] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,

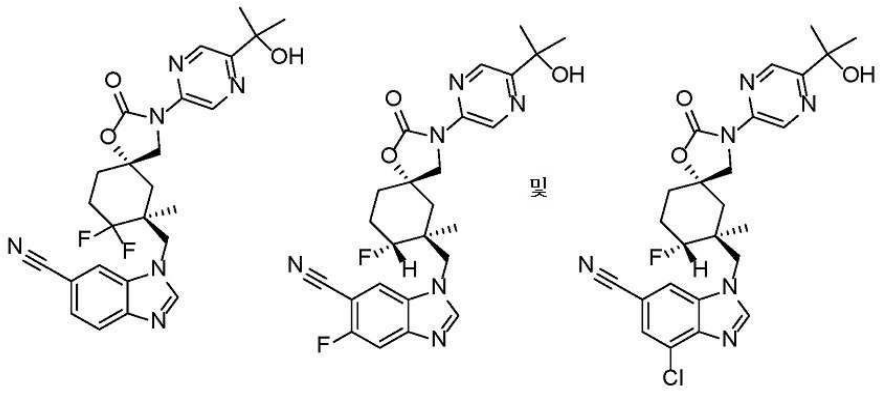


[0208]

[0209] 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0210] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은 하기:

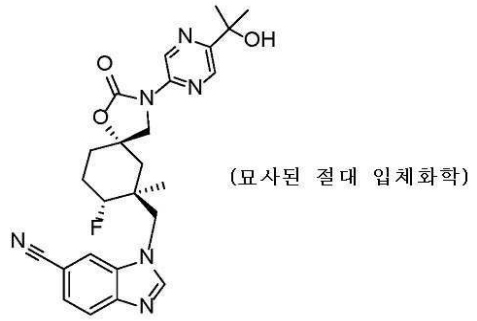
[0211]




[0212]

[0213] 및 이의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

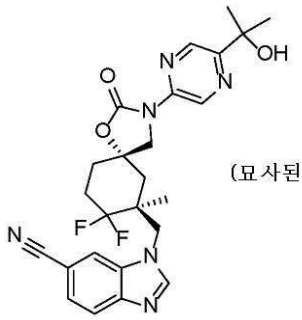
[0214] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,



[0215]

[0216] 또는 이의 염이다.

[0217] 일부 실시형태에서, 화합물 또는 염은,



(묘사된 절대 입체화학)

[0218]

[0219] 또는 이의 염이다.

[0220] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공한다.

[0221] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745보다 낮은 독성을 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0222] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745에 비해서 개선된 역가를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0223] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745에 비해서 (예를 들어, CYP3A4에 대해서) 개선된 대사 안정성을 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0224] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745보다 더 낮은 수준의 활성 순환 대사산물을 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0225] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745보다 더 높은 안전 최대값을 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0226] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745에 비해서 (예를 들어, CYP3A4에 대해서) 개선된 대사 안정성 및 유사하거나 개선된 역가를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0227] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 GSK2798745에 비해서 (예를 들어, CYP3A4에 대해서) 개선된 대사 안정성 및 유사하거나 개선된 역가를 갖는 화학식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0228] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약 7.04, 약 7.07, 약 7.09, 약 10.33, 약 10.35, 약 18.87 또는 약 24.02도 2세타에서 하나 이상의 XRPD 회절 신호를 갖는 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 고체 형태를 제공한다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 약 7.04, 약 7.07, 약 7.09, 약 10.33, 약 10.35, 약 18.87 및 약 24.02도 2세타에서 XRPD 회절 신호를 갖는 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 고체 형태를 제공한다. XRPD 피크와 관련하여, 용어 "약"은 ± 0.01도 2세타를 의미한다.

[0229] 일부 실시형태에서, 본 개시내용은 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 XRPD 회절 패턴을 갖는 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 고체 형태를 제공한다. 일부 실시형태에서, "실질적으로 동일한"은 적어도 3개의 유사한 신호를 갖는 XRPD 회절 패턴을 지칭한다.

[0230] 화학식 I의 화합물을 제조하는 방법은 본 개시내용의 추가의 실시형태로서 제공되며, 달리 제한이 없는 한 일반 라디칼의 의미가 위에서 주어진 바와 같은 하기 절차에 의해 예시된다.

[0231] 화합물이 충분히 염기성이거나 산성인 경우, 화학식 I의 화합물의 염은 화학식 I의 화합물을 단리시키거나 정제하기 위한 중간체로서 유용할 수 있다. 또한, 약제학적으로 허용 가능한 산 또는 염기 염으로서 화학식 I의 화합물의 투여는 적절할 수 있다. 약제학적으로 허용 가능한 염의 예는 생리학적으로 허용 가능한 음이온, 예를 들어, 토실레이트, 메탄설포네이트, 아세테이트, 시트레이트, 말로네이트, 타트레이트, 석시네이트,

벤조에이트, 아스코르베이트, α-케토글루타레이트 및 α-글리세로포스페이트를 형성하는 산과 형성된 유기산 부가염이다. 염산, 황산염, 질산염, 중탄산염 및 탄산염을 포함하는 적합한 무기염이 형성될 수 있다.

[0232] 염은, 예를 들어, 아민과 같은 충분히 염기성인 화합물을 적합한 산과 반응시켜 생리적으로 허용 가능한 음이온을 얻음으로써 당업계에 잘 알려진 표준 절차를 이용하여 얻어질 수 있다. 카복실산의 알칼리 금속(예를 들어, 나트륨, 칼륨 또는 리튬) 또는 알칼리 토금속(예를 들어, 칼슘) 염이 또한 만들어질 수 있다.

[0233] 화학식 I의 화합물은 약제학적 조성물로서 제형화되어, 선택된 투여 경로, 즉, 정맥내, 근육내, 국소 또는 피하 경로에 의해 경구로 또는 비경구로 적합화된 다양한 형태로 포유동물 숙주, 예컨대, 인간 환자에게 투여될 수 있다.

[0234] 따라서, 본 화합물은 불활성 희석제 또는 동화 가능한 식용 담체와 같은 약제학적으로 허용 가능한 비히클과 조합하여 전신, 예를 들어, 경구로 투여될 수 있다. 이들은 경질 또는 연질 셸 젤라틴 캡슐에 봉입될 수 있거나, 정제로 압축될 수 있거나, 또는 환자의 식단의 식품과 직접 혼입될 수 있다. 경구 치료학적 투여를 위해, 활성 화합물은 하나 이상의 부형제와 함께 혼입될 수 있고 섭취 가능한 정제, 협측 정제, 트로키제, 캡슐, 엘릭서, 현탁제, 시럽, 웨이퍼제 등의 형태로 사용될 수 있다. 이러한 조성물 및 제제는 적어도 0.1%의 활성 화합물을 함유해야 한다. 조성물 및 제제의 백분율은 물론 다양할 수 있고 간편하게 주어진 단위 투여 형태의 중량의 약 2 내지 약 60%일 수 있다. 이러한 치료적으로 유용한 조성물 중의 활성 화합물의 양은 효과적인 투여 수준이 얻어질 정도이다.

[0235] 정제, 트로키제, 환제, 캡슐제 등은 또한 다음을 함유할 수 있다: 트래거캔스 검, 아카시아 검, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제; 인산이칼슘과 같은 부형제; 옥수수 전분, 감자 전분, 알긴산 등과 같은 붕해제; 스테아르산마그네슘과 같은 윤활제; 및 수크로스, 프럭토스, 락토스 또는 아스파탐과 같은 감미제 또는 페퍼민트, 동록유 또는 체리향과 같은 향미제가 첨가될 수 있다. 단위 투여 형태가 캡슐일 때, 이는, 상기 유형의 물질에 추가하여, 액체 담체, 예컨대, 식물성 오일 또는 폴리에틸렌 글리콜을 함유할 수 있다. 고체 단위 제형의 물리적 형태를 달리 변형시키기 위해 또는 코팅으로서 다양한 다른 물질이 존재할 수 있다. 예를 들어, 정제, 환제 또는 캡슐은 젤라틴, 왁스, 셸락 또는 당 등으로 코팅될 수 있다. 시럽 또는 엘릭서는 활성 화합물, 감미제로서의 수크로스 또는 프럭토스, 보존제로서의 메틸 및 프로필파라벤, 염료 및 체리향 또는 오렌지향과 같은 향료를 함유할 수 있다. 물론, 임의의 단위 투여 형태를 제조하는 데 사용되는 임의의 물질은 사용되는 양으로 약제학적으로 허용 가능해야 하고, 실질적으로 비독성이어야 한다. 또한, 활성 화합물은 서방성 제제 및 디바이스에 혼입될 수 있다.

[0236] 활성 화합물은 또한 주입 또는 주사에 의해 정맥내 또는 복강내로 투여될 수 있다. 활성 화합물 또는 이의 염의 용액은 물에 제조될 수 있고, 선택적으로 비독성 계면활성제와 혼합될 수 있다. 분산액은 또한 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 혼합물 중에, 그리고 오일 중에 제조될 수 있다. 통상적인 보관 및 사용 조건하에서, 이들 제조물은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유한다.

[0237] 주사 또는 주입에 적합한 약제학적 투여 형태는, 선택적으로 리포솜에 캡슐화된, 멸균 주사 또는 주입 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위해 적합화된 활성 성분을 포함하는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 분말을 포함할 수 있다. 모든 경우에, 궁극적인 투여 형태는 제조 및 보존 조건하에서 멸균되고 안정적이어야 한다. 액체 담체 또는 비히클은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 식물성 오일, 비독성 글리세릴 에스터, 및 이들의 적합한 혼합물을 포함하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 당 또는 염화나트륨을 포함하는 것이 바람직할 것이다. 주사 가능 조성물의 연장된 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 모노스테아르산알루미늄 및 젤라틴의 조성물 내 사용에 의해 이루어질 수 있다.

[0238] 멸균 주사 용액은, 필요한 경우, 위에서 열거된 다양한 기타 성분과 함께 요구량의 활성 화합물을 적합한 용매에 도입하고 이어서 여과 멸균에 의해 제조된다. 멸균 주사 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우에, 바람직한 제조 방법은 사전에 멸균-여과된 용액에 존재하는 활성 성분과 임의의 부가적인 바람직한 성분의 분말을 생산하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

[0239] 국소 투여의 경우, 본 화합물은 순수한 형태로, 즉, 액체인 경우 적용될 수 있다. 그러나, 이는 일반적으로 고체 또는 액체일 수 있는 피부학적으로 허용 가능한 담체와 조합하여 조성물 또는 제형으로서 이들을 피부에 투여하는 것이 바람직할 것이다.

[0240] 유용한 고체 담체는 미분된 고체, 예컨대, 활석, 점토, 미정질 셀룰로스, 실리카, 알루미나 등을 포함한다. 유용한 액체 담체는 물, 알코올 또는 글리콜 또는 물-알코올/글리콜 블렌드를 포함하며, 여기서 본 화합물은, 선택적으로 무독성 계면활성제의 도움으로 효과적인 수준으로 용해되거나 분산될 수 있다. 향료 및 추가의 항균제와 같은 보조제가 주어진 용도에 대한 특성을 최적화하기 위해 첨가될 수 있다. 생성된 액체 조성물은 흡수성 패드로부터 도포되거나, 붕대 및 기타 드레싱을 함침시키는 데 사용되거나, 펌프형 또는 에어로졸 분무기를 사용하여 환부에 분무될 수 있다.

[0241] 합성 중합체, 지방산, 지방산 염 및 에스터, 지방 알코올, 개질된 셀룰로스 또는 개질된 미네랄 물질과 같은 증점제가 또한 액체 담체와 함께 사용되어, 사용자의 피부에 직접 적용하기 위한 스프레더블 페이스트(spreadable paste), 겔, 연고, 비누 등을 형성할 수 있다.

[0242] 화학식 I의 화합물을 피부에 전달하기 위해 사용될 수 있는 유용한 피부학적 조성물의 예는 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들어, Jacquet 등(미국 특허 번호 4,608,392), Geria(미국 특허 번호 4,992,478), Smith 등(미국 특허 번호 4,559,157) 및 Wortzman(미국 특허 번호 4,820,508)을 참조한다.

[0243] 화학식 I의 화합물의 유용한 투여량은 동물 모델에서 이들의 시험관내 활성 및 생체내 활성을 비교함으로써 결정될 수 있다. 마우스 및 기타 동물에서의 효과적인 투여량을 인간에게 외삽하기 위한 방법은 당업계에 공지되어 있으며; 예를 들어, 미국 특허 번호 4,938,949를 참조한다.

[0244] 치료에 사용하기 위해 요구되는 화합물, 또는 이의 활성 염 또는 유도체의 양은, 선택되는 특정 염뿐만 아니라 투여 경로, 치료받은 병태의 특성 및 환자의 연령 및 조건과 함께 다양할 것이고 궁극적으로 담당의 또는 임상의의 재량에 있을 것이다.

[0245] 원하는 용량은 단일 용량으로 또는 적절한 간격으로, 예를 들어 하루당 2회, 3회, 4회 이상의 준용량으로서 투여되는 분할 용량으로서 편리하게 제시될 수 있다. 준용량 자체는, 예를 들어, 다수의 별개의 느슨하게 이격된 투여로; 예컨대 취입기로부터의 다중 흡입, 또는 눈 내로의 복수의 액적의 적용에 의해 추가로 분할될 수 있다.

[0246] 본 개시내용의 화합물은 단독으로 또는 하나 이상의 다른 치료제, 예를 들어, 엔도텔린 수용체 길항제, 안지오텐신 전환 효소(ACE) 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 바소펩티다제 저해제, 바소프레신 수용체 조절제, 이뇨제, 디곡신, 베타 차단제, 알도스테론 길항제, 이오노트로프, NSAIDS, 산화질소 공여체, 칼슘 통로 조절제, 무스카린 길항제, 스테로이드성 항염증 약물, 기관지 확장제, 항히스타민제, 류코트라이엔 길항제, HMG-CoA 환원효소 저해제, 이중 비선택적 아드레날린수용체 및 a1-아드레날린수용체 길항제, 5형 포스포다이에스테라제 저해제 및 레닌 저해제로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 제제와 함께 투여된다.

[0247] 따라서, 일부 실시형태에서 본 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 적어도 하나의 다른 치료제, 및 약제학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 조성물을 제공한다. 본 개시내용은 또한 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 적어도 하나의 다른 치료제, 포장 재료, 및 TRPV4 조절과 연관된 병태를 치료하기 위하여 동물에게 화학식 I의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 다른 치료제 또는 제제를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

[0248] 화합물의 생물학적 활성은 TRPV4 길항제 활성을 평가하기 위한 임의의 적합한 검정을 사용할 뿐만 아니라, 임의의 적합한 조직 또는 생체내 모델을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 화합물의 생물학적 활성은 본 명세서에서의 실시예 23에 기재된 검정을 사용하여 또는 국제 특허 출원 공개 번호 WO2012/174340, WO2012/174342, WO2013/012500 및 WO2017/199199에 기재된 검정 및 모델을 사용하여 평가될 수 있다.

[0249] **사용 방법**

[0250] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염으로 TRPV4 발현을 조절하는 방법을 제공한다.

[0251] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 포함하는 약제학적 화합물로 TRPV4 발현을 조절하는 방법을 제공한다.

[0252] 일부 양상에서, 본 개시내용은 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0253] 일부 양상에서, 본 개시내용은 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을

제공하되, 해당 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0254] 일부 양상에서, 본 개시내용은 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 투여하는 단계를 포함한다.

[0255] 일부 양상에서, 본 개시내용은 필요로 하는 대상체에서 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공하되, 해당 방법은 대상체에게 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0256] 일부 양상에서, 본 개시내용은 TRPV4 발현을 조절하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0257] 일부 양상에서, 본 개시내용은 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염, 또는 본 개시내용의 약제학적 조성물을 제공한다.

[0258] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0259] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하는 데 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염을 제공한다.

[0260] 일부 양상에서, 본 개시내용은 TRPV4 발현을 조절하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 용도를 제공한다.

[0261] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료 또는 예방하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0262] 일부 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 질환 또는 장애를 치료하기 위한 의약의 제조에서의 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염의 용도를 제공한다.

[0263] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 연루된 TRPV4와 연관된다.

[0264] 일부 양상에서, 본 개시내용은 TRPV4 조절과 연관된 병태를 치료하기 위한 방법을 제공하되, 해당 방법은 본 개시내용의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 고체 형태를 투여하는 단계를 포함한다.

[0265] 일부 양상에서, 본 개시내용은 의료 요법에서 사용하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염 또는 이의 고체 형태를 제공한다.

[0266] 일부 양상에서, 본 개시내용은 TRPV4 조절과 연관된 병태의 예방적 또는 치료적 치료를 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염 또는 이의 고체 형태를 제공한다.

[0267] 일부 양상에서, 본 개시내용은 동물에서 TRPV4 조절과 연관된 병태를 치료하기 위한 의약을 제조하기 위한 본 개시내용의 화합물 또는 이의 염 또는 이의 고체 형태의 용도를 제공한다.

[0268] 일부 실시형태에서, 이의 염은 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다.

[0269] 일부 실시형태에서, 화합물은 대상체에게 투여된다.

[0270] 일부 실시형태에서, 화합물은 동물에게 투여된다.

[0271] 일부 실시형태에서, 대상체는 포유동물이다.

[0272] 일부 실시형태에서, 대상체는 인간이다.

[0273] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 호흡기 질환 또는 장애이다.

[0274] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 만성 기침, 폐부종, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 폐섬유증이다.

[0275] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 염증성 통각 과민증이다.

[0276] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 기계적 통증이다.

[0277] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 신경병성 통증이다.

[0278] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 방광 관련 병태이다.

[0279] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 호흡기 질환, 관절 질환, 통증 또는 방광 기능장애이다.

[0280] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 관절 질환이다.

[0281] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 통증이다.

[0282] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 방광 기능장애이다.

[0283] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 멘델 질환이다.

[0284] 일부 실시형태에서, 질환 또는 장애는 골격 이형성증이다.

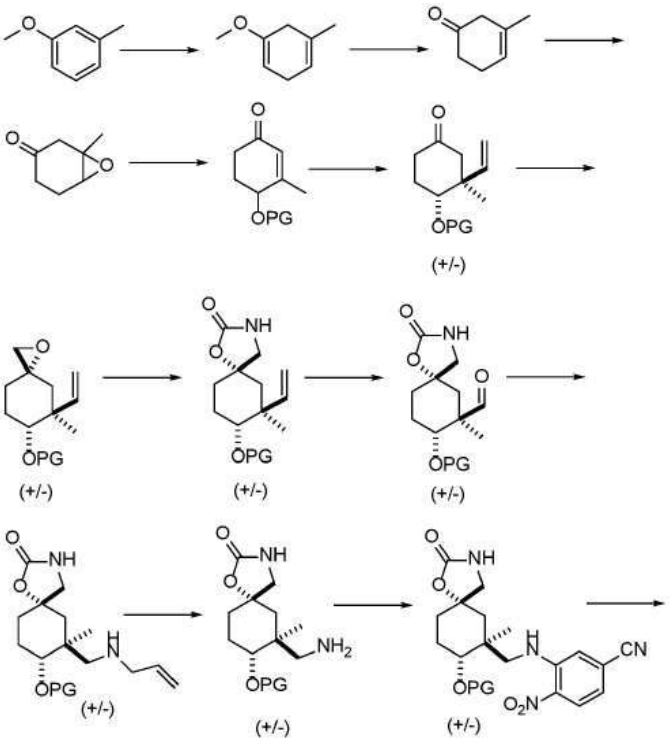
[0285] 일부 실시형태에서, 조절은 저해이다.

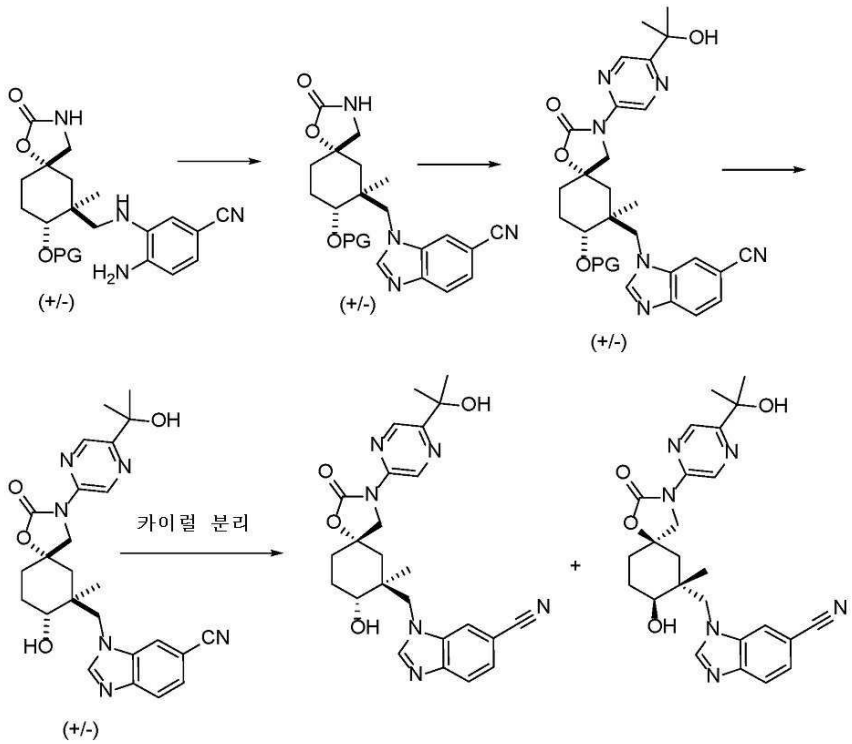
[0286] 일부 실시형태에서, 조절은 길항작용이다.

[0287] **합성 방법**

[0288] 화학식 (I)의 화합물은 아래의 실시예에 기재된 합성 방법 및 중간체를 사용하여 제조될 수 있다. 화학식 (I)의 화합물은 또한 공지된 합성 방법 및 중간체 화합물, 예를 들어, 국제 특허 출원 공개 번호 WO2012/174340, WO2012/174342, WO2013/012500 및 WO2017/199199에 기재된 합성 방법 및 중간체 화합물을 사용하여 제조될 수 있다. 반응식 1 내지 6은 화학식 (I)의 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있는 중간체 및 방법을 예시한다.

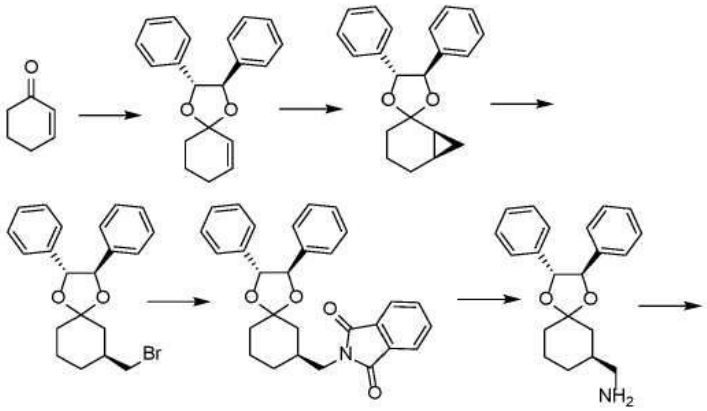
[0289] **반응식 1**

[0290] 

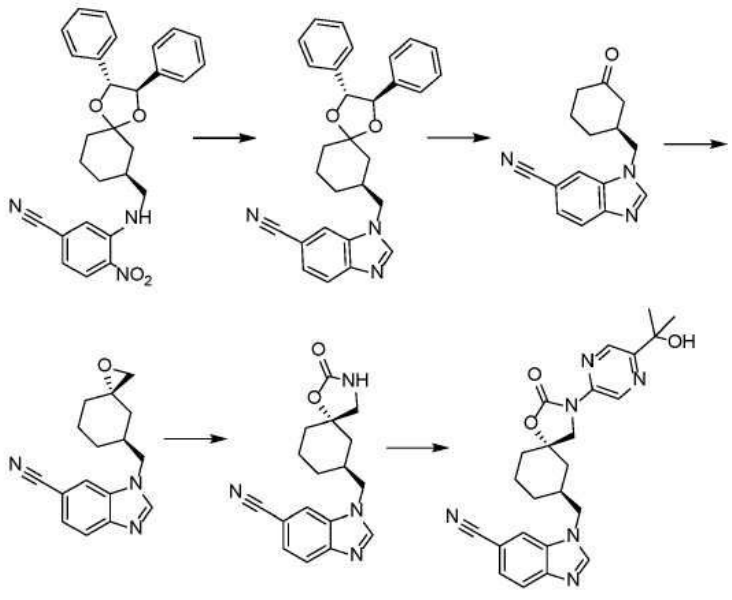


[0291]

[0292] 반응식 2

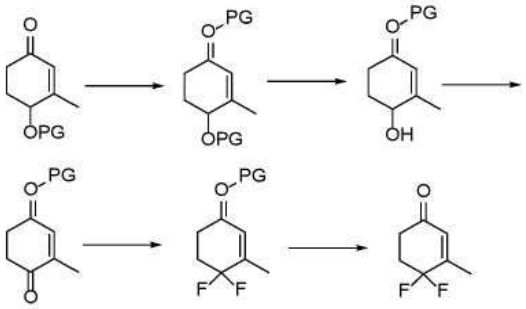


[0293]



[0294]

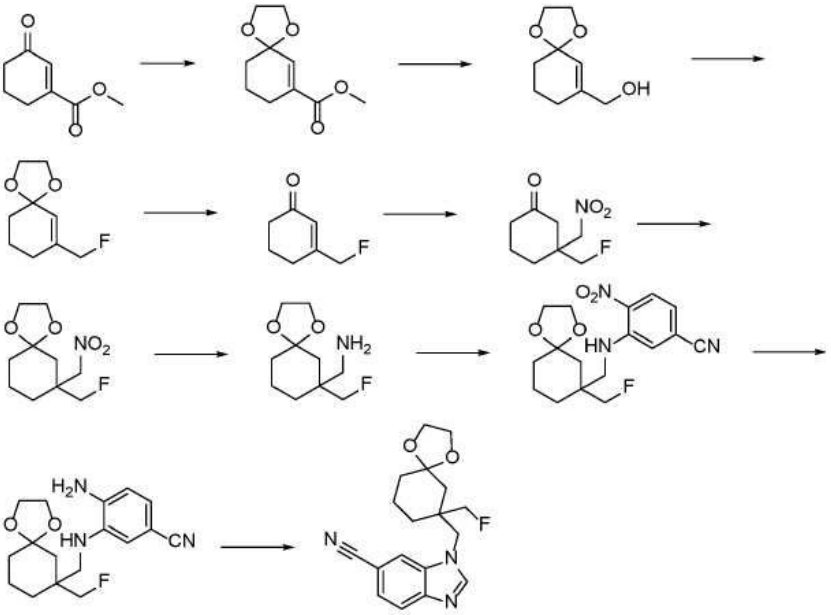
[0295] 반응식 3

[0296] 

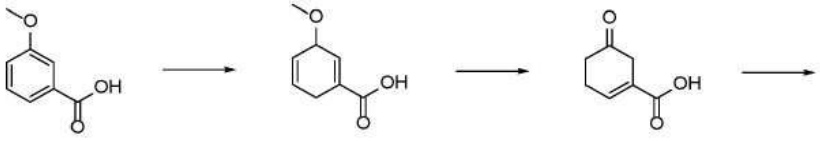
[0297] 반응식 4

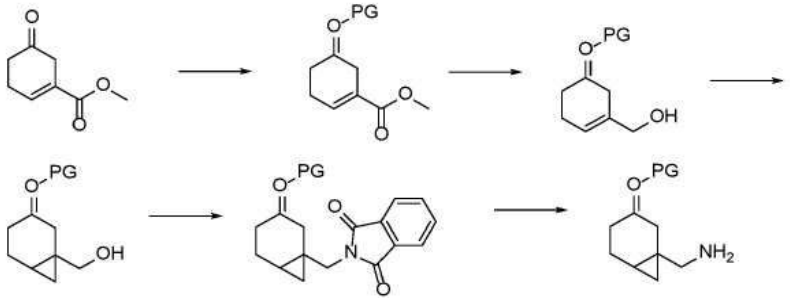
[0298] 

[0299] 반응식 5

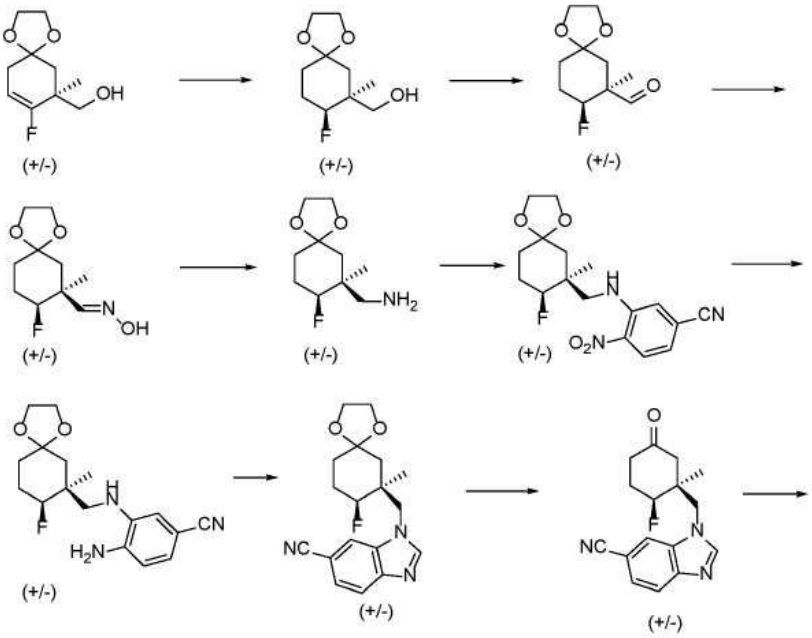
[0300] 

[0301] 반응식 6

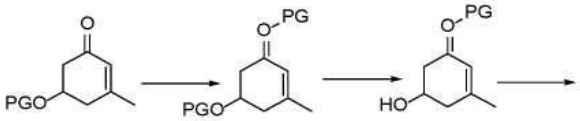
[0302] 

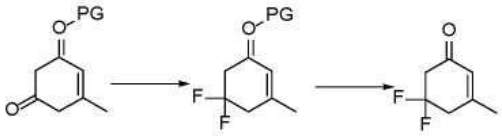
[0303] 

[0304] **반응식 7**

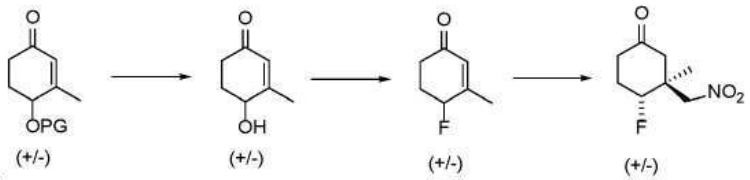
[0305] 

[0306] **반응식 8**

[0307] 

[0308] 

[0309] **반응식 9**

[0310] 

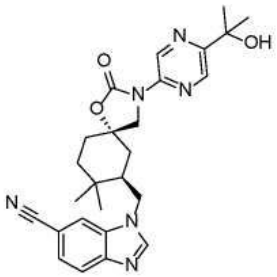
[0311] 본 개시내용은 이제 다음의 비제한적인 실시예에 의해 예시될 것이다.

[0312] **실시예**

[0313] 예시적인 목적을 위하여, 화학식 (I)의 중성 화합물을 실시예에서 합성하고 테스트한다. 화학식 (I)의 중성 화합물은 당업계의 통상적인 기술을 사용하여(예를 들어, 에스터를 카복실산염으로 비누화시키거나, 아마이드를

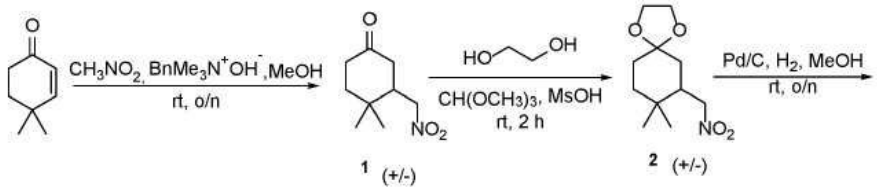
가수분해시켜 대응하는 카복실산을 형성한 후 카복실산을 카복실산 염으로 전환시킴으로써) 화합물의 대응하는 염으로 전환될 수 있는 것으로 이해된다.

