



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2013년04월05일  
 (11) 등록번호 10-1252227  
 (24) 등록일자 2013년04월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 207/12* (2006.01) *C07D 491/10* (2006.01)  
*C07D 487/10* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2006-7023362  
 (22) 출원일자(국제) 2005년05월04일  
 심사청구일자 2010년05월04일  
 (85) 번역문제출일자 2006년11월07일  
 (65) 공개번호 10-2007-0007184  
 (43) 공개일자 2007년01월12일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2005/015559  
 (87) 국제공개번호 WO 2005/110992  
 국제공개일자 2005년11월24일  
 (30) 우선권주장  
 60/569,273 2004년05월07일 미국(US)  
 (뒷면에 계속)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US6547958 A  
 전체 청구항 수 : 총 50 항

(73) 특허권자  
**인사이트 코퍼레이션**  
 미국 델라웨어주 19880 윌밍톤 루트 141 앤드 헨리 클레이 로드 빌딩 336 엑스페리멘탈 스테이션  
 (72) 발명자  
**야오 원칭**  
 미국 펜실베이니아주 19348 케넷트 스퀘어 메도우브룩 로드 748  
**취 진충**  
 미국 펜실베이니아주 19061 부쓰윈 포워드 드라이브 17  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**장훈**

심사관 : 임혜준

(54) 발명의 명칭 **아미도 화합물 및 약제로서의 이의 용도**

**(57) 요약**

본 발명은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형(11βHSD1)의 억제제, 미네랄코르티코이드 수용체(MR)의 길항제, 및 이의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형의 발현 또는 활성과 관련된 각종 질환 및/또는 알도스테론 과다와 관련된 질환의 치료에 유용할 수 있다.

(72) 발명자

**쉬 메이중**

미국 델라웨어주 19707 호케신 프리츠 코트 8

**장 초린**

미국 펜실베이니아주 19446 랜스데일 브로드 스트리트 639아파트먼트 이2

**메트칼프 브라이언**

미국 캘리포니아주 94556 모라가 레이크필드 플레 이스 297

**허 춘홍**

미국 펜실베이니아주 19061 브스윈 오버룩 씨클 34

**첸 당-취안**

미국 델라웨어주 19702 뉴어크 도날드 프리스톤 드라이브 10

(30) 우선권주장

60/602,051 2004년08월17일 미국(US)

60/602,791 2004년08월19일 미국(US)

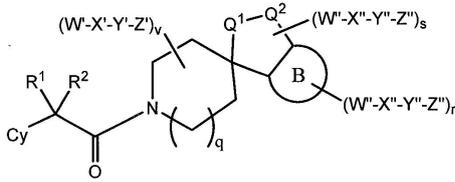
60/638,803 2004년12월22일 미국(US)

특허청구의 범위

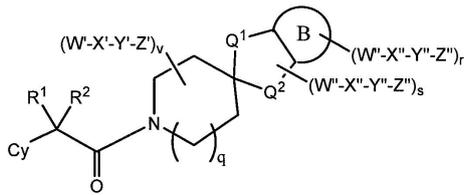
청구항 1

화학식 5a 또는 5b의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 5a



화학식 5b



위의 화학식 5a 및 5b에서,

환 B는 융합된 5원 또는 6원의 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고,

Q<sup>1</sup>은 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO, SO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CONH, COO, SOCH<sub>2</sub>, SONH, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NH이고,

Q<sup>2</sup>는 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CO, CS, SO, SO<sub>2</sub>, OCH<sub>2</sub>, SCH<sub>2</sub>, NHCH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, COCH<sub>2</sub>, CONH, COO, SOCH<sub>2</sub>, SONH, SO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 또는 SO<sub>2</sub>NH이고,

Cy는 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 각각 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>5</sup>에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 사이클로알킬 그룹 또는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

R<sup>5</sup>는 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 또는 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고,

W, W' 및 W''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐, O, S, NR<sup>e</sup>, CO, CS, COO, CONR<sup>e</sup>, OCONR<sup>e</sup>, SO, SO<sub>2</sub>, SONR<sup>e</sup>, 또는 NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>이고, 여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐 또는 C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 치환되거나 치환되지 않고,

X, X' 및 X''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-8</sub> 알킬레닐, C<sub>2-8</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐레닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴알케닐, 사이클로알킬알케닐, 헤테로아릴알케닐, 헤테로사이클로알킬알케닐, 아릴알키닐, 사이클로알

킬알킬닐, 헤테로아릴알킬닐 또는 헤테로사이클로알킬알킬닐이고, 여기서, 이들은 각각 1개 이상의 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 치환되거나 치환되지 않고,

Y, Y' 및 Y''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-6</sub> 알킬레닐, O, S, NR<sup>e</sup>, CO, CS, COO, CONR<sup>e</sup>, OCONR<sup>e</sup>, SO, SO<sub>2</sub>, SONR<sup>e</sup>, 또는 NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>이고, 여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐 또는 C<sub>2-6</sub> 알킬레닐은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 치환되거나 치환되지 않고,

Z, Z' 및 Z''는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고, 여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬은 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 또는 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>에 의해 치환되거나 치환되지 않고,

동일한 원자에 결합된 2개의 -W-X-Y-Z는 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성하고,

동일한 원자에 결합된 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성하고,

-W-X-Y-Z는 H가 아니고,

-W'-X'-Y'-Z'는 H가 아니고,

-W"-X"-Y"-Z"는 H가 아니고,

R<sup>a</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, (C<sub>1-6</sub> 알콕시)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R<sup>b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

R<sup>e</sup> 및 R<sup>f</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알킬닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R<sup>e</sup> 및 R<sup>f</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

q는 0 또는 1이고,

v는 0, 1 또는 2이고,

r은 0, 1 또는 2이고,

s는 0, 1 또는 2이고,

r과 s의 합은 0, 1 또는 2이다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, Cy가 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 3**

제1항에 있어서, Cy가 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 4**

제1항에 있어서, Cy가 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 5**

제1항에 있어서, Cy가 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 6**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 사이클로알킬 그룹을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 7**

제1항에 있어서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>가, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 사이클로프로필 그룹을 형성하는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 8**

제1항에 있어서, -W-X-Y-Z가 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬티오, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>2-8</sub> 알케닐옥시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SR<sup>d</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 헤테로사이클로알킬알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬티오, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, OR<sup>a</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, (사이클로알킬알킬)-C(O)-, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SR<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설포닐, 아릴설포닐, 치환되지 않거나 할로에 의해 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합

물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 9**

제1항에 있어서, -W-X-Y-Z가 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 10**

제1항에 있어서, -W-X-Y-Z가 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 11**

제1항에 있어서, -W-X-Y-Z가 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 12**

제1항에 있어서, -W'-X'-Y'-Z'가 할로, OH, 시아노, CHO, COOH, C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -L-R<sup>7</sup>이고, 여기서, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시는 1개 이상의 할로, OH, COOH 또는 C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬)에 의해 치환되거나 치환되지 않고, L은 존재하지 않거나, O, CH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub> 또는 N[C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬)]이고, R<sup>7</sup>은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, 시아노, CHO, COOH, C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시에 의해 치환되거나 치환되지 않은 아릴 또는 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 13**

제1항에 있어서, -W'-X'-Y'-Z'가 할로; C<sub>1-4</sub> 알킬; C<sub>1-4</sub> 할로알킬; OH; C<sub>1-4</sub> 알콕시; C<sub>1-4</sub> 할로알콕시; 하이드록시알킬; 알콕시알킬; 아릴; 헤테로아릴; 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시에 의해 치환된 아릴; 또는 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 아릴 또는 헤테로아릴에 의해 치환된 헤테로아릴인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 14**

제1항에 있어서, 2개의 -W'-X'-Y'-Z'가 동일한 원자에 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 치환되거나 치환되지 않은 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성하는, 화합물

또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

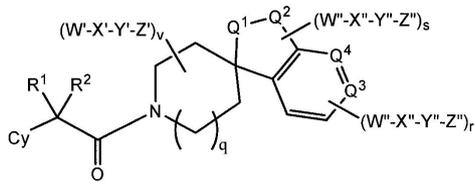
**청구항 15**

제1항에 있어서, -W"-X"-Y"-Z"가 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 16**

제1항에 있어서, 화학식 6의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 6



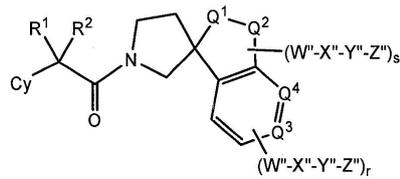
위의 화학식 6에서,

Q<sup>3</sup> 및 Q<sup>4</sup>는 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.

**청구항 17**

제1항에 있어서, 화학식 7의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

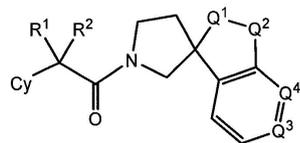
화학식 7



**청구항 18**

제1항에 있어서, 화학식 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 8



**청구항 19**

제18항에 있어서, Q<sup>1</sup>이 O이고, Q<sup>2</sup>가 CO인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 20**

제18항에 있어서, Q<sup>3</sup>이 CH이고, Q<sup>4</sup>가 CH인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 21**

제20항에 있어서, Q<sup>3</sup>이 CH이고, Q<sup>4</sup>가 CH인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 22**

제18항에 있어서, Cy이 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 23**

제20항에 있어서, Cy이 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 24**

제21항에 있어서, Cy이 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐인, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 25**

제18항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c,d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, 상기 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c,d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 26**

제21항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c,d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c,d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 27**

제24항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, 상기 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 28**

제18항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 29**

제20항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서, 아릴 또는 헤테로아릴은 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 30**

제21항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로

로알킬알킬이고, 여기서,

아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 31**

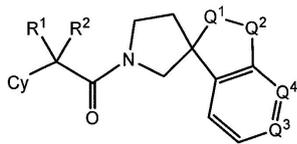
제24항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서,

아릴 또는 헤테로아릴은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 32**

제18항에 있어서, 화학식 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

화학식 8



위의 화학식 8에서,

Cy는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐이고,

R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 이들이 결합된 C 원자와 함께 사이클로프로필 그룹을 형성하고,

Q<sup>1</sup>는 O이고,

Q<sup>2</sup>는 CO이고,

Q<sup>3</sup>은 CH이고,

Q<sup>4</sup>는 CH이고,

-W-X-Y-Z는 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서,

상기 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아릴옥시, 헤테로아릴옥시, 아릴알킬옥시, 헤테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬,

아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로 사이클로알킬알킬은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>d</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않고,

R<sup>a</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, (C<sub>1-6</sub> 알콕시)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 이들이 결합된 N 원자와 함께 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

**청구항 33**

제32항에 있어서, -W-X-Y-Z이 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이고, 여기서,

아릴 및 헤테로아릴은 각각 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 및 헤테로사이클로알킬로부터 독립적으로 선택된 1개, 2개 또는 3개의 치환체에 의해 치환되거나 치환되지 않는, 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 34**

- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-2,3-디하이드로스피로[인텐-1,4'-피페리딘];
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1-메틸스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2(1H)-온;
- 3급-부틸 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1(2H)-카복실레이트;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘];
- 3급-부틸 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-2(3H)-카복실레이트;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1,3-디하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘];
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[크로멘-2,4'-피페리딘];
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘];
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘]-1,1-디옥사이드;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘];
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-3,3'-피롤리딘]-1-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-({1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 및
- 1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 35**

- 1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(1-메틸사이클로프로필)메톡시]페닐}사이클로프로필)-카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(2-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1,3-벤조티아졸-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}- 카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-{[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}사이클로프로필)-카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-[(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)메틸]벤조니트릴;
- 1'-{[1-(4-페녹시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-({1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필}-카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(피리딘-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}-카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-사이클로프로필페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(2-플루오로-4-피리딘-2-일페닐)사이클로프로필}-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(E)-2-(4-메틸페닐)비닐]페닐}-사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-피리딘-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}-카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-피리딘-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(E)-2-피리딘-4-일비닐]페닐}사이클로프로필)-카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2H-인다졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로헥실)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-사이클로헥실페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로헥실)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로부틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로부틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-사이클로부틸페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-({1-[4-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-에틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'--{[트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'--{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'--{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘];
- 1'--{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'--{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'--{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-({1-[4-(1H-인다졸-1-일)페닐]사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로부틸)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-피리딘-4-일사이클로부틸)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'--{[1-(4-피리딘-4-일)페닐]사이클로부틸}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- N,N-디메틸-4-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드;
- 1'-[(1-{6-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{6-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{6-[3-하이드록시피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- N-{1-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피롤리딘-3-일}아세트아미드;

1'-({1-[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(3,4-디하이드로-이소퀴놀린-2(1H)-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-모르폴린-4-일피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N-{4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]페닐}아세트아미드;

1'-({1-[6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-벤조티엔-3-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2,3'-비피리딘-5-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-메틸-1H-인돌-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(3-티에닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-퀴놀린-3-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

이소부틸 4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트;

2-[4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-일]벤조니트릴;

1'-[(1-{6-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)벤조니트릴;

1'-({1-[6-(3-클로로-4-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[4-(메톡시메틸)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N-[3-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)페닐]아세트아미드 및

4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)벤즈아미드로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 36**

1'-[(1-{6-[4-(메틸설포닐)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-메틸-1H-인돌-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-퀴놀린-3-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(3-티에닐)피리딘-3-일]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤조니트릴;

4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤젠카보티오아미드;

1'-[(1-{4-[1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일]페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[(E)-2-피리딘-4-일비닐]페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[사이클로헥실(플루오로)메틸]페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

3급-부틸 (4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)아세테이트;

(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)아세트

니트릴;

1'-[(1-[4-(5-메틸이속사졸-3-일)메톡시]페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(사이클로펜틸메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(퀴놀린-3-일메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(퀴놀린-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(퀴놀린-6-일메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(피리딘-3-일메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-(트리플루오로메틸)-1'-([1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(2,4-디플루오로페닐]사이클로프로필)카보닐]-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐)-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(4-클로로페닐]사이클로프로필)카보닐)-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-플루오로-1'-([1-(4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(4-클로로페닐]사이클로프로필)카보닐)-4-플루오로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

7-플루오로-1'-([1-[4-(트리플루오로메틸)티오]페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(4-브로모페닐]사이클로프로필)카보닐)-7-플루오로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐)-6-클로로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-([1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-([1-(2-플루오로페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-(1-([3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필)벤조니트릴;

1'-([1-(4-브로모페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-([1-[4-(피롤리딘-1-일)카보닐]페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-(1-([3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필)벤조하이드라지드;

- N-메틸-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)벤즈아미드;  
 4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)벤젠카보티오아미드;  
 1'-[(1-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 N-사이클로프로필-4'-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)바이페닐-4-카복스아미드;  
 1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-옥사졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-{[1-(4-피리미딘-5-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(6-피롤리딘-1-일)피리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 N-사이클로프로필-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;  
 N-메틸-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;  
 1'-({1-[4-(메틸설포닐)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-[(1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-{[1-(4-클로로-2-플루오로)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-({1-[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 메틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;  
 1'-[(1-{4-[4-(메틸설포닐)-2-옥소피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 7-플루오로-1'-[(1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 N-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]사이클로프로판카복스아미드;  
 N-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]벤젠설포나미드;  
 메틸 알릴[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]카바메이트;  
 1'-({1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-[(1-퀴놀린-6-일)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;  
 1'-[(1-피리딘-4-일)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-퀴놀린-2-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-피리딘-2-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-({1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 6-클로로-1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 6-클로로-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(3-티에닐)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(2-나프틸)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[이소크로멘-3,3'-피롤리딘]-1(4H)-온;
- 1'-{[1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-메톡시-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3-옥소-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-5-카보니트릴;
- 1'-({1-[3'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[2'-(메틸티오)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-{[1-(2-나프틸)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-{[1-(4-{{4-(트리플루오로메톡시)벤질}옥시}페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 및
- 1'-[(1-{4-[1-(4-브로모페닐)에톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 37**

- 1'-{[1-(4-피리딘-3-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- [4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)-1,3-티아졸-2-일]아세토니트릴;
- 1'-({1-[4-(2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 에틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- 4-[(E)-2-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페

닐)비닐]벤조니트릴;

1'-{[1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{2-플루오로-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2H-인다졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-이소프로필-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-이소프로필-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 3-옥소-4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-[(1-{6-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[4-(피리딘-4-일옥시)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{6-[3-(피리딘-4-일옥시)피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

[4'-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)바이페닐-3-일]아세토니트릴;

1'-({1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(6-하이드록시피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(5-메틸피리딘-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[(피리딘-2-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-[(1-{4-[(피리딘-3-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(피리딘-4-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)벤조니트릴;
- 1'-[(1-바이페닐-3-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(1-나프틸)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-퀴놀린-6-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(5-메틸이속사졸-3-일)메톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온);
- 1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-3급-부틸-1,3-티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온);
- 1',1'-[1,4-페닐렌비스(사이클로프로판-1,1-디일카보닐)]비스(3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온);
- 4-하이드록시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-메톡시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-피리딘-3-일사이클로부틸)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(4-페녹시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-[(1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐]스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(3-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(3-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온;
- 1'-{[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온 및
- 1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- 으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 38**

- 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;
- 1'-({1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-

7-온;

1'-{[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(3-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(3,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(2,3-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온;

에틸 4-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;

1'-{[1-(6-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-(4-메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-(4-페닐피페라진-1-일)피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-[4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(6-피페리딘-1-일)피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(4-아세틸-2-옥소-피페라진-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

3급-부틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-{[1-(4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(4-메틸피페라진-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N-메틸-N-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]사이클로프로판카복사미드;

N-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]아세트아미드;

1'-{[1-(4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

- 1'-({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1-메틸-3-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]이미다졸리딘-2,4-디온;
- 1'-({1-(4-모르폴린-4-일)페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- N-메틸-4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]벤즈아미드;
- N,N-디메틸-4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]벤즈아미드;
- 1'-[(1-{6-[4-(메틸설포닐)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-(4-메톡시)페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(피리딘-2-일)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(피리딘-3-일)메톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(이소퀴놀린-1-일)메톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-(4-비닐)페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- 에틸 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트;
- 1'-({1-[4-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 5-하이드록시-1'-({1-(4-메틸)페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-(4-메틸)페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-5-올;
- 1'-({1-[4-(피롤리딘-1-일)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-(6-피롤리딘-1-일)피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[6-(4-페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 메틸 4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;
- 에틸 4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트;
- 이소프로필 4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트;

- 1'-({1-[6-(4-클로로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[6-(4-플루오로-2-메틸페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-클로로-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-하이드록시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-메톡시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-[(1-{4-[(2-클로로-4-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-[(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 3-플루오로-4-[(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)메틸]벤조니트릴;
- 1'-[(1-{4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 4-[1-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)에틸]벤조니트릴;
- 1'-({1-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 6-클로로-1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐]-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-({1-[4-(사이클로헥실옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;
- 1'-({1-[4-(알릴옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-({1-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-({1-[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐]-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};
- 1'-{[1-(4-비닐페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온};

1'-[(1-{4-[(E)-2-피리딘-2-일비닐]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-이소부티릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

에틸 4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페리딘-1-카복실레이트;

1'-({1-[4-(1-이소부티릴피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-이소프로필-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[2-(디메틸아미노)-1,3-티아졸-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

3-플루오로-4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤조니트릴;

1'-({1-[2-플루오로-4-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온, 및

1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 39**

1'-({1-[4-(3-메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-피리딘-2-일에틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-2-플루오로페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{2-플루오로-4-[2-(트리플루오로-메틸)-1H-벤즈이미다졸-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-메톡시-1H-벤즈이미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-

피롤리딘]-3-온;

에틸 4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진-1-카복실레이트;

이소프로필 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐)피페라진-1-카복실레이트;

1'-({1-[4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(4-이소부틸릴피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 [4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]카바메이트;

N-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]메탄설포나미드;

1'-{[1-(2-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-브로모페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2,3-디플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-클로로-6-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(1-나프틸)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐]-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-({1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐]-4-메톡시-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐]-4-하이드록시-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-

온;

6-클로로-1'-{[1-(3,4-디클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

6-클로로-1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(메틸티오)페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(트리플루오로메틸)티오)페닐]사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로펜틸}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 4-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;

N,N-디메틸-4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복사미드;

메틸 4-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-{[1-[2-플루오로-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-[2-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-(4-(4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일)-2-플루오로-페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-[4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

4-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드;

1'-{[1-[4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N,N-디메틸-1-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-4-카복사미드;

메틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

에틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

1'-{[1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-[4-(1-이소부틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-{[1-[4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-이소부티릴피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

에틸 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

이소프로필 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

메틸 4-하이드록시-4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

에틸 4-하이드록시-4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트;

이소프로필 4-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-[(1-{4-[6-(피롤리딘-1-일)카보닐]피리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N-에틸-N-메틸-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

N,N-디에틸-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

3급-부틸 4-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]페닐}카바메이트;

N,N-디메틸-1-[5-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복스아미드 및

1'-{[1-(6-피페리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온으로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 40**

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리

딘]-3-온;

1'-({1-[4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

프로필 4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;

이소부틸 4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;

이소프로필 4-[5-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트;

에틸 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

프로필 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

이소부틸 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{2-플루오로-4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)카보닐]피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

에틸 4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

프로필 4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-N-메틸피페라진-1-카복스아미드;

1'-({1-[2-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

에틸 4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

프로필 4-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로

프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

이소프로필 4-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

이소부틸 4-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-[(1-{2-플루오로-4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N,N-디메틸-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

N-에틸-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

N-이소프로필-5-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-에틸피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-i-프로필피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드;

N-에틸-5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-이소프로필피리딘-2-카복스아미드;

5-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드;

6-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸니코틴아미드;

6-[3-플루오로-4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸니코틴아미드;

N-메틸-6-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]니코틴아미드;

N,N-디메틸-6-[4-(1-{[3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]니코틴아미드;

1'-({1-[4-(1-이소부틸릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조

푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[3-플루오로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[6-(2-옥소아제티딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

메틸 [3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트;

메틸 [3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트;

1'-({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[4-(4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일)페닐]사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

에틸 4-[4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트;

N,N-디에틸-5-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사아미드;

1'-({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

1'-({1-[2-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온;

N-에틸-5-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사아미드 및

5-[3-플루오로-4-(1-({3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-N-이소프로필피리딘-2-카복사아미드로부터 선택된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 41**

11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형(11βHSD1) 또는 미네랄로코르티코이드 수용체(MR)를 제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 접촉시키는 단계를 포함하는, 생체 외에서 11βHSD1 또는 MR의 활성 조절방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 조절이 억제인 방법.