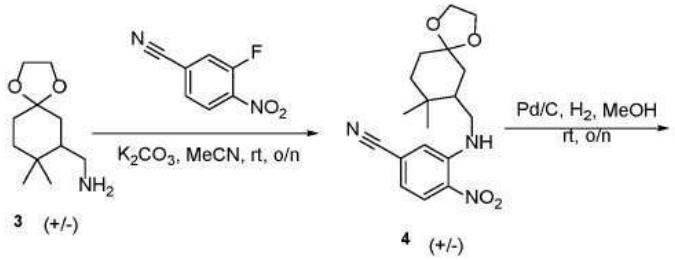
[0314] **실시예 1. 다음의 제조: 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

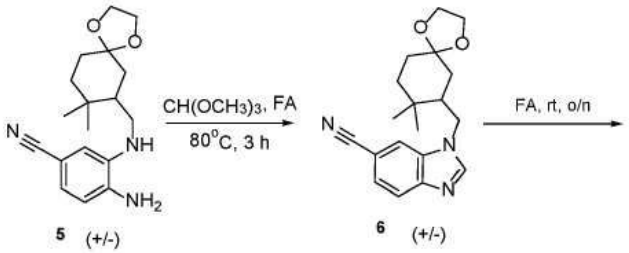


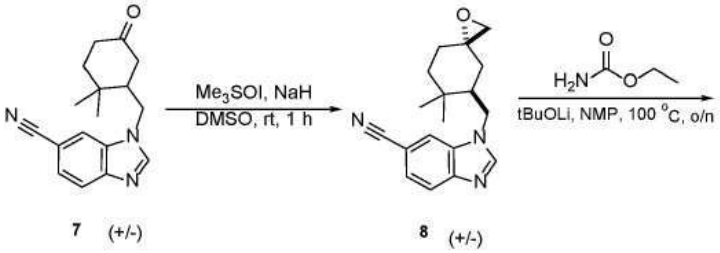
[0315]

[0316] **반응식**

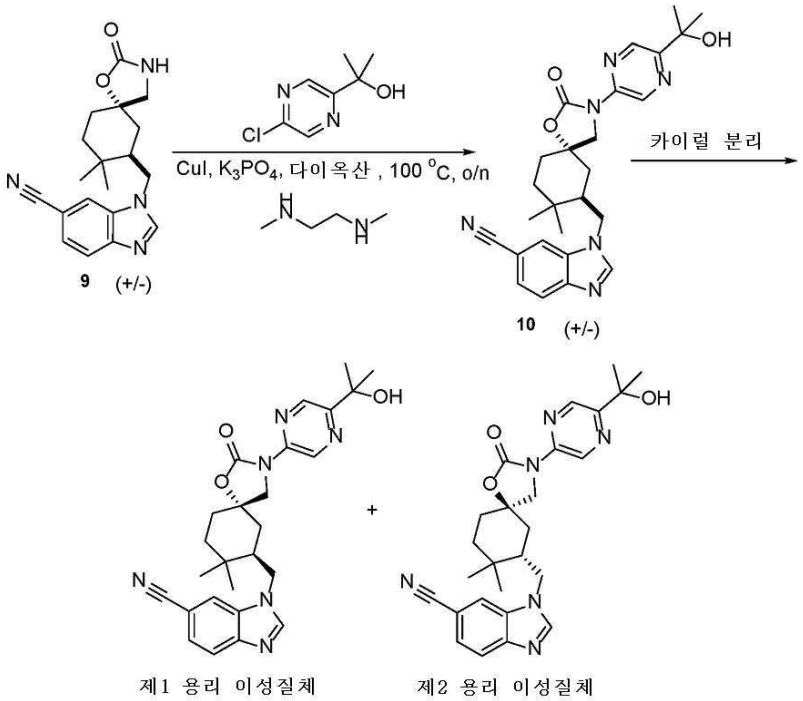








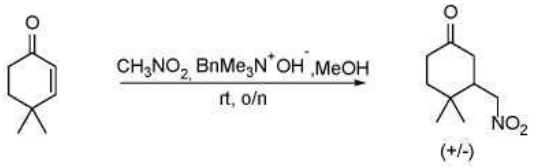
[0317]



[0318]

[0319] **상세한 절차**

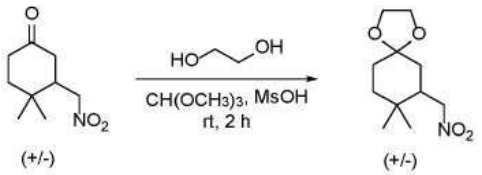
[0320] ***rac*-4,4-다이메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온**



[0321]

[0322] 나이트로메탄(3.83g, 62.81 mmol, 1.2 eq.)을 메탄올(60mL) 중 4,4-다이메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(6.50g, 52.34 mmol, 1 eq.) 및 벤질트라이메틸암모늄 하이드록사이드(13.13g, 78.51 mmol, 1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 4,4-다이메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(6.70g, 46% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[0323] ***rac*-8,8-다이메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸**

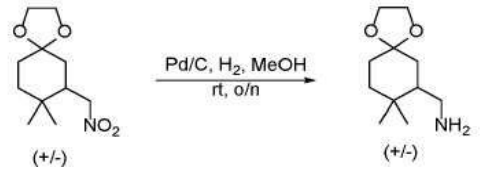


[0324]

[0325] 에틸렌 글리콜(3.37g, 54.26 mmol, 1.5 eq.)을 다이클로로메탄(100mL) 중 4,4-다이메틸-3-(나이트로메틸)-사이클로헥산-1-온(6.70g, 36.17 mmol, 1 eq.) 및 트라이메톡시메탄(5.76g, 54.26 mmol, 1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 메탄설폰산(0.52g, 5.42 mmol, 0.15 eq.)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 욕으로부터 제거하고, 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-8,8-다이메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(6g, 72.3% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 4.73 (dd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, J =

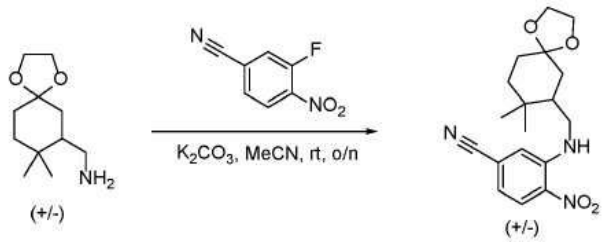
12.6, 10.1 Hz, 1H), 3.85-3.82 (m, 4H), 2.17 (dd, J = 12.0, 10.1 Hz, 1H), 1.58-1.42 (m, 5H), 1.39-1.33 (m, 1H), 0.96 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

[0326] ***rac*-(8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**

[0327] 

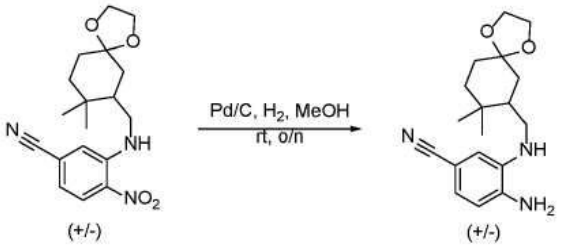
[0328] 탄소상 팔라듐(10%, 0.28g, 2.62 mmol, 0.1 eq.)을 메탄올(60mL) 중 *rac*-8,8-다이메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(6.0g, 26.17 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(3×100mL) 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-(8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(6g 조질물)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 200 $[M+H]^+$.

[0329] ***rac*-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**

[0330] 

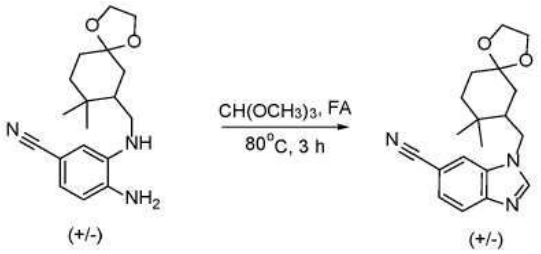
[0331] 탄산칼륨(8.32g, 60.21 mmol, 2 eq.)을 아세토나이트릴(60mL) 중 *rac*-(8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(6g, 30.1 mmol, 1 eq.) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(5g, 30.1 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(7g, 67.3% 수율)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38-8.31 (m, 1H), 8.18 (dd, J = 17.2, 8.6 Hz, 1H), 8.10-7.96 (m, 2H), 3.94-3.79 (m, 4H), 3.55-3.49 (m, 1H), 3.14-3.06 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 7H), 1.07-0.89 (m, 6H). LCMS (ESI-MS) m/z = 346 $[M+H]^+$.

[0332] ***rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**

[0333] 

[0334] 탄소상 팔라듐(10%, 0.22g, 2.03 mmol, 0.1 eq.)을 메탄올(70mL) 중 *rac*-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(7g, 20.27 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 실온에서 수소 분위기하에 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(3×100mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(6g 조질물)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 316 $[M+H]^+$.

[0335] ***rac*-1-((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0336] 

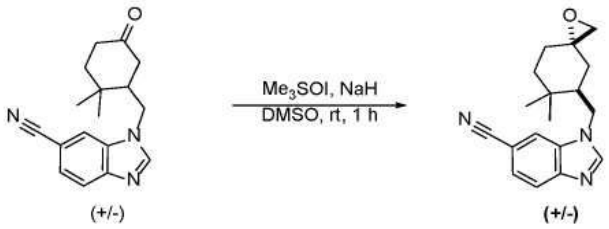
[0337] 포름산(0.88g, 19.02 mmol, 1 eq.)을 트라이메톡시메탄(58.54g, 551.64 mmol, 29 eq.) 중 *rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(6g, 19.02 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 100%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(4g, 2개 단계에 대해서 60.6% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 326 $[M+H]^+$.

[0338] ***rac*-1-((2,2-다이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0339] 

[0340] 포름산(50mL) 중 *rac*-1-((8,8-다이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.80g, 11.68 mmol, 1 eq.)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨 용액(100mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-((2,2-다이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.50g 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 282 $[M+H]^+$.

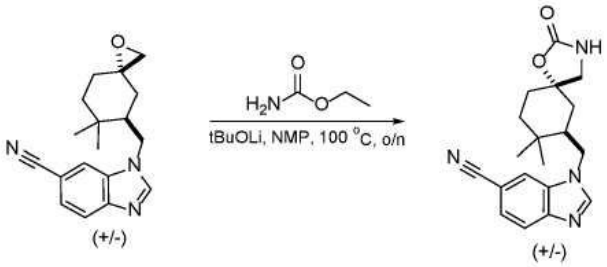
[0341] ***rac*-1-(((3S,5R)-6,6-다이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0342] 

[0343] 수소화나트륨(오일 중 60%, 1.19g, 49.76 mmol, 4 eq.)을 다이메틸 설폭사이드(100mL) 중 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(10.95g, 49.76 mmol, 4 eq.)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 다이메틸 설폭사이드(35mL) 중 *rac*-1-((2,2-다이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.50g, 12.44 mmol, 1 eq.)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 8분 후, 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 200mL의 물로 서서히 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((3S,5R)-6,6-다이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 296 $[M+H]^+$.

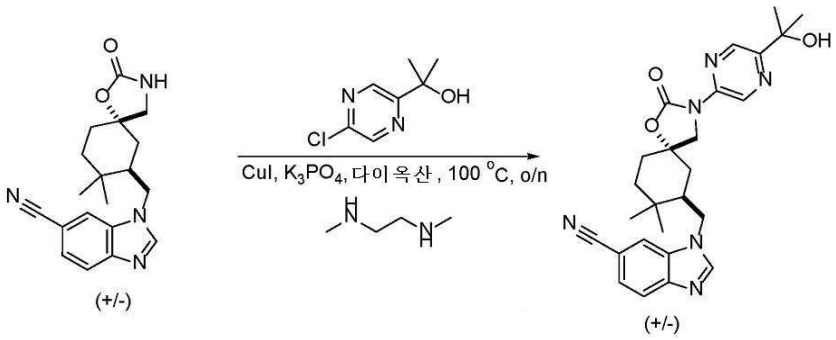
[0344] ***rac*-1-(((5S,7R)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보**

나이트릴

[0345] 

[0346] 리튬 *tert*-부톡사이드(1.63g, 20.31 mmol, 2 eq.)를 N-메틸 피롤리돈(10mL) 중 에틸 카바메이트(18.10g, 203.12 mmol, 20 eq.)의 용액에 첨가하였다. 5분 동안 실온에서 교반 후, N-메틸 피롤리돈(10mL) 중 *rac*-1-(((3S,5R)-6,6-다이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g, 10.16 mmol, 1 eq.)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g, 3개 단계에 대해서 75.9% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 339 $[M+H]^+$.

[0347] ***rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

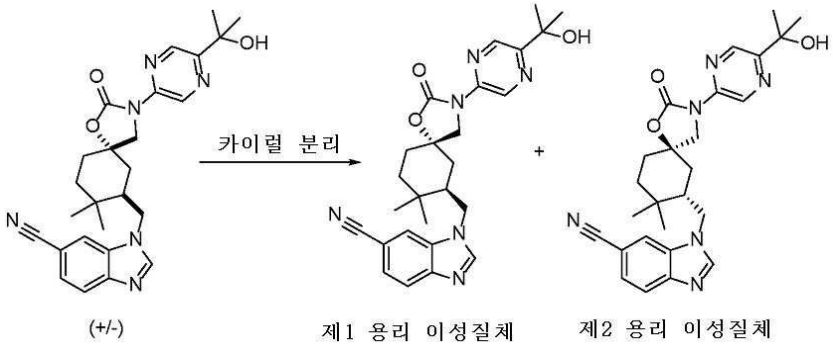


[0348]

[0349] 요오드화구리(I)(562.78mg, 2.95 mmol, 1 eq.)를 1,4-다이옥산(10mL) 중 *rac*-1-(((5S,7R)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1g, 2.95 mmol, 1 eq.), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(0.51g, 2.95 mmol, 1 eq.), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(0.52g, 5.91 mmol, 2 eq.) 및 인산삼칼륨(1.25g, 5.91 mmol, 2 eq.)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 4%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(800mg, 57.1% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56-8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87-1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

[0350] **1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸**

-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴



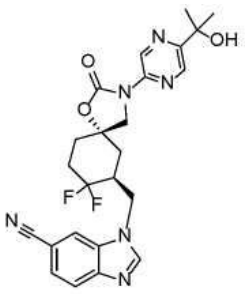
[0351]

[0352] *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(800mg, 1.68 mmol, 1 eq.)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 15 mL/분; 구배: 15분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 7.11; RT2(분): 11.56; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 1mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

[0353] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(228.7mg, 96.6% 순도, 100% ee, 28.5% 수율). X선 결정 구조에 의해 확인됨. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

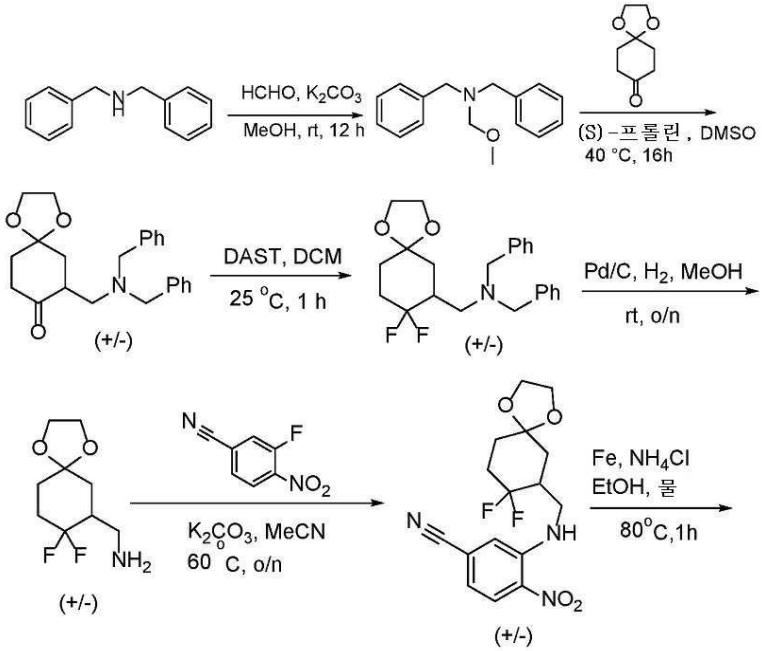
[0354] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(213.1mg, 99.9% 순도, 100% ee, 26.6% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.10 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.56 - 8.54 (m, 2H), 8.22 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.52 (dd, J = 14.2, 3.7 Hz, 1H), 4.07 (dd, J = 14.3, 11.1 Hz, 1H), 3.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.75 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.11 (dd, J = 15.1, 12.7Hz, 1H), 1.87 - 1.64 (m, 4H), 1.42 (d, J = 1.7 Hz, 8H), 1.20 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

[0355] **실시예 2.다음의 제조: 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

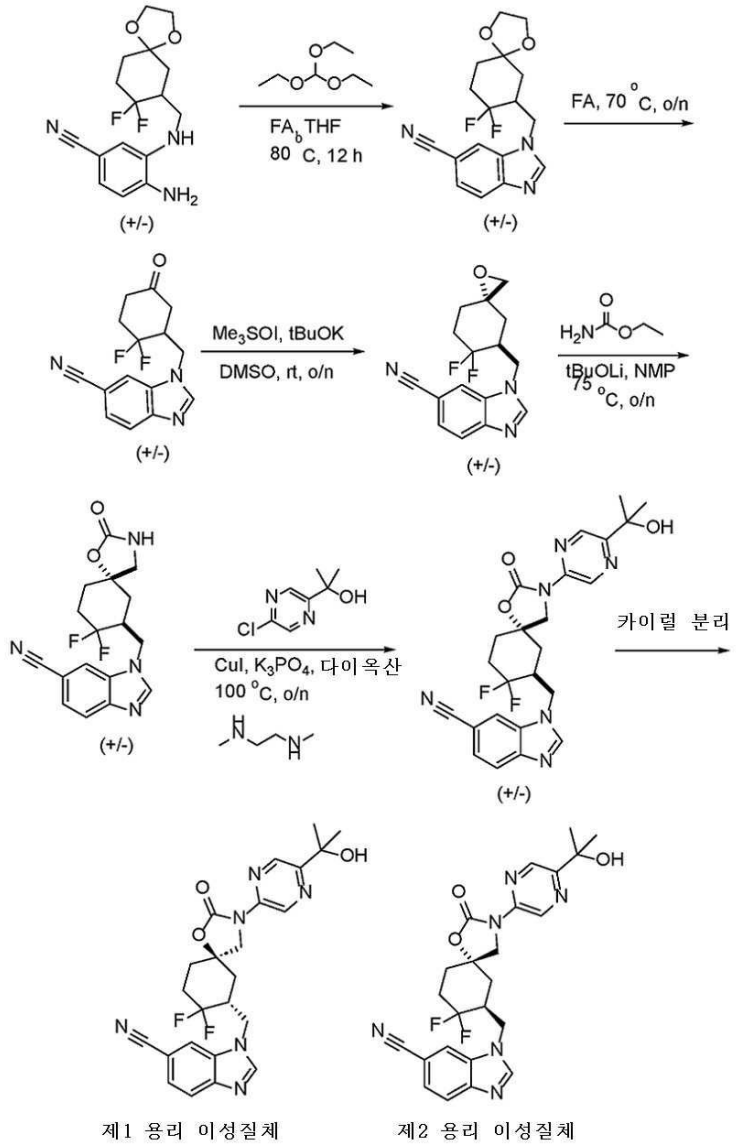


[0356]

[0357] 반응식



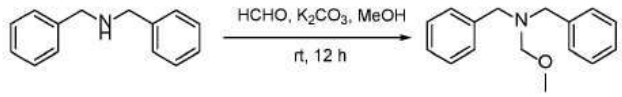
[0358]



[0359]

[0360] **상세한 절차**

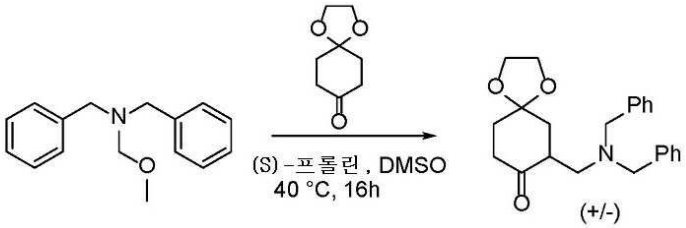
[0361] ***N, N*-다이벤질-1-메톡시메탄아민**



[0362]

[0363] 탄산칼륨(47.29g, 342.1 mmol, 1.5 eq.) 및 황산나트륨(48.60g, 342.1 mmol, 1.5 eq.)을 메탄올(250mL) 중 다이벤질 아민(45g, 228.1 mmol, 1 eq.)과 파라포름알데하이드(6.78g, 75.27 mmol, 0.3 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 12시간 동안 실온에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *N,N*-다이벤질-1-메톡시메탄아민(50g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 7.44-7.33 (m, 9H), 7.31 (q, J = 3.1, 2.3 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.88 (s, 4H), 3.29 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 242 $[M+H]^+$.

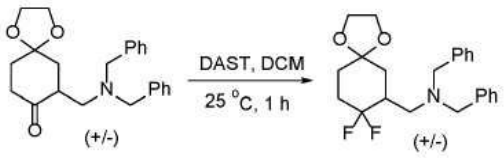
[0364] ***rac*-7-((다이벤질아미노)메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온**



[0365]

[0366] (S)-프롤린(4.77g, 41.43 mmol, 0.2 eq.)을 다이메틸 설폭사이드(500mL) 중 *N,N*-다이벤질-1-메톡시메탄아민(50g, 207.18 mmol, 1 eq.)의 교반 혼합물에 첨가하고 나서, 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(323.58g, 2071.82 mmol, 10 eq.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃에서 16시간 동안 교반하고, 이어서 물(2000mL)로 희석시키고, 에터(3×500mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 역상(아세토나이트릴 중 (0.1% 중탄산암모늄이 포함된) 물 0% 내지 50%)에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-7-((다이벤질아미노)메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(30g, 39.6% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 366 $[M+H]^+$.

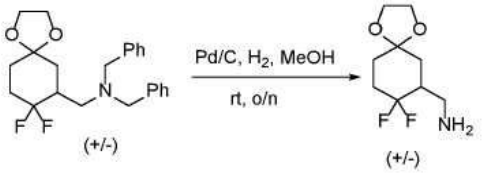
[0367] ***rac*-N,N-다이벤질-1-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0368]

[0369] 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(6.62g, 41.04 mmol, 1.5 eq.)를 다이클로로메탄(100mL) 중 *rac*-7-((다이벤질아미노)메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(10g, 27.36 mmol, 1 eq.)의 교반 혼합물에 0℃에서 질소 분위기하에 적가방식으로 첨가하였다. 첨가 완료 후, 이 반응 혼합물을 25℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 수성 중탄산나트륨(200mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 다이클로로메탄(3×150mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-*N,N*-다이벤질-1-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(2.8g, 26.4% 수율)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 388 $[M+H]^+$.

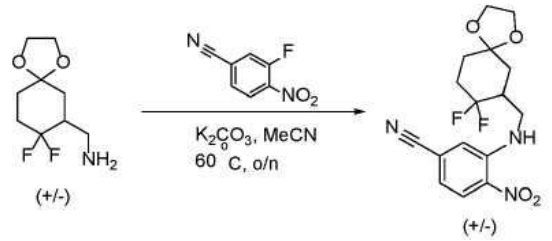
[0370] ***rac*-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0371]

[0372] 탄소상 팔라듐(10%, 1.0g, 2.52 mmol, 0.35 eq.)을 메탄올(20mL) 중 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(2.8g, 7.23 mmol, 1 eq.)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 수소 분위기하에 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(20mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(1.2g 조질물)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 208 $[M+H]^+$.

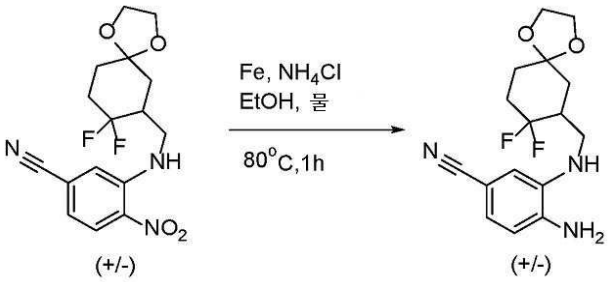
[0373] ***rac*-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**



[0374]

[0375] 탄산칼륨(2.4g, 17.37 mmol, 3 eq.)을 아세토나이트릴(15mL) 중 *rac*-(8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(1.2g, 5.79 mmol, 1 eq.) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(0.96g, 5.79 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 60℃로 가열하고, 하룻밤 교반하고, 물(50mL)의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 17%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(840mg, 2개 단계에 대한 32.9% 수율)을 오렌지색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 354 $[M+H]^+$.

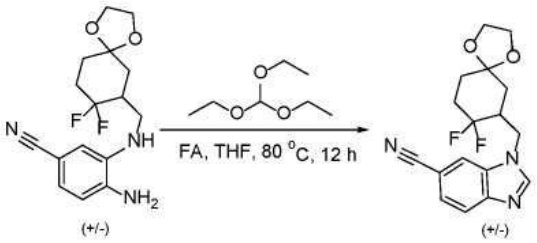
[0376] ***rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**



[0377]

[0378] 철 분말(1.58g, 28.3 mmol, 10 eq.)을 물(3mL)과 에탄올(6mL)의 혼합 용매 중 *rac*-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1g, 2.83 mmol, 1 eq.) 및 염화암모늄(0.61g, 11.3 mmol, 4 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서 얻어진 혼합물을 80℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(30mL)로 세척하였다. 여과액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 다이클로로메탄(30mL)으로 희석시키고, 물(3×30mL)로 세척하였다. 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(700mg 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 324 $[M+H]^+$.

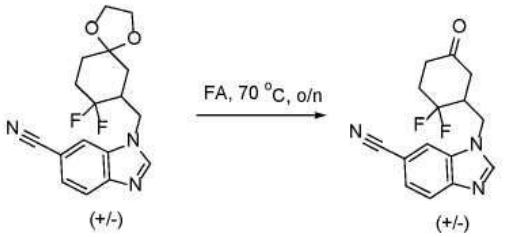
[0379] ***rac*-1-((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0380]

[0381] 포름산(185mg, 4.02 mmol, 2 eq.)을 테트라하이드로퓨란(5mL) 중 *rac*-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(650mg, 2.01 mmol, 1 eq.) 및 트라이에틸 오쏘포르메이트(297.92mg, 2.01 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 12시간 동안 교반하고, 이어서 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(600mg, 2개 단계에 대해서 63.6% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 334 $[M+H]^+$.

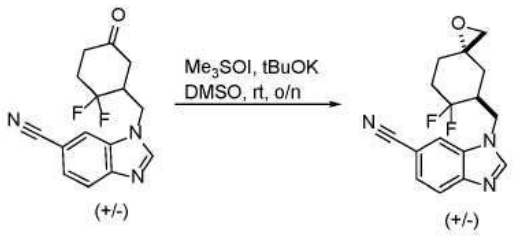
[0382] ***rac*-1-((2,2-다이플루오로-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0383]

[0384] 포름산(4mL) 중 *rac*-1-((8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(600mg, 1.8 mmol, 1 eq.)의 용액을 70℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-((2,2-다이플루오로-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 290 $[M+H]^+$.

[0385] ***rac*-1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

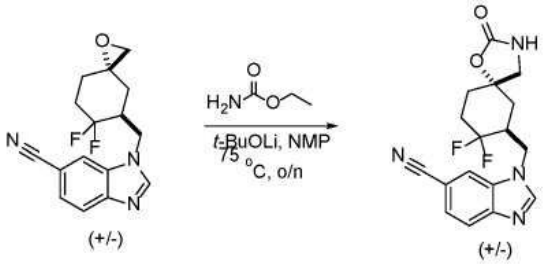


[0386]

[0387] 다이메틸 설폭사이드(5mL) 중 *rac*-1-((2,2-다이플루오로-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 1.38 mmol, 1 eq.)의 교반 혼합물을 35℃로 가열하여 모든 고체를 용액으로 만들었다. 상기 용액에 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(456.45mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하고 나서, 칼륨 *tert*-부톡사이드(232.74mg, 2.07 mmol, 1.5 eq.)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×150mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 8%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 71.7% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 304 $[M+H]^+$.

[0388] ***rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-**

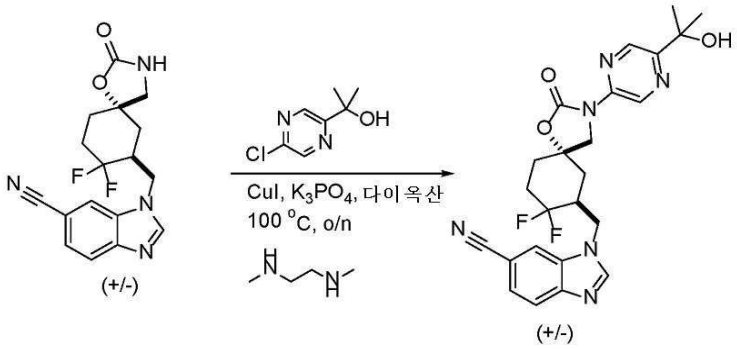
카보나이트릴



[0389]

[0390] 리튬 *tert*-부톡사이드(158.36mg, 1.98 mmol, 2 eq.)를 *N*-메틸-2-피롤리디논(5mL) 중 *rac*-1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 0.99 mmol, 1 eq.) 및 에틸 카바메이트(132.18mg, 1.48 mmol, 1.5 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 75℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 87.4% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 347 $[M+H]^+$.

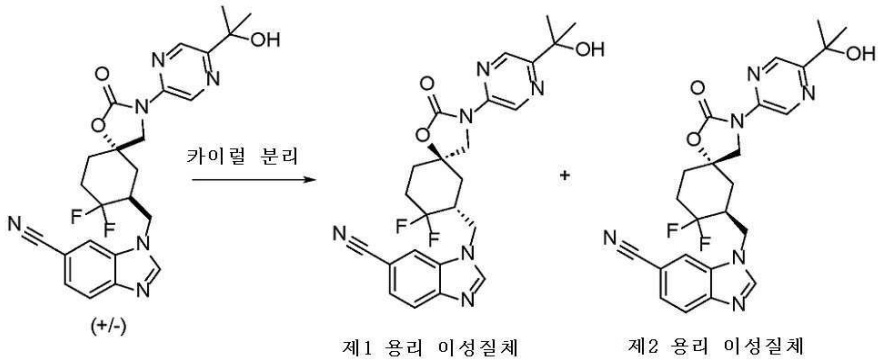
[0391] ***rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0392]

[0393] 요오드화제일구리(198mg, 1.03 mmol, 1.2 eq.)를 1,4-다이옥산(5mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 0.87 mmol, 1 eq.), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(149.5mg, 0.87 mmol, 1 eq.), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(152.7mg, 1.73 mmol, 2 eq.) 및 삼염기성 인산칼륨(441mg, 2.08 mmol, 2.4 eq.)의 혼합물에 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 12시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(20mL)의 첨가에 의해 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×20mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 24% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 483 $[M+H]^+$.

[0394] **1-(((5R,7R)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5] 데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



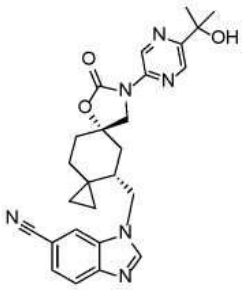
[0395]

[0396] *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(150mg, 0.310 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK ID, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM=3:1(0.5% 2M NH_3-메탄올)--HPLC, 이동상 B: 에탄올-HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 17분에 45% B 내지 45% B; 파장: 220 nm. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0397] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(26.4mg, 96.2% 순도, 100% ee, 17.6% 수율). X선 구조 분석에 의해 확인됨. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 5.39-5.37 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 4.38-4.36 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.28-1.78 (m, 6H), 1.44 (s, 6H). LCMS (ESI-MS) m/z = 483 $[M+H]^+$.

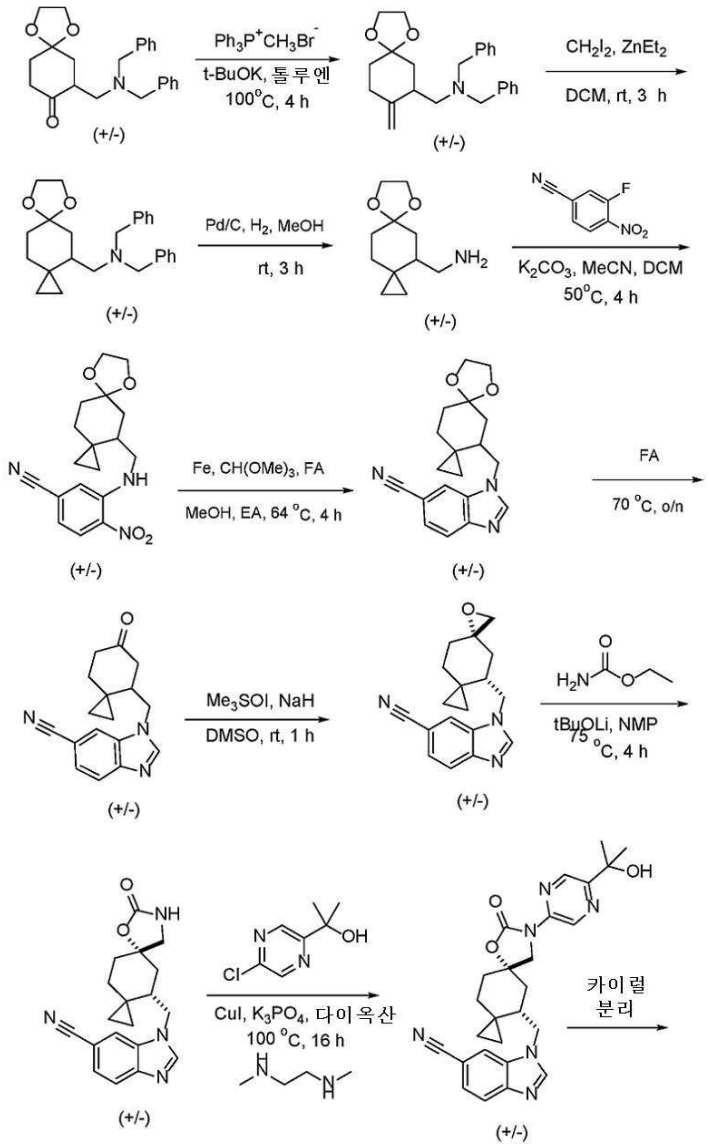
[0398] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(30.5mg, 98.7% 순도, 97.4% ee, 20.3% 수율). X선 구조 분석에 의해 확인됨. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (s, 1H), 8.71-8.55 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.65-7.47 (m, 1H), 5.50-5.22 (m, 1H), 4.68 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.39-4.37 (m, 1H), 3.93-3.91 (m, 2H), 2.90-2.89 (m, 1H), 2.31-2.06 (m, 4H), 1.90-1.89 (m, 2H), 1.53-1.37 (m, 6H). LCMS (ESI-MS) m/z = 483 $[M+H]^+$.

[0399] **실시예 3.다음의 제조: 1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

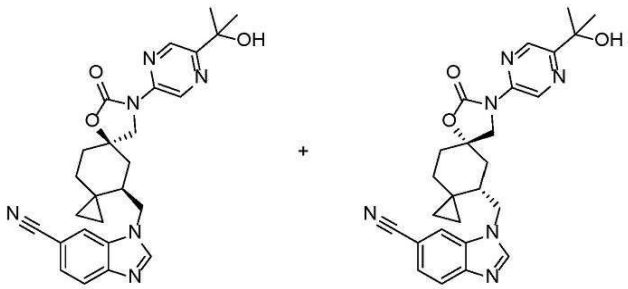


[0400]

[0401] 반응식



[0402]

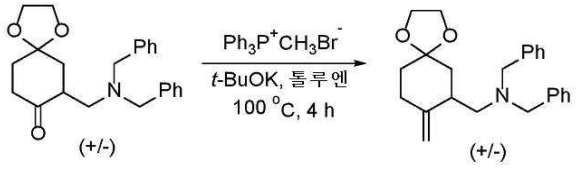


제1 용리 이성질체 + 제2 용리 이성질체

[0403]

[0404] 상세한 절차

[0405] *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민



[0406]

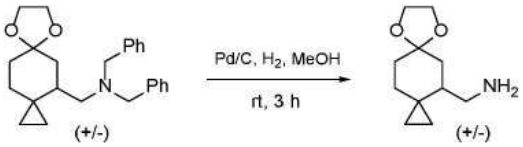
[0407] 칼륨 *tert*-부톡사이드(6.1g, 54.72 mmol, 2 eq.)를 톨루엔(100mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(11.7g, 32.83 mmol, 1.2 eq.)의 혼합물에 첨가하고 나서, *rac*-7-((다이벤질아미노)메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5] 데칸-8-온(10g, 27.36 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4시간 동안 100℃에서 교반하고, 물(200mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 20%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(9.2g, 92.5% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 364 $[M+H]^+$.

[0408] ***rac*-N-((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-N-벤질-1-페닐메탄아민**

[0409] 

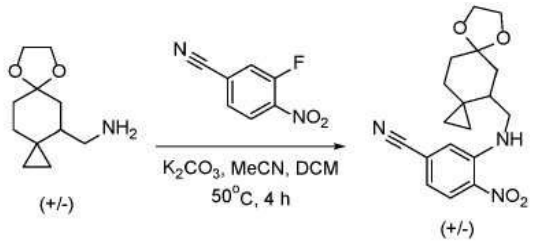
[0410] 다이아이오도메탄(1.77mL, 22 mmol, 2 eq.) 및 다이에틸아연(22.01mL, 22 mmol, 2 eq.)을 다이클로로메탄(50mL) 중 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(4g, 11 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 실온에서 교반하고, 포화 수성 염화암모늄(100mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×60mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 아세토나이트릴 중 물(0.1% 중탄산암모늄 포함) 0% 내지 40%를 이용한 역상에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-*N*-((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-N-벤질-1-페닐메탄아민(3g, 72.2% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 378 $[M+H]^+$.

[0411] ***rac*-(7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메탄아민**

[0412] 

[0413] 탄소상 팔라듐(10%, 532.77mg, 5 mmol, 0.6 eq.)을 메탄올(250mL) 중 *rac*-*N*-((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일) 메틸)-N-벤질-1-페닐메탄아민(3g, 7.94 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 수소 분위기하에 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-(7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메탄아민(1g, 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 198 $[M+H]^+$.

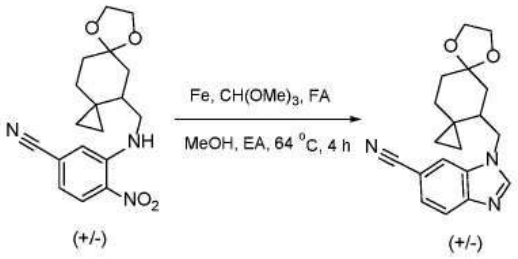
[0414] ***rac*-3-(((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**

[0415] 

[0416] 탄산칼륨(1.12g, 8.11 mmol, 2 eq.)을 아세토나이트릴(20mL) 중 *rac*-(7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^6.2^3] 도데칸-4-일)메탄아민(800mg, 4.05 mmol, 1 eq.)과 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(0.67g, 4.05 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 물(100mL)로 희석시키고, 다이클로로

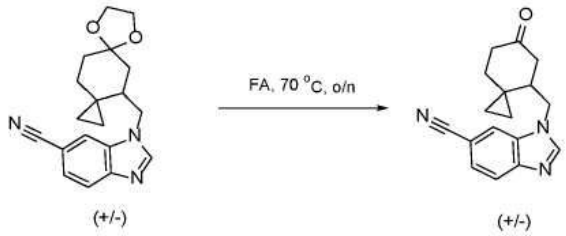
메탄(3×40mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-3-(((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1.2g, 86.3% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 344 $[M+H]^{+}$.