**청구항 43**

제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 비만, 당뇨, 글루코오스 불내성, 인슐린 내성, 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 인지 장애, 치매, 녹내장, 심혈관 질환, 골

다공증 또는 염증 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 44**

제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 고혈압, 심혈관 질환, 신장 질환, 염증성 질환, 심부전, 죽상 동맥 경화증, 동맥 경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상, 졸중, 이상지혈증, 고지단백혈증, 당뇨병성 이상지혈증, 혼합성 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 인슐린 내성 또는 범발성 알도스테론-관련 표적 기관 손상 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 45**

제1항 내지 제40항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 제2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 46**

N-메틸-5-[4-(1-{{3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 47**

N-메틸-5-[4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.

**청구항 48**

N-메틸-5-[4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드.

**청구항 49**

제46항 내지 제48항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 비만, 당뇨, 글루코오스 불내성, 인슐린 내성, 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 인지 장애, 치매, 녹내장, 심혈관 질환, 골 다공증 또는 염증 치료용 약제학적 조성물.

**청구항 50**

제46항 내지 제48항 중의 어느 한 항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 제2형 당뇨병 치료용 약제학적 조성물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 11-β 하이드록실 스테로이드 데하이드로게나제 제1형(11βHSD1) 및/또는 미네랄코르티코이드 수용체(MR)의 조절자, 이의 조성물 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 글루코코르티코이드는 지방 대사, 기능 및 분포를 조절하는 스테로이드 호르몬이다. 척추 동물에서 글루코코르티코이드는 성장, 신경생물학, 염증, 혈압, 대사 및 예정 세포사에도 심오하고 다양한 생리학적 영향을 끼친다. 사람에서 내생적으로 생성되는 주된 글루코코르티코이드는 코르티솔이다. 코르티솔은 시상하부-뇌하수체-부신축(HPA)으로 불리우는 단기적 신경내분비 피드백 회로의 조절하에 부신 피질의 다발층(zona fasciculate)에서 합성된다. 부신에서의 코르티솔의 생성은 뇌하수체 전엽에 의해 생성 및 분비되는 인자인 부신피질자극 호르몬(ACTH)의 조절하에 진행된다. 뇌하수체 전엽에서의 ACTH의 생성 자체는 시상하부의 부뇌실핵에 의해 생성되는

코르티코트로핀 방출 호르몬(CRH)에 의해서 고도로 조절되고 구동된다. HPA축은 순환하는 코르티솔 농도를 제한된 범위 내로 유지시키면서 주간이나 스트레스 중에는 정방향으로 구동시키고, 뇌하수체 전엽에서의 ACTH의 생성과 시상하부에서의 CRH의 생성을 억제하는 코르티솔의 효력에 기인하는 음성 피드백 루프에 의해 신속하게 약화된다.

[0003] 알도스테론은 부신 피질에 의해 생성되는 또 다른 호르몬으로, 알도스테론은 나트륨 및 칼륨 항상성을 조절한다. 50년 전, 원발성 알도스테론증 증후군의 설명에서 과도한 알도스테론이 사람의 질병에 미치는 영향이 보고되었다(Conn, (1955), J. Lab. Clin. Med. 45: 6-17). 현재, 상승된 농도의 알도스테론은 심장과 신장에 해로운 영향을 끼치며, 심부전 및 고혈압 모두에서의 이환률(morbidity)과 사망률에 주된 요인이 되는 인자임이 명백해졌다.

[0004] 핵 호르몬 수용체 상과의 2종의 구성원인 글루코코르티코이드 수용체(GR)와 미네랄코르티코이드 수용체(MR)가 생체 내에서의 코르티솔의 기능을 매개하며, 알도스테론에 대한 주된 세포내 수용체는 MR이다. 이 수용체들은 이들의 리간드(예: 코르티솔)에 결합되는 수용체에 따라서 그 기능성이 달라지기 때문에 '리간드-의존성 전사 인자'라고도 불리며, 리간드에 결합시 이 수용체들은 DNA-결합 아연 핑거(zinc finger) 영역과 전사 활성화 영역을 통해서 직접 전사를 조절한다.

[0005] 역사적으로, 글루코코르티코이드 작용의 주된 결정자는 1) 글루코코르티코이드의 순환 농도(주로 HPA축에 의해 구동됨), 2) 순환 중 글루코코르티코이드의 단백질 결합, 및 3) 표적 조직 내부의 세포내 수용체 밀도의 세 가지 주요 인자인 것으로 생각되었다. 최근, 글루코코르티코이드 기능의 네 번째 결정자인 글루코코르티코이드 활성화 및 불활성화 효소에 의한 조직 특이적 수용체 전단계(pre-receptor) 대사가 확인되었다. 이들 11-베타-하이드록시스테로이드 데하이드로게나제(11 $\beta$ HSD) 효소는 글루코코르티코이드 호르몬의 조절에 의해 GR 및 MR의 활성화를 조절하는 수용체 전단계 억제 효소로서 작용한다. 이제까지, 11-베타-HSD의 2종의 상이한 동위 효소인 11 $\beta$ HSD1(11-베타-HSD 제1형, 11 $\beta$ HSD1, HSD11B1, HDL 및 HSD11L로도 알려짐) 및 11 $\beta$ HSD2가 클로닝되고 특성화되었다. 11 $\beta$ HSD1 및 11 $\beta$ HSD2는 호르몬 활성화의 코르티솔(설치류의 코르티코스테론)과 불활성 코르티손(설치류의 11-데하이드로코르티코스테론)의 상호전환을 촉매한다. 11 $\beta$ HSD1는 래트 및 사람의 조직에 광범위하게 분포되어 있어서, 효소 및 반응하는 mRNA의 발현이 폐, 고환, 그리고 가장 풍부하게는 간과 지방 조직에서 검출되고 있다. 11 $\beta$ HSD1는 11-베타-탈수소화와 그 역의 11-옥소환원(oxoreduction) 반응을 모두 촉매하지만, 11 $\beta$ HSD1는 완전한 세포 및 조직에서 NADPH-의존성 옥소리덕타제로서 주로 작용하여, 불활성 코르티손으로부터 코르티솔의 활성화를 촉매하고(Low et al., (1994) J. mol. Endocrin. 13: 167-174), 글루코코르티코이드의 GR에의 접근을 조절한다고 보고되었다. 이와 반대로, 11 $\beta$ HSD2 발현은 주로 신장, 태반, 결장 및 타액선과 같은 미네랄코르티코이드 표적 조직에서 발견되고, 코르티솔의 코르티손으로의 불활성화를 촉매하는 NAD-의존성 데하이드로게나제로서 작용하며(Albiston et al., (1994) Mol. Cell. Endocrin. 105: R11-R17), 고농도의 수용체-활성 코르티솔과 같은 글루코코르티코이드 과다로부터 MR을 보호하는 것으로 밝혀졌다(Blum et al., (2003) Prog. Nucl. Acid Res. Mol. Biol. 75: 173-216).

[0006] 시험관 내에서, MR은 코르티솔과 알도스테론에 동등한 친화력으로 결합한다. 그러나, 11 $\beta$ HSD2의 발현에 의해 알도스테론 활성화의 조직 특이성이 부여된다(Funder et al., (1988), Science 242: 583-585). MR 부위에서 11 $\beta$ HSD2에 의해 코르티솔의 코르티손으로의 불활성화가 발생하여 알도스테론이 생체내에서 당해 수용체에 결합할 수 있게 한다. 알도스테론이 MR에 결합하면 샤프론(chaperone) 단백질을 함유한 다단백질 복합체로부터 리간드-활성화된 MR이 분리되고, MR이 핵 안으로 전좌되며, 표적 유전자 프로모터의 조절 영역 내의 호르몬 반응 요소에 결합하게 된다. 신장의 원위 신단위 내에서, 혈청 및 글루코코르티코이드 유도성 키나제-1(sgk-1) 발현의 유도는 상피세포 나트륨 채널을 통한 Na<sup>+</sup> 이온과 물의 흡수는 물론 칼륨 분비에 이은 부피 팽창 및 고혈압을 유발한다(Bhargava et al., (2001), Endo 142: 1587-1594).

[0007] 사람에서, 상승된 알도스테론 농도는 내피세포 기능부전, 심근 경색증, 좌심실 위축증 및 사망과 관련이 있다. 이러한 병리적 영향을 조절하기 위한 시도로서, 알도스테론 과다활성을 억제하고 발생된 고혈압 및 이와 관련된 심혈관 질환을 약화시키기 위한 다수의 중재적 전략이 채택되고 있다. 레닌-안지오텐신-알도스테론계(RAAS)에 직접 영향을 주는 두 가지의 전략은 안지오텐신 전환 효소(ACE)의 억제와 안지오텐신 제1형 수용체(AT1R)의 차단이다. 그러나, ACE 억제 및 AT1R 길항 작용은 초기에는 알도스테론 농도를 감소시키지만, 만성 치료에서 당해 호르몬의 순환 농도는 기저선 농도로 회복된다('알도스테론 회피'로 알려짐). 중요하게, MR 길항제인 스피로놀락톤(Spironolactone) 또는 이플러레논(Eplerenone)의 동시 투여는 이러한 회피 기전의 유해한 영향을 직접 차단하고 환자의 사망률을 크게 감소시킨다(Pitt 등, New England J. Med. (1999), 341: 709-719; Pitt 등,

New England J. Med. (2003), 348: 1309-1321). 따라서, MR 길항 작용은 고혈압 및 심혈관 질환을 앓는 다수의 환자, 특히 표적-기관 손상의 위험이 있는 고혈압 환자를 위한 중요한 치료 전략일 수 있다.

[0008] 11-베타-HSD 효소를 암호화하는 유전자에서의 변이는 사람의 병인과 관련이 있다. 예를 들면, 11 $\beta$ HSD2는 원위 신단위, 타액선, 및 결장 점막과 같은 알도스테론-민감성 조직에서 발견되는데, 이 조직에서 그의 코르티솔 데하이드로게나제 활성은 본질적으로 비선택적인 MR을 코르티솔에 의한 부당한 점유로부터 보호하는 역할을 한다 (Edwards et al., (1988) Lancet 2: 986-989). 11 $\beta$ HSD2 내에 변이를 갖는 개체는 이러한 코르티솔-불활성화의 활성이 결핍되고, 그 결과 고혈압, 저칼륨혈증 및 나트륨 잔류를 특징으로 하는 걸보기 미네랄로코르티코이드 과잉 증상('SAME'로도 불리움)을 나타낸다(Wilson et al., (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. 95: 10200-10205). 마찬가지로, 조직-특이적 글루코코르티코이드 생물유용성의 주된 조절자인 11 $\beta$ HSD1과, 동시-국지화된 NADPH 생성 효소인 헥소오스 6-포스페이트 데하이드로게나제(H6PD)의 변이는 코르티손의 코르티솔로의 활성화가 일어나지 않아 아드레노코르티코트로핀-매개된 안드로젠 과다증을 초래하는 코르티손 리덕타제 결핍증(CRD)을 유발할 수 있다. CRD 환자는 사실상 모든 글루코코르티코이드를 코르티솔 대사물(테트라하이드로코르티솔)이 전혀 없거나 낮은 농도인 코르티손 대사물(테트라하이드로코르티손)로서 배출한다. 경구 코르티손으로 시험시 CRD 환자는 비정상적으로 낮은 혈장 코르티솔 농도를 나타낸다. 당해 개체들은 ACTH-매개된 안드로젠 과다증(다모증, 생리 불순, 안드로젠 과잉증), 표현형 유사 다낭성 난소 증후군(PCOS)을 갖는다(Draper et al., (2003) Nat. Genet. 34: 434-439).

[0009] 글루코코르티코이드 농도의 조절에 있어 HPA축의 중요성은 과도하거나 결핍된 분비 또는 활성에 의해 HPA축의 항상성이 붕괴되면 각각 쿠싱(Cushing) 증후군 또는 애디슨병이 유발된다는 사실로부터 증명된다(Miller, and Chrousos (2001) Endocrinology and Metabolism, eds. Felig and Frohman(McGraw-Hill, New York), 제4판: 387-524). 쿠싱 증후군(부신 또는 뇌하수체 종양으로부터 기인하는 전신적 글루코코르티코이드 과다가 특징인 희귀병)을 앓거나 글루코코르티코이드 치료를 받는 환자는 회복가능한 내장지방형 비만을 나타낸다. 흥미롭게, 쿠싱 증후군 환자의 표현형은 리벤(Reaven) 대사 증후군(증후군 X 또는 인슐린 내성 증후군으로도 알려짐)의 것과 매우 유사하며, 그 증상은 내장 비만, 글루코오스 불내성, 인슐린 내성, 고혈압, 제2형 당뇨 및 고지혈증을 포함한다(Reaven (1993) Ann. Rev. Med. 44: 121-131). 그러나, 대부분의 대사 증후군 환자에서 순환 글루코코르티코이드 농도는 상승하지 않기 때문에 보편적 형태의 사람 비만에서 글루코코르티코이드의 역할은 아직 불명인 상태이다. 실제로, 표적 조직에 미치는 글루코코르티코이드의 작용은 순환 농도뿐 아니라 세포내 농도에 의존하며, 지방 조직 및 골격근 내의 글루코코르티코이드의 국지적으로 향상된 작용이 대사 증후군에서 확인되었다. 불활성 형태로부터 활성 글루코코르티코이드를 재생시키고 세포내 글루코코르티코이드 농도의 조절에서 중심적 역할을 하는 11 $\beta$ HSD1의 효소 활성이 비만 환자로부터의 지방 축적질에서 공통적으로 상승된다는 증거가 축적되었다. 이것은 비만 및 대사 증후군에서의 국지적 글루코코르티코이드 재활성화에 대한 역할을 제안한다.

[0010] 불활성 순환 코르티손으로부터 코르티솔을 재생할 수 있는 11 $\beta$ HSD1의 능력으로 인해 글루코코르티코이드 기능의 증폭화에서의 그의 역할에 상당한 관심이 모아지고 있다. 11 $\beta$ HSD1는 간, 지방 및 골격근과 같은 대사적으로 상당히 중요한 조직을 포함한 다수의 중심적 GR-풍부 조직에서 발견되고, 그 자체로 인슐린 기능의 글루코코르티코이드 매개된 길항 작용의 조직 특이적 강화에 도움을 준다고 생각된다. a) 글루코코르티코이드 과다증(쿠싱 증후군)과 정상적 순환 글루코코르티코이드를 갖는 대사 증후군 사이의 표현형의 유사성과, b) 불활성 코르티손으로부터 활성 코르티솔을 조직 특이적 방식으로 생성하는 11 $\beta$ HSD1의 능력을 고려하여, 증후군 X에서의 중심성 비만 및 관련된 대사성 합병증이 지방 조직 내의 11 $\beta$ HSD1의 증가된 활성으로부터 기인하고 '장막의 쿠싱병'을 일으킨다고 제안되었다(Bujalska et al., (1997) Lancet 349: 1210-1213). 사실상, 11 $\beta$ HSD1는 지나치게 비만인 설치류 및 사람의 지방 조직에서 상향 조절되는 것으로 보인다(Livingstone et al., (2000) Endocrinology 131: 560-563; Rask et al., (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421; Lindsay et al., (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 2738-2744; Wake et al., (2003) J. Clin. Endocrinol. Metab. 88: 3983-3988).

[0011] 이러한 견해를 추가로 뒷받침하는 것이 마우스 유전자 도입 모델의 연구이다. 마우스에서 aP<sub>2</sub> 프로모터의 조절 하에서의 11 $\beta$ HSD1의 지방-특이적 과발현은 사람의 대사 증후군을 뚜렷이 나타내는 표현형을 제시한다(Masuzaki et al., (2001) Science 294: 2166-2170; Masuzaki et al., (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 중요하게, 이 표현형은 전체적 순환 코르티코스테론의 증가없이 일어나며, 오히려 지방 축적질 내에서의 코르티코스테론의 국지적 생성에 의해 구동된다. 이러한 마우스에서 11 $\beta$ HSD1의 증가된 활성(2 내지 3배)은 사람의 비만에서 관찰되는 것과 매우 유사하다(Rask et al., (2001) J. Clin. Endocrinol. Metab. 86: 1418-1421). 이것

은 불활성 글루코코르티코이드로부터 활성 글루코코르티코이드로의 국지적  $11\beta$ HSD1-매개된 전환이 전신적 인슐린 감수성에 큰 영향을 미칠 수 있음을 제안한다.

[0012] 이러한 데이터를 토대로,  $11\beta$ HSD1의 손실은, 활성 글루코코르티코이드 농도의 조직 특이적 결핍으로 인한 인슐린 감수성 및 글루코오스 내성의 증가를 초래할 것이 예상된다. 이것은 사실상 상동 재조합에 의해 생산된  $11\beta$ HSD1-결핍 마우스를 사용한 연구에서 나타난 바와 같은 경우이다(Kotelevstev et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al., (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293-41300; Morton et al., (2004) Diabetes 53: 931-938). 이 마우스는 11-케토 리덕타제 활성이 완전히 결여되어 있어서,  $11\beta$ HSD1이 불활성 11-데하이드로코르티코스테론으로부터 활성 코르티코스테론을 생성할 수 있는 활성만을 암호화한다는 사실을 입증한다.  $11\beta$ HSD1-결핍 마우스는 식단 및 스트레스 유도성 고혈당증에 내성을 갖고, 간 글루코오스 신생 효소(PEPCK, G6P)의 감소된 유도를 나타내며, 지방 내에서 증가된 인슐린 감수성을 나타내고, 개선된 지질 성분(감소된 트리글리세라이드 및 증가된 심장-보호 HDL)을 갖는다. 추가로, 이들 동물은 높은 지방 식단-유도성 비만에 대해 내성을 나타낸다. 총체적으로, 이러한 유전자 도입 마우스 연구는 간 및 말초 인슐린 감수성의 조절에서 글루코코르티코이드의 국지적 재활성화의 역할을 입증하고,  $11\beta$ HSD1 활성의 억제가 비만, 인슐린 내성, 고혈당증 및 고지혈증을 포함한 다수의 글루코코르티코이드 관련 장애의 치료에 유익할 수 있음을 제안한다.