[0417] **_rac_-1-((7,10-다이옥사다이스피로 [2.2.4^{6}.2^{3}] 도데칸-4-일) 메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0418] 

[0419] 철(975.79mg, 17.47 mmol, 5 eq.)을 메탄올(60mL)과 에틸 아세테이트(60mL)의 혼합 용매 중 *rac*-3-(((7,10-다이옥사다이스피로 [2.2.4^{6}.2^{3}] 도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1.2g, 3.49 mmol, 1 eq.), 트라이메톡시메탄(370.85mg, 3.49 mmol, 1 eq.) 및 포름산(160.84mg, 3.49 mmol, 1 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 64℃에서 4시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 물(50mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 50%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(700mg, 62% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 324 $[M+H]^{+}$.

[0420] **_rac_-1-((6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0421] 

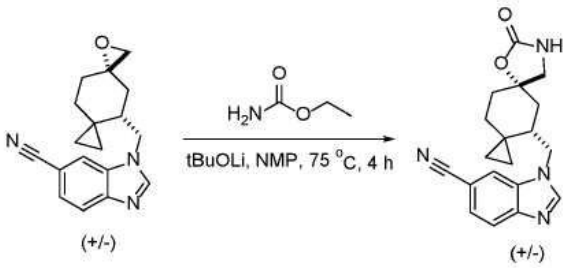
[0422] 포름산(7mL) 중 *rac*-1-((7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(700mg, 2.16 mmol, 1 eq.)의 혼합물을 70℃로 가열하고, 하룻밤 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 70%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 *rac*-1-((6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 82.8% 수율)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =280 $[M+H]^{+}$.

[0423] **_rac_-1-(((3S,5S)-1-옥사다이스피로[2.2.2^{6}.2^{3}]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0424] 

[0425] 나트륨 수화물(60%, 143.2mg, 3.58 mmol, 2 eq.)을 다이메틸 설폭사이드(2mL) 중 *rac*-1-((6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.79 mmol, 1 eq.) 및 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(787mg, 3.58 mmol, 2 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 물(40mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((3S,5S)-1-옥사다이스피로[2.2.2^{6}.2^{3}]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(470mg 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =294 $[M+H]^{+}$.

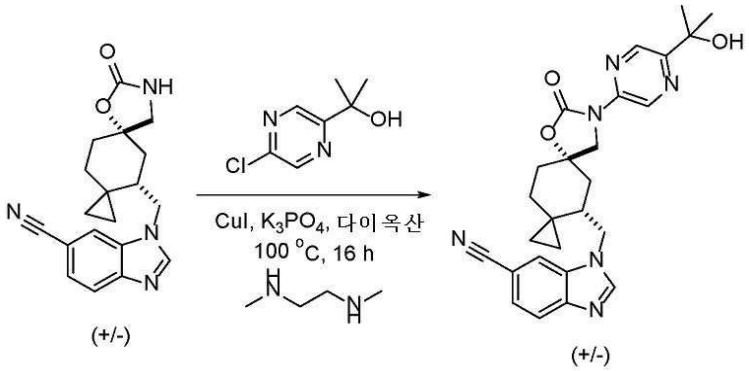
[0426] **rac-1-(((4S,6S)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0427]

[0428] N-메틸-2-피롤리돈(11.75mL) 중 리튬 *tert*-부톡사이드(64.13mg, 0.8 mmol, 0.5 eq.) 및 에틸 카바메이트(713mg, 8 mmol, 5 eq.)의 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고 나서, *rac*-1-(((3S,5S)-1-옥사다이스피로[2.2.2^{6}.2^{3}]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(470mg, 1.60 mmol, 1 eq.)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 4시간 동안 75℃에서 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 얻어진 혼합물을 물(30mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(50mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((4S,6S)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(420mg 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =337 $[M+H]^{+}$

[0429] **rac-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}] 도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

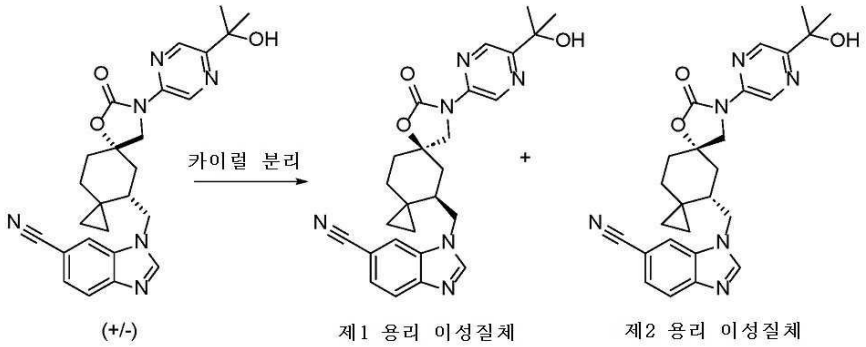


[0430]

[0431] 요오드화제일구리(113.23mg, 0.59 mmol, 0.5 eq.)를 1,4-다이옥산(15mL) 중 *rac*-1-(((4S,6S)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d] 이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 1.19 mmol, 1 eq.), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(205.25mg, 1.19 mmol, 1 eq.), N^{1},N^{2}-다이메틸에탄-1,2-다이아민(209.64mg, 2.38 mmol, 2 eq.) 및 삼염기성 인산칼륨(504.80mg, 2.38 mmol, 2 eq.)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16시간 동안 100℃에서 질소 분위기하에 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 60%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농

축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 71.3% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 473[M+H]$^{+}$.

[0432] **1-(((4R,6R)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



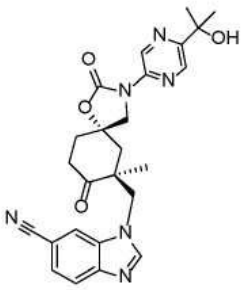
[0433]

[0434] *rac*-1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로-[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 0.84 mmol, 1 eq.)의 라세미체를 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 15 mL/분; 구배: 17분에 30% B 내지 30% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 10.68; RT2(분): 13.184; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.4mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0435] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((4R,6R)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로 [2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H 벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(173.6mg, 99.1% 순도, 100.0% ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.54 (dt, J = 16.2, 8.1 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.14-2.00 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.46 (s, 6H), 0.95-0.82 (m, 1H), 0.41-0.17 (m, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 473 [M+H]$^{+}$.

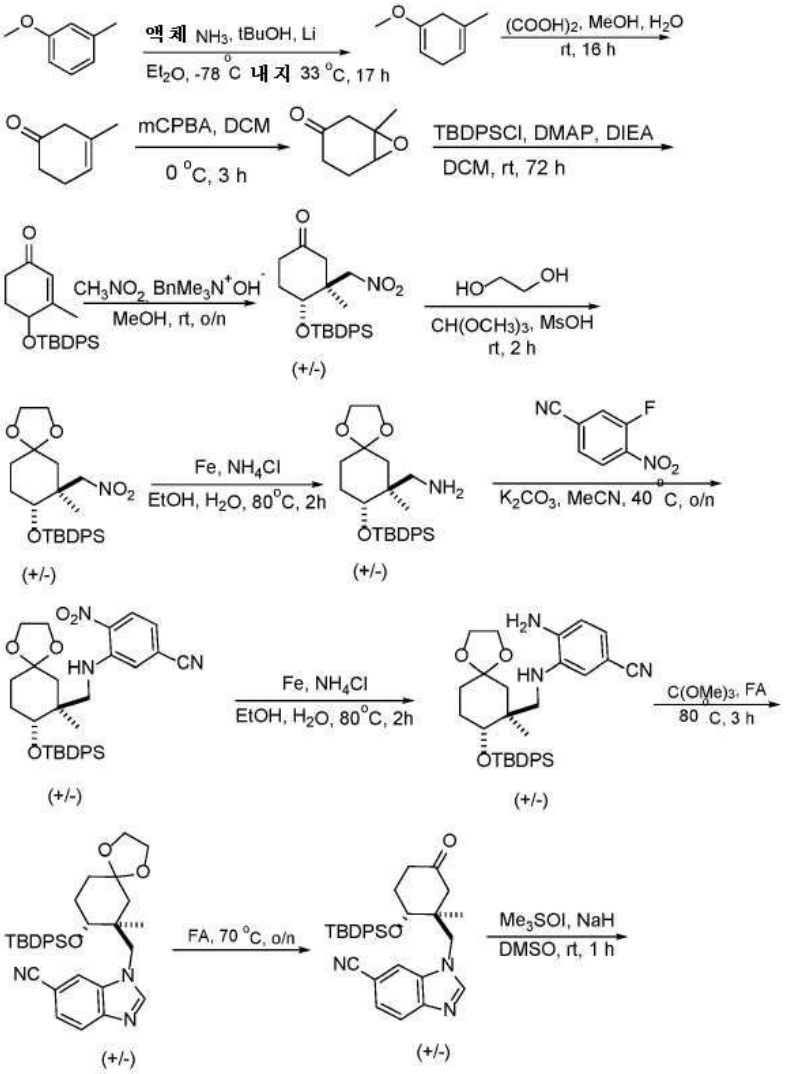
[0436] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((4S,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로 [2.2.4^{6}.2^{3}] 도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(159.8mg, 99.1% 순도, 99.0% ee). 절대 배치는 X선 결정 구조에 의해 확인되었다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.91 (q, J = 10.3 Hz, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.33-2.20 (m, 1H), 2.15-2.01 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 4H), 1.45 (s, 6H), 0.97-0.80 (m, 1H), 0.38-0.20 (m, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 473 [M+H]$^{+}$.

[0437] **실시예 4. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

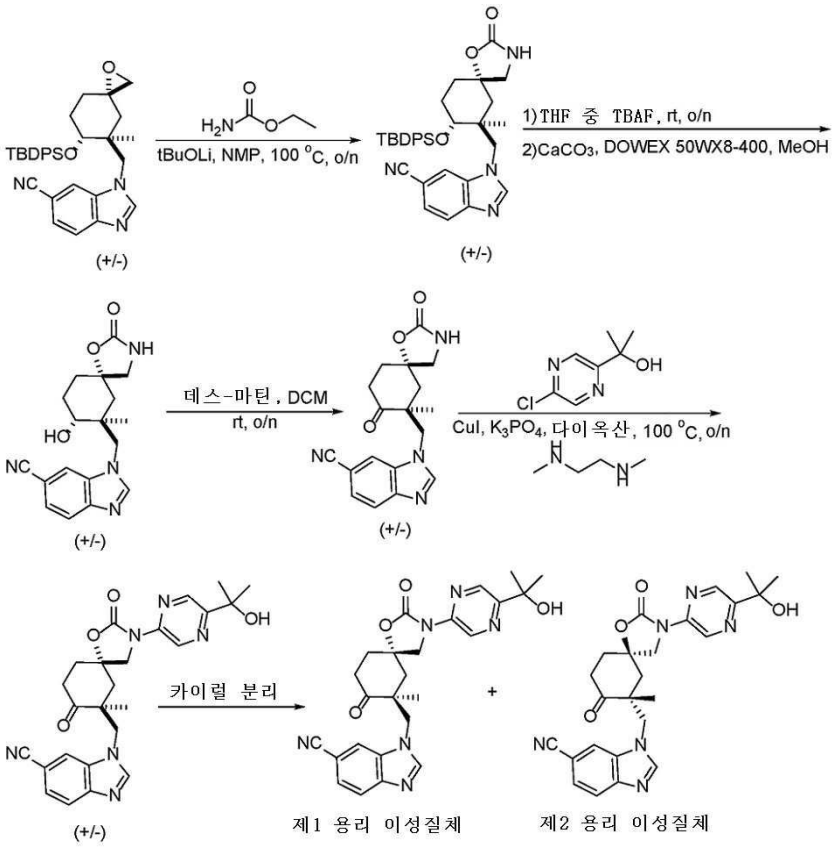


[0438]

[0439] 반응식



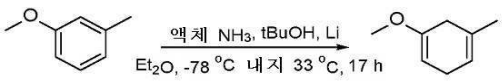
[0440]



[0441]

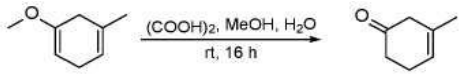
[0442] **상세한 절차**

[0443] **1-메톡시-5-메틸사이클로헥사-1,4-다이엔**

[0444] 

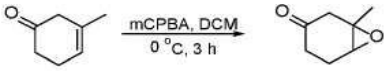
[0445] 암모니아(1200mL)를 질소의 불활성 분위기하에 -78℃에서 배기된 오븐 건조된 3-구 둥근 바닥 플라스크에 응축시키고, 드라이아이스 아세톤을 함유하는 콜드 핑거(cold finger)를 장착하였다. 이것에 다이에틸 에터(600mL) 중 1-메톡시-3-메틸벤젠(64g, 524.59 mmol, 1 eq.)에 첨가하고 나서 *tert*-부탄올(420mL)을 첨가하였다. 이어서 리튬 와이어(36.41g, 5245.9 mmol, 10 eq.)를 조심해서 첨가하였다. 첨가 후, 이 반응 혼합물을 -33℃로 가온시키고, 그 후 이는 암청색으로 변하였다. 반응 내용물을 -33℃에서 3시간 동안 교반한 후, 염화암모늄(14.03g, 2622.95 mmol, 5 eq.)을 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 -33℃ 욕으로부터 제거하고, 콜드 핑거를 제거하고, 반응 내용물(분위기에 개방)을 실온으로 가온시키고, 추가로 14시간 동안 교반하였다. 얻어진 유기 물질을 1000mL의 펜탄에 용해시키고, 물(3×1000mL)로 세척하였다. 유기물을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 1-메톡시-5-메틸사이클로헥사-1,4-다이엔(60g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 125 $[M+H]^+$.

[0446] **3-메틸사이클로헥스-3-엔-1-온**

[0447] 

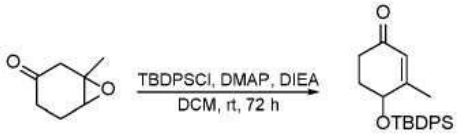
[0448] 옥살산(6.53g, 72.58 mmol, 0.15 eq.)을 메탄올(400mL) 및 물(100mL) 중 1-메톡시-5-메틸사이클로헥사-1,4-다이엔(60g, 483.87 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 3-메틸사이클로헥스-3-엔-1-온(50g 조질물)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 111 $[M+H]^+$.

[0449] **1-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온**

[0450] 

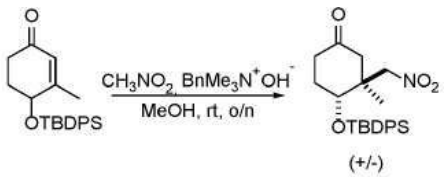
[0451] 3-클로로퍼옥시벤조산(101.97g, 590.90 mmol, 1.3 eq.)을 다이클로로메탄(500mL) 중 3-메틸사이클로헥스-3-엔-1-온(50g, 454.54 mmol, 1 eq.)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 3시간 동안 교반하고, 이 반응물을 500mL 포화 수성 티오황산나트륨으로 반응중지시키고, 5분 동안 교반하였다. 층들을 분리시키고, 수성층을 다이클로로메탄(2×500mL)로 추출하였다. 합한 유기물을 포화 수성 중탄산나트륨(3×500mL)으로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물 1-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온(54g 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, 클로로포름-*d*) δ 3.23 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 19.0, 0.9 Hz, 1H), 2.43 - 2.33 (m, 2H), 2.23 - 2.14 (m, 2H), 1.38 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 127 $[M+H]^+$.

[0452] **4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온**

[0453] 

[0454] *tert*-부틸다이페닐실릴 클로라이드(117.80g, 428.57 mmol, 1 eq.)를 다이클로로메탄(600mL) 중 1-메틸-7-옥사바이사이클로[4.1.0]헵탄-3-온(54g, 428.57 mmol, 1 eq.), 다이아이소프로필에틸아민(110.78g, 857.14 mmol, 2 eq.) 및 4-다이메틸아미노피리딘(10.47g, 85.71 mmol, 0.2 eq.)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 72시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 500mL의 다이클로로메탄 및 500mL의 물에 붓고, 층들을 분리시켰다. 유기층을 물로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(60g, 4개 단계에 대한 31.3% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 365 $[M+H]^+$.

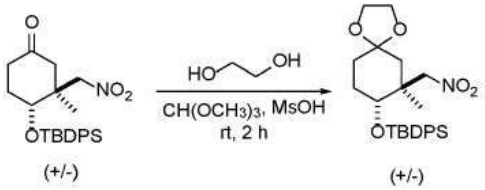
[0455] ***rac*-(3S,4R)-4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온**

[0456] 

(+/-)

[0457] 나이트로메탄(4.01g, 65.75 mmol, 1.2 eq.)을 메탄올(100mL) 중 4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(20g, 54.94 mmol, 1 eq.) 및 벤질트라이메틸암모늄 하이드록사이드(13.75g, 82.41 mmol, 1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-(3S,4R)-4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(18g, 77.1% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.49 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.65-3.59 (m, 1H), 2.34-1.99 (m, 6H), 1.09- 0.98 (m, 12H). LCMS (ESI-MS) m/z = 426 $[M+H]^+$.

[0458] ***rac*-*tert*-부틸(((7S,8R)-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)옥시)다이페닐실란**



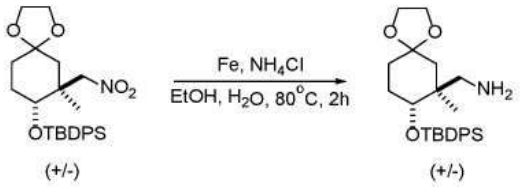
[0459]

[0460] 에틸렌 글리콜(4.33g, 69.72 mmol, 1.5 eq.)을 다이클로로메탄(100mL) 중 *rac*-(3S,4R)-4-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(19.8g, 46.58 mmol, 1 eq.) 및 트라이메톡시메탄(7.40g, 69.72 mmol, 1.5 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 메탄설폰산(0.67g, 6.97 mmol, 0.15 eq.)을 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 욕으로부터 제거하고, 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-*tert*-부틸(((7S,8R)-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)옥시)다이페닐실란(18.5g, 84.7% 수율)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[0461] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.62-7.49 (m, 4H), 7.42-7.36 (m, 6H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.50-3.34 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 1H), 1.65-1.49 (m, 6H), 1.09 (s, 9H), 0.98 (s, 3H).

[0462] LCMS (ESI-MS) m/z = 470 $[M+H]^+$.

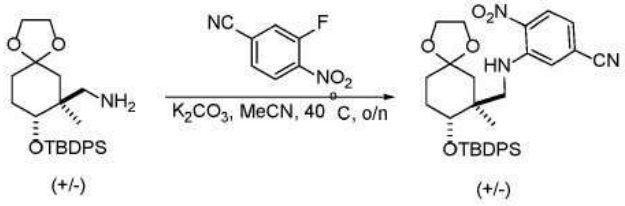
[0463] ***rac*-((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0464]

[0465] 철 분말(21.75g, 389.4 mmol, 10 eq.)을 에탄올(120mL)과 물(40mL)의 혼합 용매 중 *rac*-*tert*-부틸(((7S,8R)-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-일)옥시)다이페닐실란(18.3g, 39.01 mmol, 1 eq.) 및 염화암모늄(8.33g, 155.76 mmol, 4 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(2×200mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(17g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 440 $[M+H]^+$.

[0466] ***rac*-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸) 아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**

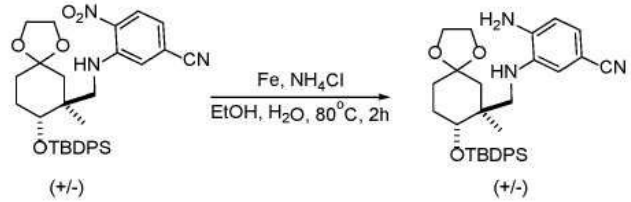


[0467]

[0468] 탄산칼륨(10.68g, 77.3 mmol, 2 eq.)을 아세토나이트릴(150mL) 중 *rac*-((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(17g, 38.7 mmol, 1 eq.) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(6.41g, 38.7 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 이 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에

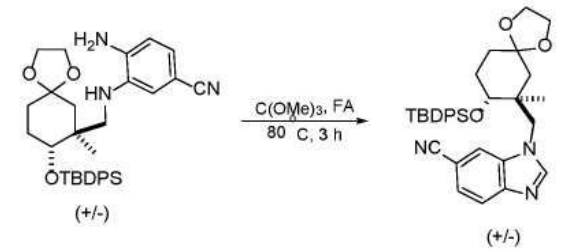
의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(14g, 2개 단계에 대한 61.3% 수율)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-8.26 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 4H), 7.41-7.34 (m, 7H), 7.15 (dd, J = 8.2, 4.6 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.02-2.99 (m, 1H), 2.88-2.85 (m, 1H), 1.85-1.30 (m, 6H), 1.07 (s, 9H), 0.94 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 586 $[M+H]^+$.

[0469] **rac-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**

[0470] 

[0471] 철 분말(13.34g, 238.91 mmol, 10 eq.)을 에탄올(120mL)과 물(40mL)의 혼합 용매 중 *rac*-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(14g, 23.93 mmol, 1 eq.) 및 염화암모늄(5.11g, 95.56 mmol, 4 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(2×200mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(13g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 556 $[M+H]^+$.

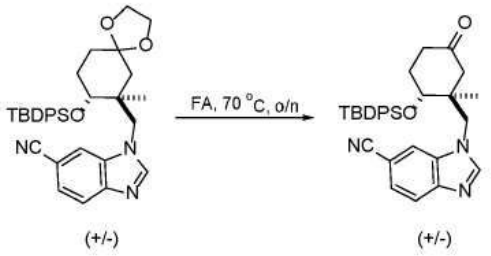
[0472] **rac-1-(((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0473] 

[0474] 포름산(1.08g, 23.38 mmol, 1 eq.)을 트라이메톡시메탄(71.95g, 678 mmol, 29 eq.) 중 *rac*-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(13g, 23.4 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 100%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10g, 2개 단계에 대해서 73.9% 수율)을 분홍색 고체로서 제공하였다.

[0475] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.35 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 6H), 3.59-3.46 (m, 6H), 3.44-3.34 (m, 1H), 1.59-1.43 (m, 6H), 1.01 (s, 9H), 0.98 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 566 $[M+H]^+$.

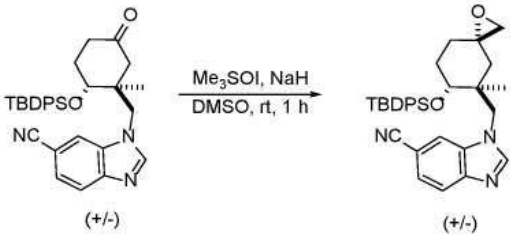
[0476] **rac-1-(((1S,2R)-2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0477]

[0478] 포름산(100mL) 중 *rac*-1-(((7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10g, 17.7 mmol, 1 eq.)의 용액을 70℃에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 포화 중탄산나트륨 수용액(100mL)으로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((1S,2R)-2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H벤조[d] 이미다졸-6-카보나이트릴(10g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 522 $[M+H]^+$.

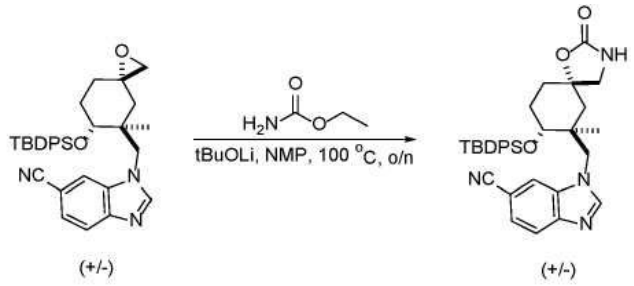
[0479] **rac-1-(((3S,5S,6R)-6-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0480]

[0481] 수소화나트륨(광유 중 60%, 3.07g, 76.6 mmol, 4 eq.)을 다이메틸 설폭사이드(100mL) 중 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(16.87g, 76.6 mmol, 4 eq.)의 용액에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하였다. 이 혼합물에 다이메틸 설폭사이드(100mL) 중 *rac*-1-(((1S,2R)-2-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10g, 19.19 mmol, 1 eq.)을 적가방식으로 첨가하였다. 8분 후, 이 반응 혼합물을 0℃로 냉각시키고, 200mL의 물로 서서히 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((3S,5S,6R)-6-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 536 $[M+H]^+$.

[0482] **rac-1-(((5S,7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

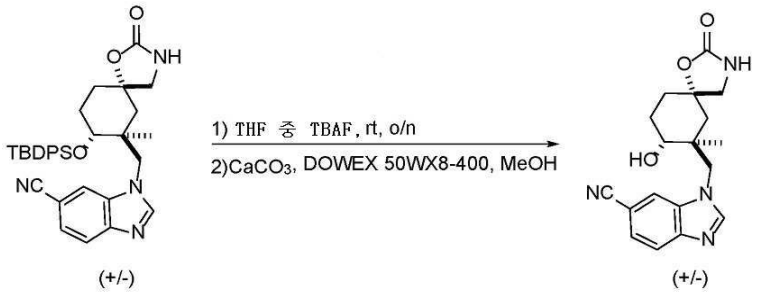


[0483]

[0484] 리튬 *tert*-부톡사이드(2.99g, 37.32 mmol, 2 eq.)를 N-메틸 피롤리돈(100mL) 중 에틸 카바메이트(33.21g, 373.20 mmol, 20 eq.)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 5분 동안 교반 후, N-메틸 피롤리돈(100mL) 중 *rac*-1-(((3S,5S,6R)-6-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10g, 18.69 mmol, 1 eq.)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서 이 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 이 반응 혼합물을 물(200mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진

공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(5.5g, 3개 단계에 대한 53.8% 수율)을 연분홍색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.40-8.35 (m, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 5H), 7.36-7.29 (m, 6H), 6.50 (s, 1H), 3.59-3.46 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.79-1.45 (m, 6H), 1.22 (s, 9H), 0.97 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 579 [M+H]$^+$.

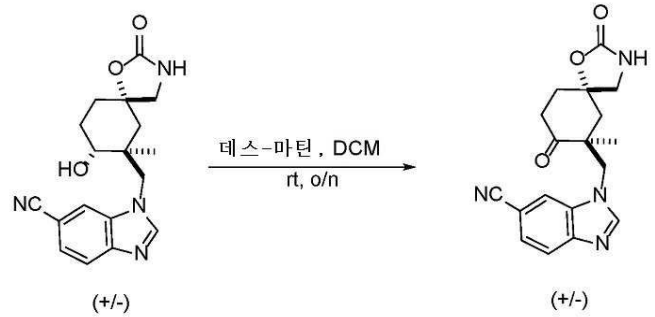
[0485] **rac-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0486]

[0487] *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-((*tert*-부틸다이페닐실릴)옥시)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(579mg, 1 mmol, 1 eq.)을 테트라하이드로퓨란 중 테트라부틸암모늄플루오라이드의 용액(1M, 1mL, 1 mmol, 1 eq.)에 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 다음 날, 이 반응 혼합물에 탄산칼슘(200.18mg, 2 mmol, 2 eq.) 및 DOWEX 50WX8-400(800mg, 1 eq.)을 첨가하고 나서 메탄올(2mL)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 여과시키고, 여과 케이크를 메탄올(2×10mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(270mg, 79.4% 수율)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.47-3.35 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 2H), 1.81-1.47 (m, 6H), 0.97 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 341 [M+H]$^+$.

[0488] **rac-1-(((5S,7S)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



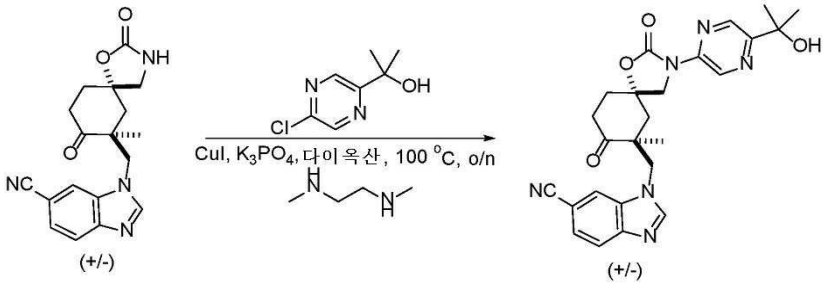
[0489]

[0490] 데스-마틴 페리오디난(224.45mg, 0.53 mmol, 1.2 eq.)을 다이클로로메탄(2mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(150mg, 0.44 mmol, 1 eq.)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(130mg, 87.18% 수율)을 백색 고체로서 제공하였

다.

[0491] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30 (s, 1H), 7.98-7.93 (m, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H), 7.63-7.51 (m, 1H), 6.45 (s, 1H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.25-3.20 (m, 2H), 2.35-2.29 (m, 2H), 2.11-1.85 (m, 4H), 1.12 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 339 $[M+H]^+$.

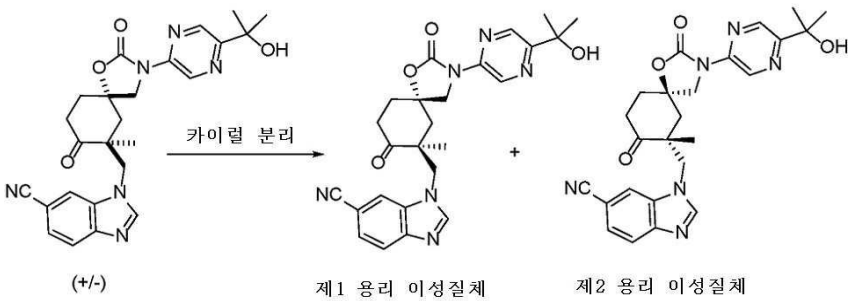
[0492] ***rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0493]

[0494] 요오드화구리(I)(72.37mg, 0.38 mmol, 1 eq.)를 1,4-다이옥산(2mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(130mg, 0.38 mmol, 1 eq.), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(65.74mg, 0.38 mmol, 1 eq.), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(66.88mg, 0.76 mmol, 2 eq.) 및 인산삼칼륨(161.32mg, 0.76 mmol, 2 eq.)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로 [4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 54.7% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H).LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

[0495] **1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d] 이미다졸-6-카보나이트릴**



[0496]

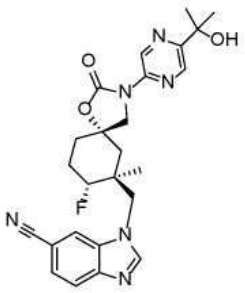
[0497] rac-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.21 mmol, 1 eq.)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK ID, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: EtOH--HPLC, 이동상 B: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC; 유량: 13 mL/분; 구배:13분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 8.31; RT2(분): 23.51; 샘플 용매: EtOH:DCM=1:1--HPLC; 주입 용적: 2mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시

켜 다음 생성물을 제공하였다:

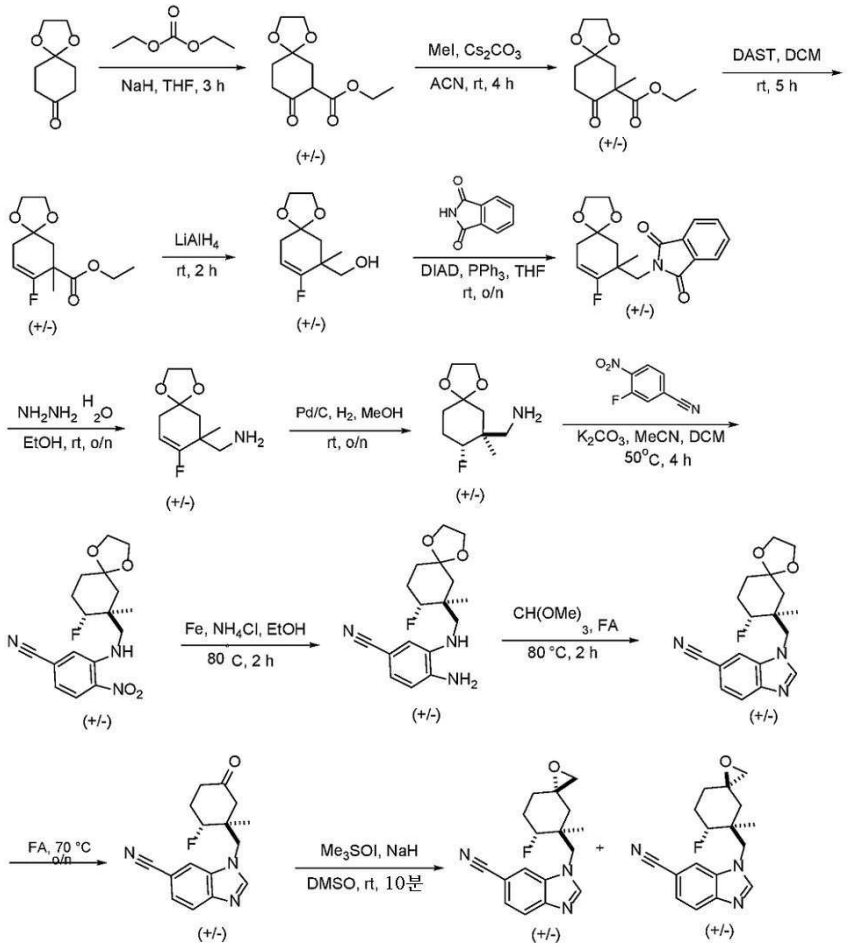
[0498] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(25.6mg, 98.8% 순도, 98.5% ee, 25.6% 수율). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

[0499] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(22.7mg, 99.6% 순도, 100% ee, 22.7% 수율). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$.

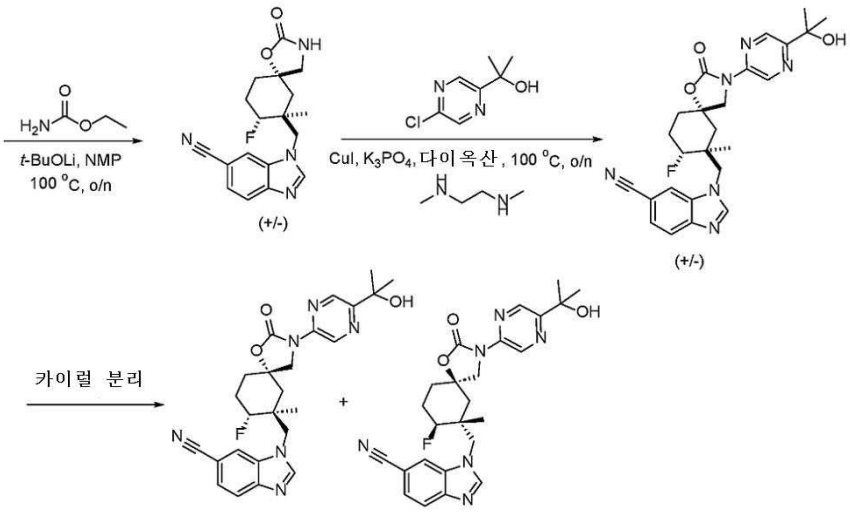
[0500] **실시예 5. 다음의 제조: 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0501] 

[0502] **반응식**



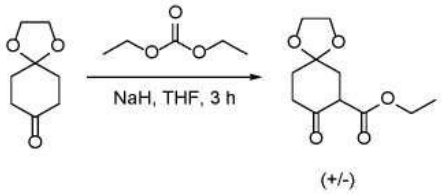
[0503]



[0504]

[0505] **상세한 절차**

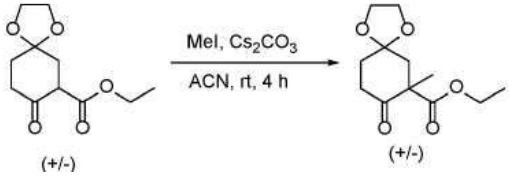
[0506] ***rac*-에틸 8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-카복실레이트**



[0507]

[0508] 테트라하이드로퓨란(800mL) 중 다이에틸카보네이트(94g, 79.6 mmol) 및 수소화나트륨(광유 중 60%, 37.5g, 93.8 mmol)의 혼합물에 가열 환류시키고, 이어서 테트라하이드로퓨란(230mL) 중 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(50.0g, 32.0 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 3시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 물(500mL) 및 아세트산(500mL)을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 이어서 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×500mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 *rac*-에틸 8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5] 데칸-7-카복실레이트(52g, 0.23 mol)를 황색 오일로서 제공하였다. 이것을 추가의 정제 없이 사용하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 229.1 $[M+H]^+$.