[0013] 이러한 가설을 뒷받침하는 데이터가 공개되었다. 최근에,  $11\beta$ HSD1가 사람의 중심성 비만의 병인과 대사 증후군의 발병에 역할을 담당한다고 보고되었다.  $11\beta$ HSD1 유전자의 증가된 발현은 비만 여성의 대사 이상과 관련이 있고 이 유전자의 증가된 발현은 비만 환자의 지방 조직에서 코르티손의 코르티솔로의 국지적 전환의 증가에 기여한다고 생각된다(Engeli et al., (2004) Obes. Res. 12: 9-17).

[0014] 새로운 종류의  $11\beta$ HSD1 억제자인 아릴설폰아미도티아졸은 고혈당 소질의 마우스에서 간 인슐린 감수성을 향상시키고, 혈중 글루코오스 농도를 감소시키는 것으로 보인다(Barf et al., (2002) J. Med. Chem. 45: 3813-3815; Alberts 등, Endocrinology (2003) 144: 4755-4762). 추가로,  $11\beta$ HSD1의 선택적 억제체는 유전적으로 당뇨병 비만 마우스의 중증 고혈당증을 완화시킬 수 있다고 최근 보고되었다. 이와 같이,  $11\beta$ HSD1은 대사 증후군의 치료를 위한 유망한 약제학적 표적이다(Masuzaki et al., (2003) Curr. Drug Targets Immune Endocr. Metabol. Disord. 3: 255-62).

[0015] A. 비만 및 대사 증후군

[0016] 상술한 바와 같이,  $11\beta$ HSD1 활성의 억제는 비만 및/또는 글루코오스 불내성, 인슐린 내성, 고혈당증, 고혈압, 및/또는 고지혈증을 포함한 대사 증후군의 여러 증상들을 치료하는 데에 효과적일 수 있다고 여러 증거들은 제안한다. 글루코코르티코이드는 인슐린 작용의 공지된 길항제이고, 세포내 코르티손의 코르티솔로의 전환의 억제에 의한 국지적 글루코코르티코이드 농도의 감소는 간 및/또는 말초 인슐린 감수성을 증가시키고 내장 지방을 잠재적으로 감소시킬 것이다. 상술한 바와 같이,  $11\beta$ HSD1 녹아웃 마우스는 고혈당증에 대해 내성을 갖고, 중심적 간 글루코오스 신생 효소의 감소된 유도를 나타내며, 지방에서 현저하게 증가된 인슐린 감수성을 보이고, 개선된 지질 성분을 갖는다. 추가로, 이들 동물은 고지방 식단-유도성 비만에 대해 내성을 나타낸다(Kotelevstev et al., (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. 94: 14924-14929; Morton et al., (2001) J. Biol. Chem. 276: 41293- 41300; Morton et al., (2004) Diabetes 53: 931-938). 이와 같이,  $11\beta$ HSD1의 억제는 간, 지방, 및/또는 골격근에서 여러 가지 유리한 효과를 갖고 특히 대사 증후군 및/또는 비만의 요소(들)의 감소와 관련이 있을 것으로 예상된다.

[0017] B. 췌장 기능

[0018] 글루코코르티코이드는 췌장 베타-세포로부터 인슐린의 글루코오스-자극된 분비를 억제한다고 알려져 있다(Billaudel, and Sutter (1979) Horm. Metab. Res. 11: 555-560). 쿠싱 증후군 및 당뇨 주커 팔파(Zucker *falfa*) 래트에서, 글루코오스-자극된 인슐린 분비가 현저하게 감소된다(Ogawa et al., (1992) J. Clin. Invest. 90: 497-504). ob/ob 마우스의 췌장 이자섬 세포에서  $11\beta$ HSD1 mRNA 및 활성이 보고되었고,  $11\beta$ HSD1 억제제인 카벤옥솔론을 사용한 상기 활성의 억제는 글루코오스-자극된 인슐린 방출을 향상시킨다(Davani et al. (2000) J. Biol. Chem. 275: 34841-34844). 이와 같이,  $11\beta$ HSD1의 억제는 글루코오스-자극된 인슐린 방출의 증가를 포함한 유익한 효과를 췌장에 제공할 것으로 예상된다.

[0019] C. 인지 및 치매

[0020] 경증 인지 장애는 보편적인 노화의 특징으로, 궁극적으로는 치매의 진행과 관련될 수 있다. 노화된 동물 및 사람 모두에서, 일반적 인지 기능에서의 개인간 차는 글루코코르티코이드에의 장기간의 노출의 변화성에 연결된다 (Lupien et al., (1998) Nat. Neurosci. 1: 69-73). 또한, 특정한 뇌 하위 영역에서의 글루코코르티코이드 과다 만성 노출을 초래하는 HPA축의 조절 장애는 인지 기능의 감퇴의 원인이 된다고 제안되었다(McEwen, and Sapolsky (1995) Curr. Opin. Neurobiol. 5: 205-216). 11 $\beta$ HSD1는 뇌에 풍부하고 해마, 전두엽 및 소뇌를 포함한 여러 하위 영역에서 발견된다(Sandeep et al., (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). 일차 해마 세포를 11 $\beta$ HSD1 억제제인 카벤옥솔론으로 처리하면 글루코코르티코이드-매개된 흥분성 아미노산 신경독의 악화로부터 세포가 보호된다(Rajan et al., (1996) J. Neurosci. 16: 65-70). 추가로, 11 $\beta$ HSD1-결핍 마우스는 노화와 관련이 있는 글루코코르티코이드-관련 해마 기능 장애로부터 보호된다(Yau et al., (2001) Proc. Natl. Acad. Sci. 98: 4716-4721). 2회의 무작위 이중 맹검 위약 교차 연구에서, 카벤옥솔론의 투여는 언어 유창성 및 언어 기억을 향상시켰다(Sandeep et al., (2004) Proc. Natl. Acad. Sci. Early Edition: 1-6). 이와 같이, 11 $\beta$ HSD1의 억제는 뇌에서의 글루코코르티코이드 노출을 감소시키고 인지 장애, 치매 및/또는 우울증을 포함한 글루코코르티코이드의 신경 단위 기능에 미치는 유해한 영향으로부터 보호할 것으로 예상된다.

[0021] D. 안내압

[0022] 글루코코르티코이드는 광범위한 임상적 안과 질환을 위해 국소적 및 전신적으로 사용될 수 있다. 이러한 치료 요법이 갖는 하나의 특정한 합병증은 글루코코르티코이드-유도성 녹내장이다. 이 병인은 안내압(IOP)의 현저한 상승을 특징으로 한다. 녹내장이 치료되지 않고 최대로 진행된 상태에서는 IOP가 부분적인 시야 손실을 일으킬 수 있고 결국 실명될 수 있다. IOP는 전방수의 생성과 배출 사이의 상관관계에 의해서 생긴다. 전방수 생성은 비색소 상피 세포(NPE)에서 일어나고 그의 배출은 섬유주의 세포를 통해 일어난다. 11 $\beta$ HSD1는 NPE 세포에 국지화되어 있고(Stokes et al., (2000) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 41: 1629-1683; Rauz et al., (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042) 그의 기능은 이들 세포 내의 글루코코르티코이드 활성의 증가와 관련이 있을 것이다. 이러한 사실은 전방수에서 유리 코르티솔의 농도가 코르티손의 농도보다 훨씬 높은 것으로 관찰됨(14:1의 비율)으로써 입증되었다. 눈에서 11 $\beta$ HSD1의 기능적 중요성은 건강한 지원자에게 카벤옥솔론 억제제를 사용하여 평가되었다(Rauz et al., (2001) Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 42: 2037-2042). 7일간의 카벤옥솔론 치료 후, IOP는 18% 감소되었다. 이와 같이, 눈에서의 11 $\beta$ HSD1의 억제는 국지적 글루코코르티코이드 농도 및 IOP를 감소시키고 녹내장 및 다른 안 질환의 치료에 유리한 효능을 나타낼 것으로 예상된다.

[0023] E. 고혈압

[0024] 렙틴 및 안지오텐시노젠과 같은 지방세포 유래 고혈압성 물질은 비만 관련성 고혈압의 병인에 연루된다고 제안되었다(Matsuzawa et al., (1999) Ann. N. Y. Acad. Sci. 892: 146-154; Wajchenberg (2000) Endocr. Rev. 21: 697-738). aP2-11 $\beta$ HSD1 유전자 도입 마우스에서 과량으로 분비되는 렙틴(Masuzaki et al., (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90)은 혈압을 조절하는 것들을 포함한 각종 교감 신경계 경로를 활성화할 수 있다 (Matsuzawa et al., (1999) Ann. N. Y. Acad. Sci. 892: 146-154). 또한, 레닌-안지오텐신계(RAS)는 혈압의 주요한 결정자인 것으로 보인다(Walker et al., (1979) Hypertension 1: 287-291). 간 및 지방 조직에서 생성되는 안지오텐시노젠은 레닌을 위한 중요한 기질이며 RAS 활성화를 추진시킨다. 안지오텐시노젠 혈장 농도는 안지오텐신 II 및 알도스테론과 같이 aP2-11 $\beta$ HSD1 유전자 도입 마우스에서 현저하게 상승한다(Masuzaki et al., (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 이러한 힘들이 aP2-11 $\beta$ HSD1 유전자 도입 마우스에서 관찰되는 상승된 혈압을 추진시키는 것으로 보인다. 이들 마우스를 저용량의 안지오텐신 II 수용체 길항제로 처리하면 고혈압이 사라진다(Masuzaki et al., (2003) J. Clinical Invest. 112: 83-90). 이 데이터는 지방 조직 및 간에서의 국지적 글루코코르티코이드 재활성화의 중요성을 말해주며 고혈압은 11 $\beta$ HSD1 활성에 의해 유발 또는 악화될 수 있음을 제시한다. 이와 같이, 11 $\beta$ HSD1의 억제와 지방 및/또는 간 글루코코르티코이드 농도의 감소는 고혈압 및 고혈압 관련성 심장혈관 질환에 유리한 효능을 가질 것으로 예상된다.

[0025] F. 골질환

[0026] 글루코코르티코이드는 골격 조직에 악영향을 미칠 수 있다. 심지어 보통의 글루코코르티코이드 용량에도 계속 노출되는 경우에는 골다공증을 유발할 수 있고(Cannalis (1996) J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3441-3447) 골절의 위험이 커진다. 시험관내 실험 결과 골 재흡수 세포(파골 세포로도 알려짐) 및 골 형성 세포(조골 세포) 모두에서 글루코코르티코이드의 유해한 영향이 확인되었다. 11βHSD1는 아마도 파골 세포와 조골 세포의 혼합물인 성인 골 유래 세포는 물론 사람의 일차적 조골 세포의 배양물에도 존재하는 것으로 보이고(Cooper et al., (2000) Bone 27: 375-381), 11βHSD1 억제제인 카벤옥솔란은 골 결절 형성에 미치는 글루코코르티코이드의 유해한 영향을 감소시키는 것으로 보인다(Bellows et al., (1998) Bone 23: 119- 125). 이와 같이, 11βHSD1의 억제는 조골 세포 및 파골 세포 내의 국지적 글루코코르티코이드 농도를 감소시켜서 골다공증을 포함한 각종 형태의 골 질환에 유익한 효능을 제공할 것으로 예상된다.

[0027] 현재, 상술한 바와 같은 11βHSD1 관련성 질환의 치료 또는 예방을 위해 11βHSD1의 소분자 억제제가 개발 중에 있다. 예를 들면, 특정한 아미드 기재의 억제제가 국제 공개 WO 제2004/089470호, WO 제2004/089896호, WO 제2004/056745호 및 WO 제2004/065351호에 보고되었다.

[0028] 11βHSD1의 길항제가 사람의 임상 연구에서 평가되었다(Kurukulasuriya et al., (2003) Curr. Med. Chem. 10: 123-53).

[0029] 글루코코르티코이드 관련성 질환인 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당증, 고지혈증, 제2형 당뇨, 안드로겐 과다증(다모증, 생리 불순, 안드로겐 과잉증), 다낭성 난소 증후군(PCOS)에서의 11βHSD1의 작용을 나타내는 실험적 데이터로 비추어 볼 때, 11βHSD1의 수준에서 글루코코르티코이드 신호 전달을 조절함으로써 이러한 대사 경로의 증대 또는 억제를 목적으로 하는 치료제가 바람직하다.

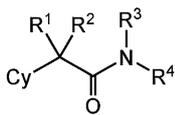
[0030] 추가로, MR은 알도스테론(그의 본질적 리간드)과 코르티솔에 동등한 친화력으로 결합하기 때문에, 11βHSD1의 활성 부위에 상호작용하도록 고안된 화합물(코르티손/코르티솔에 결합)은 MR과도 상호작용하고 길항제로서 작용할 수 있다. MR은 심부전증, 고혈압, 및 죽상 동맥 경화증, 동맥 경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상, 및 뇌졸중을 포함한 관련 병인에 연루되어 있기 때문에, MR 길항제가 바람직하며 이는 이상지혈증, 고지단백혈증, 당뇨병 이상지혈증, 혼합성 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 및 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만, 대사 증후군, 인슐린 내성 및 범발성 알도스테론-관련 표적 기관 손상 등의 지질 대사 장애를 포함한 복합성 심혈관, 신장 및 염증 병인의 치료에도 유용할 수 있다.

[0031] 이에 증명된 바와 같이, 11βHSD1 및/또는 MR을 표적으로 하는 개선된 신규의 약물이 계속 요구되고 있다. 본 명세서에 설명된 화합물, 조성물 및 방법은 이러한 요구 및 기타의 요구들을 만족시킨다.

[0032] [발명의 개요]

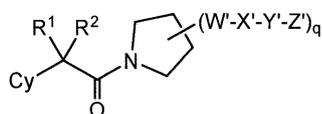
[0033] 본 발명은 여러 가지 중에서도 특히 화학식 1, 2, 3, 4, 5a, 5b, 6, 7 및 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

**화학식 1**



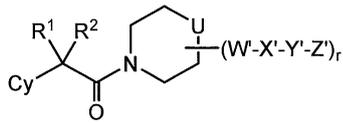
[0034]

**화학식 2**



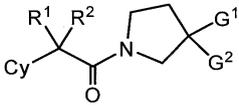
[0035]

화학식 3



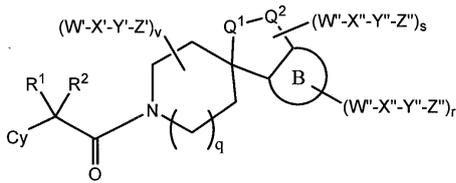
[0036]

화학식 4



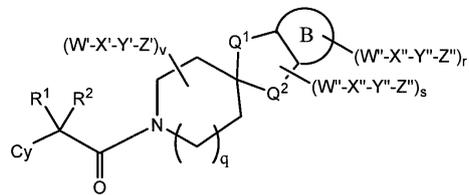
[0037]

화학식 5a



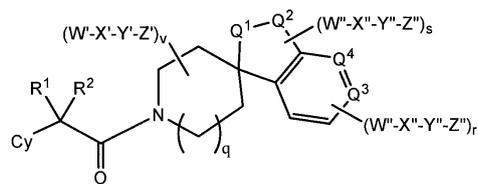
[0038]

화학식 5b



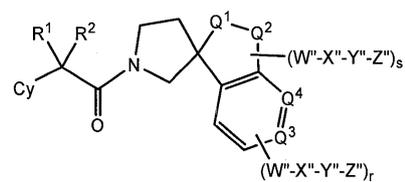
[0039]

화학식 6



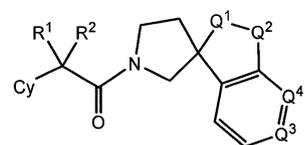
[0040]

화학식 7



[0041]

화학식 8



[0042]

[0043] 본 발명은 본 발명의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물도 제공한다.

[0044] 본 발명은 11βHSD1 또는 MR을 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 11βHSD1 또는 MR을 조절하는 방법도 제공한다.

[0045] 본 발명은 11βHSD1 또는 MR의 활성 또는 발현과 관련이 있는 질환의 치료 방법도 제공한다.

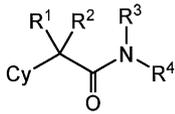
[0046] 본 발명은 치료를 위한 본 발명의 화합물 및 조성물의 용도도 제공한다.

[0047] 본 발명은 치료에 사용되는 약제의 제조를 위한 본 발명의 화합물 및 조성물의 용도도 제공한다.

**발명의 상세한 설명**

[0048] 본 발명은 특히 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

[0049] 화학식 1



[0050] 위 화학식에서,  
 [0051] Cy는 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이고,

[0052] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 각각 1개, 2개 또는 3개의 R<sup>5</sup>에 의해 임의로 치환된 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 사이클로알킬 그룹 또는 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

[0053] R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 -W'-X'-Y'-Z'에 의해 임의로 치환된 4 내지 15원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

[0054] R<sup>5</sup>는 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 또는 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>이고,

[0055] W, W' 및 W''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>1-6</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐, O, S, NR<sup>e</sup>, CO, CS, COO, CONR<sup>e</sup>, OCONR<sup>e</sup>, SO, SO<sub>2</sub>, SONR<sup>e</sup>, 또는 NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>(여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐 및 C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다)이고,

[0056] X, X' 및 X''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-8</sub> 알킬레닐, C<sub>2-8</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-8</sub> 알키닐레닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 사이클로알킬알킬, 헤테로아릴알킬, 헤테로사이클로알킬알킬, 아릴알케닐, 사이클로알킬알케닐, 헤테로아릴알케닐, 헤테로사이클로알킬알케닐, 아릴알키닐, 사이클로알킬알키닐, 헤테로아릴알키닐 또는 헤테로사이클로알킬알키닐(이들은 각각 1개 이상의 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다)이고,

[0057] Y, Y' 및 Y''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐, O, S, NR<sup>e</sup>, CO, CS, COO, CONR<sup>e</sup>, OCONR<sup>e</sup>, SO, SO<sub>2</sub>, SONR<sup>e</sup>, 또는 NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>(여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐 및 C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다)이고,

[0058] Y, Y' 및 Y''는 각각 독립적으로, 존재하지 않거나, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐, O, S, NR<sup>e</sup>, CO, CS, COO, CONR<sup>e</sup>, OCONR<sup>e</sup>, SO, SO<sub>2</sub>, SONR<sup>e</sup>, 또는 NR<sup>e</sup>CONR<sup>f</sup>(여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬레닐, C<sub>2-6</sub> 알케닐레닐 및 C<sub>2-6</sub> 알키닐레닐은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노 또는 C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노에 의해 임의로 치환된다)이고,

[0059] Z, Z' 및 Z"는 각각 독립적으로 H, 할로, CN, NO<sub>2</sub>, OH, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬(여기서, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬은 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, CN, NO<sub>2</sub>, OR<sup>a</sup>, SR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>b</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, OC(O)R<sup>b</sup>, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, S(O)R<sup>b</sup>, S(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>b</sup> 또는 S(O)<sub>2</sub>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>에 의해 임의로 치환된다)이고,

[0060] 동일한 원자에 결합된 2개의 -W-X-Y-Z는 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성하고,

[0061] 동일한 원자에 결합된 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성하고,

[0062] -W-X-Y-Z는 H가 아니고,

[0063] -W'-X'-Y'-Z'는 H가 아니고,

[0064] -W"-X"-Y"-Z"는 H가 아니고,

[0065] R<sup>a</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, (C<sub>1-6</sub> 알콕시)-C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

[0066] R<sup>b</sup>는 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬이고,

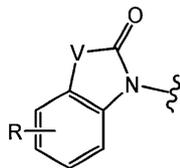
[0067] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

[0068] R<sup>c</sup> 및 R<sup>d</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

[0069] R<sup>e</sup> 및 R<sup>f</sup>는 각각 독립적으로 H, C<sub>1-6</sub> 알킬, C<sub>1-6</sub> 할로알킬, C<sub>2-6</sub> 알케닐, C<sub>2-6</sub> 알키닐, 아릴, 사이클로알킬, 아릴알킬 또는 사이클로알킬알킬이거나,

[0070] R<sup>e</sup> 및 R<sup>f</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0071] 일부의 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 피페리디닐을 형성하는 경우, 상기 피페리디닐은



치환되지 않거나, (여기서, V는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH, 또는 CH<sub>2</sub>O이고, R은 H, 할로 또는 C<sub>1-5</sub> 알킬이다) 이외의 그룹에 의해 치환된다.