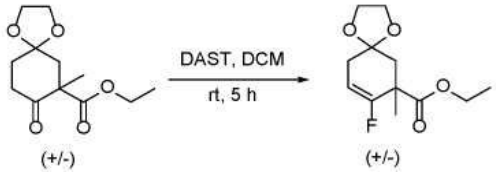
[0509] ***rac*-에틸 7-메틸-8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-카복실레이트**



[0510]

[0511] 아이오도메탄(48.5g, 341 mmol)을 아세토나이트릴(600mL) 중 *rac*-에틸 8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5] 데칸-7-카복실레이트(52g, 228 mmol) 및 탄산세슘(149g, 456 mmol)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 30%로 용리시켜 생성물 *rac*-에틸 7-메틸-8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-카복실레이트(45g, 81.5%)를 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 243.1 $[M+H]^+$.

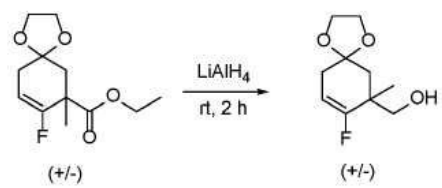
[0512] ***rac*-에틸 8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-카복실레이트**



[0513]

[0514] 다이클로로메탄(500mL) 중 *rac*-에틸 7-메틸-8-옥소-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-카복실레이트(30g, 124 mmol)의 혼합물에 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(39.9g, 248 mmol)를 0℃에서 첨가하였다. 이 용액을 실온으로 가온시키고, 5시간 동안 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 교반된 수성 중탄산나트륨(600mL)에 0℃에서 서서히 첨가하고, 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×300mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 *rac*-에틸 8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로 [4.5]데크-8-엔-7-카복실레이트(35g 조질물)를 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 245.1 $[M+H]^+$.

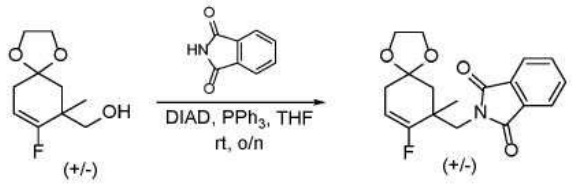
[0515] ***rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄올**



[0516]

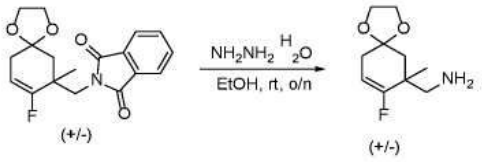
[0517] 테트라하이드로퓨란(600mL) 중 *rac*-에틸 8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-카복실레이트(35g, 143 mmol)의 혼합물에 수소화알루미늄리튬(115mL, 286 mmol)을 0℃에서 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 이 혼합물을 냉 에탄올로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄올(30g 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 203.1 $[M+H]^+$.

[0518] ***rac*-2-((8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온**

[0519] 

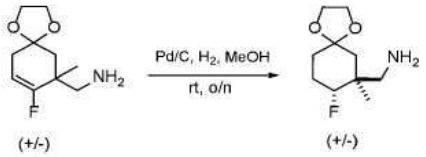
[0520] 테트라하이드로퓨란(300mL) 중 *rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄올(25g, 124 mmol), 아이소인돌린-1,3-다이온(20g, 136 mmol) 및 트라이페닐 포스페이트(48.6g, 185 mmol)의 혼합물에 다이아이소프로필 아조다이포르메이트(37.5g, 185 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고, 다음날 아침에 혼합물을 빙수(200mL)에 부었다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 40%로 용리시켜 생성물 *rac*-2-((8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온(18g, 43.9%)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 332.1 $[M+H]^+$.

[0521] ***rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄아민**

[0522] 

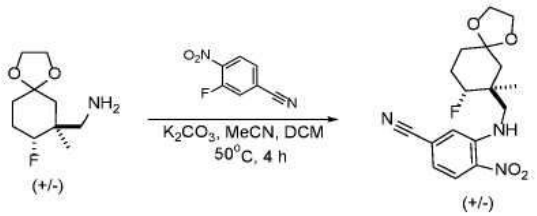
[0523] 에탄올(100mL) 중 *rac*-2-((8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메틸)아이소인돌린-1,3-다이온(18g, 54 mmol)의 혼합물에 하이드라진(17g, 272 mmol, 80%)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 이어서 물(300mL)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×200mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 생성물 *rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄아민(8g 조질물)을 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 202.1 $[M+H]^+$.

[0524] ***rac*-((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**

[0525] 

[0526] 메탄올(80mL) 중 *rac*-(8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-8-엔-7-일)메탄아민(8g, 39.8 mmol)의 혼합물에 팔라듐 탄소(4g, 50% wt, 탄소상 10%)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 수소 분위기(2 atm)하에 하룻밤 교반하였다. 현탁액을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 *rac*-((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(7.2g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 204.1 $[M+H]^+$.

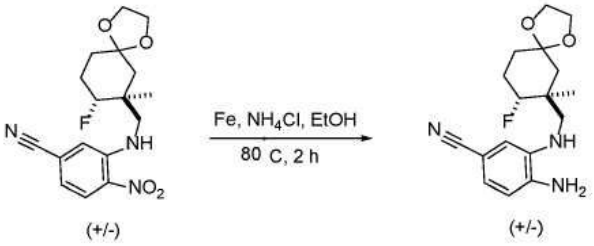
[0527] ***rac*-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**



[0528]

[0529] 아세토나이트릴(100mL) 중 *rac*-((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(7.2g, 35.4 mmol) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(5.88g, 35.4 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨(9.79g, 70.8 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하였다. 현탁액을 여과시키고, 여과액을 물(200mL)로 희석시키고, 이어서 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×200mL)으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시켜 생성물 *rac*-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(6g, 48.4%)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 350.1 $[M+H]^+$.

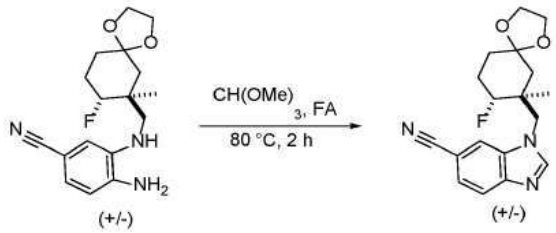
[0530] ***rac*-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**



[0531]

[0532] 에탄올(100mL) 및 물(30mL) 중 *rac*-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(5.5g, 15.7 mmol) 및 염화암모늄(4.21g, 78.7 mmol)의 혼합물에 철(4.40g, 78.7 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공하에 농축시켜 *rac*-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(4.2g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS(ESI-MS) m/z = 320.2 $[M+H]^+$.

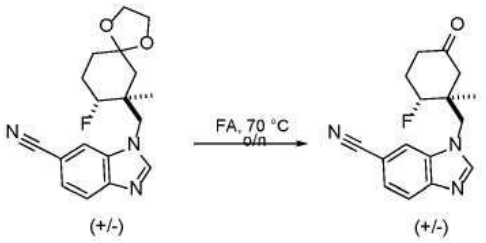
[0533] ***rac*-1-(((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0534]

[0535] 아세토나이트릴(20mL) 중 *rac*-4-아미노-3-((((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(4.2g, 13.2 mmol) 및 트라이메톡시메탄(2.09g, 19.7 mmol)의 혼합물에 포름산(0.91g, 19.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 80℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 얻어진 용액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 45%로 용리시켜 생성물 *rac*-1-(((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(4g, 92.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 330.2 $[M+H]^+$.

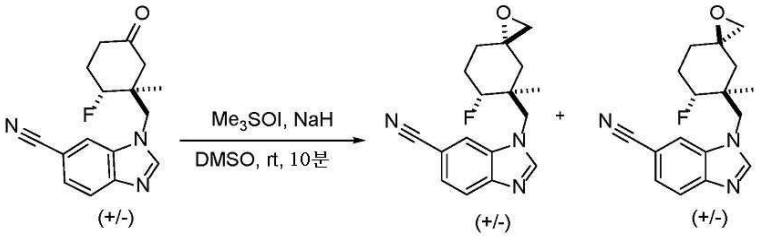
[0536] ***rac*-1-(((1S,2R)-2-플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0537]

[0538] 포름산(15mL)을 *rac*-1-(((7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(4g, 12.1 mmol)에 첨가하였다. 이 혼합물을 70℃에서 하룻밤 교반하고, 농축시켜 생성물 *rac*-1-(((1S,2R)-2-플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.6g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =286.1 $[M+H]^+$.

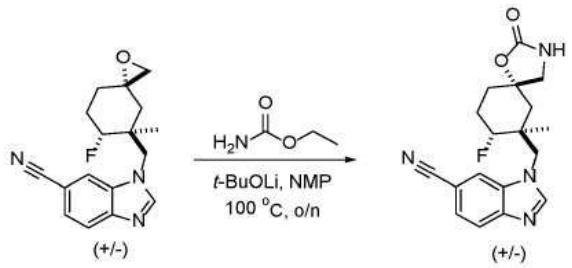
[0539] ***rac*-1-(((3S,5S,6R)-6-플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 *rac*-1-(((3R,5S,6R)-6-플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0540]

[0541] DMSO(50mL) 중 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(5.24g, 23.8 mmol)의 혼합물에 수소화나트륨(광유 중 60%, 1.43g, 35.7 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 10℃에서 교반하고, 이어서 rac-1-(((1S,2R)-2-플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.4g, 11.9 mmol)을 첨가하고 나서, 이 혼합물을 실온에서 10분 동안 교반하고, 이어서 수성 염화암모늄(200mL)으로 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 부분입체이성질체를 분리시키기 위하여, 잔사를 수중 아세토나이트릴 0% 내지 45%로 용리시키는 역상 크로마토그래피에 의해 정제시켜 더욱 극성인 *rac*-1-(((3R,5S,6S)-6-플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(600mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. 수중 아세토나이트릴(55%)로 추가로 용리시켜 덜 극성인 *rac*-1-(((3S,5S,6R)-6-플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1.2g)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =300.1 $[M+H]^+$.

[0542] ***rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

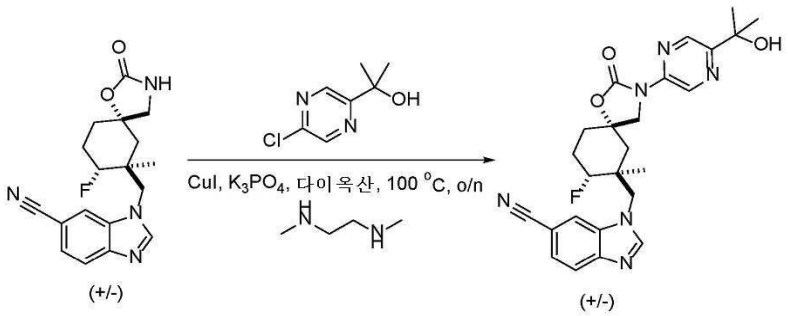


[0543]

[0544] N-메틸 피롤리돈(10mL) 중 에틸 카바메이트(1.49g, 16.7 mmol) 및 리튬 *tert*-부톡사이드(401mg, 5.01 mmol)의 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 *rac*-1-(((3S,5S,6R)-6-플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.67 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 100℃에서 하룻밤 교반하였다. 다음 날, 이 혼합물을 물(60mL)로 반응중지시키고, 용액을 에틸 아세테이트(3×30mL)로

추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 100%로 용리시켜 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =343.1[M+H]$^+$.

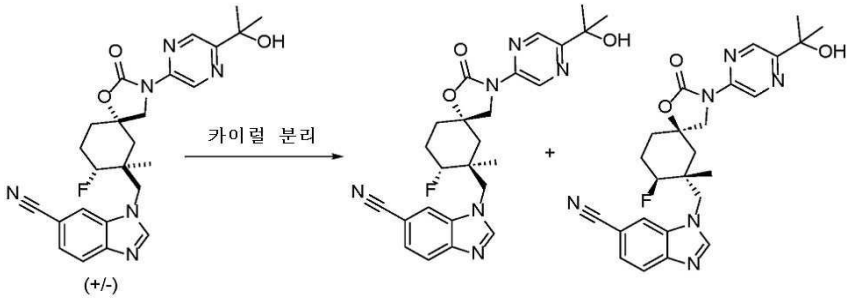
[0545] **rac-1-(((5S,7S, 8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0546]

[0547] 요오드화구리(I)(110.46mg, 0.58 mmol, 1 eq.)를 1,4-다이옥산(2mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 0.58 mmol, 1 eq.), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(100.34mg, 0.58 mmol, 1 eq.), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(102.08mg, 1.16 mmol, 2 eq.) 및 인산삼칼륨(246.23mg, 1.16 mmol, 2 eq.)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 71.43% 수율)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 479 [M+H]$^+$.

[0548] **1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



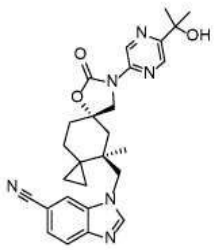
[0549]

[0550] *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 0.42 mmol, 1 eq.)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: CHIRALPAK IF, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 14 mL/분; 구배: 29분에 30% B 내지 30% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 13.529; RT2(분): 21.063; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.8mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

[0551] **실시예 5A(제1 용리 이성질체):** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(77.3mg, 97.0% 순도, 100% ee, 38.65% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 479 $[M+H]^+$.

[0552] **실시예 5B(제2 용리 이성질체):** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(76.5mg, 99.5% 순도, 100% ee, 38.25% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.67 - 4.50 (m, 1H), 4.38 - 4.25 (m, 2H), 3.83 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 479 $[M+H]^+$. 구조는 X선 결정 구조 분석에 의해 확인되었다.

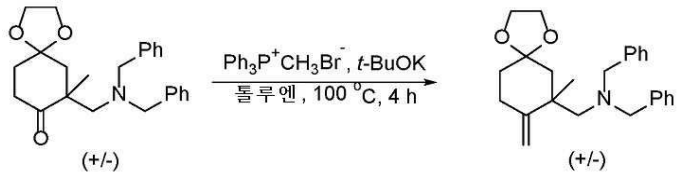
[0553] **실시예 6. 다음의 제조: 1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0554]

[0555] **상세한 절차**

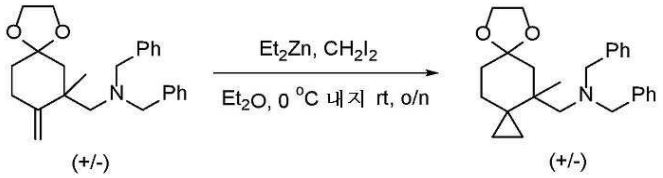
[0556] ***rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(7-메틸-8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0557]

[0558] 톨루엔(600mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(70.6g, 198 mmol)의 혼합물에 칼륨 2-메틸프로판-2-올레이트(22.2g, 198 mmol)를 첨가하고, 이 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 *rac*-7-((다이벤질아미노)메틸)-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-8-온(50g, 132 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 4시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 물(600mL)로 반응중지시키고, 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×400mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시켜 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(7-메틸-8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(45g)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 378.2 $[M+H]^+$.

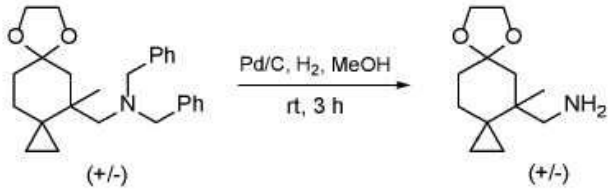
[0559] ***rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민**



[0560]

[0561] 다이에틸 에터(600mL) 중 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(7-메틸-8-메틸렌-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(45g, 119 mmol)의 혼합물에 다이에틸아연(THF 중 1M, 358mL, 358 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 30분 동안 교반하고, 이어서 다이아이오도메탄(95.8g, 358 mmol)을 첨가하고, 얻어진 용액을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 수성 염화암모늄(600mL)으로 서서히 반응중지시키고, 이어서 얻어진 용액을 DCM(3×200mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시켜 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민(5g)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 392.3 $[M+H]^{+}$.

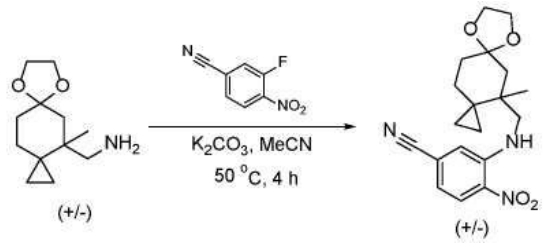
[0562] ***rac*-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민**



[0563]

[0564] 메탄올(100mL) 중 *rac*-*N*,*N*-다이벤질-1-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민(4g, 10.2 mmol)의 용액에 팔라듐(2g, 50%wt, 탄소상 10%)을 첨가하였다. 현탁액을 3시간 동안 수소 분위기하에 교반하고, 이어서 여과시켰다. 여과액을 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민(2g 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 212.2 $[M+H]^{+}$.

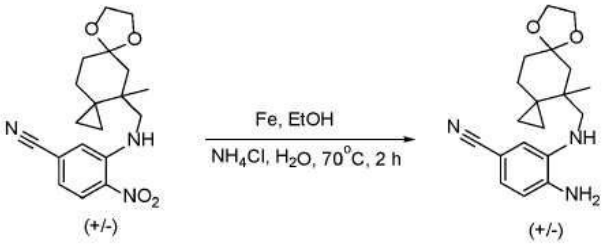
[0565] ***rac*-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**



[0566]

[0567] 아세토나이트릴(30mL) 중 *rac*-(4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메탄아민(2.2g, 10.4 mmol) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(1.73g, 10.4 mmol)의 혼합물에 탄산칼륨(4.32g, 31.2 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 50℃에서 4시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 18%로 용리시켜 *rac*-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(3.7g, 99.4%)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 358.2 $[M+H]^{+}$.

[0568] ***rac*-4-아미노-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)-벤조나이트릴**



[0569]

[0570] 에탄올(50mL) 중 *rac*-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(3.7g, 10.4 mmol) 및 염화암모늄(2.77g, 51.8 mmol)의 혼합물에 철(2.89g, 51.8 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 70℃에서 2시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이어서 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(3.3g, 97.3%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 328.2 $[M+H]^{+}$.

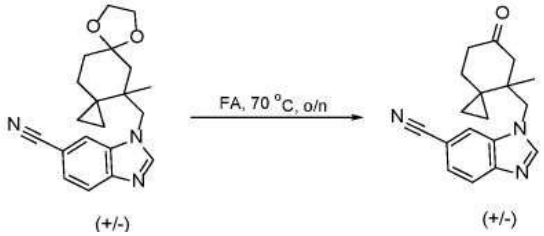
[0571] ***rac*-1-((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0572]

[0573] 아세토나이트릴(30mL) 중 *rac*-4-아미노-3-(((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(3.2g, 9.77 mmol)의 혼합물에 트라이메톡시메탄(1.56g, 14.7 mmol) 및 포름산(0.67g, 14.7 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 2시간 동안 80℃에서 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 30%로 용리시켜 *rac*-1-((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g, 90.9%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 338.2 $[M+H]^{+}$.

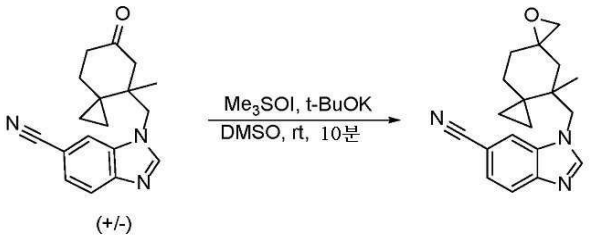
[0574] ***rac*-1-((4-메틸-6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0575]

[0576] 포름산(20mL)을 *rac*-1-((4-메틸-7,10-다이옥사다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g, 8.89 mmol)에 첨가하고, 이 혼합물을 70℃에서 하룻밤 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 용액을 농축시켜 생성물 *rac*-1-((4-메틸-6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2.3g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 294.2 $[M+H]^{+}$.

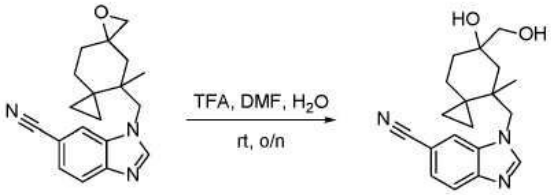
[0577] **1-(5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.26.23]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0578]

[0579] 메틸 설폭사이드(30mL) 중 *rac*-1-((4-메틸-6-옥소스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2g, 6.82 mmol) 및 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(1.95g, 8.86 mmol)의 혼합물에 칼륨 tert-부톡사이드(0.99g, 8.86 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 80%로 용리시켜 1-((5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.26.23]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1.7g)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 308.2 $[M+H]^+$.

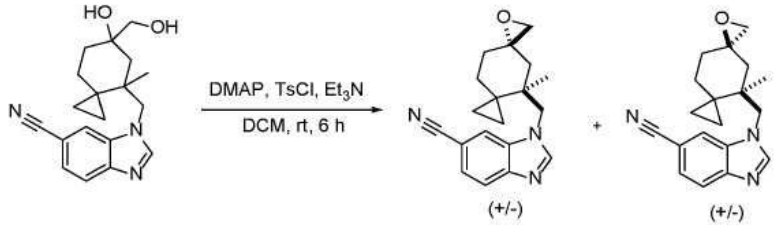
[0580] **1-((6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-4-메틸스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0581]

[0582] N,N-다이메틸포름아마이드(10mL) 및 물(10mL) 중 **1-((5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.26.23]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**(1.7g, 5.53 mmol)의 혼합물에 트라이플루오로아세트산(1.26g, 11.1 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 하룻밤 실온에서 교반하고, 수성 중탄산나트륨(50mL)로 희석시켰다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물 **1-((6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-4-메틸스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**(0.02g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 326.2 $[M+H]^+$.

[0583] ***rac*-1-(((3S,5R)-5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.2^6.2^3]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 *rac*-1-(((3R,5R)-5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.2^6.2^3]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

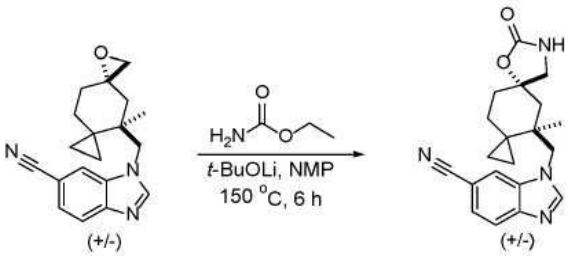


[0584]

[0585] 다이클로로메탄(30mL) 중 *rac*-1-((6-하이드록시-6-(하이드록시메틸)-4-메틸스피로[2.5]옥탄-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2.02g, 6.21 mmol)의 혼합물에 염화토실(1.78g, 9.31 mmol), 4-다이메틸아미노피리딘(0.38g, 3.10 mmol) 및 트라이에틸아민(1.88g, 18.6 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 6시간 동안 실온에서 교반하고, 이어서 물(50mL)로 반응중지시켰다. 얻어진 용액을 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 중간체를 제공하였다. 잔사를 아세토나이트릴(20mL)에 용해시키고, 탄산칼륨(1.72g, 12.4 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 3시간 동안 50℃에서 교반하고, 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 분취-TLC(EA), Rf=0.5에 의해 정제시켜 생성물 *rac*-1-(((3S,5R)-5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.2^6.2^3]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴

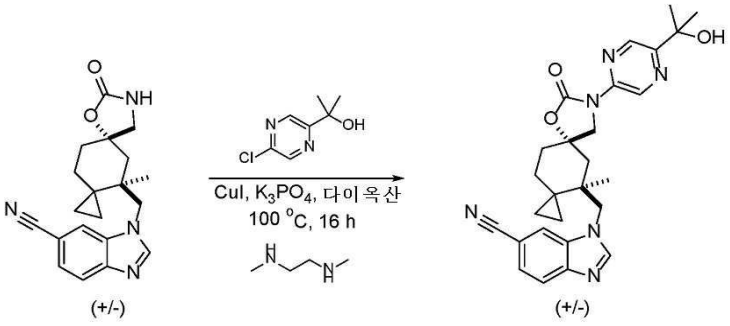
(210mg, 11%)을 백색 고체 및 Rf=0.3으로서 그리고 *rac*-1-(((3R,5R)-5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.2^6.2^3]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg, 18.3%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 308.2 $[M+H]^+$.

[0586] **rac-1-(((4R,6S)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0587] 

[0588] 1-메틸-2-피롤리디논(10mL) 중 에틸 카바메이트(1.01g, 11.4 mmol) 및 리튬 *tert*-부톡사이드(182mg, 2.28 mmol)의 혼합물을 10분 동안 실온에서 교반하고, 이어서 *rac*-1-(((3S,5R)-5-메틸-1-옥사다이스피로[2.2.2^6.2^3]데칸-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg, 1.14 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 150℃에서 6시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 물(50mL)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 100%로 용리시켜 *rac*-1-(((4R,6S)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(330mg, 82.7%)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 351.2 $[M+H]^+$.

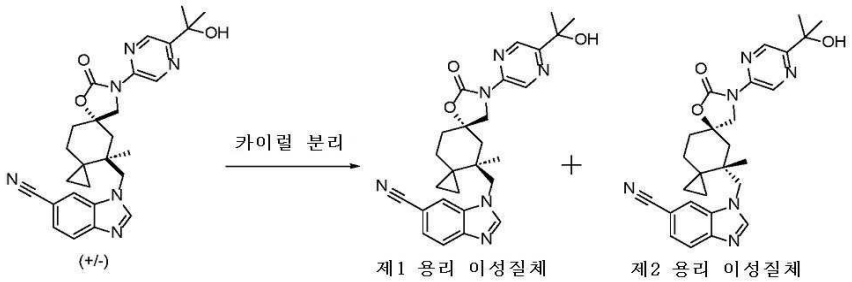
[0589] **rac-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0590] 

[0591] 1,4-다이옥산(15mL) 중 *rac*-1-(((4R,6S)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(330mg, 0.94 mmol)의 혼합물에 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(244mg, 1.41 mmol), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(165mg, 1.88 mmol), 삼염기성 인산칼륨(399mg, 1.88 mmol) 및 요오드화구리(I)(90mg, 0.47 mmol)를 첨가하였다. 이 혼합물을 100℃에서 질소 분위기하에 16시간 동안 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 7%로 용리시켜 *rac*-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z =487.2 $[M+H]^+$.

[0592] **1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^6.2^3]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((4S,6R)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-**

2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴



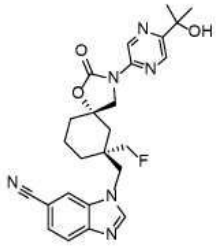
[0593]

[0594] *rac*-1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(350mg, 0.72 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK ID, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 12 mL/분; 구배: 25분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 11.542; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.7mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0595] **제1 용리 이성질체:** 연황색 고체로서의 1-(((4R,6S)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(113.6mg, 95.3% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.20-4.06 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.52-1.34 (m, 7H), 0.91 (s, 3H), 0.81-0.79 (m, 1H), 0.59-0.49 (m, 1H), 0.31-0.17 (m, 2H). LCMS (ESI-MS) m/z =487.2 $[M+H]^{+}$.

[0596] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((4S,6R)-9-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-4-메틸-8-옥소-7-옥사-9-아자다이스피로[2.2.4^{6}.2^{3}]도데칸-4-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(111.0mg, 99.5% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38-8.33 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.20-4.04 (m, 3H), 3.95 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 2.17 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 2.01-1.71 (m, 4H), 1.54-1.37 (m, 7H), 0.91 (s, 3H), 0.837-0.77(m, 1H), 0.59-0.47(m, 1H), 0.32-0.17 (m, 2H). LCMS (ESI-MS) m/z = 487.2 $[M+H]^{+}$.

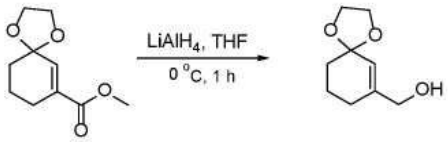
[0597] **실시예 7. 다음의 제조: 1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0598]

[0599] **상세한 절차**

[0600] **(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔-7-일)메탄올**



[0601]

[0602] 테트라하이드로퓨란(400mL) 중 메틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔-7-카복실레이트(19.5g, 98.4 mmol) 및 수소화알루미늄리튬 (3.73g, 98.8 mmol)의 용액에 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 물, 수성 수산화나트륨으로 반응중지시키고, 이어서 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 테트라하이드로퓨란(2×100mL)으로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 (1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔-7-일)메탄올(7g)을 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 5.48 (s, 1H), 3.92-3.79 (m, 6H), 1.92-1.83 (m, 2H), 1.71-1.61 (m, 4H).

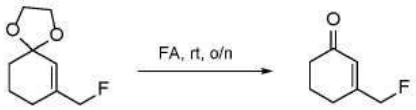
[0603] **7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔**



[0604]

[0605] 다이클로로메탄(140mL) 중 (1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔-7-일)메탄올(7.0g, 41.1 mmol) 및 다이에틸아미노설퍼 트라이플루오라이드(7.95g, 49.3 mmol)의 용액에 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 혼합물을 수성 탄산나트륨(200mL)으로 반응중지시키고, 이어서 얻어진 혼합물을 다이클로로메탄(3×100mL)으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 다이클로로메탄(100%)으로 용리시켜 7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔(6.0g)을 갈색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 5.90 (s, 1H), 5.08 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.42-2.16 (m, 5H), 2.08-1.84 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 1H), 1.44-1.31 (m, 1H).

[0606] **3-(플루오로메틸)사이클로헥스-2-엔-1-온**



[0607]

[0608] 포름산(10mL) 중 7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-6-엔(6.0g, 34.8 mmol)의 용액을 1시간 동안 80℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시켜 3-(플루오로메틸)사이클로헥스-2-엔-1-온(2.0g)을 무색 오일로서 제공하였다.

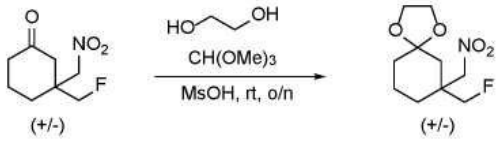
[0609] ***rac*-3-(플루오로메틸)-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온**



[0610]

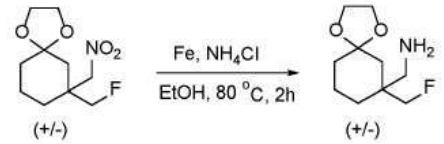
[0611] 벤질트라이메틸아자늄 메탄올레이트(3mL) 중 3-(플루오로메틸)사이클로헥스-2-엔-1-온(2.0g, 15.6 mmol) 및 나이트로메탄(1.14g, 18.7 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 20%로 용리시켜 ***rac*-3-(플루오로메틸)-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(1.0g)을 무색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 4.69-4.30 (m, 4H), 2.45-2.21 (m, 4H), 1.95-1.70 (m, 4H).

[0612] ***rac*-7-(플루오로메틸)-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸**

[0613] 

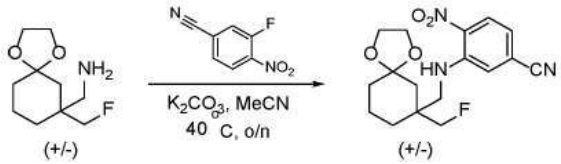
[0614] 다이클로로메탄(20mL) 중 *rac*-3-(플루오로메틸)-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(1.0g, 5.3 mmol), 에틸렌 글리콜(0.49g, 7.9 mmol) 및 트라이메톡시메탄(0.84g, 7.9 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시키고, 메탄설폰산(80mg, 0.79 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 용액을 진공하에 농축시키고, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시켜 *rac*-7-(플루오로메틸)-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(950mg)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 234.2 $[M+H]^+$.

[0615] ***rac*-(7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**

[0616] 

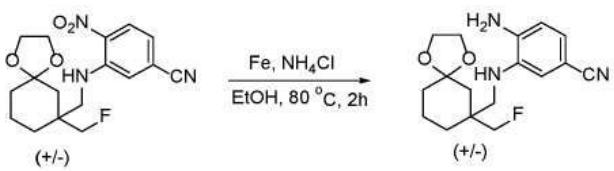
[0617] 에탄올(10mL) 및 물(3mL) 중 *rac*-7-(플루오로메틸)-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(950mg, 4.6 mmol), 철(2.56g, 46.7 mmol) 및 염화암모늄(990mg, 18.7 mmol)의 용액을 2시간 동안 80℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(3×50mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 *rac*-(7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(950 mg 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 204.2 $[M+H]^+$.

[0618] ***rac*-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**

[0619] 

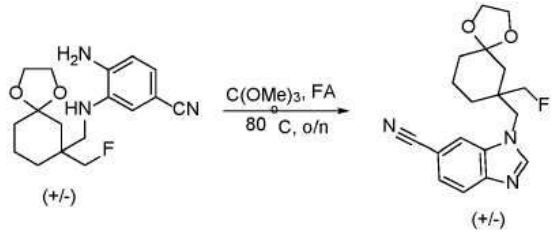
[0620] 아세토나이트릴(15mL) 중 *rac*-(7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(950mg, 4.7 mmol), 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(776mg, 4.7 mmol) 및 탄산칼륨(1.29g, 9.3 mmol)의 용액을 40℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 50%로 용리시켜 *rac*-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1.0g)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 350.3 $[M+H]^+$.

[0621] ***rac*-4-아미노-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**

[0622] 

[0623] 에탄올(12mL) 및 물(4mL) 중 *rac*-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1.0g, 2.9 mmol), 철(1.60g, 28.6 mmol) 및 염화암모늄(0.61g, 11.4 mmol)의 용액을 80℃에서 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(1.0g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 320.3 $[M+H]^+$.

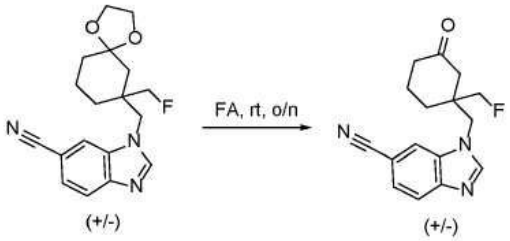
[0624] ***rac*-1-((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0625]

[0626] 트라이메톡시메탄(3mL) 중 *rac*-4-아미노-3-(((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(1.0g, 3.1 mmol) 및 포름산(143mg, 3.1 mmol)의 용액을 하룻밤 80℃에서 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 *rac*-1-((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(900mg)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 330.3 $[M+H]^+$.

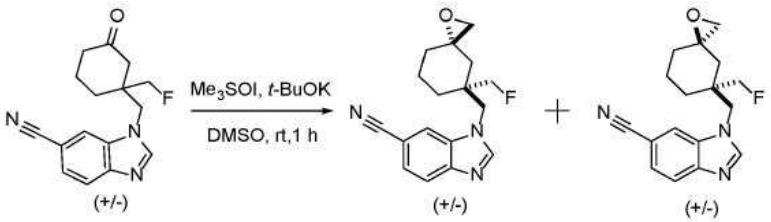
[0627] ***rac*-1-((1-(플루오로메틸)-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0628]

[0629] 포름산(5mL) 중 *rac*-1-((7-(플루오로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(900mg, 2.7 mmol)의 용액을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(100% 에틸 아세테이트)에 의해 정제시켜 *rac*-1-((1-(플루오로메틸)-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 286.3 $[M+H]^+$.