[0072] 일부의 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>가, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 피페라지닐을 형성하는 경우, 상기 Cy는 1개 이상의 -W-X-Y-Z로 치환된다.

[0073] 일부의 양태에서, Cy는 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

[0074] 일부의 양태에서, Cy는 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴이다.

[0075] 일부의 양태에서, Cy는 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시에

의해 임의로 치환된 아틸이다.

- [0076] 일부의 양태에서, Cy는 1개, 2개 또는 3개의 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 할로알콕시에 의해 임의로 치환된 페닐이다.
- [0077] 일부의 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 3원, 4원, 5원, 6원 또는 7원의 사이클로알킬 그룹을 형성한다.
- [0078] 일부의 양태에서, R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는, 이들이 결합된 C 원자와 함께, 사이클로프로필 그룹을 형성한다.
- [0079] 일부의 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 1개, 2개, 3개 또는 4개의 -W'-X'-Y'-Z'에 의해 임의로 치환된 4 내지 7원의 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.
- [0080] 일부의 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 각각 1개, 2개, 3개 또는 4개의 -W'-X'-Y'-Z'에 의해 임의로 치환된 피페리디닐 또는 피롤리디닐 그룹을 형성한다.
- [0081] 일부의 양태에서, R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>는, 이들이 결합된 N 원자와 함께, 각각 2개, 3개 또는 4개의 -W'-X'-Y'-Z'에 의해 임의로 치환된 피페리디닐 또는 피롤리디닐 그룹을 형성하고, 여기서 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 동일한 원자에 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성한다.
- [0082] 일부의 양태에서, -W-X-Y-Z는 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬티오, C<sub>1-8</sub> 알콕시, C<sub>2-8</sub> 알케닐옥시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, C(O)NR<sup>a</sup>NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SR<sup>d</sup>, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 헤테로사이클로알킬알킬옥시, 아틸옥시알킬, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아틸알킬, 아틸알케닐, 아틸알키닐, 헤테로아틸알킬, 헤테로아틸알케닐, 헤테로아틸알키닐, 사이클로알킬알킬, 또는 헤테로사이클로알킬알킬로서,
- [0083] 여기서 각각의 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>2-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬티오, C<sub>1-4</sub> 할로알킬티오, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, 아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 헤테로아틸옥시알킬, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, 사이클로알킬옥시, 사이클로알케닐옥시, 헤테로사이클로알킬옥시, 아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 사이클로알킬알킬옥시, 헤테로사이클로알킬알킬옥시, 헤테로아틸옥시알킬, 아틸옥시알킬, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아틸알킬, 아틸알케닐, 아틸알키닐, 헤테로아틸알킬, 헤테로아틸알케닐, 헤테로아틸알키닐, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, OR<sup>a</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, C(O)R<sup>a</sup>, (사이클로알킬알킬)-C(O)-, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, C(S)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, SR<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰, 아틸설폰, 임의로 할로에 의해 치환된 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬에 의해 임의로 치환된다.
- [0084] 일부의 양태에서, -W-X-Y-Z는 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-10</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, OC(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)OR<sup>a</sup>, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, 아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 헤테로아틸옥시알킬, 아틸옥시알킬, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아틸알킬, 아틸알케닐, 아틸알키닐, 헤테로아틸알킬, 헤테로아틸알케닐, 헤테로아틸알키닐, 사이클로알킬알킬, 또는 헤테로사이클로알킬알킬로서,
- [0085] 여기서 각각의 C<sub>1-8</sub> 알킬, C<sub>1-8</sub> 알케닐, C<sub>1-8</sub> 할로알킬, C<sub>1-8</sub> 알콕시, 아틸옥시, 헤테로아틸옥시, 아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 헤테로아틸알킬옥시, 아틸알킬옥시, 아틸, 헤테로아틸, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아틸알킬, 아틸알케닐, 아틸알키닐, 헤테로아틸알킬, 헤테로아틸알케닐, 헤테로아틸알키닐, 사이클로알킬알킬, 또는 헤테로사이클로알킬알킬로서,

테로아릴알킬옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 아릴옥시알킬, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 사이클로알킬알킬 및 헤테로사이클로알킬알킬은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, 시아노, 니트로, 하이드록실-(C<sub>1-6</sub> 알킬), 아미노 알킬, 디알킬아미노알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, C<sub>1-8</sub> 알콕시알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>, C(O)OR<sup>a</sup>, NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup>, NR<sup>c</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>d</sup>, (C<sub>1-4</sub> 알킬)설폰닐, 아릴설폰닐, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬에 의해 임의로 치환된다.

[0086] 일부의 양태에서, -W-X-Y-Z는 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.

[0087] 일부의 양태에서, -W-X-Y-Z는 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시이다.

[0088] 일부의 양태에서, -W'-X'-Y'-Z'는 할로, OH, 시아노, CHO, COOH, C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -L-R<sup>7</sup>이고, 여기서 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시는 1개 이상의 할로, OH, COOH 또는 C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬)에 의해 임의로 치환된다.

[0089] 일부의 양태에서, -W'-X'-Y'-Z'는 할로; C<sub>1-4</sub> 알킬; C<sub>1-4</sub> 할로알킬; OH; C<sub>1-4</sub> 알콕시; C<sub>1-4</sub> 할로알콕시; 하이드록시 알킬; 알콕시알킬; 아릴; 헤테로아릴; 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시에 의해 치환된 아릴; 또는 할로, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, 아릴 또는 헤테로아릴에 의해 치환된 헤테로아릴이다.

[0090] 일부의 양태에서, -W'-X'-Y'-Z'는 동일한 원자에 결합되어 1개, 2개 또는 3개의 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 임의로 형성한다.

[0091] 일부의 양태에서, -W"-X"-Y"-Z"는 할로, 시아노, C<sub>1-4</sub> 시아노알킬, 니트로, C<sub>1-4</sub> 니트로알킬, C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알콕시, OH, (C<sub>1-4</sub> 알콕시)-C<sub>1-4</sub> 알킬, 아미노, C<sub>1-4</sub> 알킬아미노, C<sub>2-8</sub> 디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.

[0092] 일부의 양태에서,

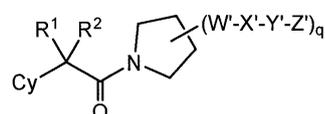
[0093] -W'-X'-Y'-Z'는 할로, OH, 시아노, CHO, COOH, C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시 또는 -L-R<sup>7</sup>이고, 여기서 상기 C<sub>1-4</sub> 알킬 또는 C<sub>1-4</sub> 알콕시는 1개 이상의 할로, OH, COOH 또는 C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬)에 의해 임의로 치환되며,

[0094] L은 존재하지 않거나, O, CH<sub>2</sub>, NHSO<sub>2</sub>, N[C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬)]이고,

[0095] R<sup>7</sup>은 각각 1개, 2개 또는 3개의 할로, OH, 시아노, CHO, COOH, C(O)O-(C<sub>1-4</sub> 알킬), C(O)-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-(C<sub>1-4</sub> 알킬), SO<sub>2</sub>-NH(C<sub>1-4</sub> 알킬), C<sub>1-4</sub> 알킬, C<sub>1-4</sub> 알콕시, C<sub>1-4</sub> 할로알킬, C<sub>1-4</sub> 하이드록시알킬, 아릴, 헤테로아릴 또는 아릴옥시에 의해 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.

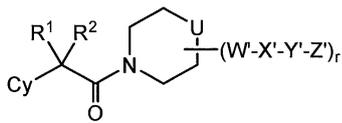
[0096] 일부의 양태에서, 본 발명의 화합물은 화학식 2의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭이다.

[0097] 화학식 2

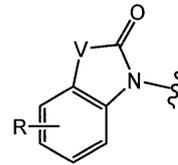


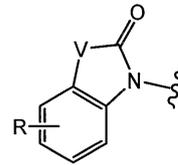
[0098]

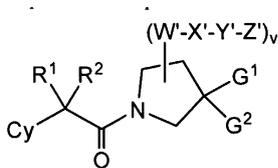
- [0099] 위의 화학식 2에서,
- [0100] 변수들은 위에서 정의한 바와 같고,
- [0101] q는 0, 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0102] 일부의 양태에서, Cy는 각각 1개, 2개, 3개, 4개 또는 5개의 -W-X-Y-Z에 의해 임의로 치환된 아릴 또는 헤테로아릴이다.
- [0103] 일부의 양태에서, q는 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0104] 일부의 양태에서, q는 2, 3 또는 4이다.
- [0105] 일부의 양태에서, 동일한 원자에 결합된 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 1개, 2개 또는 3개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹이다.
- [0106] 본 발명은 화학식 3의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.
- [0107] 화학식 3



- [0108]
- [0109] 위의 화학식 3에서,
- [0110] 변수들은 위에서 정의한 바와 같고,
- [0111] r은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.



- [0112] 일부의 양태에서, U가 CH<sub>2</sub>인 경우, -W'-X'-Y'-Z'는 화학식  의 그룹(여기서, V는 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH=CH 또는 CH<sub>2</sub>O이고, R은 H, 할로 또는 C<sub>1-5</sub> 알킬이다) 이외의 그룹을 형성한다.
- [0113] 일부의 양태에서, U가 NH인 경우, Cy는 1개 이상의 -W-X-Y-Z에 의해 치환된다.
- [0114] 일부의 양태에서, r은 1, 2, 3 또는 4이다.
- [0115] 일부의 양태에서, r은 2, 3 또는 4이다.
- [0116] 일부의 양태에서, U는 CH<sub>2</sub>이다.
- [0117] 일부의 양태에서, 동일한 원자에 결합된 2개의 -W'-X'-Y'-Z'는 1개, 2개 또는 3개의 -W''-X''-Y''-Z''에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.
- [0118] 본 발명은 화학식 4의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.
- [0119] 화학식 4



- [0120]
- [0121] 위의 화학식 4에서,
- [0122] 변수들은 위에서 정의한 바와 같고,

[0123]  $G^1$  및  $G^2$ 는, 이들이 결합된 탄소원자와 함께, 1개, 2개 또는 3개의  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 3 내지 20원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고,

[0124]  $v$ 는 0, 1 또는 2이다.

[0125] 일부의 양태에서,  $v$ 는 0이다.

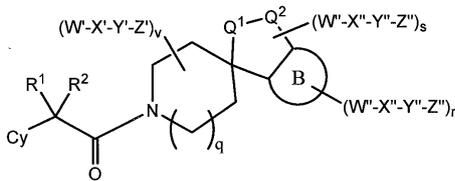
[0126] 일부의 양태에서,  $v$ 는 1이다.

[0127] 일부의 양태에서,  $G^1$  및  $G^2$ 는, 이들이 결합된 탄소원자와 함께, 1개, 2개 또는 3개의  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 9 내지 14원의 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성한다.

[0128] 일부의 양태에서,  $-W''-X''-Y''-Z''$ 는 할로, 시아노,  $C_{1-4}$  시아노알킬, 니트로,  $C_{1-4}$  니트로알킬,  $C_{1-4}$  알킬,  $C_{1-4}$  할로알킬,  $C_{1-4}$  알콕시,  $C_{1-4}$  할로알콕시, OH,  $(C_{1-4}$  알콕시)- $C_{1-4}$  알킬, 아미노,  $C_{1-4}$  알킬아미노,  $C_{2-8}$  디알킬아미노, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬, 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 사이클로알킬알킬 또는 헤테로사이클로알킬알킬이다.

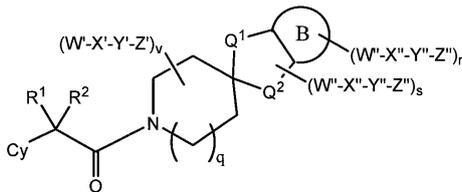
[0129] 본 발명은 화학식 5a 또는 5b의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

[0130] 화학식 5a



[0131]

[0132] 화학식 5b



[0133]

[0134] 위의 화학식 5a 및 5b에서,

[0135] 변수들은 위에서 정의한 바와 같고,

[0136] 환 B는 융합된 5원 또는 6원의 아릴 또는 헤테로아릴 그룹이고,

[0137]  $Q^1$ 은 O, S, NH,  $CH_2$ , CO, CS, SO,  $SO_2$ ,  $OCH_2$ ,  $SCH_2$ ,  $NHCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $COCH_2$ , CONH, COO,  $SOCH_2$ , SONH,  $SO_2CH_2$  또는  $SO_2NH$ 이고,

[0138]  $Q^2$ 는 O, S, NH,  $CH_2$ , CO, CS, SO,  $SO_2$ ,  $OCH_2$ ,  $SCH_2$ ,  $NHCH_2$ ,  $CH_2CH_2$ ,  $CH=CH$ ,  $COCH_2$ , CONH, COO,  $SOCH_2$ , SONH,  $SO_2CH_2$  또는  $SO_2NH$ 이고,

[0139]  $q$ 는 0 또는 1이고,

[0140]  $v$ 는 0, 1 또는 2이고,

[0141]  $r$ 은 0, 1 또는 2이고,

[0142]  $s$ 는 0, 1 또는 2이고,

[0143]  $r$ 과  $s$ 의 합은 0, 1 또는 2이다.

[0144] 일부의 양태에서,  $Q^1$  및  $Q^2$ 는 1-, 2-, 또는 3- 원자 스페이서를 형성하도록 선택된다. 추가의 양태에서,  $Q^1$  및

Q<sup>2</sup>는 함께 결합된 경우 O-O 또는 O-S 이외의 환 형성 결합을 갖는 스페이서 그룹을 형성한다.

[0145] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup>은 O, S, NH, CH<sub>2</sub> 또는 CO이고, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0146] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup>은 O, NH, CH<sub>2</sub> 또는 CO이고, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0147] 일부의 양태에서, Q<sup>2</sup>는 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CO 또는 SO<sub>2</sub>이고, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0148] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 O이고 다른 하나는 CO 또는 CONH이며, 여기서 CONH은 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0149] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CO이고 다른 하나는 O, NH, 또는 CH<sub>2</sub>이며, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0150] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CH<sub>2</sub>이고 다른 하나는 O, S, NH, 또는 CH<sub>2</sub>이며, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

[0151] 일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CO이다.

[0152] 일부의 양태에서, 화합물은 Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CO이고 다른 하나는 O, NH 또는 CH<sub>2</sub>(여기서, NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다)인 화학식 5a를 갖는다.

[0153] 일부의 양태에서, 화합물은 Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CH<sub>2</sub>이고 다른 하나는 O, S, NH, 또는 CH<sub>2</sub>(여기서, NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다)인 화학식 5a를 갖는다.

[0154] 일부의 양태에서, 화합물은 Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CO인 화학식 5b를 갖는다.

[0155] 일부의 양태에서, 화합물은 화학식 5a를 갖는다.

[0156] 일부의 양태에서, 화합물은 화학식 5b를 갖는다.

[0157] 일부의 양태에서, 환 B는 페닐 또는 피리딜이다.

[0158] 일부의 양태에서, 환 B는 페닐이다.

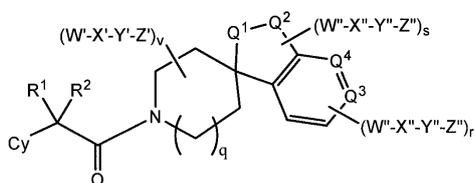
[0159] 일부의 양태에서, r은 0이다.

[0160] 일부의 양태에서, r은 0 또는 1이다.

[0161] 일부의 양태에서, s는 0 또는 1이다.

[0162] 본 발명은 화학식 6의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

[0163] 화학식 6

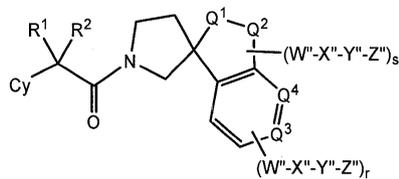


[0164]

[0165] 위의 화학식 6에서,

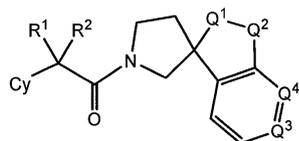
[0166] 변수들은 위에서 정의한 바와 같고,

- [0167]  $Q^3$  및  $Q^4$ 는 각각 독립적으로 CH 또는 N이다.
- [0168] 일부의 양태에서,  $Q^3$ 는  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- [0169] 일부의 양태에서,  $Q^3$ 는 N이다.
- [0170] 일부의 양태에서,  $Q^4$ 는  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- [0171] 일부의 양태에서,  $Q^4$ 는 N이다.
- [0172] 일부의 양태에서,  $Q^3$  및  $Q^4$ 는 각각  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- [0173] 일부의 양태에서,  $Q^3$ 는  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이고,  $Q^4$ 는 N이다.
- [0174] 일부의 양태에서,  $Q^3$ 는 N이고,  $Q^4$ 는  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된 CH이다.
- [0175] 일부의 양태에서,  $Q^1$ 은 O, NH,  $CH_2$  또는 CO이고, 여기서 NH 및  $CH_2$ 는 각각  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0176] 일부의 양태에서,  $Q^2$ 는 O, S, NH,  $CH_2$ , CO, 또는  $SO_2$ 이고, 여기서 NH 및  $CH_2$ 는 각각  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0177] 일부의 양태에서,  $Q^1$  및  $Q^2$  중 어느 하나는 CO이고 다른 하나는 O, NH, 또는  $CH_2$ 이며, 여기서 NH 및  $CH_2$ 는 각각  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0178] 일부의 양태에서,  $Q^1$  및  $Q^2$  중 어느 하나는  $CH_2$ 이고 다른 하나는 O, S, NH, 또는  $CH_2$ 이며, 여기서 NH 및  $CH_2$ 는 각각  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0179] 일부의 양태에서,  $Q^1$  및  $Q^2$  중 어느 하나는 O이고 다른 하나는 CO 또는 CONH이며, 여기서 CONH는  $-W''-X''-Y''-Z''$ 에 의해 임의로 치환된다.
- [0180] 일부의 양태에서, r은 0 또는 1이다.
- [0181] 일부의 양태에서, s는 0 또는 1이다.
- [0182] 본 발명은 화학식 7의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.
- [0183] 화학식 7



- [0184] 위의 화학식 7에서,
- [0185] 변수들은 위에서 정의한 바와 같다.
- [0187] 본 발명은 화학식 8의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 프로드럭을 제공한다.

[0188] 화학식 8



[0189]

[0190]

[0191]

[0192]

[0193]

[0194]

[0195]

[0196]

[0197]

[0198]

[0199]

[0200]

[0201]

[0202]

[0203]

[0204]

위의 화학식 8에서,

변수들은 위에서 정의한 바와 같다.