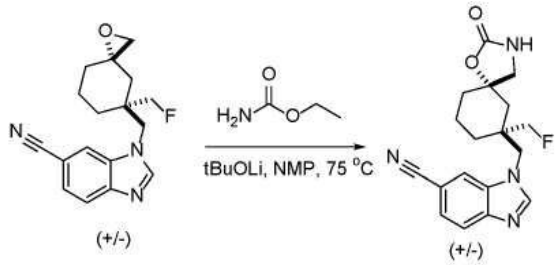
[0630] ***rac*-1-(((3S,5R)-5-(플루오로메틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 *rac*-1-(((3R,5R)-5-(플루오로메틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0631]

[0632] 다이메틸 설폭사이드(5mL) 중 *rac*-1-((1-(플루오로메틸)-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.7 mmol) 및 다이메틸메탄설핀산 아이오다이드(424mg, 1.9 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. 이 용액을 0℃로 냉각시키고, *tert*-부톡시칼륨(216mg, 1.9 mmol)을 2분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 0℃에서 추가로 1시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 물로 0℃에서 반응중지시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(에틸 아세테이트=100%)에 의해 정제시켜 *rac*-1-(((3S,5R)-5-(플루오로메틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg)을 백색 고체로서 그리고 *rac*-1-(((3R,5R)-5-(플루오로메틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(180mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 300.3 $[M+H]^+$.

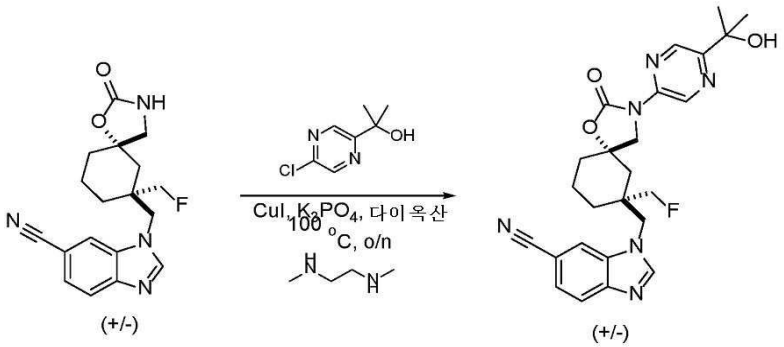
[0633] ***rac*-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0634]

[0635] *N*-메틸-2-피롤리돈(3mL) 중 에틸 카바메이트(1.1g, 13.3 mmol) 및 *tert*-부톡시리튬(107mg, 1.3 mmol)의 용액을 실온에서 5분 동안 교반하였다. *rac*-1-(((3S,5R)-5-(플루오로메틸)-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 0.7 mmol)을 10분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75 ℃에서 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제시켜 *rac*-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 343.3 $[M+H]^+$.

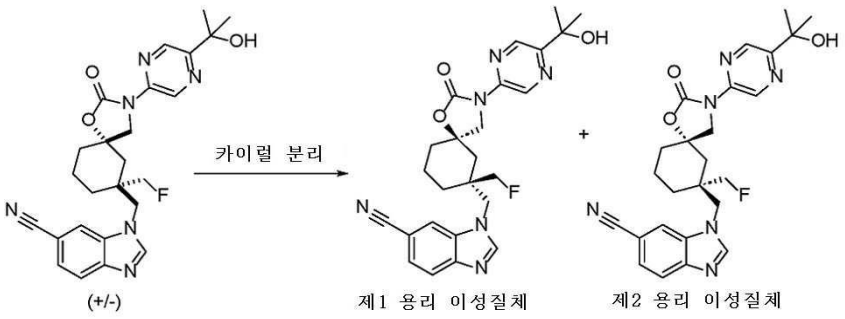
[0636] **rac-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0637]

[0638] 다이옥산(3mL) 중 *rac*-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 0.6 mmol), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(151mg, 0.9 mmol), *N1*,*N2*-다이메틸에탄-1,2-다이아민(103mg, 1.1 mmol), 요오드화구리(I)(111mg, 0.6 mmol) 및 삼염기성 인산칼륨(248mg, 1.2 mmol)의 용액에 100℃에서 질소 분위기하에 하룻밤 교반하였다. 얻어진 혼합물을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 분취-TLC(다이클로로메탄: 메탄올=10:1)에 의해 정제시켜 *rac*-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(180mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 479.2 $[M+H]^+$.

[0639] **1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7S)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0640]

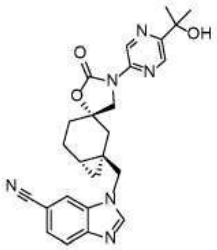
[0641] *rac*-1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(180mg, 0.4 mmol)을 다음 조건을 이용하는

분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 19분에 15% B 내지 15% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 12.796; RT2(분): 15.536; 샘플 용매: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC; 주입 용적: 0.4mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0642] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7S)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(62.2mg, 98.2% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d_6) δ: 9.25 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.55-4.46 (m, 2H), 4.18-3.89 (m, 4H), 2.12-1.76 (m, 6H), 1.46 (s, 8H). LCMS (ESI-MS) m/z = 479.2 $[M+H]^+$.

[0643] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7R)-7-(플루오로메틸)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(63.0mg, 90.9% 순도, 100% ee). NMR (400 MHz, 다이메틸 설폭사이드-d_6) δ: 9.25 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.56-4.46 (m, 2H), 4.19 (s, 1H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.90 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.02-1.96 (m, 1H), 1.95-1.89(m, 1H), 1.89-1.76 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 479.2 $[M+H]^+$.

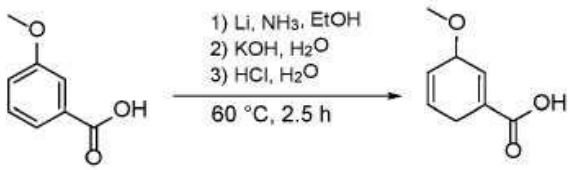
[0644] **실시예 8. 다음의 제조: 1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 제조**



[0645]

[0646] **상세한 절차**

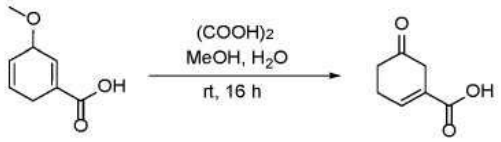
[0647] **3-메톡시사이클로헥사-1,4-다이엔-1-카복실산**



[0648]

[0649] 3-구 플라스크에 *m*-아니스산(50.0 g. 0.33 mol) 및 H_2O(75mL)을 넣는다. 플라스크에 기계식 교반기, 암모니아 유입구 및 고체 이산화탄소 및 아세톤을 함유하는 콜드 핑거 응축기를 장착한다. 상기 용액에 소성 유리 필터를 통해서 암모니아를 유입시키고; 약 1 리터의 암모니아를 수집한다. 암모니아 유입구를 질소 유입구로 교체하고, 느린 질소 스트림을 표면 위에 도입한다. 격렬한 교반을 시작하고(주의: 발열 반응), 리튬 와이어(7.0g, 1.0 mol)를 20 내지 30분에 걸쳐서 작은 조각으로 첨가하여 Bitch 환원을 수행한다. 청색이 완전히 사라질 때까지 격렬한 교반을 계속한다. 교반을 중지하고, 응축기를 제거하고, 암모니아를 질소의 지속적인 스트림하에 완전히 증발되게 하였다. 이어서 1M 수산화칼륨 용액(500mL)을 첨가하고(질소로 철저히 퍼지시키고), 재차 교반을 시작한다. 수욕을 60℃에서 유지하면서 이 용액을 2.5시간 동안 가열한다. 수욕을 빙욕으로 대체하고, 이 용액을 10℃로 냉각시킨다. 빙욕을 여전히 제자리에 놓고, 진한 HCl(100mL)을 온도가 70℃를 넘지 않게 하면서 첨가한다. 용액 온도가 약 15℃로 떨어질 때까지 교반을 계속한다. 빙욕을 제거하고, 균질한 용액이 달성될 때까지 교반을 계속한다. 수용액을 분액 깔때기로 옮기고 CH_2Cl_2(3×200mL)로 추출한다. 합한 유기 추출물을 감압하에 회전증발기에서 증발시킨다. 생성물의 샘플을 톨루엔으로부터 재결정시킨다. LCMS (ESI-MS) m/z = 155.2 $[M+H]^+$.

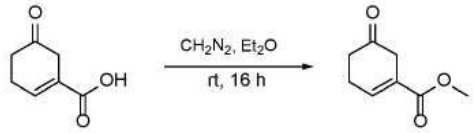
[0650] **5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실산**



[0651]

[0652] 메탄올(200mL) 중 3-메톡시사이클로헥사-1,4-다이엔-1-카복실산(14.5g, 94.1 mmol)의 용액에 옥살산(1.27g, 14.1 mmol) 및 물(50mL)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 농축시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=2:1)에 의해 정제시켜 5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실산(3g)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 141.0 $[M+H]^+$.

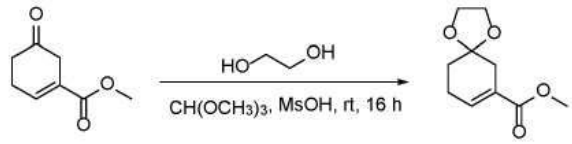
[0653] **메틸 5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실레이트**



[0654]

[0655] 다이에틸 에터(300mL) 중 5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실산(30g, 214 mmol)의 용액에 다이아조메탄(27.0g, 642 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 농축시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)으로 정제시켜 목적하는 생성물 메틸 5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실레이트(11.0g)를 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 155.1 $[M+H]^+$.

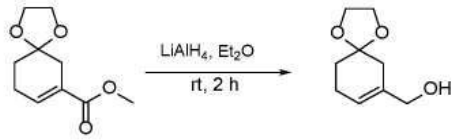
[0656] **메틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-카복실레이트**



[0657]

[0658] 염화메틸렌(50mL) 중 메틸 5-옥소사이클로헥스-1-엔-1-카복실레이트(2.3g, 14.9 mmol)의 용액에 에틸렌 글리콜(1.39g, 22.4 mmol), 트라이메틸 오쏘포르메이트(2.37g, 224 mmol) 및 메탄설폰산(220mg, 2.24 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 증발시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)에 의해 정제시켜 메틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-카복실레이트(2.30g)를 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 199.0 $[M+H]^+$.

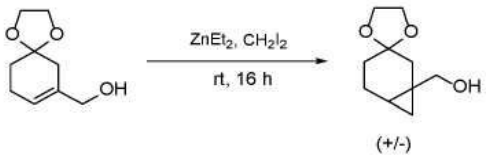
[0659] **(1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-일)메탄올**



[0660]

[0661] 다이에틸 에터(20mL) 중 메틸 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-카복실레이트(2.10g, 10.6 mmol)의 용액에 수소화알루미늄리튬(302mg, 7.95 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 KOH(15%, 1mL), 물(1mL)로 반응중지시켰다. 잔사를 Et_2O(20.0mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 증발시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)으로 정제시켜 (1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-일)메탄올(1.6g)을 연황색 오일로서 제공하였다.

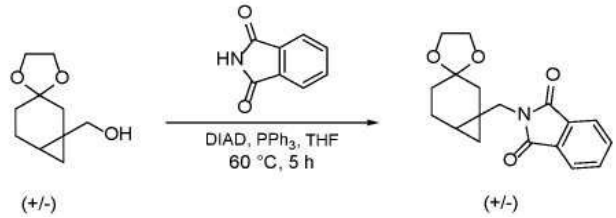
[0662] ***rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄올**



[0663]

[0664] 염화메틸렌(30mL) 중 1,4-다이옥사스피로[4.5]데크-7-엔-7-일메탄올(1.60g, 9.40 mmol)의 용액에 다이에틸아연(2.90g, 23.5 mmol), 다이아이오도메탄(6.29g, 23.5 mmol) 및 트라이플루오로아세트산(2.68g, 23.5 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 증발시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)에 의해 정제시켜 *rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄올(1.00g)을 연황색 오일로서 제공하였다.

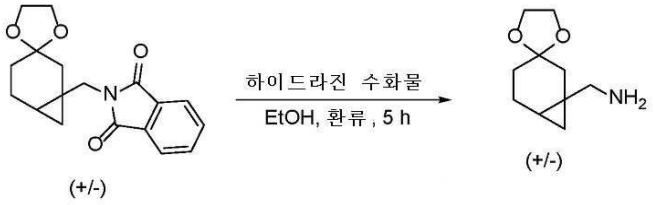
[0665] ***rac*-2-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아이소인돌린-1,3-다이온**



[0666]

[0667] 테트라하이드로퓨란(20mL) 중 *rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄올(1.0g, 5.43 mmol)의 용액에 프탈이미드(1.2g, 8.16 mmol), 다이아이소프로필 아조다이카복실레이트(1.65g, 8.14 mmol) 및 트라이페닐포스핀(2.14g, 8.14 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 60℃에서 5시간 동안 교반하였다. 이 용액을 실온으로 냉각시키고, 잔사를 농축시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)에 의해 정제시켜 *rac*-2-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아이소인돌린-1,3-다이온(1.40g, 60.8%)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 314.1 $[M+H]^+$.

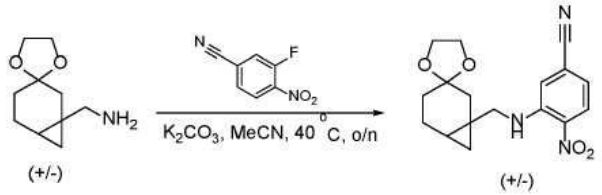
[0668] ***rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄아민**



[0669]

[0670] 에틸 알코올(20mL) 중 *rac*-2-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아이소인돌-1,3-다이온(1.30g, 4.15 mmol)의 용액에 수산화하이드라지늄(830mg, 16.6 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 환류하에 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카겔 칼럼(DCM:MeOH=10:1)에 의해 정제시켜 *rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄아민(450mg)을 연황색 오일로서 제공하였다.

[0671] ***rac*-4-나이트로-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴**

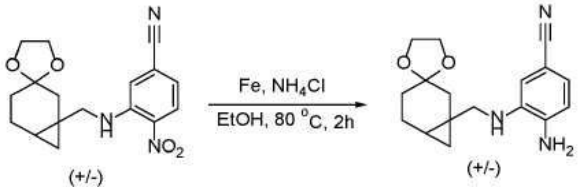


[0672]

[0673] 아세토나이트릴(5mL) 중 *rac*-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메탄아민(400mg, 2.18 mmol)의 용액에 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(363mg, 2.18 mmol) 및 탄산칼륨(649mg, 6.55 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 40℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고,

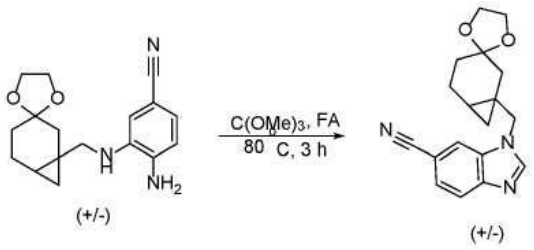
실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)에 의해 정제시켜 *rac*-4-나이트로-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴(650mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 330.1 $[M+H]^+$.

[0674] **rac-4-아미노-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴**

[0675] 

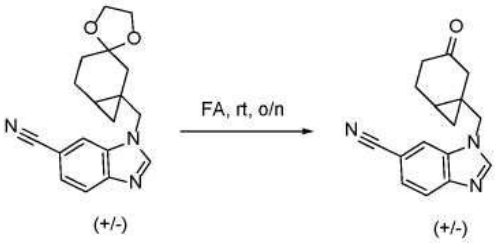
[0676] 에틸 알코올(10mL) 및 물(3mL) 중 *rac*-4-나이트로-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴(600mg, 1.82 mmol)의 용액에 철(1.02g, 18.2 mmol) 및 염화암모늄(390mg, 7.29 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 4시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카겔 칼럼(DCM:MeOH=10:1)에 의해 정제시켜 *rac*-4-아미노-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴(500mg)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 300.0 $[M+H]^+$.

[0677] **rac-1-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0678] 

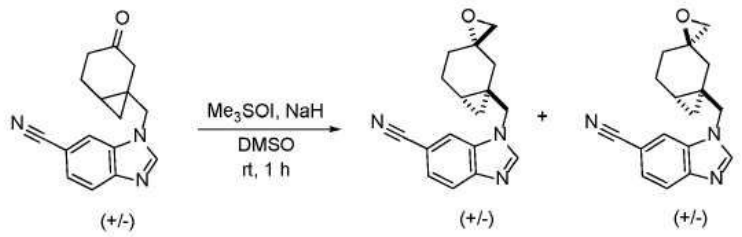
[0679] 트라이메틸 오쏘포르메이트(5mL) 중 *rac*-4-아미노-3-((스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)아미노)벤조나이트릴(450mg, 1.5 mmol)의 용액에 포름산(69.2mg, 1.5 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 80℃에서 16시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시키고, 실리카겔 칼럼(EA:PE=1:1)에 의해 정제시켜 *rac*-1-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 310.1 $[M+H]^+$.

[0680] **rac-1-((3-옥소바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0681] 

[0682] *rac*-1-(스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-[1,3]다이옥솔란]-1-일메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg, 1.13 mmol) 및 포름산(5.0mL, 0.04 mmol)을 25mL 둥근 바닥 플라스크에서 합하였다. 얻어진 용액을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 포화 $NaHCO_3$로 반응중지시키고, EA(20mL×2)로 추출하였다. 유기상을 합하여, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 증발시켜 *rac*-1-((3-옥소바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 266.2 $[M+H]^+$.

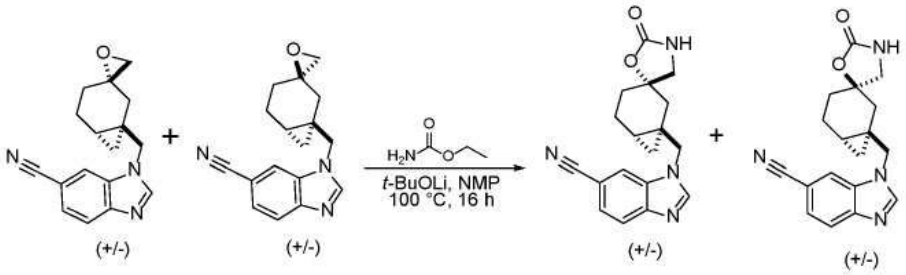
[0683] **rac-1-(((1R,3S,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 rac-1-(((1R,3R,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0684]

[0685] 다이메틸 설폭사이드(5mL) 중 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(3.77 mmol)의 용액에 아이오도트라이메틸-람다6-설폰(3.77 mmol)을 0℃에서 첨가하였다. 30분 동안 교반 후, *rac*-1-((3-옥소바이사이클로[4.1.0]헵탄-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.77 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 실온에서 1시간 동안 교반하고, 이어서 물로 반응중지시켰다. 얻어진 혼합물을 EtOAc(3×5.0mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(3×5.0mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 *rac*-1-(((1R,3S,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(210mg)의 혼합물을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 280.1 $[M+H]^+$.

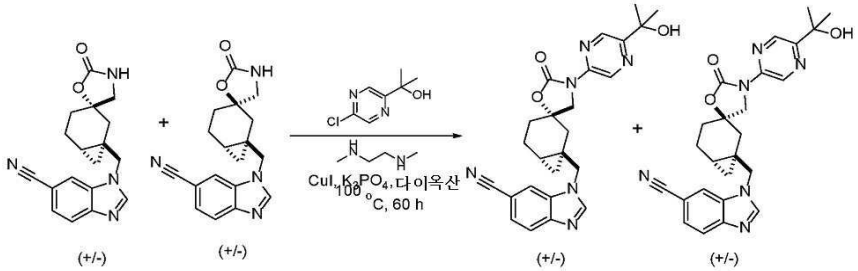
[0686] **rac-1-(((1R,3S,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 rac-1-(((1R,3R,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0687]

[0688] 메틸피롤리돈(5mL) 중 *rac*-1-(((1R,3S,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,2'-옥시란]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(200mg, 0.716 mmol)의 용액에 우레탄(319mg, 3.58 mmol) 및 *tert*-부톡시리튬(143mg, 1.79 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc(10mL)로 희석시키고, 염수(3×10mL)로 세척하고, 무수 Na_2SO_4로 건조시키고, 농축시키고, 실리카겔 칼럼(DCM:MeOH=10:1)로 정제시켜 *rac*-1-(((1R,3S,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg)의 혼합물을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 323.1 $[M+H]^+$.

[0689] **rac-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 rac-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

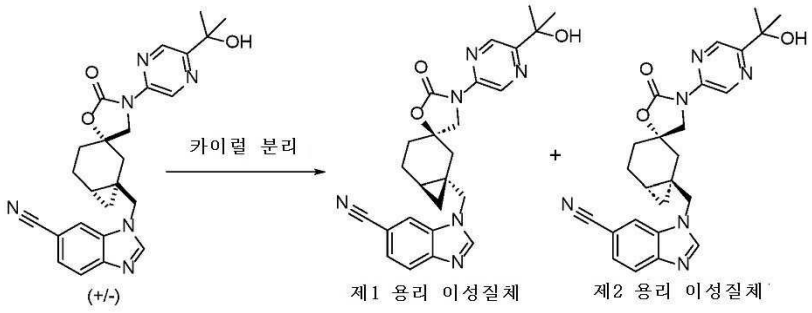


[0690]

[0691] 다이옥산(5.0mL) 중 *rac*-1-(((1R,3S,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(200mg, 0.62 mmol)의 용액에 2-(5-브로모피라진-2-일)프로판-2-올(135mg, 0.62 mmol), *N1*,*N2*-다이메틸에탄-1,2-다이아민(109mg, 1.24 mmol), 인산삼칼륨(263mg, 1.24 mmol) 및 요오드화구리(I)(118mg, 0.62 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 용액을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 잔사를 증발시키고, 실리카겔 칼럼(DCM:MeOH=10:1)로 정제시켜 *rac*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(100mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 459.2 $[M+H]^+$.

[0692] **비카이럴 분리**: *rac*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴과 *rac*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(100mg, 0.22 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 비카이럴 HPLC: 칼럼: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50mm, 3μm; 이동상 A: MTBE(0.1% DEA): 에탄올=70:30; 유량: 1 mL/분; 구배: 0% B 내지 0% B; 주입 용적: 5μl에 의해 분리시켜, 제1 용리 이성질체: *rac*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10mg)을 백색 고체로서 그리고 제2 용리 이성질체: *rac*-1-(((1R,3R,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0] 헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(15mg)을 백색 고체로서 제공하였다.

[0693] **1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0694]

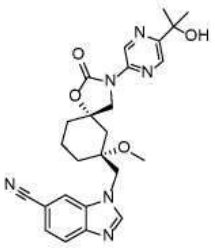
[0695] *rac*-1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클로[4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10.0mg, 0.0220 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: CHIRALPAK IF-3, 4.6*50mm, 3um; 이동상 A: MTBE(0.1% DEA): 에탄올=70:30; 유량: 1 mL/분; 주입 용적: 5μl. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0696] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((1S,3R,6R)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클 [4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(4.10mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 3H), 1.65-1.56 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),1.43-1.37 (m, 1H), 0.97-0.94 (m, 1H), 0.68-0.66 (m, 1H). LCMS (ESI-MS) m/z = 459.2 $[M+H]^+$.

[0697] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((1R,3S,6S)-3'-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-2'-옥소스피로[바이사이클 [4.1.0]헵탄-3,5'-옥사졸리딘]-1-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3.60mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.95 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz,

1H), 7.32 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 4.37-4.33 (m, 1H), 4.09-4.05 (m, 1H), 3.66-3.64 (m, 1H), 2.93-2.91 (m, 1H), 2.18-2.14 (m, 1H), 1.91-1.87 (m, 3H), 1.61-1.58 (m, 2H), 1.52 (s, 3H), 1.45 (s, 3H),1.43-1.39 (m, 1H), 0.97-0.95 (m, 1H), 0.71-0.65 (m, 1H). LCMS (ESI-MS) m/z = 459.3 $[M+H]^+$.

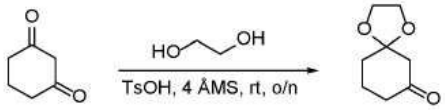
[0698] **실시예 9. 다음의 제조: 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0699]

[0700] **상세한 절차**

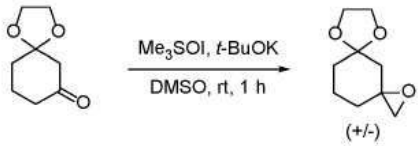
[0701] **1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-온**



[0702]

[0703] *p*-톨루엔설폰산(13.8g, 80.3 mmol)을 에틸렌 글리콜(300mL) 중 사이클로헥산-1,3-다이온(30g, 268 mmol), 분자체(4Å)(30g) 및 황산마그네슘(30g)의 혼합물에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300mL)로 희석시키고, 얻어진 혼합물을 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-온(28g 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 157.1 $[M+H]^+$.

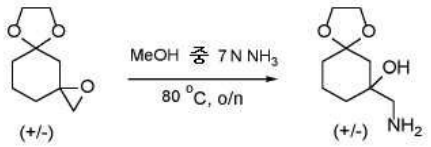
[0704] ***rac*-1,6,9-트라이옥사다이스피로[2.1.4^5.3^3]도데칸**



[0705]

[0706] 칼륨 *tert*-부톡사이드(22.1g, 197 mmol)를 다이메틸 설폭사이드(280mL) 중 1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-온(28g, 179 mmol) 및 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(39.5g, 179 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(300mL)로 희석시키고, 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×300mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1,6,9-트라이옥사다이스피로[2.1.4^5.3^3]도데칸(28g 조질물)을 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 171.1 $[M+H]^+$.

[0707] ***rac*-7-(아미노메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-올**

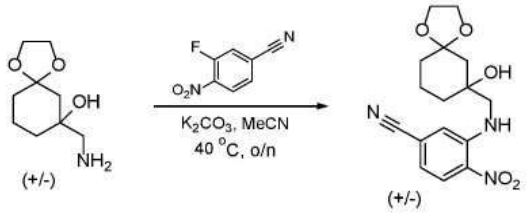


[0708]

[0709] 메탄올 중 암모니아(7N, 280mL, 1.96 mol) 중 *rac*-1,6,9-트라이옥사다이스피로[2.1.4^5.3^3]도데칸(28g, 165 mmol)의 용액. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-7-(아미노메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-올(28g 조질물)을 연황색 오일로서

제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 188.1 $[M+H]^+$.

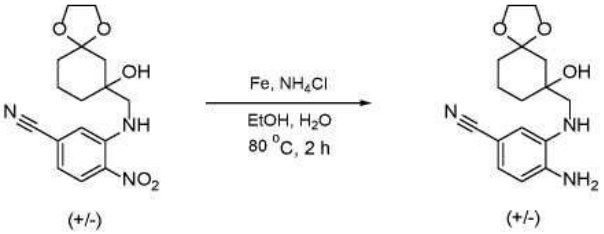
[0710] ***rac*-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**



[0711]

[0712] 탄산칼륨(41.3g, 299 mmol)을 아세토나이트릴(200mL) 중 *rac*-7-(아미노메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-올(28g, 150 mmol) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(24.8g, 150 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 40℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시켜 목적하는 생성물 *rac*-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(12g)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 334.1 $[M+H]^+$.

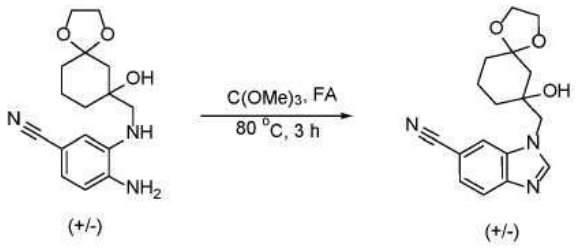
[0713] ***rac*-4-아미노-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**



[0714]

[0715] 철 분말(20.1g, 360 mmol)을 *rac*-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(12g, 36.0 mmol), 염화암모늄(7.7g, 144 mmol), 에탄올(120mL) 및 물(40mL)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(2×200mL)로 세척하였다. 여과액을 감압하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(12g 조질물)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 304.2 $[M+H]^+$.

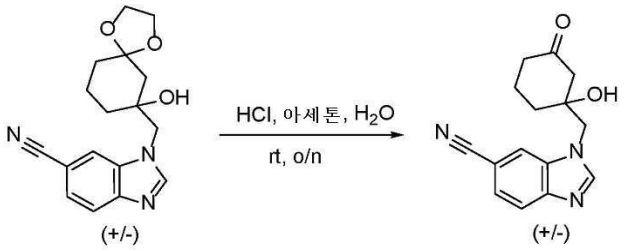
[0716] ***rac*-1-((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0717]

[0718] 포름산(1.82g, 39.6 mmol)을 트라이메톡시메탄(83.9g, 791 mmol) 중 *rac*-4-아미노-3-(((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(12g, 39.6 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 70%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(9g)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 314.1 $[M+H]^+$.

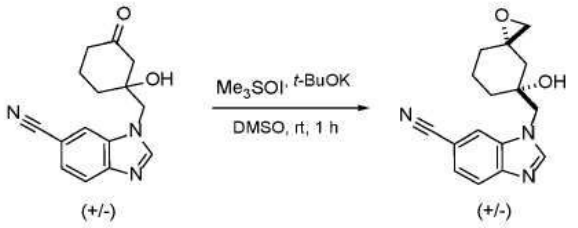
[0719] ***rac*-1-((1-하이드록시-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0720]

[0721] 아세톤(30mL) 및 물(10mL) 중 *rac*-1-((7-하이드록시-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(5g, 17.7 mmol)의 용액에 1M 수성 염산(8.66mL, 8.66 mmol)으로 처리하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(100mL)로 희석시키고, 이어서 에틸 아세테이트(3×100mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 80%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-((1-하이드록시-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 270.1 $[M+H]^+$.

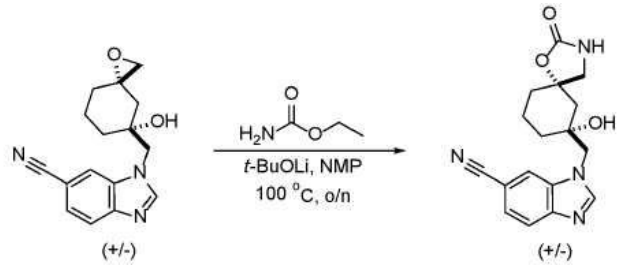
[0722] ***rac*-1-(((3S,5R)-5-하이드록시-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0723]

[0724] 칼륨 *tert*-부톡사이드(1.37g, 12.3 mmol)를 다이메틸 설폭사이드(30mL) 중 *rac*-1-((1-하이드록시-3-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(3g, 11.1 mmol) 및 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(2.69g, 12.3 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×50mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((3S,5R)-5-하이드록시-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2g)을 연황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 284.1 $[M+H]^+$.

[0725] ***rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

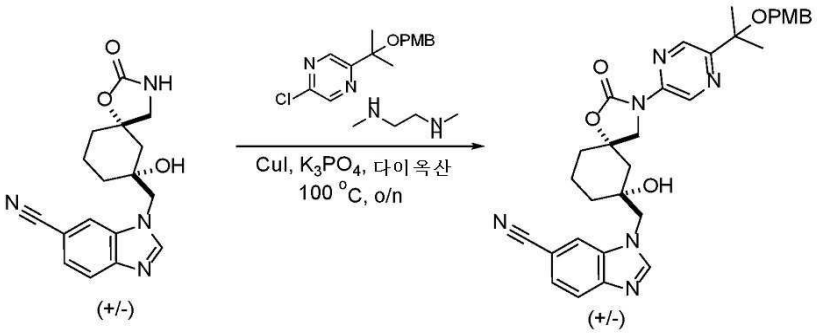


[0726]

[0727] 리튬 *tert*-부톡사이드(1.13g, 14.1 mmol)를 N-메틸 피롤리돈(10mL) 중 에틸 카바메이트(12.6g, 141 mmol)의 용액에 첨가하였다. 5분 동안 실온에서 교반 후, N-메틸 피롤리돈(5mL) 중 *rac*-1-(((3S,5R)-5-하이드록시-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2g, 7.06 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 잔사를 다음 조건을 이용하는 역상 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜: 칼럼, C18 실리카겔; 이동상, 수중 ACN(10 mmol/L NH_4HCO_3), 10분에 0% 내지 30% 구배; 검출기, UV 254 nm, 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1g)을 백색 고체로서 제공하

였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.80 (dd, *J* = 8.3, 8.3 Hz, 2H), 3.10 (dd, *J* = 8.1, 8.1 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.60-1.48 (m, 2H), 1.45-1.43 (m, 4H). LCMS (ESI-MS) m/z = 327.1 $[M+H]^+$.

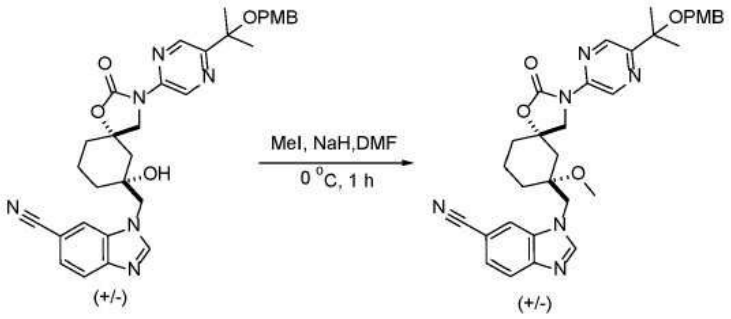
[0728] ***rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0729]

[0730] 요오드화구리(I)(582mg, 3.06 mmol)를 1,4-다이옥산(10mL) 중 *rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1g, 3.06 mmol), 2-클로로-5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진(896mg, 3.06 mmol), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(540mg, 6.12 mmol) 및 인산삼칼륨(1.3g, 6.12 mmol)의 혼합물에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(700mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.50 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 583.3 $[M+H]^+$.

[0731] ***rac*-1-(((5S,7R)-7-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

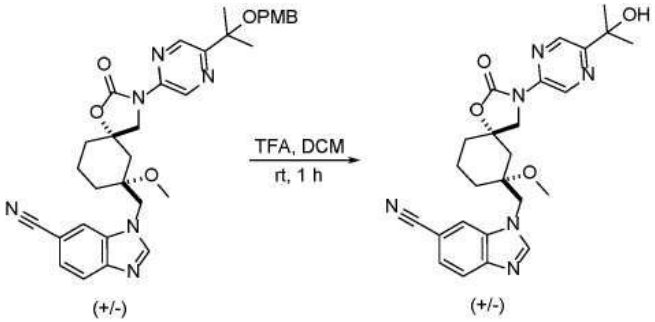


[0732]

[0733] 아이오도메탄(170.33mg, 1.20 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(5mL) 중 *rac*-1-(((5S,7R)-7-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(700mg, 1.20 mmol) 및 수소화나트륨(광유 중 60%, 48mg, 1.20 mmol)의 혼합물에 0℃에서 첨가하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 0℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 물(10mL)로 서서히 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정

제시키고 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-7-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg)을 백색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.89 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.70 (s, 2H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$.

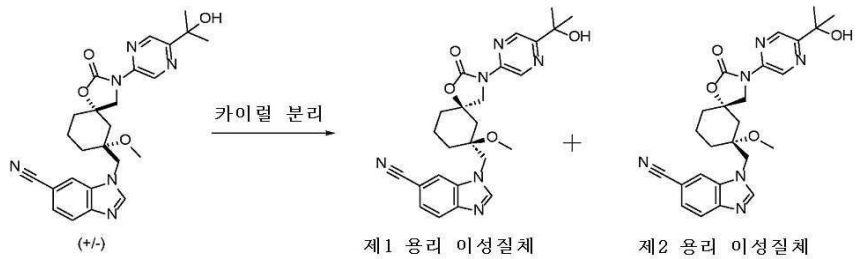
[0734] **rac-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0735]

[0736] 트라이플루오로아세트산(229mg, 2.01 mmol)을 다이클로로메탄(3mL) 중 *rac*-1-(((5S,7R)-7-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 0.67 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 1시간 동안 실온에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시키고, 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg)을 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, *J* = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$.

[0737] **1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0738]

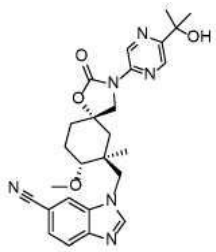
[0739] *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(200mg, 0.42 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC,

이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 17 mL/분; 구배: 24분에 10% B 내지 10% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 14.661; RT2(분): 20.017; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.5mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

[0740] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(44.6mg, 99.7% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$.

[0741] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메톡시-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(41.0mg, 98.6% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.60 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.44 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.27 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 2.00 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 1.80 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 1.69 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 1.61-1.47 (m, 1H) 1.47-1.43 (m, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 477.2 $[M+H]^+$.

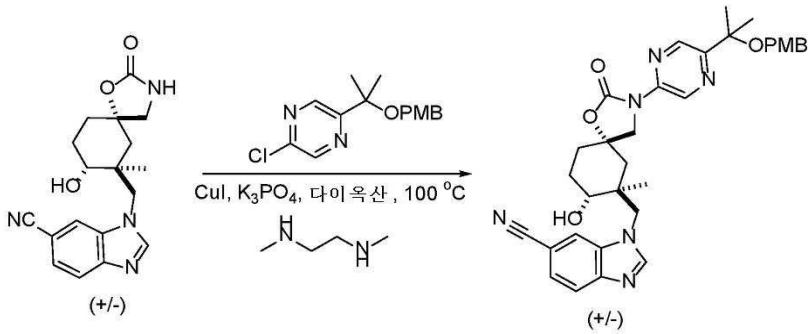
[0742] **실시예 10. 다음의 제조: 1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0743]

[0744] **상세한 절차**

[0745] ***rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

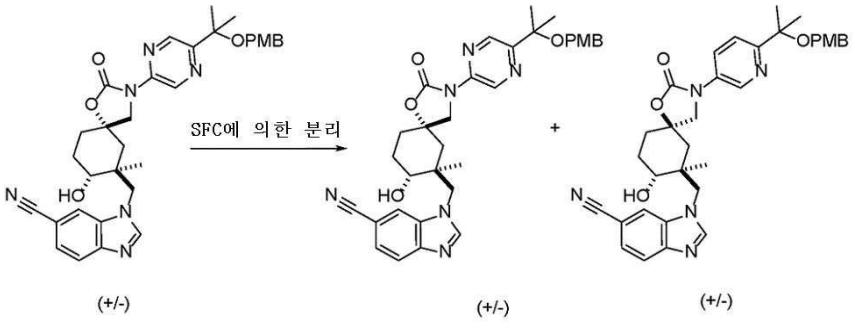


[0746]

[0747] 요오드화구리(I)(448mg, 2.35 mmol)를 1,4-다이옥산(10mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(800mg, 2.35 mmol), 2-클로로-5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진(686mg, 2.35 mmol), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(414mg, 4.70 mmol) 및 인산삼칼륨(996mg, 4.70 mmol)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 진공하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시켜 목적하는

생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1g)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$.

[0748] ***rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 *rac*-1-(((5R,7S,8R)-8-하이드록시-3-(6-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피리딘-3-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



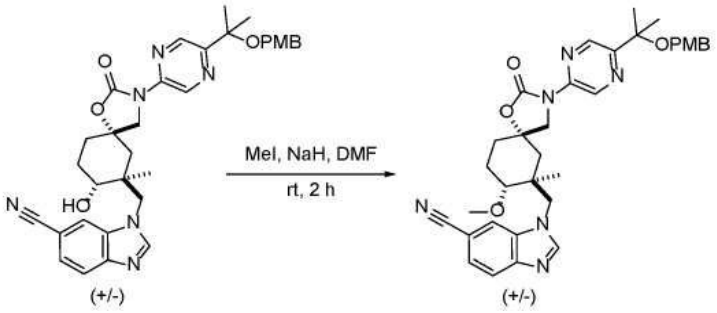
[0749]

[0750] *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(1g, 1.68 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM=3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 21분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 10.051; RT2(분): 16.651; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 1mL. 목적하는 분획을 합하여 동결전조시켜 생성물을 제공하였다.

[0751] **제1 용리 이성질체**: 연황색 고체로서의 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.35 - 4.24 (m, 1H), 4.27 - 4.17 (m, 2H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.36 - 3.30 (m, 3H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 8H), 1.11 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$.

[0752] **제2 용리 이성질체**: 연황색 고체로서의 *rac*-1-(((5R,7S,8R)-8-하이드록시-3-(6-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피리딘-3-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 40.0% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.30 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.59 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 6.93 - 6.86 (m, 2H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.37 - 3.34 (m, 3H), 2.00 - 1.83 (m, 4H), 1.75 - 1.59 (m, 8H), 0.91 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 597.3 $[M+H]^+$.

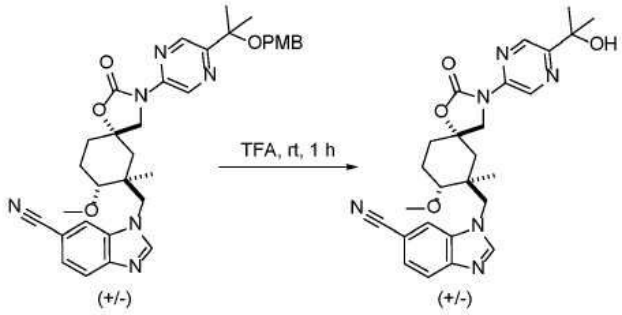
[0753] ***rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0754] 

[0755] 아이오도메탄(35.5mg, 0.25 mmol)을 N,N-다이메틸포름아마이드(2mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-하이드록시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(150mg, 0.25 mmol) 및 수소화나트륨(광유 중 60%, 10mg, 0.25 mmol)의 용액에 0℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 5mL의 물로 서서히 반응중지시키고, 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×5mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(80mg)을 백색 고체로서 제공하였다.

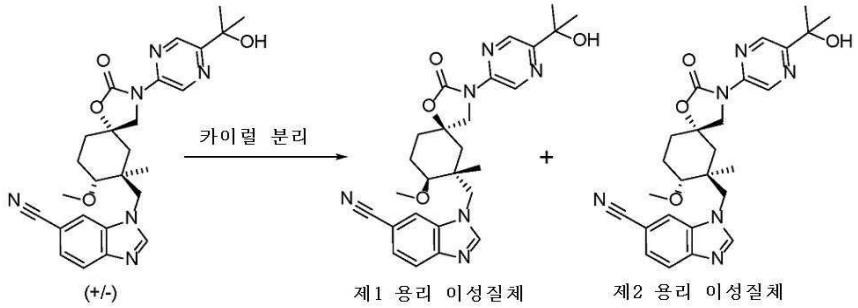
[0756] ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.25 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 6.94 - 6.84 (m, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 4H), 3.88 - 3.70 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.10 - 3.03 (m, 1H), 2.08 - 1.91 (m, 4H), 1.65 - 1.50 (m, 8H), 1.11 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 611.3 $[M+H]^+$.

[0757] **rac-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0758] 

[0759] 트라이플루오로아세트산(44mg, 0.39 mmol)을 다이클로로메탄(1mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-8-메톡시-3-(5-(2-((4-메톡시벤질)옥시)프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(80mg, 0.13 mmol)의 용액에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(70mg 조질물)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 491.2 $[M+H]^+$.

[0760] **1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



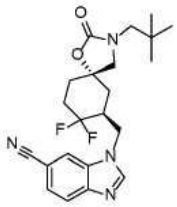
[0761]

[0762] *rac*-1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 혼합물(70mg, 0.14 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRAL ART Cellulose-SC, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: Hex:DCM=3:1(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 14분에 30% B 내지 30% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 9.92; RT2(분): 12.16; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.8mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 생성물을 제공하였다.

[0763] **제1 용리 이성질체**: 백색 고체로서의 1-(((5R,7R,8S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(14.0mg, 99.7% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 491.2 $[M+H]^+$.

[0764] **제2 용리 이성질체**: 백색 고체로서의 1-(((5S,7S,8R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8-메톡시-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(14.8mg, 99.6% 순도, 99.5% ee). ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.60 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.31 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H), 3.81 (q, *J* = 10.3 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.07-3.00 (m, 1H), 2.04 (d, *J* = 9.7 Hz, 2H), 1.95 (d, *J* = 15.0 Hz, 1H), 1.72 (d, *J* = 14.6 Hz, 1H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.44 (d, *J* = 2.3 Hz, 6H), 1.11 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 491.2 $[M+H]^+$.

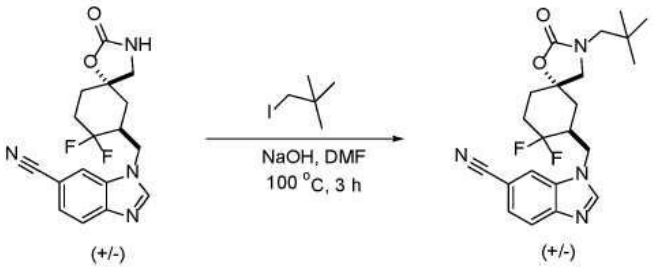
[0765] **실시예 11. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0766]

[0767] **상세한 절차**

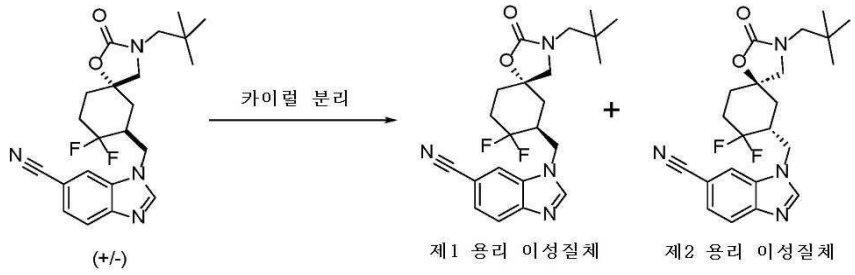
[0768] *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴



[0769]

[0770] N,N-다이메틸포름아마이드(10mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1g, 2.89 mmol) 및 1-아이오도-2,2-다이메틸프로판(859mg, 4.34 mmol)의 혼합물에 수산화나트륨(347mg, 8.67 mmol)을 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 100℃에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 60%로 용리시켜 생성물 *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 417.2 $[M+H]^+$.

[0771] **1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7R)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



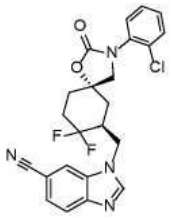
[0772]

[0773] *rac*-1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(200mg, 0.48 mmol)의 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IH, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: IPA--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 12분에 40% B 내지 40% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 7.342; RT2(분): 9.486; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.3mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0774] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(76.5mg, 99.8% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 14.6, 6.1 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 3.46-3.37 (m, 2H), 2.90-2.71 (m, 3H), 2.15-1.93 (m, 3H), 1.88-1.63 (m, 3H), 0.82 (s, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 417.2 $[M+H]^+$.

[0775] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서 1-(((5R,7R)-8,8-다이플루오로-3-네오펜틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(19.9mg, 99.0% 순도, 98.4% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.65 (dd, *J* = 14.7, 6.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, *J* = 14.6, 7.7 Hz, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 2.91-2.80 (m, 3H), 2.16-1.93 (m, 3H), 1.86-1.70 (m, 3H), 0.82 (s, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 417.2 $[M+H]^+$.

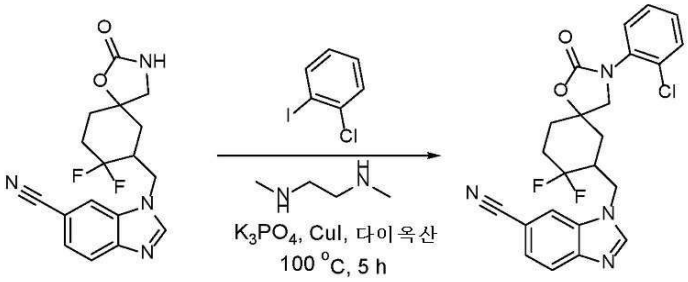
[0776] **실시예 12. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0777]

[0778] **상세한 절차**

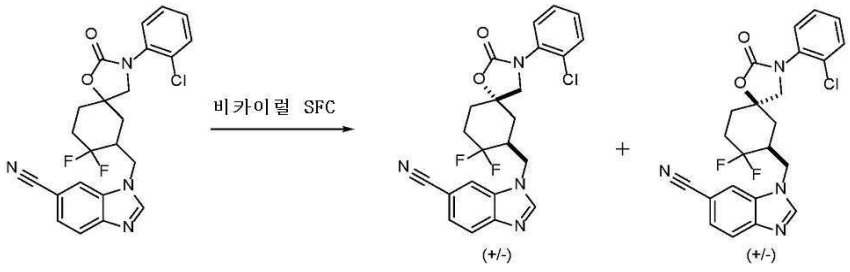
[0779] **1-((3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0780]

[0781] 1,4-다이옥산(10mL) 중 1-((8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.45 mmol) 및 1-클로로-2-아이오도벤젠(519mg, 2.18 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물에 *N1,N2*-다이메틸에탄-1,2-다이아민(255mg, 2.9 mmol), 삼염기성 인산칼륨(615mg, 2.9 mmol) 및 요오드화구리(I)(139mg, 0.73 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 5시간 동안 100℃에서 질소 분위기하에 교반하고, 이어서 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 이어서 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 55%로 용리시켜 생성물 1-((3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 457.1 $[M+H]^+$.

[0782] ***rac*-1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴** 및 ***rac*-1-(((5R,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0783]

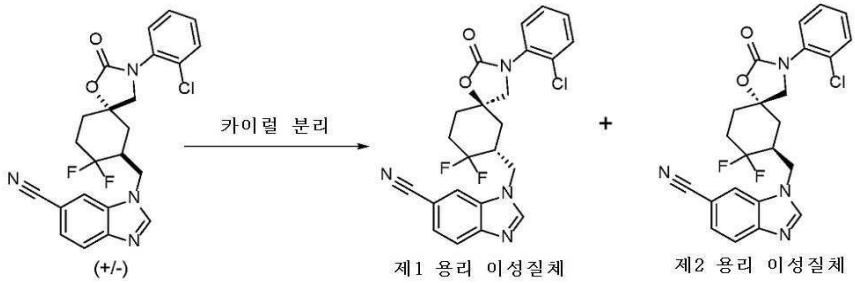
[0784] 1-((3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(400mg, 0.88 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 비카이럴 SFC에 의해 분리시켰다: 칼럼: YMC-Actus Triart Diol-HILIC, 3×25cm, 5μm; 이동상 A: CO_2, 이동상 B: MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH); 유량: 75 mL/분; 구배: 등용매 24% B; 칼럼 온도(℃): 35; 배압(bar): 100; 파장: 220nm; RT1(분): 4.26; 샘플 용매: MeOH--HPLC; 주입 용적: 3mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0785] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(240mg).

[0786] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 *rac*-1-(((5R,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아

자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(20mg).

[0787] **1-(((5R,7R)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

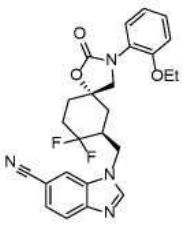
[0788] 

[0789] *rac*-1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(240mg, 0.88 mmol)의 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IF, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 23분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 11.816; RT2(분): 16.483; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 2mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0790] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(10.6mg, 99.5% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.60 -7.51 (m, 2H), 7.45-7.36 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.26-2.12 (m, 3H), 2.09-1.93 (m, 2H), 1.91-1.78 (m, 1H). LCMS (ESI-MS) m/z = 457.1 $[M+H]^+$.

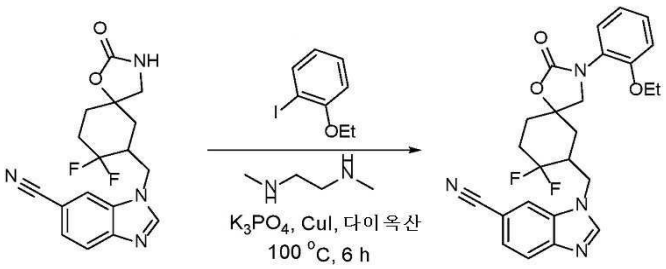
[0791] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S)-3-(2-클로로페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(31.6mg, 99.2% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.50 (m, 2H), 7.45-7.34 (m, 2H), 4.70 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.45 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 3.77-3.66 (m, 2H), 3.00-2.84 (m, 1H), 2.27-2.12 (m, 3H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.89-1.78(m, 1H). LCMS (ESI-MS) m/z = 457.1 $[M+H]^+$.

[0792] **실시예 13. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0793] 

[0794] **상세한 절차**

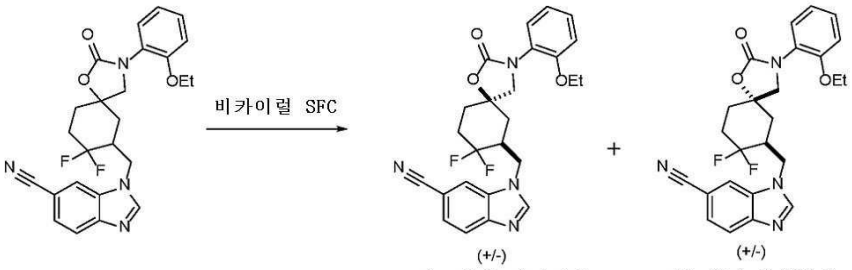
[0795] **1-((3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0796]

[0797] 1,4-다이옥산(10mL) 중 1-((8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(250mg, 0.72 mmol) 및 1-브로모-2-에톡시벤젠(217mg, 1.08 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물에 *N1,N2*-다이메틸에탄-1,2-다이아민(127mg, 1.44 mmol), 삼염기성 인산칼륨(305mg, 1.44 mmol) 및 요오드화구리(I)(69mg, 0.36 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 6시간 동안 100℃에서 질소 분위기하에 교반하고, 실온으로 냉각시키고, 이 혼합물을 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 얻어진 용액을 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였으며, 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 58%로 용리시켜 1-((3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(220mg)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 467.2 $[M+H]^+$.

[0798] **rac-1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 rac-1-(((5R,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



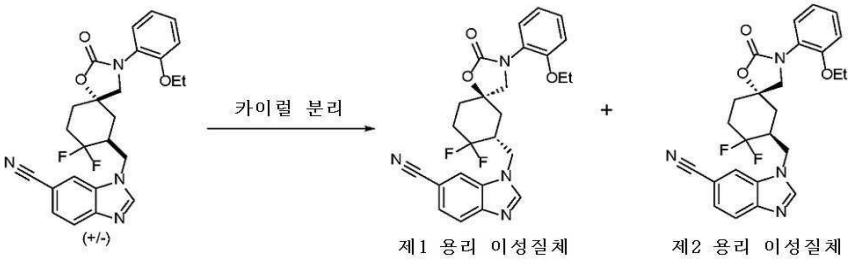
[0799]

[0800] 1-((3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(220mg, 0.47 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 비카이럴 SFC에 의해 분리시켰다: 칼럼: GreenSep Naphthyl, 3×25cm, 5μm; 이동상 A: CO_2, 이동상 B: MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH); 유량: 75 mL/분; 구배: 등용매 25% B; 칼럼 온도(℃): 35; 배압(bar): 100; 파장: 220nm; RT1(분): 5.99; RT2(분): 6.51; 샘플 용매: MeOH--HPLC; 주입 용적: 1mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다.

[0801] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 *rac*-1-(((5R,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(30mg).

[0802] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(140mg).

[0803] **1-(((5R,7R)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

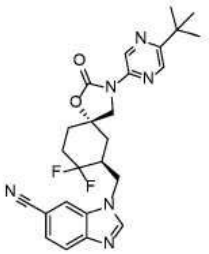
[0804] 

[0805] *rac*-1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(140mg, 0.3 mmol)의 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK ID, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(2mM NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 31분에 8% B 내지 8% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 20.16; RT2(분): 26.092; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.4mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다.

[0806] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(18.0mg, 98.9% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.32-7.25 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.94 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.6, 8.0 Hz, 1H), 4.04-3.93 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.01-2.84 (m, 1H), 2.23-2.08 (m, 3H), 1.96-1.78 (m, 3H), 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 467.2 $[M+H]^+$.

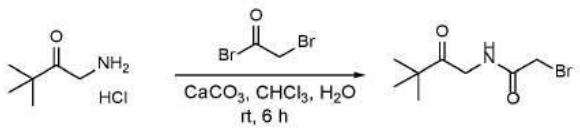
[0807] **제2 용리 이성질체 :** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S)-3-(2-에톡시페닐)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(40.4mg, 99.8% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.59 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.10-7.04 (m, 1H), 6.94 (td, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 4.69 (dd, *J* = 14.6, 5.9 Hz, 1H), 4.44 (dd, *J* = 14.6, 8.1 Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.00-2.82 (m, 1H), 2.23-2.12 (m, 3H), 1.96-1.82 (m, 3H), 1.17 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 467.2 $[M+H]^+$.

[0808] **실시예 14. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0809] 

[0810] **상세한 절차**

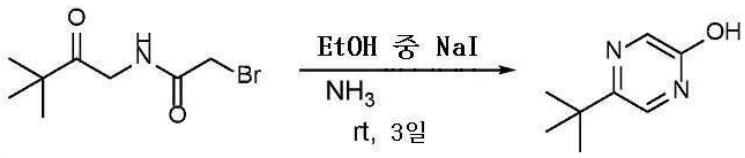
[0811] **2-브로모-*N*-(3,3-다이메틸-2-옥소부틸)아세트아마이드**

[0812] 

[0813] 클로로포름(30mL) 중 탄산칼슘(7.15g, 93.8 mmol)의 혼합물에 물(10mL) 중 1-아미노-3,3-다이메틸부탄-2-온 하이드로클로라이드(1.8g, 15.6 mmol)를 5℃에서 질소 분위기하에 첨가하였다. 이어서, 2-브로모아세틸 브로마이드(5.90g, 39.1 mmol)를 5℃에서 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 가온시키고, 이어서 6시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 여과시키고, 수성 탄산나트륨(30mL)으로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물 2-브로모-*N*-(3,3-다이메틸-2-옥소부틸)아세트아마이드(2.4g)를 황색

오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 236.0 $[M+H]^+$.

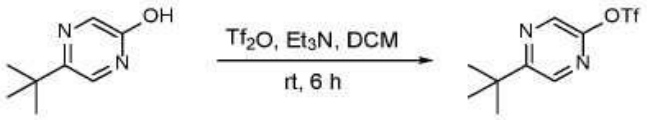
[0814] **5-(*tert*-부틸)피라진-2-올**



[0815]

[0816] 암모니아(20 ml, MeOH 중 7N) 중 2-브로모-*N*-(3,3-다이메틸-2-옥소부틸)아세트아마이드(2.3g, 9.74 mmol)의 혼합물에 요오드화나트륨(0.26g, 1.75 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 3일 동안 교반하였다. 이 혼합물을 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물 5-(*tert*-부틸)피라진-2-올(740mg)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 153.1 $[M+H]^+$.

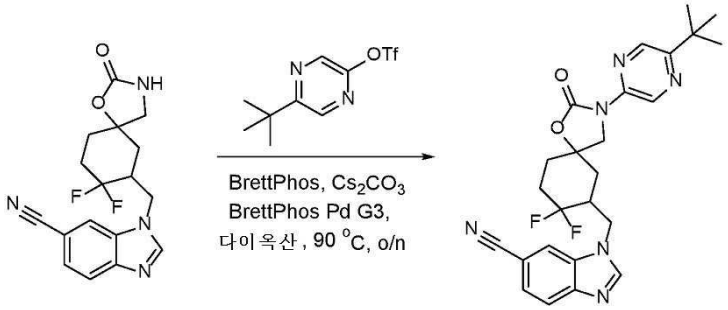
[0817] **5-(*tert*-부틸)피라진-2-일 트라이플루오로메탄설포네이트**



[0818]

[0819] 다이클로로메탄(10mL) 중 5-*tert*-부틸피라진-2-올(730mg, 4.80 mmol)의 혼합물에 0℃에서 질소 분위기하에 트라이에틸아민(1.46g, 14.4 mmol) 및 트라이플루오로메탄설폰산 무수물(2.03g, 7.19 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 6시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 물(50mL)로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 30%로 용리시켜 생성물 5-(*tert*-부틸)피라진-2-일 트라이플루오로메탄설포네이트(500mg)를 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 285.0 $[M+H]^+$.

[0820] **1-((3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

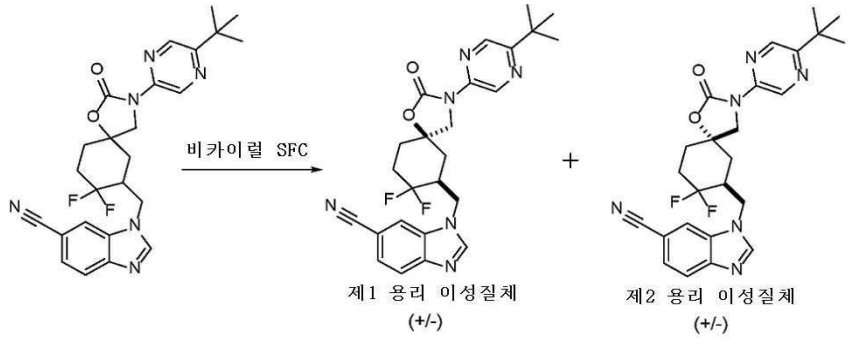


[0821]

[0822] 1,4-다이옥산(10mL) 중 1-((8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(600mg, 1.73 mmol) 및 5-(*tert*-부틸)피라진-2-일 트라이플루오로메탄설포네이트(738mg, 2.60 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물에 BrettPhos(93mg, 0.173 mmol), BrettPhos Pd G3(157mg, 0.173 mmol) 및 탄산세슘(1.69g, 5.19 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 하룻밤 90℃에서 질소 분위기하에 교반하고, 실온으로 냉각시켰다. 이 반응물을 수성 염화암모늄(50mL)으로 반응중지시키고, 에틸 아세테이트(3×30mL)로 추출하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 70%로 용리시켜 생성물 1-((3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(420mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 481.2 $[M+H]^+$.

[0823] **rac-1-(((5R,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루**

오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴



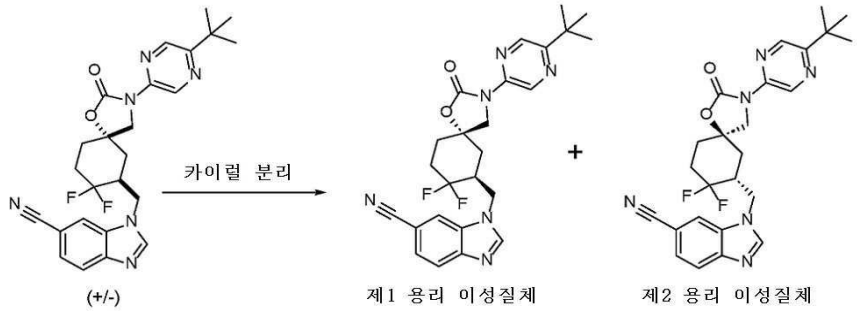
[0824]

[0825] 1-((3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(420mg, 0.87 mmol)의 부분입체이성질체 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 비카이럴 SFC에 의해 분리시켰다: 칼럼: DAICEL DCpak P4VP, 3×25cm, 5μm; 이동상 A: CO_2, 이동상 B: MeOH(0.1% 2M NH_3-MeOH); 유량: 60 mL/분; 구배: 등용매 17% B; 칼럼 온도(25℃: 35; 배압(bar): 100; 파장: 254nm; RT1(분): 7.62; RT2(분): 9; 샘플 용매: MeOH--HPLC; 주입 용적: 2.5mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0826] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서 *rac*-1-(((5R,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg).

[0827] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(50mg).

[0828] **1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7R)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0829]

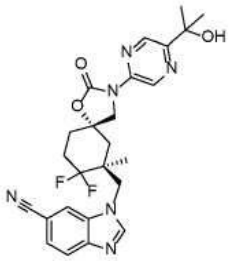
[0830] *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 0.62 mmol)의 혼합물을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2×25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 16 mL/분; 구배: 12분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 7.528; RT2(분): 9.869; 샘플 용매: EtOH; 주입 용적: 0.4mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0831] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7S)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(143.5mg, 98.6% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.61 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.72-4.64 (m, 1H), 4.40 (dd, *J* = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 3.91 (q, *J* = 10.4 Hz, 2H), 3.00-2.80 (m, 1H), 2.26-2.02 (m, 4H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 481.2 $[M+H]^+$

[0832] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7R)-3-(5-(*tert*-부틸)피라진-2-일)-8,8-다이플루오로-2-옥소-

1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(51.7mg, 99.8% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.35-8.28 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.67 (dd, J = 14.7, 5.9 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 14.7, 7.7 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 10.4 Hz, 2H), 3.02-2.82 (m, 1H), 2.24-2.04 (m, 4H), 1.99-1.83 (m, 2H), 1.32 (s, 9H). LCMS (ESI-MS) m/z = 481.2 $[M+H]^+$.

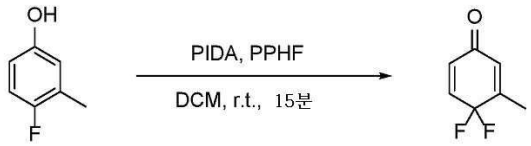
[0833] **실시예 15. 다음의 제조: 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0834]

[0835] **상세한 절차**

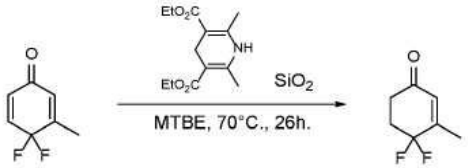
[0836] **4,4-다이플루오로-3-메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1-온**



[0837]

[0838] DCM(1.5 L) 중 4-플루오로-3-메틸페놀(25.2g, 1 eq, 200 mmol)의 용액에 실온에서 피리딘하이드로플루오라이드(20mL, 70% Wt, 0.78 eq, 156 mmol)를 10분에 걸쳐서 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 페닐-l3-아이오단다이일 다이아세테이트(77.3g, 1.2 eq, 240 mmol)를 한번에 첨가하고, 이 반응물을 실온에서 15분 동안 교반하였다. 탄산칼륨(138g, 5 eq, 1.00 mol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 동일한 조건하에 10분 동안 교반하였다. 이 혼합물을 여과시키고, 여과액을 HCl 1M(3×) 및 염수(1×)로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 (45℃, 생성물이 휘발성이므로 850 mbar 미만이 아님) 대략 200mL로 농축시켰다. 조질의 용액을 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.80 (dt, J = 10.2, 5.5 Hz, 1H), 6.32 - 6.26 (m, 1H), 6.15 - 6.09 (m, J = 1.5 Hz, 1H), 2.09 (dt, J = 1.9, 1.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -102.58.

[0839] **4,4-다이플루오로-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온**

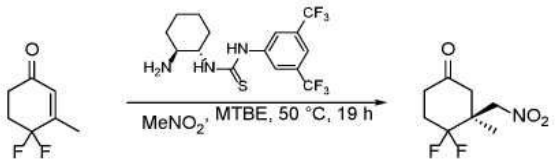


[0840]

[0841] *tert*-부틸 메틸 에터(1.33 L) 중 조질의 4,4-다이플루오로-3-메틸사이클로헥사-2,5-다이엔-1-온(28.8g, 1 eq, 200 mmol)을 이산화규소(400g, 33.3 eq, 6.66 mol)의 존재하에 60℃에서 하룻밤 3,5-피리딘다이카복실산, 1,4-다이하이드로-2,6-다이메틸-다이에틸 에스터(HEH; 111g, 2.2 eq, 440 mmol)와 함께 환류하에 기계적으로 교반하였다. 이어서, (분취액의 대강의 ^{19}F NMR에 의해) 완전한 전환이 없었으므로, 0.2 eq의 HEH를 첨가하고, 이 혼합물을 60℃에서 추가로 5시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시켜 실리카를 제거하고, 여과액의 용적을 회전증발기로 400mL로 감소시켰다. 1.6L의 펜탄을 첨가하고, 이 혼합물을 실리카 패드를 통해서 여과시키고, 200mL(분획 A)로 농축시키고, 패드를 1L의 펜탄:MTBE 4:1로 세척하고, 250mL(분획 B)로 농축시켰다(비고: 대부분의 미반응 HEH를 이 여과를 통해서 제거할 수 있다). NMR은 두 분획에서 여전히 HEH의 불순물

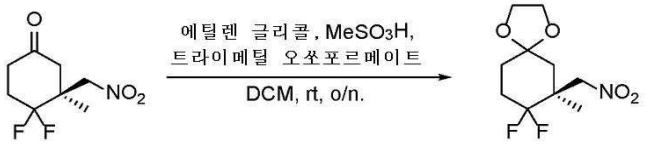
을 나타내었으며, 이는 냉동고에서 하룻밤 보관하였다. 두 분획은 HEH를 석출하였고, 이는 여과 제거하였다. 각 분획은 5% 수성 CuSO4(×2)였고(비고: 이는 HEH의 임의의 잔사를 제거하기 위하여 수행되었음), 3M HCl(aq)(×3)로 세척하였다(비고: 이는 Hantzsch 피리딘을 제거하기 위하여 필요로 된다). 그 후, qNMR은 4,4-다이플루오로-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(14.6g, 100 mmol, 50%)이 MTBE 중 용액으로서 얻었음을 나타내었고, 이는 다음 단계에서 추가의 정제 없이 사용되었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6.00 (h, J = 1.5 Hz, 1H), 2.63 (dd, J = 7.2, 6.0 Hz, 2H), 2.52 - 2.41 (m, 2H), 2.05 (dt, J = 1.5, 0.8 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -100.50 (t, J = 13.3 Hz).

[0842] **(S)-4,4-다이플루오로-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온**

[0843] 

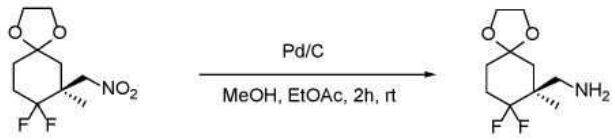
[0844] 1L 플라스크에, MTBE 중 조질의 4,4-다이플루오로-3-메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(7.98g, 210mL, 0.26 mol, 1 eq, 54.6 mmol)의 용액을 MTBE의 총 용적(546mL)으로 희석시켰다. 1-((1S,2S)-2-아미노사이클로헥실)-3-(3,5-비스(트라이플루오로메틸)페닐)티오우레아(2.10g, 0.1 eq, 5.46 mmol) 및 나이트로메탄(33.3g, 29.4mL, 10 eq, 546 mmol)을 첨가하고, 이 혼합물을 50℃에서 N_2하에 2일 동안 교반하였다. 플라스크를 실온으로 냉각시켰다. 이 혼합물을 $KHSO_4$ 포화(3×), $NaHCO_3$ 포화(3×), H_2O(1×) 및 염수(1×)로 세척하였다. 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 농축시켰다. 조질의 생성물을 *c*-헥산 중 0-25% EtOAc 구배(2 CV 0%, 10 CV 0-10%, 2 CV 10%, 10 CV 10-20%, 4 CV 20-25%, 2 CV 25%)를 사용하여 실리카 크로마토그래피(220g)에 의해 정제시켜 (S)-4,4-다이플루오로-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(4.11g, 19.8 mmol, 36.3%)을 황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.63 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.88 - 2.80 (m, 1H), 2.72 - 2.62 (m, 1H), 2.56 - 2.47 (m, 2H), 2.45 - 2.30 (m, 2H), 1.28 (d, J = 1.0 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -110.17 (dd, J = 24.0, 12.9 Hz), -110.31 (td, J = 10.4, 3.5 Hz).