일부의 양태에서, Q<sup>1</sup>은 O, NH, CH<sub>2</sub> 또는 CO이고, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

일부의 양태에서, Q<sup>2</sup>는 O, S, NH, CH<sub>2</sub>, CO, 또는 SO<sub>2</sub>이고, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CO이고 나머지는 O, NH 또는 CH<sub>2</sub>이며, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 CH<sub>2</sub>이고 나머지는 O, S, NH 또는 CH<sub>2</sub>이며, 여기서 NH 및 CH<sub>2</sub>는 각각 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

일부의 양태에서, Q<sup>1</sup> 및 Q<sup>2</sup> 중 어느 하나는 O이고 나머지는 CO 또는 CONH이며, 여기서 CONH는 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된다.

일부의 양태에서, Q<sup>3</sup>는 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 CH이다.

일부의 양태에서, Q<sup>3</sup>는 N이다.

일부의 양태에서, Q<sup>4</sup>는 -W"-X"-Y"-Z"에 의해 임의로 치환된 CH이다.

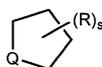
일부의 양태에서, Q<sup>4</sup>는 N이다.

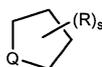
일부의 양태에서, r은 0 또는 1이다.

일부의 양태에서, s는 0 또는 1이다.

본 명세서에 여러 부분에서, 본 발명의 화합물의 치환체들은 그룹 또는 범위로 기재된다. 상세하게는 이러한 그룹 및 범위에 속하는 모든 각각의 개별적 하위 조합들도 본 발명에 포함된다. 예를 들면, "C<sub>1-6</sub> 알킬"이란 상세하게는 메틸, 에틸, C<sub>3</sub> 알킬, C<sub>4</sub> 알킬, C<sub>5</sub> 알킬 및 C<sub>6</sub> 알킬을 포함한다.

하나의 변수가 1회 이상 나타나는 본 발명의 화합물에 대하여, 각각의 변수는 그 변수를 한정하는 마쿠쉬 (Markush) 그룹으로부터 선택된 상이한 잔기일 수 있다. 예를 들면, 동일한 화합물 내에 동시에 존재하는 2개의 R 그룹을 갖는 화학식에서, 2개의 R 그룹은 R을 한정하는 마쿠쉬 그룹으로부터 선택된 상이한 잔기들을 의미



할 수 있다. 또 다른 예로서, 임의로 복수 치환체가 화학식  로 표시되는 경우, 치환체 R은 환에서 s의 횟수로 나타날 수 있고, 각각의 경우에 R은 상이한 잔기일 수 있다. 또한, 상기 예에서 변수 Q는 CH<sub>2</sub>, NH 등의 경우에서처럼 수소를 포함하도록 정의되어야 하며, 상기 예에서 R과 같은 유동적인 치환체는 Q 변수의 수소는 물론 환의 다른 어떠한 비-변수 성분 내의 수소도 치환시킬 수 있다.

[0205]

추가로, 본 발명의 화합물은 안정하다. 본원에서 사용한 "안정하다"는 것은 화합물이 반응 혼합물로부터 유용한 정도의 순도로 단리 후까지 존속되도록 충분히 강하고, 바람직하게는 효과적인 치료제를 형성할 수 있음을 의미한다.

- [0206] 추가로, 명료화를 위해서 별도의 양태들을 들어 설명된 본 발명의 특정한 특성들은 하나의 양태로 조합해서 제공될 수도 있다. 반대로, 간략화를 위해 하나의 양태를 들어 설명된 본 발명의 여러 특성들은 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위 조합들에 의해 제공될 수도 있다.
- [0207] 본원에서 사용한 "알킬"이라는 용어는 직쇄 또는 분지쇄의 포화 탄화수소 그룹을 의미한다. 알킬 그룹의 예로는 메틸(Me), 에틸(Et), 프로필(예: n-프로필 및 이소프로필), 부틸(예: n-부틸, 이소부틸, t-부틸), 펜틸(예: n-펜틸, 이소펜틸, 네오펀틸) 등이 있다. 알킬 그룹은 1 내지 약 20개, 2 내지 약 20개, 1 내지 약 10개, 1 내지 약 8개, 1 내지 약 6개, 1 내지 약 4개, 또는 1 내지 약 3개의 탄소원자를 함유할 수 있다. "알킬레닐"이라는 용어는 2가 알킬 연결 그룹을 의미한다.
- [0208] 본원에서 사용한 "알케닐"은 1개 이상의 이중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, 프로페닐, 사이클로헥세닐 등이 있다. "알케닐레닐"이라는 용어는 2가 알케닐 연결 그룹을 의미한다. 예를 들면, C<sub>1</sub> 알케닐레닐은 -CH=이다.
- [0209] 본원에서 사용한 "알키닐"은 1개 이상의 삼중 탄소-탄소 결합을 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 알키닐 그룹의 예로는 에티닐, 프로피닐 등이 있다. "알키닐레닐"이라는 용어는 2가 알키닐 연결 그룹을 의미한다.
- [0210] 본원에서 사용한 "할로알킬"은 1개 이상의 할로젠 치환체를 갖는 알킬 그룹을 의미한다. 할로알킬 그룹의 예로는 CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, CHF<sub>2</sub>, CCl<sub>3</sub>, CHCl<sub>2</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>5</sub> 등이 있다.
- [0211] 본원에서 사용한 "아릴"은, 예를 들면, 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 인다닐, 인데닐 등과 같은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭(예: 2개, 3개 또는 4개의 융합 환 함유) 방향족 탄화수소를 의미한다. 일부의 양태에서, 아릴 그룹은 6 내지 약 20개의 탄소원자를 갖는다.
- [0212] 본원에서 사용한 "사이클로알킬"은 환화 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함한 비-방향족 사이클릭 탄화수소를 의미한다. 사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭(예: 2개, 3개 또는 4개의 융합 환 함유) 환계는 물론 2-환, 3-환, 4-환 스피로계(예: 8 내지 20개의 환 형성 원자 함유)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬 그룹의 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로헥테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥사디에닐, 사이클로헥타트리에닐, 노르보르닐, 노르피닐, 노르카닐, 아다만틸 등이 있다. 사이클로알킬의 정의에는 사이클로알킬 환에 융합된(즉, 공통의 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 환을 갖는 잔기들, 예를 들면 페탄, 펜텐, 헥산 등의 벤조, 피리도 또는 티에노 유도체도 포함된다. 사이클로알킬 그룹의 탄소원자는 임의로 산화되어(예: 옥소 또는 설피도 그룹을 가짐) CO 또는 CS를 형성할 수 있다.
- [0213] 본원에서 사용한 "헤테로아릴" 그룹은 황, 산소 또는 질소와 같은 헤테로원자 환 원소를 1개 이상 갖는 방향족 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로아릴 그룹은 모노사이클릭 및 폴리사이클릭(예: 2개, 3개 또는 4개의 융합 환 함유)계를 포함한다. 헤테로아릴 그룹의 예로는 제한 없이 피리딜, N-옥소피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아지닐, 푸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 티에닐, 이미다졸릴, 티아졸릴, 인돌릴, 피릴, 옥사졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤조티아졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 인다졸릴, 1,2,4-티아디아졸릴, 이소티아졸릴, 벤조티에닐, 푸리닐, 카바졸릴, 벤지미다졸릴, 인돌리닐 등이 있다. 일부의 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 약 20개의 탄소원자를 갖고, 추가의 양태에서는 약 3 내지 약 20개의 탄소원자를 갖는다. 일부의 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 3 내지 약 14개, 3 내지 약 7개, 또는 5 내지 6개의 환 형성 원자를 함유한다. 일부의 양태에서, 헤테로아릴 그룹은 1 내지 약 4개, 1 내지 약 3개, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다.
- [0214] 본원에서 사용한 "헤테로사이클로알킬"은 1개 이상의 환 형성 탄소원자가 0, N 또는 S 원자와 같은 헤테로원자에 의해 치환된 환화 알킬, 알케닐 및 알키닐 그룹을 포함한 비-방향족 헤테로사이클을 의미한다. 헤테로사이클로알킬의 정의에는 비방향족 헤테로사이클 환에 융합된(즉, 공통의 결합을 갖는) 1개 이상의 방향족 환을 갖는 잔기들, 예를 들면 인돌렌 및 이소인돌렌 그룹과 같은 헤테로사이클의 프탈리미딜, 나프탈리미딜, 및 벤조유도체도 포함된다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 모노- 또는 폴리사이클릭(예: 2개, 3개, 4개 또는 그 이상의 융합 환 함유) 또는 2-환, 3-환, 4-환 스피로계(예: 8 내지 20개의 환 형성 원자 함유)일 수 있다. 헤테로사이클로알킬 그룹의 헤테로원자 또는 탄소원자는 임의로 산화되어(예를 들면, 1개 또는 2개의 옥소 또는 설피도 그룹을 가짐) SO, SO<sub>2</sub>, CO, NO 등을 형성할 수 있다. 일부의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 약 20개의 탄소원자를 갖고, 추가의 양태에서는 약 3 내지 약 20개의 탄소원자를 갖는다. 일부의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 3 내지 약 14, 3 내지 약 7, 또는 5 내지 6개의 환 형성 원자를 함유한다. 일부의 양태에서

서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 1 내지 약 4, 1 내지 약 3, 또는 1 내지 2개의 헤테로원자를 갖는다. 일부의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 3개의 이중 결합을 함유한다. 일부의 양태에서, 헤테로사이클로알킬 그룹은 0 내지 2개의 삼중 결합을 함유한다. "헤테로사이클로알킬" 그룹의 예로는 모르폴리노, 티오모르폴리노, 피페라지닐, 테트라하이드로푸라닐, 테트라하이드로티에닐, 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,3-벤조디옥솔, 벤조-1,4-디옥산, 피페리디닐, 피롤리디닐, 이속사졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 피라졸리디닐, 옥사졸리디닐, 티아졸리디닐, 이미다졸리디닐은 물론, 3H-이소벤조푸란-1-온, 1,3-디하이드로-이소벤조푸란, 2,3-디하이드로-벤조[d]이소티아졸, 1,1-디옥사이드의 라디칼 등이 있다.

- [0215] 본원에서 사용한 "할로" 또는 "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도를 포함한다.
- [0216] 본원에서 사용한 "알콕시"는 -O-알킬 그룹을 의미한다. 알콕시 그룹의 예로는 메톡시, 에톡시, 프로폭시(예: n-프로폭시 및 이소프로폭시), t-부톡시 등이 있다.
- [0217] 본원에서 사용한 "할로알콕시"는 -O-할로알킬 그룹을 의미한다. 할로알콕시 그룹의 예는 OCF<sub>3</sub>이다.
- [0218] 본원에서 사용한 "아릴알킬"은 아릴에 의해 치환된 알킬을 의미하며, "사이클로알킬알킬"은 사이클로알킬에 의해 치환된 알킬을 의미한다. 아릴알킬 그룹의 예는 벤질이다.
- [0219] 본원에서 사용한 "아미노"는 NH<sub>2</sub>를 의미한다.
- [0220] 본원에서 사용한 "알킬아미노"는 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 의미한다.
- [0221] 본원에서 사용한 "디알킬아미노"는 2개의 알킬 그룹에 의해 치환된 아미노 그룹을 의미한다.
- [0222] 본 명세서에 설명된 화합물은 비대칭일 수 있다(예: 1개 이상의 입체 중심을 가질 수 있다). 달리 언급이 없는 한 에난티오머 및 디아스테레오머와 같은 모든 입체 이성체들도 본 발명에 포함된다. 비대칭으로 치환된 탄소 원자를 함유한 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 광학 활성의 출발 물질로부터 광학 활성 형태로 제조하는 방법, 예를 들면 라세미 혼합물의 분리 또는 입체선택적 합성이 당업계에 알려져 있다. 올레핀, C=N 이중 결합 등의 다수의 기하 이성체도 본 명세서에 설명된 화합물에 존재할 수 있으며, 이러한 모든 안정한 이성체들은 본 발명에 속하는 것으로 사료된다. 본 발명의 화합물의 시스 및 트랜스 기하 이성체가 기재되며, 이성체의 혼합물 또는 별개의 이성체 형태로서 분리될 수 있다.
- [0223] 화합물의 라세미 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 임의의 여러 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법의 한 예는 광학 활성의 염-형성 유기 산인 "키랄 분리 산"을 사용한 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정법을 위한 적합한 분리 시약은, 예를 들면, D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산과 같은 광학 활성 산, 또는 β-캄포르설포산과 같은 각종 광학 활성 캄포르설포산이다. 분별 재결정법에 적합한 다른 분리 시약은 순수 입체 이성체 형태의 α-메틸벤질아민(예: S 및 R 형태, 또는 순수 디아스테레오머 형태), 2-페닐글리시놀, 노르에페드린, 에페드린, N-메틸에페드린, 사이클로헥실에틸아민, 1,2-디아미노사이클로헥산 등을 포함한다.
- [0224] 라세미 혼합물의 분리는 광학 활성의 분리 시약(예: 디니트로벤조일페닐글리신)으로 충전된 칼럼을 사용한 용리에 의해 수행될 수도 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.
- [0225] 본 발명의 화합물은 케토-에놀 토오토머와 같은 토오토머 형태도 포함한다.
- [0226] 본 발명의 화합물은 중간체 또는 최종 화합물에서 나타나는 원자들의 모든 동위 원소들도 포함할 수 있다. 동위 원소는 원자수는 같지만 질량수는 다른 원자들을 포함한다. 예를 들면, 수소의 동위 원소는 삼중 수소 및 중수소를 포함한다.
- [0227] "약제학적으로 허용된다" 함은 화합물, 재료, 조성물 및/또는 제형이 올바른 의학적 판단 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 다른 문제 혹은 합병증 없이 적합한 유익/유해 비율로 사람과 동물의 조직에 접촉하여 사용하기에 적합하다는 것을 의미한다.
- [0228] 본 발명은 본 명세서에 설명된 화합물의 약제학적으로 허용되는 염도 포함한다. 본원에서 사용한 "약제학적으로 허용되는 염"이란 모 화합물이 산 또는 염기성 잔기를 이의 염 형태로 전환함으로써 개질된 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 제한 없이 아민과 같은 염기성 성분의 광물산 또는 유기산 염, 카복실산과 같은 산성 성분의 알칼리 또는 유기 염 등이 있다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들면, 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성된 모 화합물의 통상의 비독성 염 또는 4급 암모늄 염을 포함한다. 본

발명의 약제학적으로 허용되는 염은 염기성 또는 산성 잔기를 함유한 모 화합물로부터 통상의 화학적 방법에 의해 합성될 수 있다. 일반적으로, 이러한 염은 유리 산 또는 염기 형태의 이들 화합물을 물 또는 유기 용매 또는 이들 둘의 혼합물(일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다) 내에서 화학량론적 양의 적합한 염기 또는 산과 반응시켜서 제조할 수 있다. 적합한 염의 목록은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 제17판, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 제1418쪽 및 Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2(1977)]에 기재되어 있으며, 이들 각각의 문헌은 본 명세서에 그 전문을 참조로서 기재한다.

[0229] 본 발명은 본 명세서에 설명된 화합물의 프로드럭도 포함한다. 본원에서 사용한 "프로드럭"은 포유 동물에 투여시 활성의 모 약물을 방출시키는 공유 결합된 임의의 담체를 의미한다. 프로드럭은 화합물 내에 존재하는 관능성 그룹을 개질시켜서 통상의 처리에 의해 혹은 생체 내에서 모 화합물로 분할되는 개질체가 되도록 함으로써 제조할 수 있다. 프로드럭은 그의 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실 그룹이 포유 동물에 투여시 분할되어 각각 유리 하이드록실, 아미노, 설프하이드릴 또는 카복실 그룹을 형성하는 임의의 그룹에 결합된 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예로는 제한 없이 본 발명의 화합물 내의 알콜 및 아민 관능성 그룹의 아세테이트, 포르메이트 및 벤조에이트 유도체가 있다. 프로드럭의 제조 및 용도는 문헌[T. Higuchi, and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A. C. S. Symposium Series 제14권, and Bioreversible Carriers in Drug Design, 저자 Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987]에 논의되어 있으며, 이들 문헌은 본 명세서에 그 전문을 참조로서 기재한다.

[0230] 합성

[0231] 본 발명의 신규 화합물은 유기 합성 분야의 기술자에게 알려진 여러 가지 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 발명의 화합물은 당업자들이 숙지하고 있는 합성 유기 화학 분야에 알려진 합성법 또는 이의 변형 방법과 함께, 아래에 설명되는 방법들을 사용하여 합성될 수 있다.

[0232] 본 발명의 화합물은 쉽게 구입할 수 있는 출발 물질로부터 하기 일반적 방법 및 공정을 사용하여 제조될 수 있다. 전형적이거나 바람직한 공정 조건(즉, 반응 온도, 시간, 반응물의 몰비, 용매, 압력 등)이 사용되지만 달리 언급이 없는 한 다른 공정 조건도 사용이 가능함을 이해할 것이다. 최적의 반응 조건은 사용되는 특정한 반응물 또는 용매에 따라서 달라질 수 있으나, 이러한 조건은 통상적인 최적화 공정에 의해 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0233] 본 명세서에 설명된 공정은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 모니터링될 수 있다. 예를 들면, 생성물 형성은 핵 자기 공명 분광(예:  $^1\text{H}$  또는  $^{13}\text{C}$ ), 적외선 분광, 분광법(예: UV-가시선), 또는 질량 분석과 같은 분광학적 수단, 또는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 또는 박층 크로마토그래피와 같은 크로마토그래피에 의해 모니터링될 수 있다.

[0234] 화합물의 제조는 각종 화학적 그룹들의 보호 및 탈보호를 포함할 수 있다. 보호 및 탈보호의 필요성과 적합한 보호 그룹의 선택은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 보호 그룹의 화학은, 예를 들면, 전문이 본 명세서에 참조로서 기재되는 문헌[Greene 등, Protective Groups in Organic Synthesis, 제2판, Wiley & Sons, 1991]에서 찾을 수 있다.

[0235] 본 명세서에 설명된 공정의 반응은 유기 합성 분야의 기술자에 의해 쉽게 선택될 수 있는 적합한 용매 중에서 수행될 수 있다. 적합한 용매는 반응이 수행되는 온도, 즉 용매의 어는점 내지 용매의 끓는점의 범위일 수 있는 온도에서 출발 물질(반응물), 중간체 또는 생성물과 실질적으로 비반응성일 수 있다. 주어진 반응은 1종의 용매 또는 1종 이상의 용매들의 혼합물 중에서 수행될 수 있다. 특정한 반응 단계에 따라서 그 단계에 적합한 용매를 선택할 수 있다.

[0236] 본 명세서에 설명된 화합물은 비대칭(예: 1개 이상의 입체 중심 함유)일 수 있다. 달리 언급이 없는 한 에난티오머 및 디아스테레오머와 같은 모든 입체 이성체도 본 발명에 포함된다. 비대칭으로 치환된 탄소원자를 함유한 본 발명의 화합물은 광학 활성 또는 라세미 형태로 분리될 수 있다. 라세미 혼합물의 분리 또는 입체선택적 합성과 같이 광학 활성 출발 물질로부터 광학 활성 형태를 제조하는 방법이 당업계에 공지되어 있다.

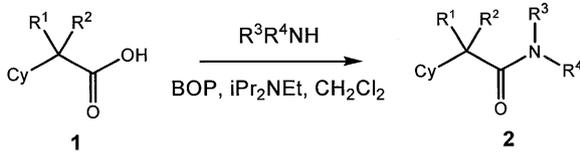
[0237] 화합물의 라세미 혼합물의 분리는 당업계에 공지된 임의의 여러 방법에 의해 수행될 수 있다. 이러한 방법의 한 예는 광학 활성의 염-형성 유기 산인 "키랄 분리 산"을 사용한 분별 재결정을 포함한다. 분별 재결정법을

위한 적합한 분리 시약은, 예를 들면, D 및 L 형태의 타르타르산, 디아세틸타르타르산, 디벤조일타르타르산, 만델산, 말산, 락트산, 또는 각종 광학 활성 캄포르선폰산과 같은 광학 활성 산이다. 라세미 혼합물의 분리는 광학 활성의 분리 시약(예: 디니트로벤조일페닐글리신)으로 충전된 칼럼을 사용한 용리에 의해 수행될 수도 있다. 적합한 용리 용매 조성물은 당업자에 의해 결정될 수 있다.