[0845] **(S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸**

[0846] 

[0847] 건조 DCM(3.8M) 중 (S)-4,4-다이플루오로-3-메틸-3-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(4.0g, 1 eq, 19.3 mmol)의 용액에 에틸렌 글리콜(1.59mL, 1.48 eq, 28.6 mmol) 및 트라이메틸 오쏘포르메이트(3.2mL, 1.5 eq, 29.0 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 5분 동안 교반하고, 이어서 빙욕에서 0℃로 냉각시켰다. 이 혼합물에 메탄설폰산(186 μL, 0.148 eq, 2.86 mmol)을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 빙욕으로부터 제거하고, 실온으로 가온시키고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 0℃로 도로 냉각시키고, 100mL의 물로 반응중지시키고, 100mL의 DCM으로 분배시켰다. 층들을 분리시키고, 수성층을 DCM(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 (S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(4.2g, 87%)을 투명한 등황색 오일로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4.82 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 4H), 2.29 - 2.15 (m, 1H), 2.15 - 2.09 (m, 1H), 2.08 - 1.95 (m, 1H), 1.91 - 1.79 (m, 3H), 1.30 (d, J = 1.4 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109.08 (ddd, J = 244.3, 20.7, 7.2 Hz), -110.28 (dddd, J = 243.9, 21.2, 7.6, 3.0 Hz).

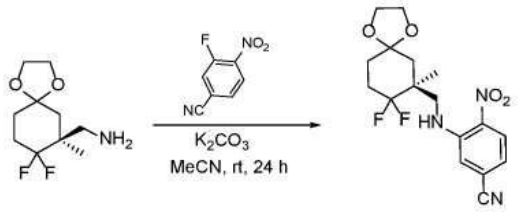
[0848] **(S)-(8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0849]

[0850] 불활성 분위기하에 Pd(차콜 중 10%; 0.075 eq)에 EtOAc 중 (S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-7-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(1 eq)의 용액을 첨가하였다. 이 혼합물에 MeOH(MeOH:EtOAc 2:1, 0.1M)를 첨가하고, 반응 용기를 배기시키고, 벌룬으로부터 H_2로 도로 충전시켰다. 이 반응물을 실온에서 하룻밤 교반하였다. 완전한 전환이 TLC에 의해 관찰되었다(TLC(DCM 중 5% MeOH)는 염료로서 닌하이드린을 사용하여 완전한 전환을 나타낸다). 반응 용기를 배기시키고, 질소로 도로 충전시켰다. 반응 내용물 셀라이트를 통해 여과시키고, EtOAc로 세척하고, 진공 중 농축시켜 (S)-(8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(3.7g, quant.)을 황색을 띤 투명한 오일로서 얻었으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에 사용하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3.97 - 3.91 (m, 4H), 2.87 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.77 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 2.13 - 2.01 (m, 2H), 1.84 - 1.79 (m, 3H), 1.64 - 1.58 (m, 1H), 1.12 (d, J = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -106.57 - -107.45 (m), -111.32 - -112.12 (m).

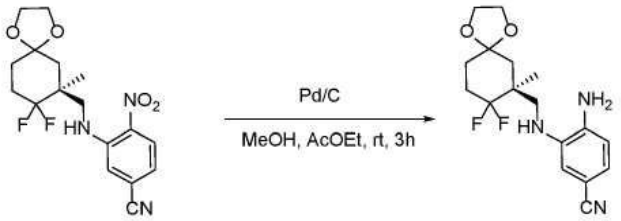
[0851] **(S)-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴**



[0852]

[0853] (S)-(8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(1.00 eq)을 MeCN(0.35M)에 용해시켰다. K_2CO_3(2.00 eq) 및 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(1.00 eq)을 첨가하고, 얻어진 오렌지색 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응물을 프릿을 통해서 여과시키고, 여과액을 농축시키고, 실리카겔 칼럼(0-1% MeOH/DCM)상에서 정제시켜 (S)-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(5.4g, 88%)을 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.41 (s, 1H), 8.30 - 8.22 (m, 1H), 6.85 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 4.07 - 3.90 (m, 4H), 3.56 - 3.44 (m, 2H), 2.22 - 2.09 (m, 2H), 1.93 - 1.82 (m, 3H), 1.76 (dd, J = 14.0, 2.6 Hz, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.02 - -107.96 (m), -110.15 - -111.12 (m).

[0854] **(S)-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴**

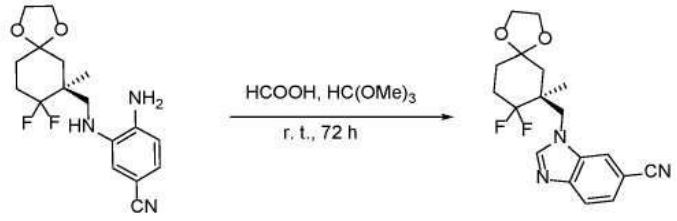


[0855]

[0856] 불활성 분위기하에 Pd(차콜상 10%; 0.05 eq)에 에틸 아세테이트 중 (S)-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)-4-나이트로벤조나이트릴(1 eq)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물에 MeOH(MeOH:AcOEt 2:1, 0.1M)를 첨가하고, 반응 용기를 배기시키고, 벌룬으로부터 H_2로 도로 충전시켰다. 이 반응물을 TLC(TLC: 100% DCM, 염료로서 닌하이드린)에 의해 완전한 전환이 관찰될 때까지 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 용기를 배기시키고, 질소로 도로 충전시켰다. 반응 내용물을 셀라이트를 통해 여과시키고,

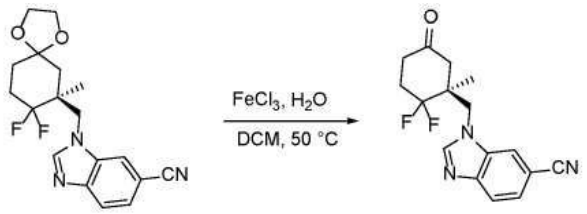
EtOAc로 세척하고, 진공 중 농축시켜 (S)-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(4.9g, 99%)을 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.02 (dd, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 4H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.25 - 2.08 (m, 2H), 1.95 (dd, J = 14.2, 2.7 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 1.73 (dt, J = 14.2, 2.2 Hz, 1H), 1.27 (d, J = 1.5 Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -105.99 - -106.88 (m), -109.87 (ddd, J = 242.6, 19.3, 10.3 Hz).

[0857] **(S)-1-((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0858] 

[0859] (S)-4-아미노-3-(((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(4.9 g, 1 eq, 15 mmol)을 트라이메틸 오쏘포르메이트(46mL, 29 eq, 420 mmol)에 첨가하고 나서 포름산(0.56mL, 1 eq, 15 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 교반하였다. 추가의 포름산(0.56mL, 1 eq, 15 mmol)을 t=90분, 120분 및 180분에 첨가하고 나서 반응 개시 후, 이 혼합물을 하룻밤 교반하였다. 반응 내용물을 500mL의 EtOAc와 300mL의 포화 수성 $NaHCO_3$로 분배하고, 층들을 분리시켰다. 수성층을 EtOAc(3×150mL)로 역추출하였다. 합한 유기물을 무수 Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공 중 농축시켰다. 조질의 물질을 실리카겔 크로마토그래피(80g SiO_2, 0-70% EtOAc:헥산)에 의해 정제시켜 (S)-1-((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(4.4g, 13 mmol, 87%)을 백색 고체로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.17 (s, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 4H), 2.29 - 2.07 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 3H), 1.73 - 1.65 (m, 1H), 1.13 - 1.09 (m, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.43 - -108.46 (m), -110.25 (ddd, J = 243.6, 22.9, 7.7 Hz).

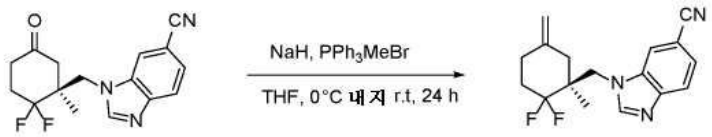
[0860] **(S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0861] 

[0862] 염화철(III)(3.27g, 3.5 eq, 20.2 mmol) 및 물(2.18g, 2.18mL, 21 eq, 121 mmol)에, CH_2Cl_2(19.2mL) 중 (S)-1-((8,8-다이플루오로-7-메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2.00 g, 1 eq, 5.76 mmol)의 용액을 실온에서 첨가하였다. 얻어진 황색 내지 호박색 현탁액을 50℃에서 가열하고, 온도를 전체 과정에 걸쳐서 50℃로 유지하면서 물(2.18g, 2.18mL, 21 eq, 121 mmol) 중 염화철(III)(3.27g, 3.5 eq, 20.2 mmol)을 t= 1,2 및 3시간에 첨가하였다. 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 3회 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. NMR은 전환이 완료되지 않았음을 나타낸다. 이 반응물을 동일한 조건으로 재시작한 후 t=2, 16, 19 및 25시간에 물(2.18g, 2.18mL, 21 eq, 121 mmol) 중 염화철(III)(3.27g, 3.5 eq, 20.2 mmol)을 첨가하였다. 전환은 완전하지 않았다(70%). 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 3회 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켰다. 이때 이 반응을 염화제이철 육수화물(5.4g, 3.0mL, 3.5 eq, 20 mmol)을 첨가하여 재시작하였다. 이 반응물을 2

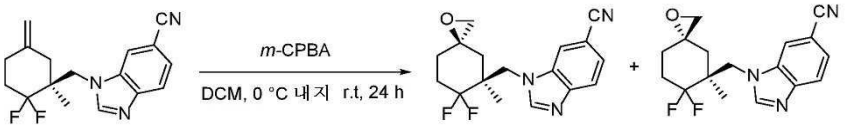
시간 동안 가열하고, 그 후 더욱 염화제이철 육수화물(5.4g, 3.0mL, 3.5 eq, 20 mmol)을 첨가하고, 1시간 후 완전한 전환에 도달하였다(LCMS 분석에 의해 결정됨). 이 반응물을 포화 수성 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 반응중지시켰다. 수성층을 CH_2Cl_2로 3회 추출하고, 합한 유기물을 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 감압하에 농축시켜 (S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(993mg, 3.27 mmol, 57%)을 연갈색 발포물로서 얻었다. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 4.38 (q, J = 15.3 Hz, 2H), 2.77 - 2.62 (m, 2H), 2.54 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 2.50 - 2.32 (m, 2H), 2.25 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 1.15 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -109.71 - -109.83 (m), -109.83 - -109.94 (m).

[0863] **(S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-메틸렌사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0864] 

[0865] N_2 분위기하에, NaH(광유 중 60%)(183mg, 4.58 mmol, 1.4 eq)를 건조 THF(14.6mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(1.64g, 4.58 mmol, 1.4 eq.)의 교반 현탁액에 0℃에서 나누어서 첨가하였다. 이 혼합물을 0℃에서 5분 동안 교반하고, 이어서 실온으로 가온시키고, 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 건조 THF(7.28mL) 중 (S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(0.993g, 3.27mmol)의 용액을 0℃에서 서서히 첨가하고, 하룻밤 실온에 도달하게 하였다. TLC(CyH/EtOAC: 1/1)는 완전한 전환을 나타내었다. 이 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 포화 수성 NH_4Cl에 현탁시키고, EtOAc로 3회 추출하였다. 합한 유기상을 H_2O 및 염수로 세척하고, Na_2SO_4 위에서 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서의 칼럼 크로마토그래피(20g SiO_2, cHex 중 10 내지 100% EtOAc)에 의해 정제시켜 (S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-메틸렌사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(473mg, 3.27 mmol, 48%)을 백색 결정질 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 302 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.08 (s, 1H), 7.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.81 - 7.77 (m, 1H), 7.54 (dd, *J* = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 4.92 (p, *J* = 1.2 Hz, 1H), 4.76 (t, *J* = 1.7 Hz, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 4.29 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 2.44 - 2.33 (m, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 2H), 2.02 - 1.91 (m, 2H), 1.42 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 1.34 (d, *J* = 15.1 Hz, 1H), 1.02 (s, 4H), 0.95 (dd, *J* = 8.1, 6.2 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -105.09 - -105.83 (m), -105.86 - -106.80 (m), -108.95 (dd, *J* = 32.0, 11.1 Hz), -109.60 (dd, *J* = 31.7, 11.4 Hz).

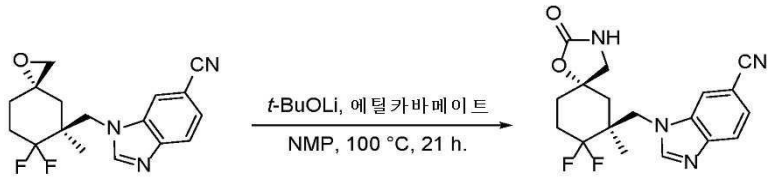
[0866] **1-(((3R,5S)-6,6-다이플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0867] 

[0868] DCM(7.2mL) 중 (S)-1-((2,2-다이플루오로-1-메틸-5-메틸렌사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(327mg, 1.09 mmol, 1 eq.)의 용액에 0℃에서 *m*-CPBA(340mg, 1.52 mmol, 1.4 eq. 77% WT)를 첨가하였다. 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 4시간 동안 교반하였다. LCMS는 반응이 완료되지 않았음을 나타내었고, 이어서 이 반응혼합물에 *m*-CPBA(340mg, 1.52 mmol, 1.4 eq. 77% WT)을 첨가하고 실온에서 하룻밤 교반하였다. 이 반응물을 포화 수성 Na_2S2O_3/포화 수성 NaHCO3의 1/1 혼합물로 반응중지시키고, DCM으로 3회 추출하였다. 합한 유기층을 포화 $NaHCO_3$ 및 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 잔사를 실리카겔상에서의 칼럼 크로마토그래피(40g SiO2, DCM/EtOAc 100/0 내지 85/15 10 CV, 이어서 20 CV의 경우 85/15, 이어서 최대 75/25까지)에 의해 정제시켜 제1 부분입체이성질체(바람직하지 않음) 1-(((3R,5S)-6,6-다이플루오로-

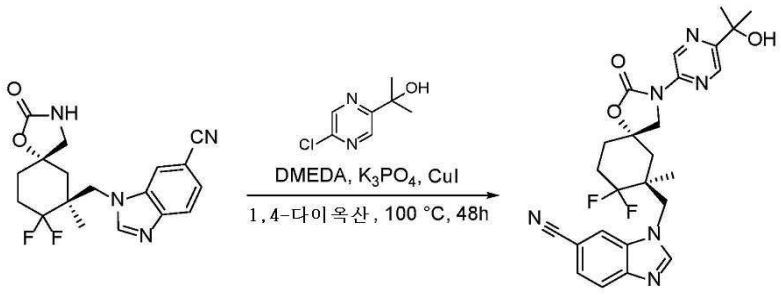
5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(96mg, 0.3 mmol, 28%) 및 제2 부분입체이성질체(바람직함) 1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(64mg, 0.2 mmol, 19%)을 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 318 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.11 (s, 1H), 7.88 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.76 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 4.42 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.30 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 2.61 (t, *J* = 4.3 Hz, 1H), 2.57 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 4H), 1.37 (dt, *J* = 11.8, 2.6 Hz, 2H), 1.30 (s, 3H), 1.07 (ddd, *J* = 13.8, 5.4, 2.6 Hz, 1H).

[0869] **1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0870] 

[0871] 리튬 2-메틸-2-프로파놀레이트(0.51mL, THF 중 1.0 mol, 0.51 mmol, 2.7 eq,)를 NMP(1.3mL) 중 아미노포름산 에틸 에스터(0.23g, 2.6 mmol, 13.5 eq)의 용액에 첨가하였다. 실온에서 10분 동안 교반 후, NMP (1.3mL) 중 1-(((3S,5S)-6,6-다이플루오로-5-메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(60mg, 0.46 mmol, 1.00 eq.)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이어서, 이 반응 혼합물을 100℃로 가열하고, TLC(100% DCM)에 의해 완전 전환될 때까지 이 온도에서 21시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, H_2O에 붓고, EtOAc(×4)로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NH_4Cl(×3), H_2O 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켰다. 조질의 생성물을 실리카 크로마토그래피(4g SiO2, DCM 중 0 내지 7% MeOH)에 의해 정제시켜 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(48mg, 0.13 mmol, 70%)을 걸쭉한 무색 오일로서 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 361 $[M+H]^+$

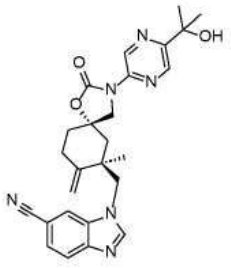
[0872] **1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0873] 

[0874] 밀봉 튜브에서, 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(29mg, 0.17 mmol, 1.25 eq.)에 삼염기성 인산칼륨(57mg, 0.27 mmol, 2.0 eq,), 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(48mg, 0.13 mmol, 1 eq), 1,4-다이옥산(0.67mL), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(12.0mg, 0.28 mmol, 1.00 eq) 및 CuI(26.9mg, 0.14 mmol, 0.50 eq)를 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 질소 분위기하에 배치하고, 100℃로 32시간 동안 가열하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, DCM, 물 및 MeOH 중 7M NH_3로 희석시키고, 10분 동안 교반하였다. 유기층을 분리시키고, 수성층을 DCM(×2)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(2×)로 세척하고, 건조시키고, 여과시키고, 감압하에 농축시켜 오렌지색 오일을 제공하였다. 잔사를 FCC (DCM 중 MeOH 0-10%)에 의해 정제시키고 농축시켜 1-(((5S,7S)-8,8-다이플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(26mg, 0.13 mmol, 39%)을 회백색 고체로서 제공하였다. LC-MS: *m/z*: 497 $[M+H]^+$ ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.37 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.43 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (dd,

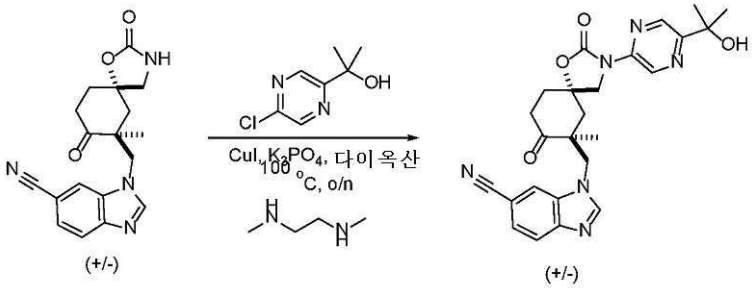
J = 8.4, 0.7 Hz, 1H), 7.80 (d, *J* = 1.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, *J* = 8.4, 1.4 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 4.35 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H), 3.99 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 3.91 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H), 2.45 (dddd, *J* = 35.7, 18.0, 9.0, 3.9 Hz, 1H), 2.30 - 2.10 (m, 2H), 2.09 - 1.93 (m, 3H), 1.63 - 1.57 (m, 6H), 1.43 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -107.42 (d, *J* = 242.5 Hz), -109.03 (ddd, *J* = 242.8, 35.6, 10.3 Hz).

[0875] **실시예 16. 다음의 제조: 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0876] 

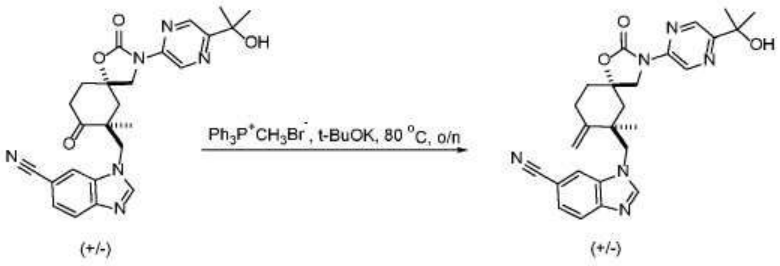
[0877] **상세한 절차**

[0878] ***rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0879] 

[0880] 요오드화구리(I)(281.87mg, 1.48 mmol)를 1,4-다이옥산(5mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.48 mmol), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(254.43mg, 1.48 mmol, 1 eq), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(260.35mg, 2.96 mmol) 및 인산삼칼륨(628.3mg, 2.96 mmol)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 475 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm) 9.27 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.60 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 4.85 (d, J = 14.7 Hz, 1H), 4.60 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 4.05 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.19 (s, 1H), 2.58 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.46 - 2.19 (m, 3H), 1.47 (t, J = 3.2 Hz, 6H), 0.95 (d, J = 3.6 Hz, 3H).

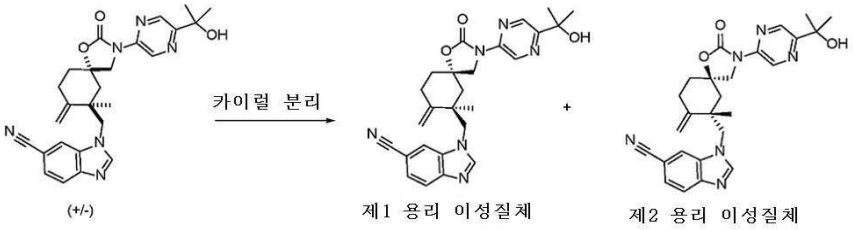
[0881] ***rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자 스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0882]

[0883] 칼륨 *tert*-부톡사이드(106.38mg, 0.95 mmol)를 벤젠(3mL) 중 메틸트라이페닐포스포늄 브로마이드(337.36mg, 0.95 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이 혼합물에 벤젠(3mL) 중 *rac*-1-(((5S,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2,8-다이옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(300mg, 0.63 mmol)의 용액을 적가방식으로 첨가하였다. 이 반응 혼합물을 하룻밤 80℃에서 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(10mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×10mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 염수(30mL)로 세척하고, 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시켰다. 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 3%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H).

[0884] **1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로 [4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로 [4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0885]

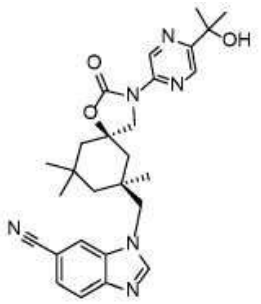
[0886] *rac*-1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-8,8-다이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.21 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRAL ART Amylose-SA, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20 mL/분; 구배: 22분에 20% B 내지 20% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 8.922; RT2(분): 16.131; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 1.3mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

[0887] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(28.0mg, 99.4% 순도, 100% ee, 28.0% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$.

[0888] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-8-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(32.2mg, 99.7% 순도,

99.8% ee, 32.2% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ(ppm) 9.28 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.64 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 5.44 (s, 1H), 5.00 (s, 1H), 4.76 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 1H), 4.44 (d, J = 14.6 Hz, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 15.2, 11.1 Hz, 1H), 2.40 (ddd, J = 24.0, 14.3, 3.4 Hz, 2H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 6H), 0.90 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 473 $[M+H]^+$.

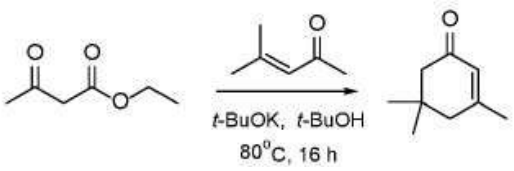
[0889] **실시예 17. 다음의 제조: 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0890]

[0891] **상세한 절차**

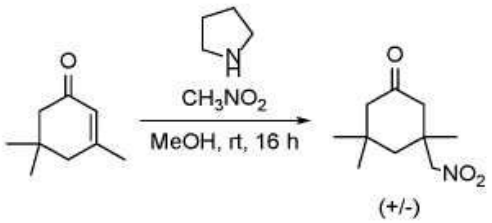
[0892] **3,5,5-트라이메틸사이클로헥스-2-엔-1-온**



[0893]

[0894] *tert*-부탄올(170mL) 중 에틸 아세토아세테이트(21mL, 161.54 mmol)의 교반 혼합물에 칼륨 *tert*-부톡사이드(0.94g, 8.38 mmol) 및 4-메틸펜트-3-엔-2-온(15.84g, 161.54 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 실온에서 0.5시간 동안 교반하였다. 이어서 또 다른 배취의 칼륨 *tert*-부톡사이드(3.63g, 32.31 mmol)를 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 3,5,5-트라이메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(15g)을 무색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 139 $[M+H]^+$.

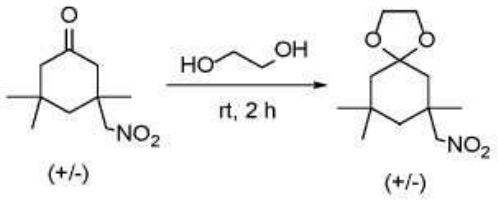
[0895] ***rac*-3,3,5-트라이메틸-5-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온**



[0896]

[0897] 메탄올(90mL) 중 3,5,5-트라이메틸사이클로헥스-2-엔-1-온(15g, 108.53 mmol)의 교반 혼합물에 나이트로메탄(6.62g, 108.53 mmol) 및 피롤리딘(7.72g, 108.53 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 16시간 동안 실온에서 교반하고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-3,3,5-트라이메틸-5-(나이트로메틸) 사이클로헥산-1-온(7g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 200 $[M+H]^+$.

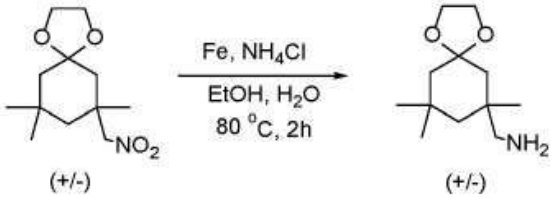
[0898] ***rac*-7,7,9-트라이메틸-9-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸**



[0899]

[0900] 다이클로로메탄(40mL) 중 *rac*-3,3,5-트라이메틸-5-(나이트로메틸)사이클로헥산-1-온(7g, 35.13 mmol)의 교반 혼합물에 에탄-1,2-다이올(2.18g, 35.13 mmol), 트라이메톡시메탄(3.73g, 35.13 mmol) 및 메탄설폰산(0.51g, 5.27 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 15%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-7,7,9-트라이메틸-9-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(5g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 244 $[M+H]^+$.

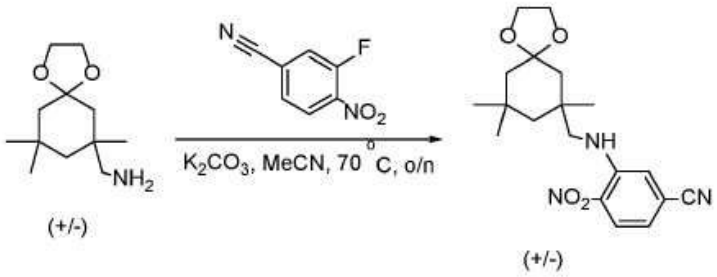
[0901] ***rac*-7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민**



[0902]

[0903] 에탄올(75mL) 및 물(15mL) 중 *rac*-7,7,9-트라이메틸-9-(나이트로메틸)-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸(5g, 20.55 mmol)의 교반 혼합물에 철(5.74g, 102.75 mmol) 및 염화암모늄(3.30g, 61.65 mmol)을 첨가하고, 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 얻어진 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(50mL)로 세척하였다. 여과액을 물(50mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×50mL)으로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 *rac*-(7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(3g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 214 $[M+H]^+$.

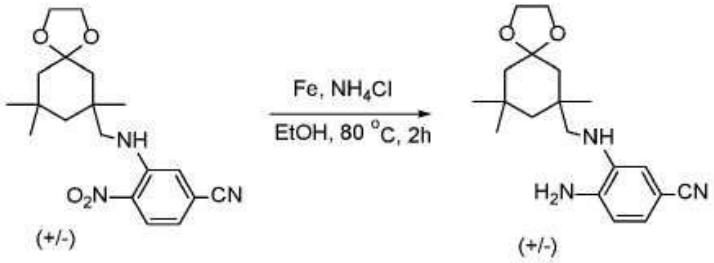
[0904] ***rac*-4-나이트로-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸) 아미노) 벤조나이트릴**



[0905]

[0906] 아세토나이트릴(60mL) 중 *rac*-(7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메탄아민(3g, 14.06 mmol)의 교반 혼합물에 3-플루오로-4-나이트로벤조나이트릴(2.34g, 14.06 mmol) 및 탄산칼륨(3.89g, 28.12 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 70℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시키고, 석유 에터 중 에틸 아세테이트 0% 내지 10%로 용리시켜 목적하는 생성물 *rac*-4-나이트로-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸) 아미노) 벤조나이트릴(5g)을 오렌지색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 360 $[M+H]^+$.

[0907] ***rac*-4-아미노-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸) 아미노) 벤조나이트릴**



[0908]

[0909] 에탄올(60mL) 및 물(20mL) 중 *rac*-4-나이트로-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸) 아미노) 벤조나이트릴(3g, 8.34 mmol)의 교반 혼합물에 철(2.33g, 41.73 mmol) 및 염화암모늄(2.23g, 41.73 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 여과시키고, 여과 케이크를 에탄올(50mL)로 세척하였다. 여과액을 물(50mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×50mL)로 추출하고, 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-4-아미노-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(2.2g)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 330 $[M+H]^+$.

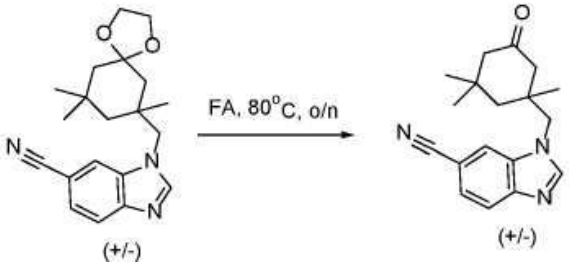
[0910] ***rac*-1-((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0911]

[0912] 아세토나이트릴(10mL) 중 *rac*-4-아미노-3-(((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)아미노)벤조나이트릴(2.2g, 6.67 mmol)의 교반 혼합물에 포름산(0.25mL, 6.67 mmol) 및 트라이메톡시메탄(0.73mL, 6.67 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 80℃로 가열하고, 3시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(50ml)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×30mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(2g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 340 $[M+H]^+$.

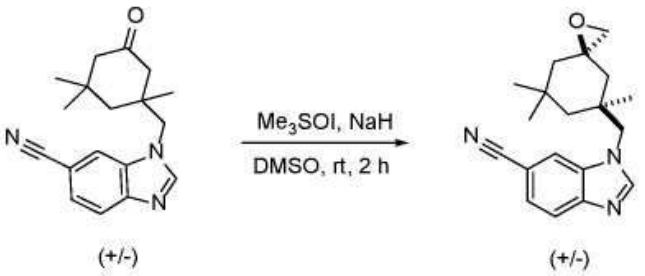
[0913] ***rac*-1-((1,3,3-트라이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0914]

[0915] 포름산(6mL, 159.04 mmol) 중 *rac*-1-((7,9,9-트라이메틸-1,4-다이옥사스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조d]이미다졸-6-카보나이트릴(2g, 5.89 mmol)의 혼합물에 하룻밤 80℃에서 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-((1,3,3-트라이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1.7g)을 황색 오일로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 296 $[M+H]^+$.

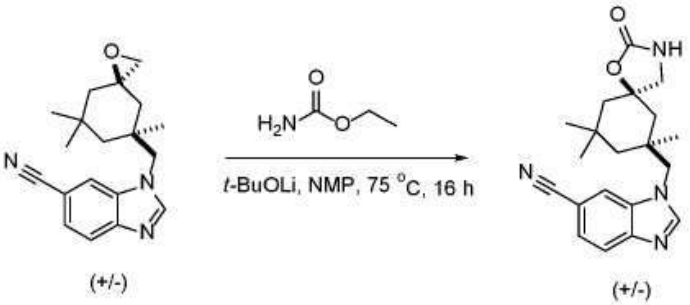
[0916] ***rac*-1-(((3R,5S)-5,7,7-트라이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0917]

[0918] 다이메틸 설폭사이드(20mL) 중 *rac*-1-((1,3,3-트라이메틸-5-옥소사이클로헥실)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1.7g, 5.75 mmol)의 교반 혼합물에 트라이메틸설폭소늄 아이오다이드(1.27g, 5.75 mmol) 및 칼륨 *tert*-부톡사이드(0.97g, 8.63 mmol)를 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(50mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×50mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((3R,5S)-5,7,7-트라이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(1.5g)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 310 $[M+H]^+$.

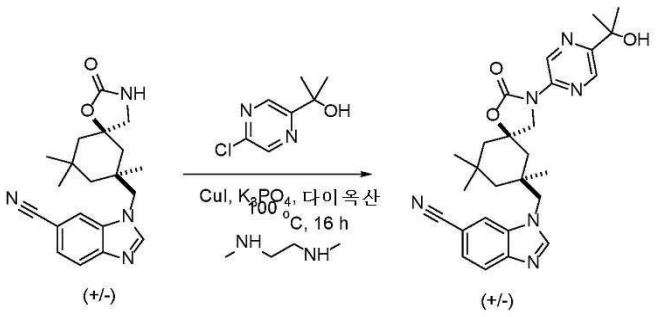
[0919] ***rac*-1-(((5R,7S)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0920]

[0921] 1-메틸-2-피롤리디논(6mL) 중 리튬 *tert*-부톡사이드(90.56mg, 1.13 mmol) 및 에틸 카바메이트(1007.80mg, 11.31 mmol)의 혼합물에 실온에서 5분 동안 교반하고 이어서 *rac*-1-(((3R,5S)-5,7,7-트라이메틸-1-옥사스피로[2.5]옥탄-5-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(700mg, 2.26 mmol)을 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 75℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(60mL)로 희석시키고, 다이클로로메탄(3×60mL)으로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물 *rac*-1-(((5R,7S)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 353 $[M+H]^+$.

[0922] ***rac*-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

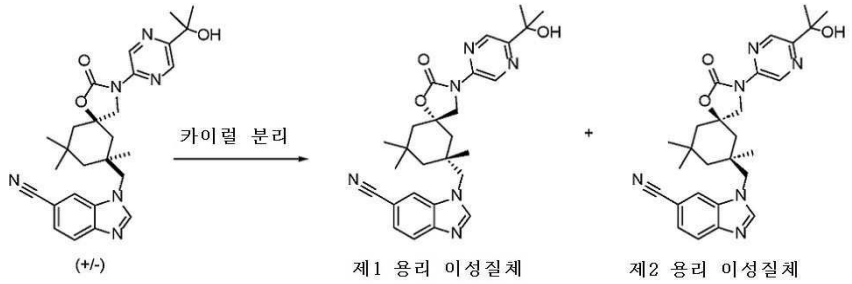


[0923]

[0924] 다이옥산(12mL) 중 *rac*-1-(((5R,7S)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤

조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(500mg, 1.42 mmol)의 교반 혼합물에 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(244.88mg, 1.42 mmol), 삼염기성 인산칼륨(903.41mg, 4.25 mmol), 메틸[2-(메틸아미노)에틸]아민(300.15mg, 3.41 mmol) 및 요오드화제일구리(270.19mg, 1.42 mmol)를 질소 분위기하에 첨가하고, 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 16시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 물(60mL)로 희석시키고, 에틸 아세테이트(3×60mL)로 추출하였다. 합한 유기층을 무수 황산나트륨 위에서 건조시키고, 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켜 조질의 생성물을 제공하였다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 10%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 목적하는 생성물 *rac*-1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(450mg)을 황색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 489 $[M+H]^+$.