[0238] 본 발명의 화합물은, 예를 들면, 아래에 설명된 바와 같은 반응 경로 및 기술을 사용하여 제조될 수 있다.

[0239] 화학식 2의 일련의 사이클로알킬카복시미드는 반응식 1에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 카복실산(1)을 BOP와 같은 결합 시약을 사용하여 아민에 결합시켜서 목적 생성물(2)을 제공할 수 있다.

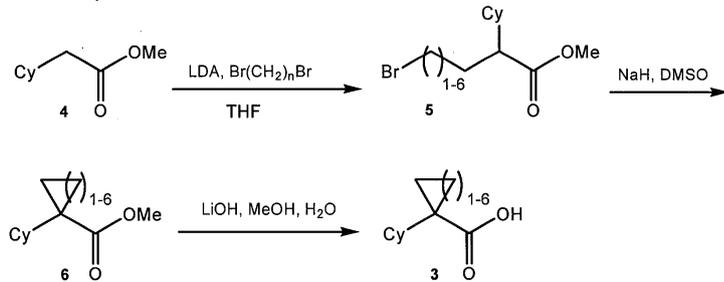
**반응식 1**



[0240]

[0241] 화학식 3의 일련의 사이클로알킬카복실산은 반응식 2에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 알파-치환된 메틸(4)을 에틸렌 브로마이드, 1,3-디브로모프로판 및 1,4-디브로모부탄과 같은 알킬렌디할라이드를 사용하여 모노-알킬화하여 모노-알킬화된 생성물(5)을 제공한 후, 1) DMSO 또는 DMF 중에서 수산화나트륨으로 처리하거나 또는 2) THF 중에서 LDA로 처리하여 사이클로알킬카복실산 에스테르(6)를 제공한다. 화합물(6)을 가수분해하여 상응하는 산(3)을 수득한다.

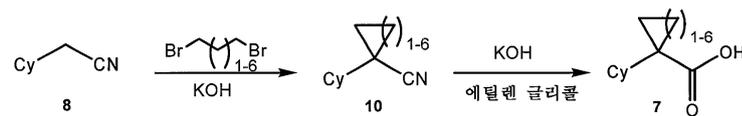
**반응식 2**



[0242]

[0243] 다른 방법으로, 화학식 7의 일련의 사이클로알킬카복실산은 반응식 3에 예시된 바와 같이 상응하는 니트릴로부터 제조될 수도 있다. 알파-치환된 아세토니트릴(8)을 수산화칼륨 및 1,3-디브로모프로판과 같은 알킬렌디할라이드로 처리하여 치환된 사이클로알킬카보니트릴(10)을 제공한 후, 이것을 가수분해시켜서 목적하는 사이클로알킬카복실산(7)을 제공할 수 있다.

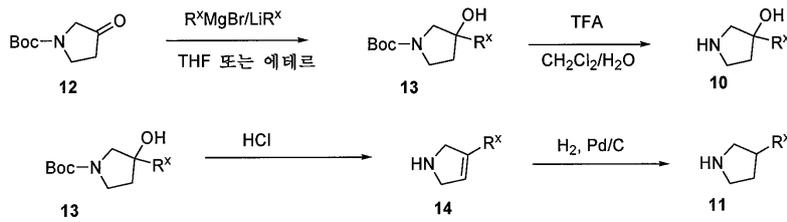
**반응식 3**



[0244]

[0245] 일련의 3-치환된 피롤리딘 (10) 및 (11)은 반응식 4(R<sup>x</sup>는, 예를 들면, 알킬 또는 사이클로알킬이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물(12)을 유기 리튬 또는 그리냐드(Grignard) 시약으로 처리하여 알콜(13)을 제공할 수 있다. 알콜(13)의 Boc 보호 그룹을 TFA로 처리하여 제거함으로써 3-치환된 피롤리딘(10)을 수득할 수 있다. 대안으로는, 화합물(13)을 HCl로 처리하여 알켄(14)을 제공한 후 탈수소화하여 3-치환된 피롤리딘(11)을 수득할 수도 있다.

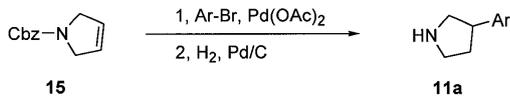
반응식 4



[0246]

[0247] 일련의 3-치환된 피롤리딘(11a)은 반응식 5(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 알켄(15)을 아릴브로마이드 또는 헤테로아릴브로마이드와 함께 팔라듐 촉매된 헤크(Heck) 결합 반응시킨 후 바로 수소화하여 목적하는 3-치환된 피롤리딘(11a)을 제공한다(Ho, C 등, Tetrahedron Lett. 2004, 45, 4113).

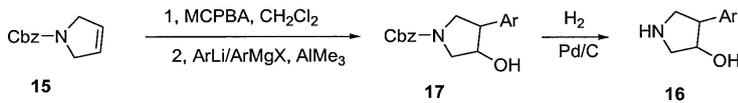
반응식 5



[0248]

[0249] 일련의 3-하이드록실, 4-치환된 피롤리딘(16)은 반응식 6(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴이고, X는 할로일 수 있다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 알켄(15)을 MCPBA와 반응시켜서 에폭사이드(17)를 제공한 후 유기 리튬 및 Al(Me)<sub>3</sub>와 같은 루이스산으로 처리하여 목적하는 3-하이드록실, 4-치환된 피롤리딘(16)을 수득할 수 있다.

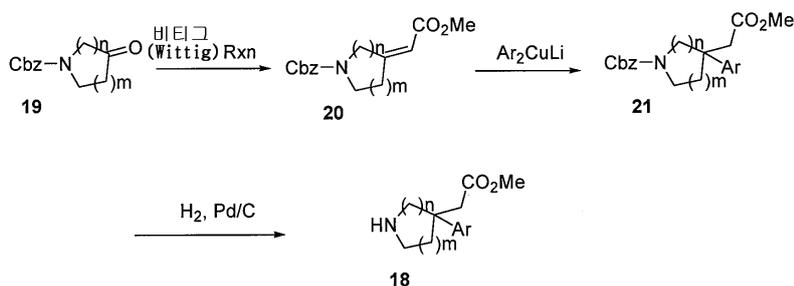
반응식 6



[0250]

[0251] 일련의 이치환된 피롤리딘 또는 피페리딘(18)은 반응식 7(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴이고, n은 1 또는 2이며, m은 1 또는 2이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 케톤(19)을 비티그(Wittig) 시약으로 처리하여 비닐 화합물(20)을 제공한 후 Ar<sub>2</sub>CuLi와 반응시켜서 부가 생성물(21)을 제공할 수 있다. 화합물(21)의 Cbz 보호 그룹을 수소화하여 제거함으로써 목적하는 이치환된 피롤리딘 또는 이치환된 피페리딘(18)을 제공할 수 있다.

반응식 7



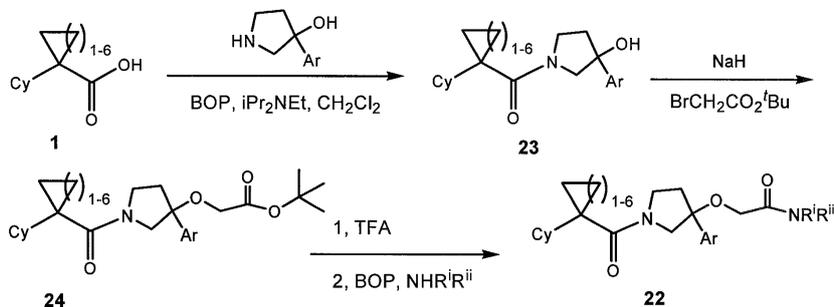
[0252]

[0253]

[0254]

일련의 화합물(22)은 반응식 8(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴이고, NR<sup>i</sup>R<sup>ii</sup>은, 예를 들면, 아민, 알킬 아민, 디알킬아민 및 그의 유도체이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 카복실산(1)을 BOP 또는 다른 아미드 결합 형성 시약을 사용하여 아미노 알콜과 결합시켜서 결합 생성물(23)을 제공할 수 있다. 결합 생성물(23)의 하이드록실 그룹을 2-브로모아세테이트로 알킬화하여 화합물(24)을 획득할 수 있고, 화합물(24)의 3급-부틸 그룹을 TFA로 처리하여 제거한 후 각종 아민으로 표준 결합 반응시켜서 화합물(22)을 획득할 수 있다.

**반응식 8**

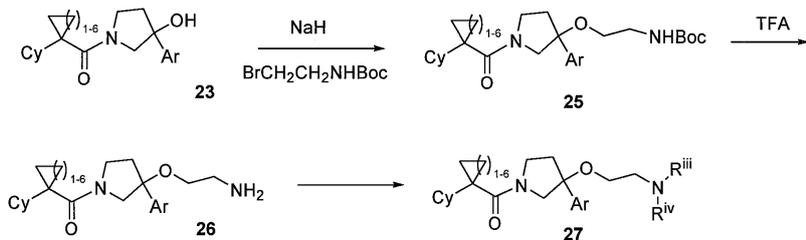


[0255]

[0256]

반응식 9(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴이다)에 따르면, 화합물(23)의 하이드록실 그룹을 보호된 2-아미노 에틸 브로마이드로 알킬화하여 화합물(25)을 획득할 수 있다. 화합물(25)의 보호 그룹을 TFA에 의해 제거할 수 있다. 생성된 화합물(26)의 유리 아미노 그룹을 당업자들에게 공지된 방법에 의해 여러 가지 동족체(27)로 전환시킬 수 있다.

**반응식 9**

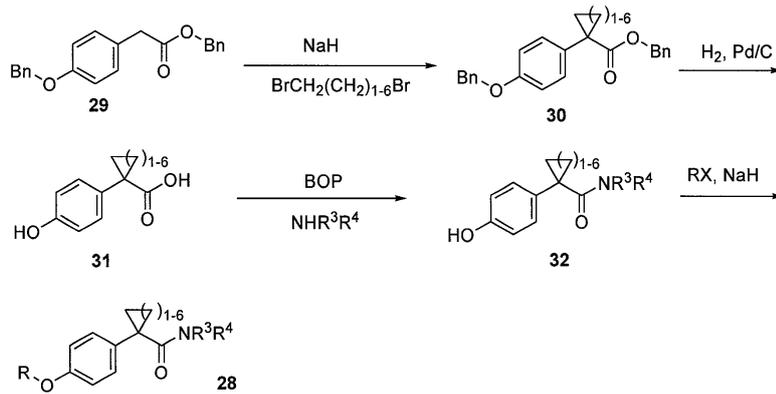


[0257]

[0258]

일련의 화합물(28)은 반응식 10에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물(29)을 1,2-디브로모에탄과 같은 알킬디할라이드 또는 이와 유사한 시약으로 처리하여 목적하는 사이클로알킬 생성물(30)을 획득할 수 있다. 화합물(30)의 두 벤질(Bn) 그룹들을 수소화에 의해 제거하여 탈보호된 화합물(31)을 획득할 수 있다. 사이클릭 아민 NHR<sup>3</sup>R<sup>4</sup>로 처리하여 화합물(32)의 아미드를 제공할 수 있다. 화합물(32)의 유리 하이드록실 그룹을 염기(예: NaH) 및 친전자체(RX, R은 알킬, 사이클로알킬 등이고 X는 할로 또는 다른 이탈 그룹이다)를 사용한 치환 반응과 같은 당업자들에게 공지된 방법에 의해 여러 가지 에테르 동족체(28)로 전환시킬 수 있다.

**반응식 10**

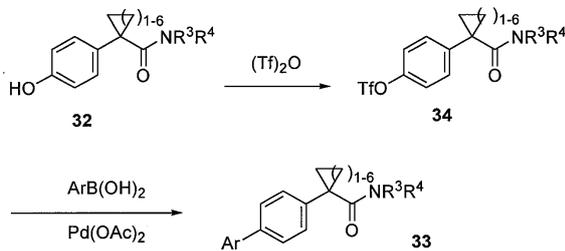


[0259]

[0260]

일련의 화합물(33)은 반응식 11(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴 또는 그의 유도체이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물(32)의 유리 하이드록실 그룹을 보호시켜서 화합물(34)을 수득한 후, 이것을 Pd 촉매 결합 반응시켜서 화합물(33)을 제공할 수 있다.

**반응식 11**

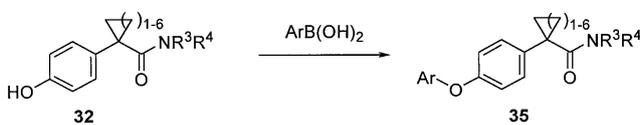


[0261]

[0262]

일련의 화합물(35)은 반응식 12(Ar은, 예를 들면, 아릴 또는 헤테로아릴 또는 그의 유도체이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. (32)의 유리 페놀 그룹을 ArB(OH)<sub>2</sub>와 바로 결합시켜서 아릴 또는 헤테로아릴 에테르 결합 생성물(35)을 제공할 수 있다(Bolm, C. 등, J. Org. Chem. 2005, 70, 2346).

**반응식 12**

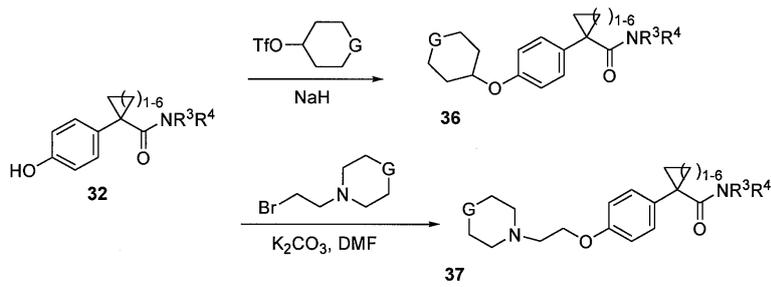


[0263]

[0264]

일련의 4-헤테로사이클로-치환된 에테르 화합물 (36) 및 (37)은 반응식 13(G는, 예를 들면, O, NBoc, NMe 등이다)에 요약된 방법에 의해 제조될 수 있다. 화합물(32)의 유리 페놀을 각종 헤테로사이클로알킬알킬 트리플레이트 또는 헤테로사이클로알킬 할라이드로 처리하여 4-헤테로사이클로알킬-치환된 에테르 화합물 (36) 및 (37)을 각각 제공할 수 있다.

반응식 13

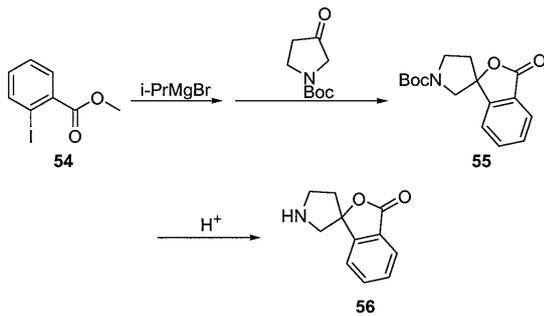


[0265]

[0266]

스피로-피롤리딘(56)은 반응식 14에 따라 제조될 수 있다. 아릴 요오다이드(54)와 이소프로필마그네슘 브로마이드 사이에 할로젠 금속 교환을 한 후, N-Boc-3-옥소 피롤리딘과 반응시켜서 스피로-락톤(55)을 제공하고, Boc 그룹을 산성 개열하여 목적하는 피롤리딘(56)을 수득한다.

반응식 14

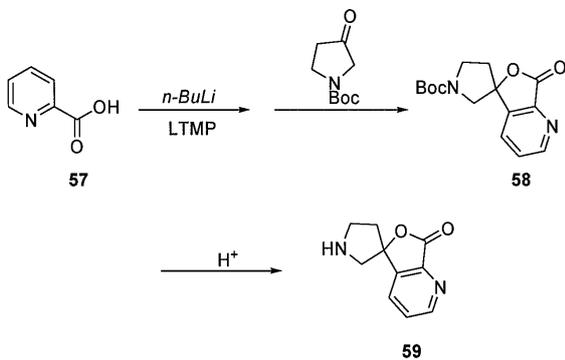


[0267]

[0268]

스피로-피롤리딘(59)은 반응식 15에 따라 제조될 수 있다. 카복실산(57)을 오르토-리튬화한 후, 생성된 유기 리튬을 N-Boc-3-옥소-피롤리딘과 반응시켜서 스피로-락톤(58)을 제공하고, Boc 그룹을 산성 개열하여 목적하는 피롤리딘(59)을 수득한다.

반응식 15

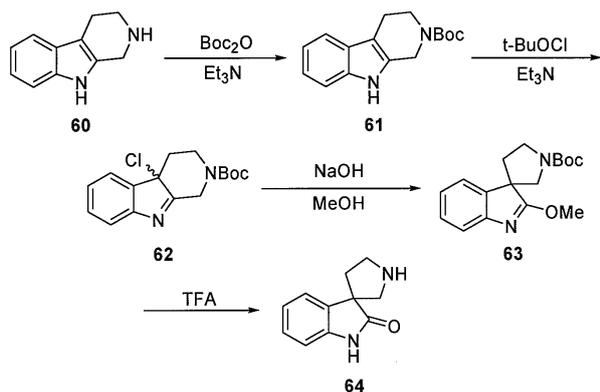


[0269]

[0270]

스피로-피롤리딘(64)은 반응식 16에 따라 제조될 수 있다.

반응식 16

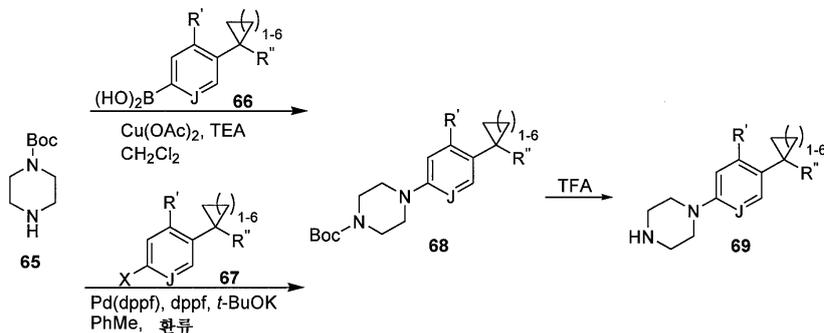


[0271]

[0272]

일련의 방향족 피페라진 중간체(69)는 반응식 17(X는, 예를 들면, Cl, Br, I, OTf 등이고, R'는, 예를 들면, H, F, Cl, Me,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  등이며, R''는, 예를 들면,  $\text{CO}_2\text{R}$ , CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$  등이고, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이고, J는, 예를 들면, CH 또는 N이다)에 따라서 Boc-피페라진(65)을 구리(II) 아세테이트의 촉매하에 각종 보론산(66)과 반응시키거나(Combs, A. P.; Tadesse, S.; Rafalski, M.; Haque, T. S.; Lam, P. Y. S. J. Comb. Chem. 2002, 4, 179), 부크월드/하트윅(Buchwald/Hartwig) 조건을 사용하여 각종 아릴 또는 헤테로아릴 할라이드(67)와 반응시켜서(Louie, J; Hartwig, J. F. Tetrahedron Lett. 1995, 36, 3609 & Bolm, C. 등. J. Org. Chem. 2005, 70, 2346) 제조할 수 있다. 방향족 피페라진 중간체(69)는 염기의 존재하에 적합하게 치환된 아닐린 및 비스-(2-클로로에틸)아민 하이드로클로라이드의 전형적인 폐환을 통해 제조되거나(E. Mishani 등, Tetrahedron Lett. 1996, 37, 319), 피페라진의 직접적 친핵 방향족 치환을 통해 제조될 수 있다(S. M. Dankwardt 등, Tetrahedron Lett. 1995, 36, 4923). Boc 그룹을 TFA로 제거한 후, 2급 아민(69)을 설포닐 클로라이드, 아실 클로라이드, 카복실산, 알킬 할라이드와 결합시키거나, 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 환원 아민화할 수 있다.