[0925] **1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



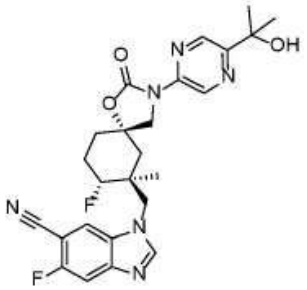
[0926]

[0927] 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(350mg)의 라세미체를 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다; 칼럼: CHIRALPAK IA, 3×25cm, 5μm; 이동상 A: Hex(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 18 mL/분; 구배: 28분에 50% B 내지 50% B; 파장: 220/254nm; RT1(분): 17.68; RT2(분): 23.745; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.8mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 2가지 생성물을 제공하였다:

[0928] **제1 용리 이성질체:** 1-(((5S,7R)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(109.8mg, 99.8% 순도, 100.0% ee)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 489 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.72 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.05 - 3.91 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

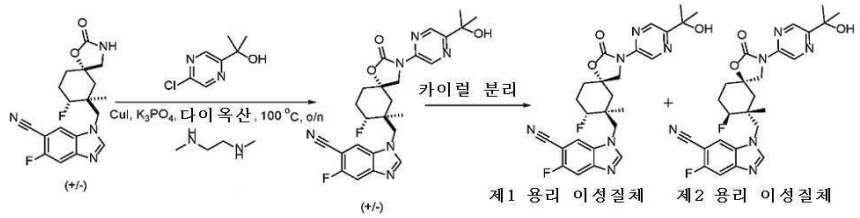
[0929] **제2 용리 이성질체:** 1-(((5R,7S)-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7,9,9-트라이메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(109.3mg, 96.5% 순도, 98.9% ee)을 백색 고체로서 제공하였다. LCMS (ESI-MS) m/z = 489 $[M+H]^+$. ^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm) 9.30 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 4.73 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 14.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 2.17 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 1.97 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.79 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.47 (d, J = 3.5 Hz, 6H), 1.35 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

[0930] **실시예 18. 다음의 제조: 5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0931]

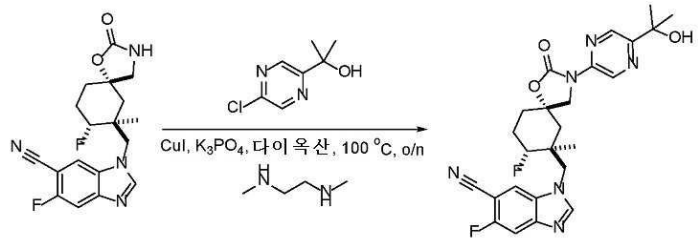
[0932] **반응식**



[0933]

[0934] **상세한 절차**

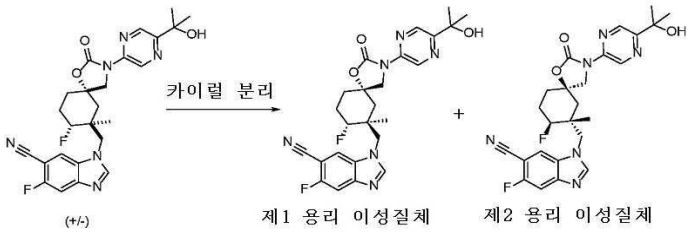
[0935] ***rac*-5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



[0936]

[0937] 요오드화구리(I)(53.3mg, 0.28 mmol)를 1,4-다이옥산(2mL) 중 *rac*-5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.28 mmol), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(48.3mg, 0.28 mmol), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(49.4mg, 0.56 mmol) 및 인산삼칼륨(119mg, 0.56 mmol)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 497 $[M+H]^+$.

[0938] **5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 5-플루오로-1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

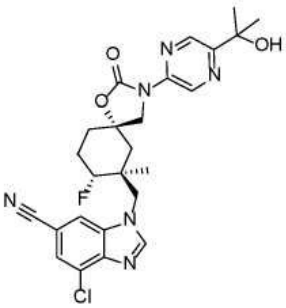
[0939] 

[0940] *rac*-5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.20 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MTBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 20ML/MIN mL/분; 구배: 등용매 20; 파장: 254/220nm; RT1(분): 8.262; RT2(분): 10.453; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 1.0mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

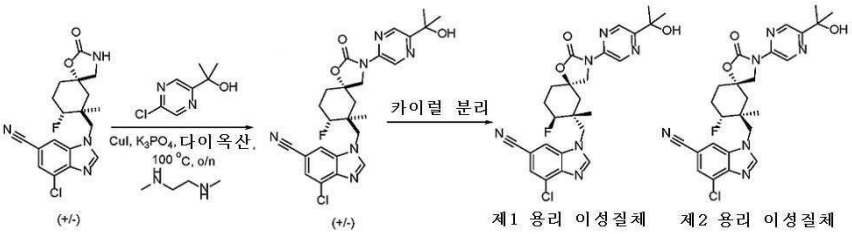
[0941] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 5-플루오로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(20.2mg, 98.3% 순도, 100% ee, 20.2% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 -1.96 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.83 - 1.66 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.18 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 497 $[M+H]^+$.

[0942] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 5-플루오로-1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(20.0mg, 96.4% 순도, 99.5% ee, 20.0% 수율). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.18 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.69 - 4.51 (m, 1H), 4.31 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.13 - 1.99 (m, 2H), 1.97 - 1.88 (m, 2H), 1.83 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.0 Hz, 6H), 1.17 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 497 $[M+H]^+$.

[0943] **실시예 19. 다음의 제조: 4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0944] 

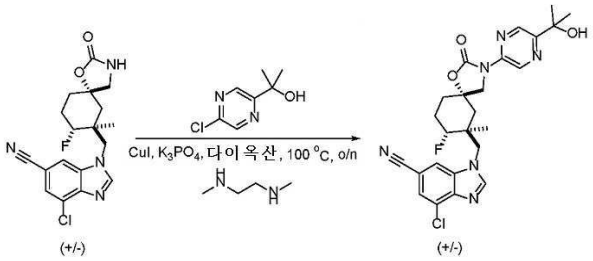
[0945] **반응식**

[0946] 

[0947] **상세한 절차**

[0948] *rac*-4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-

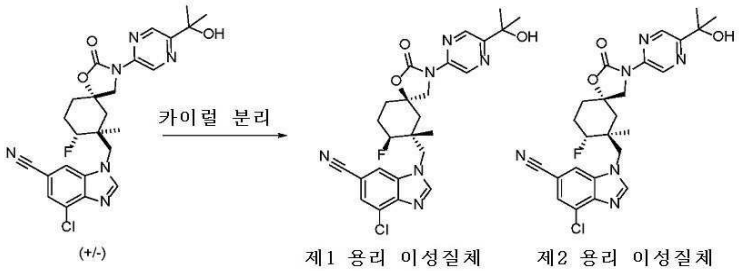
3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴



[0949]

[0950] 요오드화구리(I)(51.4mg, 0.27 mmol)를 1,4-다이옥산(2mL) 중 *rac*-4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.27 mmol), 2-(5-클로로피라진-2-일)프로판-2-올(46.6mg, 0.27 mmol), N^1,N^2-다이메틸에탄-1,2-다이아민(47.6mg, 0.54 mmol) 및 인산삼칼륨(114.6mg, 0.54 mmol)의 용액에 질소 분위기하에 첨가하였다. 얻어진 혼합물을 100℃로 가열하고, 하룻밤 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 얻어진 혼합물을 여과시키고, 여과액을 진공하에 농축시켰다. 잔사를 다이클로로메탄 중 메탄올 0% 내지 2%로 용리시키는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켰다. 목적하는 질량 신호를 갖는 분획을 합하여 진공하에 농축시켜 목적하는 생성물 *rac*-4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg)을 연황색 고체로서 제공하였다. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$.

[0951] **4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴 및 4-클로로-1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**



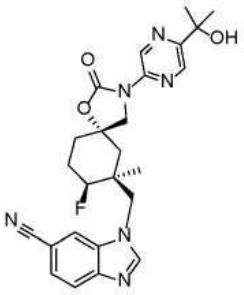
[0952]

[0953] *rac*-4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(100mg, 0.19 mmol)을 다음 조건을 이용하는 분취 카이럴 HPLC에 의해 분리시켰다: 칼럼: CHIRALPAK IE, 2*25cm, 5μm; 이동상 A: MtBE(0.5% 2M NH_3-MeOH)--HPLC, 이동상 B: EtOH--HPLC; 유량: 19ML/MIN mL/분; 구배: 등용매 30; 파장: 254/220nm; RT1(분): 8.246; RT2(분): 11.53; 샘플 용매: EtOH--HPLC; 주입 용적: 0.8mL. 목적하는 분획을 합하여 동결건조시켜 다음 생성물을 제공하였다:

[0954] **제1 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 4-클로로-1-(((5R,7R,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(42.0mg, 99.9% 순도, 100% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$.

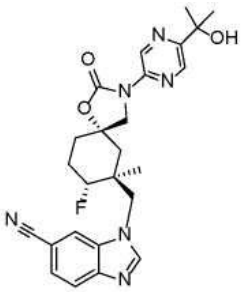
[0955] **제2 용리 이성질체:** 백색 고체로서의 4-클로로-1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴(45.3mg, 98.8% 순도, 99.7% ee). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.68 - 4.50 (m, 1H), 4.40 - 4.27 (m, 2H), 3.82 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 2.12 - 1.98 (m, 2H), 1.96 - 1.88 (m, 2H), 1.82 - 1.67 (m, 2H), 1.44 (d, J = 2.3 Hz, 6H), 1.19 (s, 3H). LCMS (ESI-MS) m/z = 513 $[M+H]^+$.

[0956] **실시예 20. 다음의 제조: 1-(((5S,7S,8S)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴**

[0957] 

[0958] 본 명세서에 기재된 것과 유사한 절차를 사용하여(반응식 7 참조), 표제의 화합물을 제조하였다.

[0959] **실시예 21.1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴의 결정 형태의 제조 및 특성규명**

[0960] 

[0961] 249.15mg의 1-(((5S,7S,8R)-8-플루오로-3-(5-(2-하이드록시프로판-2-일)피라진-2-일)-7-메틸-2-옥소-1-옥사-3-아자스피로[4.5]데칸-7-일)메틸)-1H-벤조[d]이미다졸-6-카보나이트릴을 40mL 유리병에 칭량해 넣고, 이 병에 10mL의 무수 MeOH를 첨가하고, 이 혼합물을 25℃에서 3일 동안 교반하였다(700 rpm). 이 현탁액을 오븐에서 진공 중 30℃에서 3시간 동안 건조시키고 나서 XRPD(도 1)에 의해 특성규명하였다.

[0962] 회절도는 Bruker D8 Advance 분말 회절계를 사용하여 구리 Kα 방사선(40 kV/40 mA), 3 내지 40도 0.02Θ 범위, 0.12초의 스텝 시간, 및 10도 윈도우를 갖는 검출기를 사용하여 실온에서 얻었다. 선택된 피크는 다음 표에 나타낸다

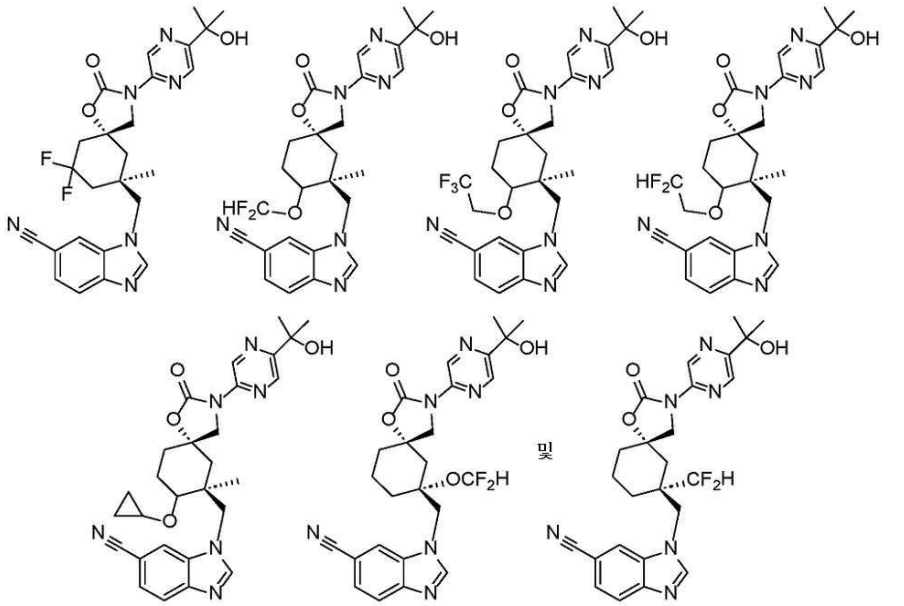
[0963] **선택된 XPRD 피크**

[0964]

7.02	10.35	18.89	19.47	24.04	26.55
7.04	10.37	18.91	19.49	24.06	26.59
7.07	15.56	19.20	22.39	25.15	
7.09	15.58	19.22	22.41	25.21	
7.11	15.60	19.24	22.43	25.23	
10.31	18.85	19.42	24.00	26.51	
10.33	18.87	19.45	24.02	26.53	

[0965] **실시예 22.추가의 화합물의 제조**

[0966] 공지된 절차 및 중간체를 사용하거나 상기 실시예에 기재된 것과 유사한 절차 및 중간체를 사용하여, 다음 화합물을 제조할 수 있다.

[0967] 

[0968] **실시예 23.TRPV4 칼슘 검정 방법**

[0969] ***형질주입***

[0970] 인간 배아 신장 293T(HEK293T/293T) 세포를 T-75 조직 배양 플라스크에서 완전 배지(10% 소태아혈청(FBS) 및 1x 페니실린-스트렙토마이신을 함유하는 둘베코 변형 이글 배지(DMEM))에서 배양한다. 90% 컨플루언시에서, 세포를 TrypLE™ Express 세포 해리 완충액을 사용하여 분리하였다. TrypLE™ Express 완충액은 배양 배지를 과량으로 첨가하여 중화시킨다. 세포를 부드럽게 연화처리하고, Countess 3 자동화 세포 계수기에서 트립판 블루를 사용하여 계수하였다. 세포를 50mL 원추형 튜브로 옮기고 벤치탑 원심분리기에서 5분 동안 분당 1000회전(RPM)으로 스핀 다운하였다. 분리 효소를 함유하는 배지를 펠릿으로부터 흡인하고 나서, 완전 DMEM 중 mL당 2×10^6개 세포의 목적하는 농도로 재현탁시켰다.

[0971] 형질주입 제제는 필요한 모든 2×10^6개 세포에 대해 6μg의 TRPV4 야생형 또는 돌연변이 플라스미드 DNA, 36μL의 Fugene6 형질주입 시약 및 1000μL의 OptiMEM 배지의 조합을 사용하여 스케일링되었다. 형질주입 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하도록 둔다. 하나의 형질주입을 위한 총 시딩 혼합물(1000μL 2×10^6개 세포, 앞서 기재된 1000μL 형질주입 혼합물 및 1000μL 완전 DMEM)을 15mL 원추형 튜브 내에서 조합한다. 세포와 형질주입 플라스미드를 철저하게 혼합하고, 저장소에 분배한다. 이는 흑색 384, 흑색 웰, 투명 바닥, 조직-배양 처리된 플레이트에 웰당 25μL로 플레이팅한다. 이는 웰당 대략 16,000개 세포를 생산한다. 플라스미드 DNA 작제물을 Genscript와 함께 Actio Biosciences에 의해 설계하고, Genscript에 의해 모든 hTRPV4 야생형 및 hTRPV4 P/LP(ClinVar) 돌연변이(G78W, P82S, T89I, P97R, R186Q, R232C, R232P, R237G, R237Q, R237L, R269C, R269H, R269S, G270V, R271P, F273L, K276E, E278K, G280S, Y281S, R315G, R315W, R316C, R316H, R316L, R316S, I331F, D333G, S403T, K403T, K407E, S542P, S542Y, L543R, Y591N, R594C, R594H, R594S, G600E, Y602C, R616Q, F617L, L618P, V620I, A716S, A716T, L735R, T740I, R775K, W785R, E797D, E797K, P799A, P799R, P799S, P799L, G800D, K801E, P827H, F471del, N797del)에 대해서 생성한다. 나머지 세포를 발현 및 상대 세포수 결정을 위해 동일한 방식으로 384 백색 웰, 투명 바닥, 조직 배양 처리된 플레이트에 플레이팅한다. 플레이트를 인큐베이터에 37℃에서 하룻밤 배치한다.

[0972] ***상대 세포수의 결정***

[0973] 상대 세포수는 Promega™의 Cell-Titer Fluor(CTF) 분석 키트를 사용하여 결정하였다. 시약은 제조사의 지시에 따라서 준비하였다. 동일한 용적의 CTF 시약을 각 웰에 첨가하였다. 세포 플레이트를 37℃에서 30분 동안 인큐베이터로 되돌렸다. 30분 후에, 플레이트를 EX/EM 설정: 380 내지 400nm 여기/505nm 방출을 사용하여 BMG CLARIOstar 상에서 판독하였다.

[0974] ***발현의 결정***

[0975] Nano-Glo® HiBiT 용해 시약은 제조사의 지시에 따라 준비하였다. 이 검정은 앞서 기재된 CTF 검정과 호환되었다. CTF 검정으로부터 동일한 세포 플레이트를 사용하여, 동일한 용적의 HiBit 용해 시약을 각 웰에 첨가하였다. 시약 및 세포를 실온에서 10분 동안 방치한 후 BMG CLARIOstar에서 발광을 판독하였다.

[0976] **화합물 제조**

[0977] ***작용제 모드***

[0978] TRPV4 작용제를 DMSO 중 10mM으로 만들었다. DMSO 농도는 임의의 화합물의 희석 전체에 걸쳐서 일정하게 유지되었다. DMSO 음성 대조군 및 농도-반응 곡선은 1xHBSS + 20mM HEPES 완충액을 함유하는 384w 투명한 폴리프로필렌 플레이트에 6x 테스트 농도에서 PICO8 자동화 분배기를 통해서 나노리터-스팟팅되었다.

[0979] ***길항제 모드***

[0980] 화합물을 DMSO 중 10mM으로 만들었다. DMSO 농도는 임의의 화합물의 희석 전체에 걸쳐서 일정하게 유지되었다. DMSO 음성 대조군 및 농도-반응 곡선은 1xHBSS + 20 mM HEPES 완충액을 함유하는 384w 투명한 폴리프로필렌 플레이트에 5x 테스트 농도에서 PICO8 자동화 분배기를 통해서 나노리터-스팟팅되었다. hTRPV4에 대한 TRPV4 작용제의 EC_{80}과 등가인 미리 결정된 농도를 1xHBSS + 20mM HEPES에서 6x로 제조하고, 별도의 384-웰 v-바닥 폴리프로필렌 플레이트에 로딩하였다.

[0981] ***칼슘 플럭스 검정***

[0982] 형질주입 후 대략 18시간에, 세포 플레이트를 인큐베이터로부터 제거하고, 동일한 용적(25uL)의 칼슘 6 염료를 온화하게 첨가하였다. 프로베네시드(probenecid)(최종 5mM)를 함유하는 칼슘 6 염료를 제조사의 지시에 따라 준비하였다. 세포 플레이트를 37℃에서 1시간 동안 인큐베이터에 복귀시켰다.

[0983] FLIPR Penta는 다음 설정을 사용하여 화합물을 첨가하도록 프로그래밍되었다

[0984] 피펫터 헤드 = 384

[0985] 판독 모드 1 여기 파장 = 470_495

[0986] 판독 모드 1 방출 파장 = 515_575

[0987] 판독 모드 1 노출 = 0.1000

[0988] 판독 모드 1 이득 = 6.50

[0989] 판독 모드 1 여기 강도 = 20

[0990] 첨가 용적 = 12.5 μL

[0991] 높이 = 40 μL

[0992] 속도 = 15 μL/초

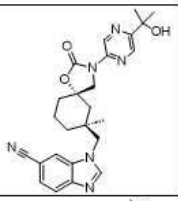
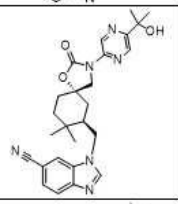
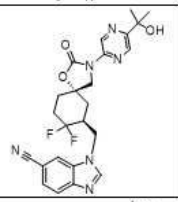
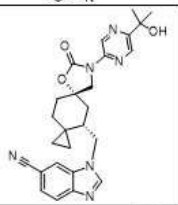
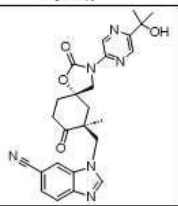
[0993] 원시 데이터를 내보내고 작용제 첨가 후 최대 신호(RFU) - 웰당 처음 15초의 평균 기준선(RFU)에 대해 분석하였다. 데이터를 GraphPad Prism에 플롯팅하여 분자의 EC_{50} 또는 IC_{50}을 결정하였다. 대표적인 화합물에 대한 데이터가 다음 표에 제공된다.

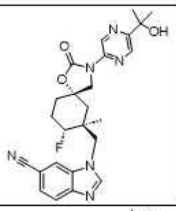
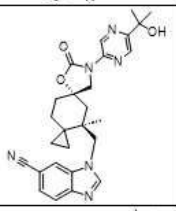
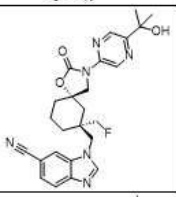
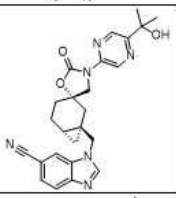
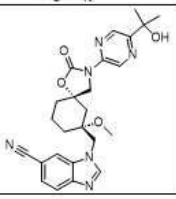
[0994] **실시예 24.CYP3A4 인큐베이션 검정**

[0995] 화합물(1mM의 최종 농도)을 0, 5, 10, 15 및 25분 동안 100 pmol/mL 재조합 인간 CYP3A4 효소를 함유하는 100mM 인산염 완충액에서 인큐베이션하였다. 테스토스테론을 양성 대조군으로 사용하였다. NADPH(최종 농도 1mM)를 첨가하여 반응을 개시하고 37℃에서 수행하였다. 4용적의 차가운 아세토나이트릴(내부 표준물로서 100nM 알프라졸람, 200nM 라베탈롤, 200nM 이미프라민 및 2 μM 케토프로펜 사용)을 첨가하여 반응을 중단시켰다. 샘플을 3,220g에서 40분 동안 원심분리하여 단백질을 침전시켰다. LC-MS/MS 분석을 위해 110 μL의 아세토나이트릴을 함유하는 분석 플레이트로 70 μL 상청액을 옮겼다.

[0996] 실시예 23 및 24의 검정으로부터의 화학식 (I)의 대표적인 화합물에 대한 데이터가 다음 표에 제공된다.

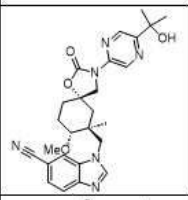
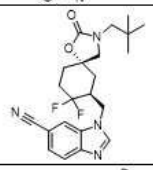
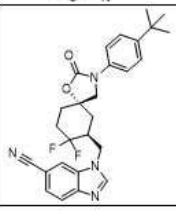
[0997]

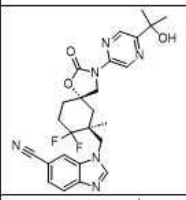
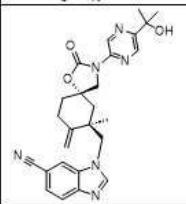
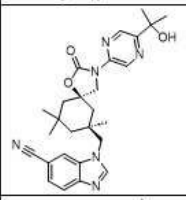
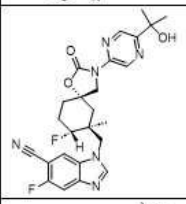
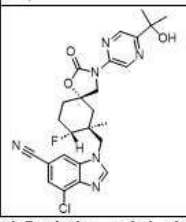
실시예	화합물	인간 TRPV4 Ca^{2+} 검정 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/분/pmol CYP450)	마우스/래트/개/사이노/인간에서의 간세포 예측 청소율(L/h/kg)
GSK2798745		10	0.18	2.66/1.24/0.43/1.29/<0.01
1		606	N/A	7.11/0.65/0.69/0.24/0.27
2		217	0.08, <0.07	1.86/<0.01/0.08/2.09/<0.01
3		852	N/A	7.85/4.77/1.04/10.9/0.19
4		6402	0.14, 0.14	6.41/0.07/2.46/1.33/0.07

실시예	화합물	인간 TRPV4 Ca^{2+} 검정 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/분/pmol CYP450)	마우스/래트/개/사이노/인간에서의 간세포 예측 청소율(L/h/kg)
5		13	0.09, <0.07	0.77/0.46/0.66/0.06/<0.01
6		8	<0.07, <0.07	1.47/0.5/0.19/7.22/0.39
7		11	<0.07, <0.07	2.59/0.4/<0.01/0.27/0.06
8		391^	<0.07, <0.07	16.87/3.27/1.8/2.25/<0.01
9		213	0.42, 0.33	N/A

[0998]

[0999]

실시예	화합물	인간 TRPV4 Ca^{2+} 검정 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/분/pmol CYP450)	마우스/래트/개/사이노/인간에서의 간세포 예측 청소율(L/h/kg)
10		158	0.22, 0.21	N/A
11		39	N/A	30.91/15.07/3.8/5.43/1.04
12		103	N/A	26.96/4.95/17.07/6.08/0.45
13		496	N/A	N/A
14		162	N/A	N/A

실시예	화합물	인간 TRPV4 Ca^{2+} 검정 IC_{50} (nM)[1)]	CYP3A4 Cl_{int} (μL/분/pmol CYP450)	마우스/래트/개/사이노/인간에서의 간세포 예측 청소율(L/h/kg)
15		8	0.09, <0.07	1.67/0.27/0.26/1.7/0.23
16		2132	0.20, 0.19	5.44/4.16/0.24/1.36/0.33
17		5737	0.07, <0.07	7.13/2.36/0.08/2.62/0.09
18		9	N/A	N/A
19		9	N/A	N/A

1) 모든 역가 값은 적어도 3개의 개별 실험의 평균값이다

^하나의 실험의 결과 단독의 역가 값

[1000]

[1001] **실시예 25.CYP3A4 인큐베이션**

[1002] 다음 표는 실시예 23에 대해서 기재된 바와 같은 동일한 조건하에 25분 후 재조합 인간 CYP3A4와 인큐베이션 후 표시된 예에 대해서 잔류하는 백분율을 나타낸다.

실시예	재조합 인간 CYP3A4 + NADPH에서의 대사 안정성(25분 잔류 %)
GSK2798745	69.6
5	100
15	91.3

[1003]

[1004] **실시예 26실시예 5의 화합물에 대한 TRP 선택성**

[1005] 실시예 5의 화합물은 아래에 기재된 바와 같은 TRP 패밀리 FLIPR 검정에서의 인간 TRP 패밀리 이온 통로의 패널에 대한 선택성에 대해서 테스트되었다.

[1006] 1. TRPC3 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간 TRPC3 변이체 1 유전자).

[1007] 2. TRPC4 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간 TRPC4 유전자).

[1008] 3. TRPC5 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간 TRPC5 유전자).

[1009] 4. TRPC6 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간 TRPC6 유전자).

[1010] 5. TRPM2 통로(HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 인간 TRPM2 유전자).

[1011] 6. TRPM3 통로(HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 인간 TRPM3 유전자).

[1012] 7. TRPM4 통로(CHO 세포에서 발현되는 인간 TRPM4 유전자).

[1013] 8. TRPM5 통로(CHO 세포에서 발현되는 인간 TRPM5 유전자).

[1014] 9. TRPA1 통로(CHO 세포에서 발현되는 인간 TRPA1 유전자).

[1015] 10. TRPV1 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간 TRPV1 유전자).

[1016] 11. TRPV2 통로(HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 인간 TRPV2 유전자).

[1017] 12. TRPV3 통로(HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 인간 TRPV3 유전자).

[1018] 13. TRPV4 통로(CHO 세포에서 발현되는 인간 TRPV4 유전자).

[1019] 14. TRPV5 통로(HEK293 세포에서 일시적으로 발현되는 인간 TRPV5 유전자).

[1020] 15. TRPV6 통로(HEK293 세포에서 발현되는 인간, TRPV6 유전자).

[1021] 데이터 획득은 FLIPR 시스템(MDS-AT)과 함께 공급된 FLIPR 제어 소프트웨어를 통해 수행되었고 데이터는 Microsoft Excel(Microsoft Corp., 워싱턴주 레드몬드 소재) 또는 GraphPad Prism을 사용하여 분석되었다. 농도-반응 데이터는 다음 형태의 Hill 방정식에 적합화되었다:

[1022] $$반응 = 염기 + \frac{최대 - 염기}{1 + \left(\frac{x_{절반}}{x}\right)^{속도}}$$

[1023] 여기서 *염기*는 저농도의 테스트 물품에서의 반응이고, *최대*는 고농도에서의 최대 반응이고, EC_{50} 또는 IC_{50}의 $x_{절반}$은 최대 절반 활성화 또는 저해를 생성하는 테스트 물품의 농도이고, 속도는 Hill 계수이다. 비선형 최소 제곱 적합도는 단순 결합 모델을 가정하여 이루어졌다. 적절한 경우, 표준 편차에 의해 적합도가 가중되었다. 적합도 파라미터에 대한 가정은 이루어지지 않았고; 적합도 파라미터는 알고리즘에 의해 결정되었다.

[1024] **결과 및 요약**

[1025] 각 테스트 물품의 효과는 여덟(8)가지 농도: 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3 및 10 μM(n ≤ 4 웰/농도)에서 평가되었다. 테스트 물품 결과는 E_{MAX} %(작용제의 경우) 및 대조군 %(길항제의 경우)로서 제시된다. 양성 대조군 결과는 이온 통로 활성화 및 저해에 대한 테스트 시스템의 감도를 확인해주었다.

[1026] **TRPC3 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1027] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 GSK1702934A는 내부 대조군(0-30 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 GSK1702934A(30 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1028] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(15 μM GSK1702934A)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 베라파밀은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1029] **TRPC4 및 TRPC5 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1030] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 (-)-Englerin A는 내부 대조군(0-30 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 (-)-Englerin A(30 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1031] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(0.5 μM (-)-Englerin A)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 베라파밀은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1032] **TRPC6 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1033] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 Na-ATP는 내부 대조군(0-100 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제, Na-ATP(100 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1034] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(10 μM Na-ATP)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 베라파밀은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1035] **TRPM2 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1036] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 H_2O_2는 내부 대조군(0-1000 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 H_2O_2(333 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1037] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(300 μM H_2O_2)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 플루페남산(0-1000 μM)은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1038] **TRPM3 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1039] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 프레그네놀론은 내부 대조군(0-100 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 프레그네놀론(100 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1040] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(프레그네놀론 30 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 메페남산(0-200 μM)은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1041] **TRPM4 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1042] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 A23187은 내부 대조군(0-30 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 A23187(3.3 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1043] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(A23187 10 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 플루페남산(0-200 μM)은 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1044] **TRPM5 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1045] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 Mg-ATP는 내부 대조군(0-100 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 Mg-ATP(33.3 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1046] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(Mg-ATP 75 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 트라이페닐포스핀 옥사이드(TPPO, 0-300 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1047] **TRPA1 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1048] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 머스타드 오일은 내부 대조군(0-600 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 머스타드 오일(600 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1049] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(머스타드 오일 80 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 루테늄 레드(0-30 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1050] **TRPV1 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1051] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 캡사이신은 내부 대조군(0-1 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 캡사이신(1 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1052] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(캡사이신 0.1 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 루테늄 레드(0-10 μM)는

내부 대조군으로서 사용하였다.

[1053] **TRPV2 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1054] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 칸나비디올은 내부 대조군(0-300 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 칸나비디올(300 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1055] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(캡사이신 100 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 루테늄 레드(0-30 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1056] **TRPV3 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1057] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 2-아미노에톡시다이페닐보레이트(2-APB)는 내부 대조군(0-300 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 칸나비디올(300 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1058] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(2-APB 50 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 루테늄 레드(0-30 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1059] **TRPV4 통로에 대한 테스트 물품의 작용제/길항제 효과**

[1060] 작용제 모드에서, 참조 작용제인 GSK1016790A는 내부 대조군(0-3 μM)으로서 사용하였다. 테스트 물품의 효과는 참조 작용제인 GSK1016790A(3 μM)에 의해 유발된 E_{MAX} 반응의 %로서 계산하였다.

[1061] 길항제 모드에서, 통로는 양성 대조군 작용제(GSK1016790A 0.3 μM)로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 작용제 단독에 의해 생성된 신호에 대해서 상대적으로 계산되었다. 참조 길항제인 루테늄 레드(0-10 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1062] **TRPV5 통로에 대한 테스트 물품의 길항제 효과**

[1063] 길항제 모드에서, 통로는 60 μM 카드뮴 이온으로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 대조군에서 생성된 신호에 대해서 계산하였다. 참조 길항제인 2-APB(0-300 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1064] **TRPV6 통로에 대한 테스트 물품의 길항제 효과**

[1065] 길항제 모드에서, 통로는 0.9mM 칼슘 이온으로 활성화되었다. 테스트 물품에 의한 신호의 저해는 대조군에서 생성된 신호에 대해서 계산하였다. 참조 길항제인 2-APB(0-300 μM)는 내부 대조군으로서 사용하였다.

[1066] 실시예 5의 화합물에 대한 데이터는 다음 표에 제공된다.

인간 TRP 통로	IC_{50} (μM)	EC_{50} (μM)
hTRPC3	>10	>10
hTRPC4	>1	>10
hTRPC5	>10	>10
hTRPC6	>10	>10
hTRPM2	>10	>10
hTRPM3	>10	>10
hTRMP4	>10	>10
hTRPM5	>10	>10
hTRPA1	>10	>10
hTRPV1	>10	>10
hTRPV2	>10	>10
hTRPV3	>10	>10
hTRPV4	0.014	>10
hTRPV5	>10	ND
hTRPV6	>10	ND

[1067]

[1068] **실시예 27.** 다음은, 인간에서 치료 또는 예방 용도를 위한, 화학식 I의 화합물('화합물 X')을 함유하는 대표적인 약제학적 투여 형태를 예시한다.

[1069] (i) 정제 1mg/정제

[1070] 화합물 X□ 100.0

[1071] 락토스 77.5

[1072] 포비돈 15.0

[1073] 크로스카멜로스 나트륨 12.0

[1074] 미정질 셀룰로스 92.5

[1075] 스테아르산마그네슘 3.0

[1076] 300.0

[1077] (ii) 정제 2mg/정제

[1078] 화합물 X□ 20.0

[1079] 미정질 셀룰로스 410.0

[1080] 전분 50.0

[1081] 전분글리콜산나트륨 15.0

[1082] 스테아르산마그네슘 5.0

[1083] 500.0

[1084] (iii) 캡슐mg/캡슐

[1085] 화합물 X□ 10.0

[1086] 콜로이드성 이산화규소 1.5

[1087] 락토스 465.5

[1088] 전호화 전분 120.0

[1089] 스테아르산마그네슘 3.0

[1090] 600.0

[1091] (iv) 주사액 1 (1 mg/ml)mg/ml

[1092] 화합물 X□ (유리 산 형태) 1.0

[1093] 이염기성 인산나트륨 12.0

[1094] 일염기성 인산나트륨 0.7

[1095] 염화나트륨 4.5

[1096] 1.0N 수산화나트륨 용액

[1097] (7.0 내지 7.5로 pH 조정) 충분량

[1098] 주사용수 1mL 충분량 첨가

[1099] (v) 주사액 2(10 mg/ml)mg/ml

[1100] 화합물 X□(유리 산 형태) 10.0

[1101] 일염기성 인산나트륨 0.3

[1102] 이염기성 인산나트륨 1.1

[1103] 폴리에틸렌 글리콜 400 200.0

[1104] 1.0N 수산화나트륨 용액

[1105] (7.0 내지 7.5로 pH 조정) 충분량

[1106] 주사용수 1mL 충분량 첨가

[1107] (vi) 에어로졸mg/캔

[1108] 화합물 X□ 20.0

[1109] 올레산 10.0

[1110] 트라이클로로모노플루오로메탄 5,000.0

[1111] 다이클로로다이플루오로메탄 10,000.0

[1112] 다이클로로테트라플루오로에탄 5,000.0

[1113] 상기 제형은 약제학 분야에 잘 알려진 통상적인 절차에 의해 얻어질 수 있다.

[1114] 모든 공보, 특허 및 특허 문서는, 개별적으로 참조에 의해 원용되었지만, 본 명세서에서 참조에 의해 원용된다. 본 개시내용은 다양한 구체적이고 바람직한 실시형태 및 기술을 참조로 하여 기재되었다. 그러나, 본 개시내용의 정신과 범위 내에 유지된 상태에서 많은 변화 및 변형이 이루어질 수 있다는 것이 이해되어야 한다.

도면

도면1