반응식 17

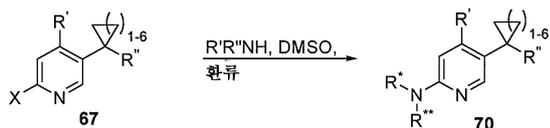


[0273]

[0274]

아민을 반응식 18(X는, 예를 들면, Cl, Br 등이고, R'는, 예를 들면, H, F, Cl, Me,  $\text{CF}_3$ ,  $\text{OCF}_3$  등이며, R''는, 예를 들면,  $\text{CO}_2\text{R}$ , CN,  $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$  등이고, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이고, R' 및 R''는 독립적으로, 예를 들면, H, 알킬, 사이클로알킬 등이다)에 요약된 바와 같이 팔라듐 촉매의 부재하에 피리딜 할라이드(67)와 함께 DMSO 중에서 가열함으로써 두 반응물을 결합시킬 수 있다(von Geldern, Thomas W. 등, Biorg. & Med. Chem. Lett. 2005, 15, 195).

반응식 18



[0275]

[0276]

일련의 아릴 테트라하이드로피리딘(73)은 먼저 반응식 19(M은 Li, Na, MgBr이고, X는, 예를 들면, Cl, Br, I, OTf 등이고, R'는, 예를 들면, H, F, Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> 등이며, R''는, 예를 들면, CO<sub>2</sub>R, CN, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 등이고, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이고, J는, 예를 들면, CH 또는 N이다)에 따라서 3급-부톡시카보닐-피페리딘-4-온(71)을 LDA 및 N-페닐트리플루오로메탄설폰아미드를 사용하여 상응하는 에놀 트리플레이트(74)로 전환 시킴으로써 제조할 수 있다. 이어서 에놀 트리플레이트를 각종 방향족 보론산(66)과 함께 스즈키(Suzuki) 형태의 결합 반응에 직접 사용하여 아릴- 또는 헤테로아릴-테트라하이드로피리딘(76)을 생성할 수 있다(M. G. Bursavich, D. H. Rich, Org. Lett. 2001, 3, 2625). 다른 방법으로, 에놀 트리플레이트를 팔라듐 매개된 결합을 통해 상응하는 에놀 보론산 에스테르(75) 또는 산으로 전환시킨 후 스즈키 형태의 반응을 통해 아릴 할라이드와 결합시킬 수도 있다.

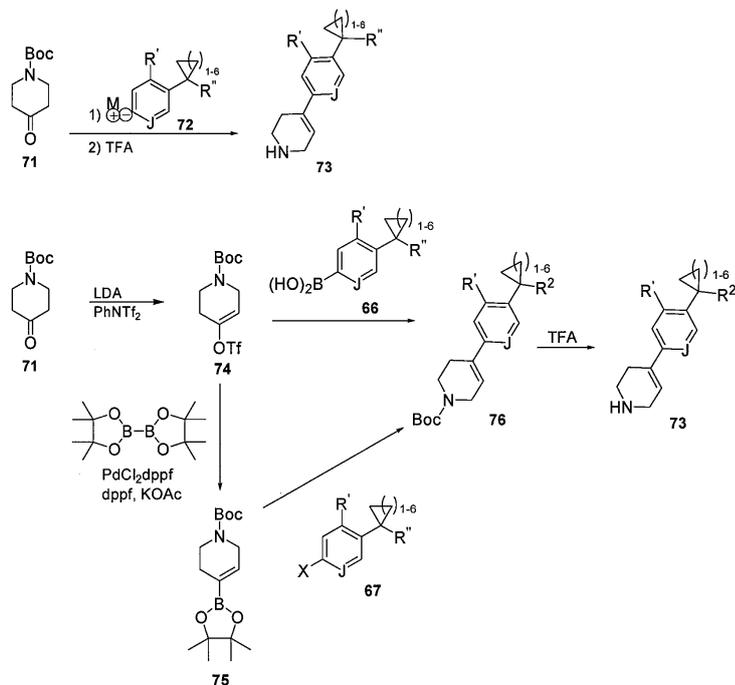
[0277]

화합물(76)의 Boc 그룹을 TFA로 제거한 후, 2급 아민(73)을 설포닐 클로라이드, 아실 클로라이드, 카복실산, 알킬 할라이드와 결합시키거나 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 환원 아민화시킬 수 있다.

[0278]

방향족 테트라하이드로피리딘(73)은 아릴 또는 헤테로아릴 음이온(72)을 피페리돈(71)에 직접 친핵 첨가한 후 생성된 알콜 화합물을 탈수 및 탈보호하는 방법과 같이 유기 합성 분야의 기술자들에게 알려진 대체 방법을 통해 제조될 수도 있다.

반응식 19

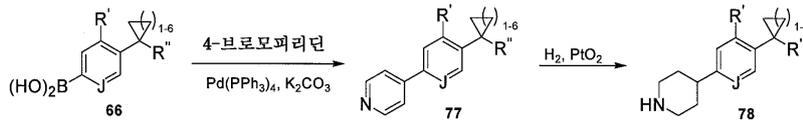


[0279]

[0280]

일련의 방향족 피페리딘 유도체(78)는 반응식 20(X는, 예를 들면, Cl, Br, I, OTf 등이고, R'는, 예를 들면, H, F, Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> 등이며, R''는, 예를 들면, CO<sub>2</sub>R, CN, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 등이고, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이고, J는, 예를 들면, CH 또는 N이다)에 따라서 상기 형성된 아릴- 또는 헤테로아릴-테트라하이드로피리딘(73)을 촉매적 수소화하거나 4-브로모피리딘을 팔라듐 촉매의 존재하에 방향족 보론산(66)과 결합시킨 후 수소화함으로써 제조될 수 있다. 이어서, 생성된 2급 아민(78)을 설포닐 클로라이드, 아실 클로라이드, 카복실산, 알킬 할라이드와 결합시키거나 당업자들에게 공지된 방법을 사용하여 환원 아민화시킬 수 있다.

반응식 20

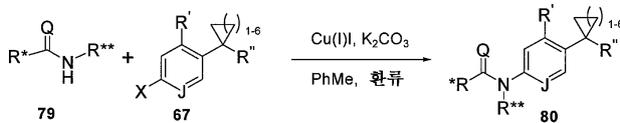


[0281]

[0282]

상술한 부크윌드/하트워 조건을 사용하여 C-N 결합을 형성하는 방법 이외에, 피라졸, 옥사졸리딘-2-온, 2-옥소-피롤리딘, 이미다졸, 인다졸, 1H-벤지미다졸, 피리드-2-온, t-부틸 카바메이트 등의 경우에서와 같이 아민이 sp<sup>2</sup> 탄소에 대해 α인 경우에는 반응식 21(X는, 예를 들면, Cl, Br, I, OTf 등이고, Q는 O, S 또는 CH<sub>2</sub>이며, R'는, 예를 들면, H, F, Cl, Me, CF<sub>3</sub>, OCF<sub>3</sub> 등이고, R''는, 예를 들면, CO<sub>2</sub>R, CN, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 등이며, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이고, J는, 예를 들면, CH 또는 N이며, R\* 및 R\*\*는 독립적으로 H, 알킬, 사이클로알킬 등이다)에 따라서 구리(I) 매개된 결합 반응을 사용할 수 있다(Woolven, James M 등, J. Med. Chem. 2003, 46, 4428).

반응식 21

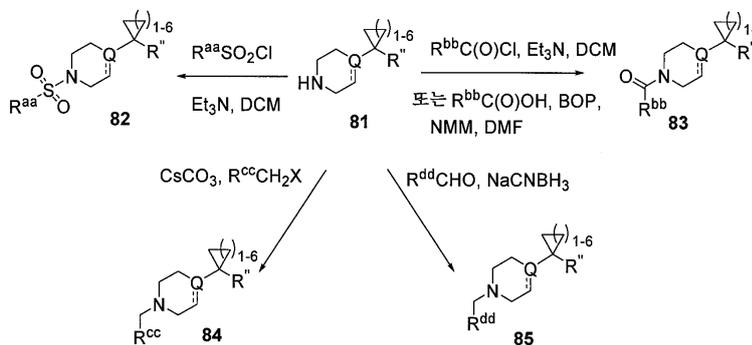


[0283]

[0284]

일련의 피페리딘, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 및 피페라지닐 유도체 (82) 내지 (85)는 반응식 22(R''는, 예를 들면, CO<sub>2</sub>R, CN, C(O)NR<sup>3</sup>R<sup>4</sup> 등이고, R은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬 등이며, Q는 N 또는 CH이고, R<sup>aa</sup>, R<sup>bb</sup>, R<sup>cc</sup>, R<sup>dd</sup>은, 예를 들면, 알킬, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 및 그의 유도체이다)에 요약된 바와 같이 2급 아민(81)의 설포닐화(82), 아실화(83), 알킬화(84) 또는 환원 아민화(85)에 의해 제조될 수 있다.

반응식 22



[0285]

[0286]

방법

[0287]

본 발명의 화합물은 11βHSD1 및/또는 MR의 활성을 조절할 수 있다. "조절한다"는 것은 효소 또는 수용체의 활성을 증가 또는 감소시킬 수 있음을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물은 효소 또는 수용체를 본 명세서에 설명된 화합물 또는 조성물 1종 이상과 접촉시킴으로써 11βHSD1 및/또는 MR을 조절하는 방법에 사용될 수 있다. 일부의 양태에서, 본 발명의 화합물은 11βHSD1 및/또는 MR의 억제제로서 작용할 수 있다. 추가의 양태에서, 본 발명의 화합물은 효소 또는 수용체의 조절이 필요할 때 본 발명의 화합물 조절량을 투여함으로써 11βHSD1 및/또는 MR의 활성을 개별적으로 조절하는 데에 사용될 수 있다.

- [0288] 본 발명은 세포 내에서 코르티손이 코르티솔로 전환되는 것을 억제하거나, 세포 내에서의 코르티솔의 생성을 억제하는 방법도 제공한다(코르티솔의 전환 또는 생성은 적어도 부분적으로는 11 $\beta$ HSD1 활성에 의해 매개된다). 코르티손이 코르티솔로 전환되는 속도 및 그 역으로의 전환 속도의 측정 방법과, 세포 내의 코르티손과 코르티솔의 농도의 측정 방법은 당업계에서 통상적인 것이다.
- [0289] 본 발명은 세포를 본 발명의 화합물과 접촉시킴으로써 세포의 인슐린 감수성을 증가시키는 방법도 제공한다. 인슐린 감수성의 측정 방법은 당업계에서 통상적인 것이다.
- [0290] 본 발명은 11 $\beta$ HSD1 및/또는 MR의 비정상적 활성 또는 과발현을 포함한 활성 또는 발현과 관련이 있는 질환의 치료를 필요로 하는 개체(환자)에게 본 발명의 화합물 또는 이의 약제학적 조성물 치료적 유효량을 투여함으로써 상기 질환을 치료하는 방법도 제공한다. 이러한 질환의 예로는 효소 또는 수용체의 발현 또는 활성과 직접 또는 간접적으로 연관이 있는 임의의 질환, 장애 또는 질병이 포함될 수 있다. 11 $\beta$ HSD1-관련 질환은 효소 활성의 조절에 의해 예방, 완화 또는 치료될 수 있는 임의의 질환, 장애 또는 질병도 포함할 수 있다.
- [0291] 11 $\beta$ HSD1-관련 질환의 예로는 비만, 당뇨, 글루코오스 불내성, 인슐린 내성, 고혈당, 고혈압, 고지혈증, 인지 장애, 치매, 녹내장, 심혈관 질환, 골다공증 및 염증이 포함된다. 11 $\beta$ HSD1-관련 질환의 추가의 예로는 대사 증후군, 제2형 당뇨, 안드로겐 과다증(다모증, 생리 불순, 안드로겐 과잉증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)가 포함된다.
- [0292] 본 발명은 MR을 본 발명의 화합물, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 프로드럭 또는 조성물과 접촉시켜서 MR 활성을 조절하는 방법도 제공한다. 일부의 양태에서, 조절은 억제될 수 있다. 추가의 양태에서는, (임의로 세포 내에서) 알도스테론의 MR에의 결합을 억제하는 방법이 제공된다. MR 활성 및 알도스테론 결합의 억제의 측정 방법은 당업계에서 통상적인 것이다.
- [0293] 본 발명은 MR의 활성 또는 발현과 관련된 질환의 치료 방법도 제공한다. MR의 활성 또는 발현과 관련된 질환의 예로는 제한 없이 고혈압, 심혈관, 신장 및 염증성 병인, 예를 들면 심부전, 죽상 동맥 경화증, 동맥 경화증, 관상 동맥 질환, 혈전증, 협심증, 말초 혈관 질환, 혈관벽 손상, 졸증, 이상지혈증, 고지단백혈증, 당뇨성 이상지혈증, 혼합성 이상지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증, 및 제1형 당뇨병, 제2형 당뇨병, 비만성 대사 증후군, 인슐린 내성 및 범발성 알도스테론-관련 표적 기관 손상과 관련한 질환이 포함된다.
- [0294] 본원에서 사용한 "세포"라는 용어는 시험관내, 생체의 또는 생체내 세포를 의미한다. 일부의 양태에서, 생체의 세포는 포유 동물과 같은 유기체로부터 적출된 조직 시료의 일부분일 수 있다. 일부의 양태에서, 시험관내 세포는 세포 배양물 내의 세포일 수 있다. 일부의 양태에서, 생체내 세포는 포유 동물과 같은 살아 있는 유기체의 세포이다. 일부의 양태에서, 세포는 지방 세포, 체장 세포, 간 세포, 신경 세포, 또는 안구를 구성하는 세포이다.
- [0295] 본원에서 사용한 "접촉"이라는 용어는 시험관내 계 또는 생체내 계에서 지시된 성분들이 함께 결합됨을 의미한다. 예를 들어, 11 $\beta$ HSD1 효소를 본 발명의 화합물과 "접촉"시킨다는 것은 본 발명의 화합물을 11 $\beta$ HSD1을 갖는 사람과 같은 개체 또는 환자에게 투여하는 것은 물론, 본 발명의 화합물을 11 $\beta$ HSD1 효소를 함유한 세포 또는 정제된 제제를 함유한 시료에 투입하는 것을 포함한다.
- [0296] 본원에서 사용한 "개체" 또는 "환자"라는 용어는 서로 바꾸어 쓸 수 있는 용어로서 포유 동물을 포함한 동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 다른 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 사람을 의미한다.
- [0297] 본원에서 사용한 "치료적 유효량"이란 연구자, 의사, 또는 다른 임상가가 조직, 계, 동물, 개체 또는 사람에서 추구하는 생물학적 또는 의학적 반응, 즉
- [0298] (1) 질환의 예방, 예를 들면 질환, 질병 또는 장애에 걸리기 쉬우나 아직 질환의 병인 또는 증상을 나타내지 않은 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 예방[비제한적 예로는 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당, 고지혈증, 제2형 당뇨, 안드로겐 과다증(다모증, 생리 불순, 안드로겐 과잉증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 예방이 있다];
- [0299] (2) 질환의 억제, 예를 들면 질환, 질병 또는 장애의 병인 또는 증상을 나타내고 있는 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 억제, 즉, 병인 및/또는 증상의 추가적 진행의 억제[예: 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당, 고지혈증, 제2형 당뇨, 안드로겐 과다(다모증, 생리 불순, 안드로겐 과잉증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 억제, 바이러스 감염의 경우 바이러스 부하의 안정화]; 및

- [0300] (3) 질환의 완화, 예를 들면 질환, 질병 또는 장애의 병인 또는 증상을 나타내고 있는 개체에서 질환, 질병 또는 장애의 완화, 즉, 병인 및/또는 증상의 회복[예: 대사 증후군, 고혈압, 비만, 인슐린 내성, 고혈당, 고지혈증, 제2형 당뇨병, 안드로겐 과다증(다모증, 생리 불순, 안드로겐 과잉증) 및 다낭성 난소 증후군(PCOS)의 완화, 바이러스 감염의 경우 바이러스 부하의 감소] 중 하나 이상을 유도해 내는 활성 화합물 또는 약제의 양을 의미한다.
- [0301] 약제학적 조성물 및 제형
- [0302] 화학식 1의 화합물은 약제로서 사용시 약제학적 조성물의 형태로 투여될 수 있다. 이들 조성물은 약제 분야에 잘 알려진 방법으로 제조될 수 있고, 목적하는 국소 또는 전신 치료 및 치료 영역에 따라서 여러 가지 경로로 투여될 수 있다. 투여는 국소(비강내, 질 및 직장 전달을 포함한 점막 및 눈 포함), 폐(예: 분무기 등에 의한 분말 또는 연무질의 흡입 또는 통기, 기관내, 비강내, 표피 및 경피), 안구, 구강 또는 비경구 투여일 수 있다. 안구 전달을 위한 방법은 국소 투여(점안액), 결막하, 눈주위 또는 초자체강내 주사, 또는 벌룬 카테터 또는 안구 삽입물의 결막낭에의 삽입술을 포함할 수 있다. 비경구 투여는 정맥내, 동맥내, 피하, 복강내 또는 근육내 주사 또는 주입; 또는 두개내, 예를 들면 척수강내 또는 뇌실내 투여를 포함한다. 비경구 투여는 일회 볼루스(bolus) 투여 형태이거나, 예를 들면 연속적 관류 펌프에 의해 이루어질 수 있다. 국소 투여를 위한 약제학적 조성물 및 제형은 경피 패치, 연고, 로션, 크림, 젤, 드립스, 좌약, 분무약, 액체 및 분말을 포함할 수 있다. 통상의 약제학적 담체, 수성 분말 또는 유성 베이스, 증점제 등이 필요하거나 바람직할 수 있다.
- [0303] 본 발명은 활성 성분으로서 상기 본 발명의 화합물 1종 이상과 약제학적으로 허용되는 담체 1종 이상을 함께 함유하는 약제학적 조성물도 포함한다. 본 발명의 조성물의 제조시 활성 성분은 전형적으로는 부형제와 함께 혼합되거나 부형제에 의해 희석되거나 예로서 캡슐, 사체(sachets), 종이 또는 다른 용기 형태의 캐리어 내에 포장된다. 부형제가 희석제로서 사용되는 경우, 활성 성분을 위한 부형제, 담체 또는 매질로서 작용하는 고체, 반고체 또는 액체 재료일 수 있다. 이와 같이, 조성물은 정제, 환제, 분말, 로젠지, 사체, 카체(cachets), 엘릭시르, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체 또는 액체 매질), 예를 들면 10중량% 이하의 활성 화합물을 함유한 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 좌약, 무균 주사 용액, 및 무균 포장 분말 형태일 수 있다.
- [0304] 조성물의 제조에서 활성 화합물은 다른 성분들과 배합되기 전에 적합한 입도로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 불용성인 경우에는 200메쉬 미만의 입도로 분쇄될 수 있다. 활성 화합물이 실질적으로 수용성인 경우에는 조성물 내에서 실질적으로 균일한 분포를 제공하기 위하여 입도를 예를 들면 약 40메쉬로 조절하여 분쇄할 수 있다.
- [0305] 적합한 부형제의 몇몇 예로는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 갈슘 포스페이트, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 칼슘 실리케이이트, 미세결정성 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽 및 메틸 셀룰로오스가 있다. 조성물은 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 및 광물유와 같은 윤활제; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 메틸- 및 프로필하이드록실-벤조에이트와 같은 방부제; 감미제; 및 풍미제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여된 후 활성 성분의 신속하고 지연 또는 지체된 방출을 제공하도록 제조될 수 있다.
- [0306] 조성물은 각각 약 5 내지 약 100mg, 더욱 일반적으로는 약 10 내지 약 30mg의 활성 성분을 함유하는 단위 제형으로 제조될 수 있다. "단위 제형"이란 사람 및 다른 포유 동물을 위한 단일 제형으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위들을 의미하며, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 제공하도록 산출된 예정된 양의 활성 재료를 적합한 약제학적 부형제와 함께 함유한다.
- [0307] 활성 화합물은 광범위한 투여량 범위에 걸쳐서 효과적일 수 있으며 일반적으로는 약제학적 유효량으로 투여된다. 그러나 실제로 투여되는 화합물의 양은 치료하고자 하는 질환, 선택된 투여 경로, 투여되는 실제적 화합물, 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자 증상의 정도 등을 포함한 관련된 환경에 따라서 의사가 결정할 것이다.
- [0308] 정제와 같은 고체 조성물을 제조하기 위해서는 주요 활성 성분을 약제학적 부형제와 혼합하여 본 발명의 화합물의 균질 혼합물을 함유한 예비 고체 조성물을 형성한다. 이러한 균질한 예비 조성물에서는 활성 성분이 전형적으로 조성물 전체에 걸쳐서 고르게 분산되어 있어서 조성물을 균등하게 정제, 환제 및 캡슐과 같은 효과적인 단위 제형으로 쉽게 나눌 수 있다. 이러한 고체 예비 조성물은 본 발명의 활성 성분을 예를 들면 0.1 내지 약 500mg 함유하는 상술한 형태의 단위 제형으로 나뉜다.

- [0309] 본 발명의 정제 또는 환제는 지속적 효과의 이점을 제공하는 제형으로 만들기 위하여 피복되거나 다른 방법으로 배합될 수 있다. 예를 들면, 정제 또는 환제는 내부의 제형과 외부의 제형을 포함할 수 있으며, 외부 제형은 내부 제형을 덮는 외피 형태이다. 두 성분들은 내부 성분이 위에서 분해되는 것을 억제시켜서 그대로 십이지장으로 통과되거나 방출이 지연되도록 하는 장 벽에 의해서 분리될 수 있다. 셀락, 세틸 알콜 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 다수의 중합체 산 및 중합체 산들의 혼합물을 포함하는 각종 재료들이 이러한 장 벽 또는 피복물을 위해 사용될 수 있다.
- [0310] 구강 또는 주사로 투여하기 위한 본 발명의 화합물 및 조성물을 함유한 액체 제형은 면실유, 참깨유, 코코넛유 또는 땅콩유와 같은 식용유 및 엘릭시르 및 이와 유사한 약제학적 부형제를 갖는 수용액, 적합하게 풍미된 시럽, 수성 또는 유성 현탁액, 및 풍미된 유회액을 포함한다.
- [0311] 흡입 또는 통기 투여를 위한 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 또는 유기 용매 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 상술된 바와 같은 약제학적으로 허용되는 적합한 부형제를 함유할 수 있다. 일부의 양태에서, 조성물은 국소 또는 전신적 효과를 위하여 구강 또는 비강 호흡 경로로 투여될 수 있다. 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입되거나, 분무 장치를 페이스 마스크 텐트 또는 간헐적 양압 호흡 장치에 부착시킬 수 있다. 용액, 현탁액 또는 분말 조성물은 적합한 방식으로 조성물을 전달하는 장치로부터 구강 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0312] 환자에게 투여되는 화합물 또는 조성물의 양은 투여되는 물질, 예방 또는 치료와 같은 투여 목적, 환자의 상태, 투여 방식 등에 따라 달라질 것이다. 치료 용도에서, 조성물은 이미 질환을 앓고 있는 환자에게 질환 및 그 합병증의 증상을 치료하거나 적어도 부분적으로 완화시키기에 충분한 양으로 투여될 수 있다. 효과적인 투여량은 치료하고자 하는 질환에 따라서 달라지며, 질환의 정도, 환자의 연령, 체중 및 일반적 상태 등과 같은 인자들에 따라서 주치의의 판단하에 결정될 것이다.
- [0313] 환자에 투여되는 조성물은 상술된 약제학적 조성물의 형태일 수 있다. 이들 조성물은 통상의 멸균 기술에 의해 멸균되거나 멸균 여과될 수 있다. 수용액은 그대로 사용하도록 포장되거나 동결 건조될 수 있으며, 동결 건조된 제제는 투여 전에 무균 수성 담체와 함께 배합된다. 화합물 제제의 pH는 전형적으로 3 내지 11, 더욱 바람직하게는 5 내지 9, 가장 바람직하게는 7 내지 8일 것이다. 상기 특정한 부형제, 담체 또는 안정화제를 사용하면 약제학적 염이 형성될 것임을 이해할 것이다.
- [0314] 본 발명의 화합물의 치료 용량은, 예를 들면, 특정한 치료 용도, 화합물의 투여 방식, 환자의 건강 상태, 및 주치의의 판단에 따라서 달라질 수 있다. 약제학적 조성물 내의 본 발명의 화합물의 비율 또는 농도는 투여량, 화학적 특성(예: 소수성) 및 투여 경로를 포함한 다수의 인자에 따라서 달라질 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 비경구 투여를 위한 화합물 약 0.1 내지 약 10%(w/v)를 함유한 생리학적 완충 수용액으로 제공될 수 있다. 일부의 전형적인 투여량 범위는 1일 약 1 $\mu$ g/kg(체중) 내지 약 1g/kg(체중)이다. 일부의 양태에서, 투여량 범위는 1일 약 0.01mg/kg(체중) 내지 약 100mg/kg(체중)이다. 투여량은 질환 또는 장애의 종류와 진행 정도, 특정 환자의 전반적 건강 상태, 선택된 화합물의 상대적 생물학적 효능, 부형제의 형성, 및 그의 투여 경로와 같은 변수들에 의해 달라질 것이다. 효과적인 투여량은 시험관내 또는 동물 모델 시험 시스템으로부터 얻어진 투여량-반응 곡선으로부터 외삽법에 의해 추정될 수 있다.
- [0315] 본 발명의 화합물은 항바이러스제, 항체, 면역 억제제, 항염증제 등과 같은 약제를 포함할 수 있는 추가의 활성 성분 1종 이상과 함께 배합될 수도 있다.
- [0316] 표지된 화합물 및 분석 방법
- [0317] 본 발명의 또 다른 측면은 사람을 포함한 조직 시료 내에서 효소의 국지화 및 정량화와, 방사능 표지된 화합물의 결합의 억제에 의해 리간드를 선별하기 위한 시험관내 및 생체내에서의 방사능-영상화 및 분석에 유용한 본 발명의 방사능-표지된 화합물에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 이러한 방사능-표지된 화합물을 함유한 효소 분석을 포함한다.
- [0318] 본 발명은 본 발명의 동위 원소-표지된 화합물도 포함한다. "동위 원소" 또는 "방사능-표지된" 화합물은 1개 이상의 원자가 전형적으로 실제 발견되는(즉, 자연 발생적인) 원자 질량 또는 질량수와 상이한 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체 또는 치환된 본 발명의 화합물이다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 적합한 방사핵은 제한 없이 <sup>2</sup>H(중수소에 대해 D로 표기하기도 함), <sup>3</sup>H(삼중 수소에 대해 T로 표기하기도 함), <sup>11</sup>C, <sup>13</sup>C,

<sup>14</sup>C, <sup>13</sup>N, <sup>15</sup>N, <sup>15</sup>O, <sup>17</sup>O, <sup>18</sup>O, <sup>18</sup>F, <sup>35</sup>S, <sup>36</sup>Cl, <sup>82</sup>Br, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br, <sup>77</sup>Br, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>125</sup>I 및 <sup>131</sup>I을 포함한다. 본 발명의 방사능-표지된 화합물에 혼입되는 방사핵은 그 방사능-표지된 화합물의 특정한 용도에 따라서 달라질 것이다. 예를 들면, 시험관내 수용체 표지화 및 경쟁 분석을 위해서는 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>82</sup>Br, <sup>125</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>35</sup>S가 혼입된 화합물이 일반적으로 가장 유용할 것이다. 방사능-영상화 용도를 위해서는 <sup>11</sup>C, <sup>18</sup>F, <sup>125</sup>I, <sup>123</sup>I, <sup>124</sup>I, <sup>131</sup>I, <sup>75</sup>Br, <sup>76</sup>Br 또는 <sup>77</sup>Br이 일반적으로 가장 유용할 것이다.

[0319] "방사능-표지된" 또는 "표지된 화합물"은 1개 이상의 방사핵이 혼입된 화합물인 것으로 이해된다. 일부의 양태에서, 방사핵은 <sup>3</sup>H, <sup>14</sup>C, <sup>125</sup>I, <sup>35</sup>S 및 <sup>82</sup>Br로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

[0320] 방사능-동위 원소를 유기 화합물에 혼입시키기 위한 합성 방법이 본 발명의 화합물에 적용될 수 있으며 이들은 당업계에 잘 알려져 있다.

[0321] 본 발명의 방사능-표지된 화합물은 화합물을 선별/평가하기 위한 스크리닝 분석에 사용될 수 있다. 일반적으로, 새로 합성되거나 선별된 화합물(즉, 시험 화합물)은 본 발명의 방사능-표지된 화합물의 효소에의 결합을 감소시키는 능력에 대해 평가될 수 있다. 따라서, 시험 화합물이 효소에의 결합에 대해 방사능-표지된 화합물과 경쟁하는 능력은 그의 결합 친화성에 직접 관련이 있다.

[0322] 키트

[0323] 본 발명은, 예를 들면, 11βHSD1-관련된 질환 또는 장애인 비만, 당뇨 및 본 명세서에 언급된 다른 질환들의 치료 또는 예방에 유용한 본 발명의 화합물 치료적 유효량을 포함하는 약제학적 조성물을 함유한 용기를 1개 이상 포함하는 약제학적 키트도 포함한다. 이러한 키트는 필요에 따라, 예를 들면, 당업자들이 쉽게 알 수 있는 1종 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 갖는 용기, 부가적 용기 등과 같은 통상의 여러 가지 약제학적 키트 성분들을 1종 이상 추가로 포함할 수 있다. 투여 성분들의 양, 투여에 대한 안내문 및/또는 성분들의 혼합에 대한 안내문을 표기한 삽입물 또는 라벨로서의 설명서도 키트에 포함될 수 있다.

[0324] 본 발명을 특정한 예를 들어 더욱 구체적으로 설명하기로 한다. 하기 실시예는 예시를 위한 목적일 뿐 어떤 식으로든 본 발명을 제한하지 않는다. 당업자들은 중요하지 않은 다수의 인자들을 변화 또는 개선시켜서 본질적으로 동일한 결과를 수득할 수 있음을 쉽게 알게 될 것이다.

**실시예**

[0325] 실시예 1

[0326] (3S)-1-((1-(4-클로로페닐)사이클로프로필)카보닐)피롤리딘-3-올

[0327] 0.4ml DMF 중의 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산(50mg, 0.25mmol), (3S)-피롤리딘-3-올(24.4mg, 0.28mmol) 및 BOP(116.0mg, 0.26mmol)의 용액에 후니그(hunig) 염기(0.066ml, 0.38mmol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 분취용 HPLC로 바로 정제하여 (3S)-1-((1-(4-클로로페닐)사이클로프로필)카보닐)피롤리딘-3-올(20mg)을 수득한다. LCMS: m/z 266.0 (M+H)<sup>+</sup>; 553.1 (2M+Na)<sup>+</sup>.

[0328] 실시예 2

[0329] (3S)-1-[(1-페닐사이클로프로필)카보닐]피롤리딘-3-올

[0330] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 232.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0331] 실시예 3

[0332] (3R)-1-[(1-페닐사이클로프로필)카보닐]피롤리딘-3-올

- [0333] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 232.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0334] 실시예 4
- [0335] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2-페닐피페리딘
- [0336] 0.5ml 메틸렌 클로라이드 중의 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산 30mg 및 BOP 시약 81mg의 용액에 2-페닐피페리딘 27mg을 첨가한 후 후니그 염기 53 $\mu$ l를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 용리 용매로서 에틸/헥산을 사용하여 플래쉬 칼럼으로 바로 정제하여 목적하는 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2-페닐피페리딘을 수득한다. LCMS (ESI): 326.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0337] 실시예 5
- [0338] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,3-디하이드로스피로[인텐-1,4'-피페리딘]
- [0339] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [0340] 실시예 6
- [0341] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피페리딘
- [0342] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 340.1 (M+H)<sup>+</sup>. Cal. MS: 339.1 Ms(ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 340.1.
- [0343] 실시예 7
- [0344] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피페리딘-4-카보니트릴
- [0345] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 365.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0346] 실시예 8
- [0347] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페녹시피페리딘
- [0348] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 356.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0349] 실시예 9
- [0350] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1-메틸스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2(1H)-온
- [0351] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 395.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0352] 실시예 10
- [0353] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피페리딘-4-올
- [0354] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 356.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0355] 실시예 11

- [0356] 메틸 3-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-일)벤조에이트
- [0357] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 398.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0358] 실시예 12
- [0359] 4-벤질-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-올
- [0360] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 370.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0361] 실시예 13
- [0362] 4-(4-3급-부틸-1,3-티아졸-2-일)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘
- [0363] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 403.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0364] 실시예 14
- [0365] 메틸 4-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-일)벤조에이트
- [0366] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 398.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0367] 실시예 15
- [0368] 3급-부틸 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-1(2H)-카복실레이트
- [0369] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 467.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0370] 실시예 16
- [0371] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,3-디하이드로-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]
- [0372] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 381.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0373] 실시예 17
- [0374] 8-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐-1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]테크-2-엔
- [0375] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 395.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0376] 실시예 18
- [0377] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피페리딘
- [0378] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 408.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0379] 실시예 19
- [0380] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-(4-페닐-1,3-티아졸-2-일)피페리딘

- [0381] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 423.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0382] 실시예 20
- [0383] 3급-부틸 7-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-2,7-디아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트
- [0384] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. Ms (ESI): (M+Na)<sup>+</sup> = 441.2, 363.0 (M<sup>-</sup>Bu).
- [0385] 실시예 21
- [0386] 3급-부틸 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1H-스피로[이소퀴놀린-4,4'-피페리딘]-2(3H)-카복실레이트
- [0387] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI):481.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [0388] 실시예 22
- [0389] 3급-부틸 7-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-2,7-디아자스피로[3.5]노난-2-카복실레이트
- [0390] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. (ESI): 405.1 (M+H<sup>+</sup>), 349.1 (M<sup>-</sup>Bu).
- [0391] 실시예 23
- [0392] 4-(1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘
- [0393] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 327.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0394] 실시예 24
- [0395] 4-((3S)-1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘
- [0396] 이 화합물은 실시예 23의 4-(1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘을 키랄 HPLC 정제하여 수득한다. LCMS (ESI): 327.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0397] 실시예 25
- [0398] 4-((3R)-1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘
- [0399] 이 화합물은 4-(1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘을 키랄 HPLC 정제하여 수득한다. LCMS (ESI): 327.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0400] 실시예 26
- [0401] 1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3-페닐피롤리딘
- [0402] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 326.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [0403] 실시예 27
- [0404] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피라진
- [0405] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 328.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0406] 실시예 28
- [0407] 3-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [0408] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 327.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0409] 실시예 29
- [0410] (3R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘
- [0411] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 326.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0412] 실시예 30
- [0413] 3-(3-클로로페닐)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘
- [0414] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 360.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0415] 실시예 31
- [0416] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피롤리딘
- [0417] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 394.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0418] 실시예 32
- [0419] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [0420] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 327.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0421] 실시예 33
- [0422] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3-올
- [0423] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 342.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0424] 실시예 34
- [0425] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-나프틸)피롤리딘
- [0426] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 376.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0427] 실시예 35
- [0428] 3-벤질-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘

- [0429] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 340.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0430] 실시예 36
- [0431] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(페닐설폰일)피롤리딘
- [0432] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 390.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0433] 실시예 37
- [0434] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-5-(4-플루오로페닐)-2,5-디아자바이사이클로[2.2.1]헵탄
- [0435] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 371.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0436] 실시예 38
- [0437] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(4-페녹시페닐)피롤리딘
- [0438] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 418.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0439] 실시예 39
- [0440] 메틸(3S, 4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-카복실레이트
- [0441] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS (ESI): 384.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0442] 실시예 40
- [0443] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(4-메톡시페닐)피롤리딘
- [0444] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 356.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0445] 실시예 41
- [0446] 1-((1-(4-클로로페닐)사이클로프로필)카보닐)-3-(4-트리플루오로페닐)피롤리딘
- [0447] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 394.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0448] 실시예 42
- [0449] 3-(4-클로로페닐)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘
- [0450] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 360.0 (M+H)<sup>+</sup>; 382.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0451] 실시예 43
- [0452] 4-(1-([1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [0453] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 361.0 (M+); 384.0

(M+Na)<sup>+</sup>.

- [0454] 실시예 44
- [0455] 4-(1-([1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [0456] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 323.1(M+H)<sup>+</sup>; 345.0(M+Na)<sup>+</sup>.
- [0457] 실시예 45
- [0458] 4-(1-([1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [0459] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 307.1 (M+H)<sup>+</sup>; 329.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0460] 실시예 46
- [0461] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피페리딘
- [0462] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 340.1 (M+H)<sup>+</sup>; 362.1 (M+Na)<sup>+</sup>; 701.2 (2M+Na)<sup>+</sup>.
- [0463] 실시예 47
- [0464] 3-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,4,4a,5,6,10b-옥타하이드로벤조[f]이소퀴놀린
- [0465] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 366.0/368.1.
- [0466] 실시예 48
- [0467] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,3,3a,4,5,9b-헥사하이드로-1H-벤조[e]이소인돌
- [0468] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 352.1/354.0.
- [0469] 실시예 49
- [0470] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,3a,8,8a-헥사하이드로인덴노[1,2-c]피롤
- [0471] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 338.0/340.0.
- [0472] 실시예 50
- [0473] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,3-디하이드로스피로[인텐-2,4'-피페리딘]
- [0474] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 366.1 /368.1.
- [0475] 실시예 52

- [0476] 3-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,3,4,4a,5,6-헥사하이드로-1H-피라지노[1,2-a]퀴놀린
- [0477] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 367.1/369.1.
- [0478] 실시예 53
- [0479] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,4,10,10a-헥사하이드로피라지노[1,2-a]인돌
- [0480] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 353.1/355.1
- [0481] 실시예 54
- [0482] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)스피로[크로멘-2,4'-피페리딘]
- [0483] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 380.1/382.1.
- [0484] 실시예 55
- [0485] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,4'-피페리딘]
- [0486] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 368.1/369.2.
- [0487] 실시예 56
- [0488] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)스피로[인돌-3,4'-피페리딘]-2(1H)-온
- [0489] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 381.0/383.0.
- [0490] 실시예 57
- [0491] 8-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온
- [0492] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 333.0/335.1.
- [0493] 실시예 58
- [0494] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린
- [0495] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [0496] 실시예 59
- [0497] 6-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로티에노[2,3-c]피리딘
- [0498] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 318.0/320.0.
- [0499] 실시예 60
- [0500] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)인돌린

- [0501] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 298.0/300.0.
- [0502] 실시예 61
- [0503] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)이소인돌린
- [0504] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 298.0/300.0.
- [0505] 실시예 62
- [0506] 8-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1-페닐-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온
- [0507] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 410.1/412.1.
- [0508] 실시예 63
- [0509] 4-벤질리덴-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘
- [0510] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 352.1/354.1.
- [0511] 실시예 64
- [0512] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,4'-바이피페리딘
- [0513] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 347.2/349.2.
- [0514] 실시예 65
- [0515] 4-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-일)피리딘
- [0516] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 341.1/343.1.
- [0517] 실시예 66
- [0518] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(4-플루오로페닐)피롤리딘
- [0519] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 344.1/346.1.
- [0520] 실시예 67
- [0521] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(3-플루오로페닐)피롤리딘
- [0522] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 344.1/346.1.
- [0523] 실시예 68
- [0524] N-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-일)-N-페닐프로판아미드

- [0525] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 411.2/413.2.
- [0526] 실시예 69
- [0527] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)옥타하이드로피롤로[1,2-a]피라진
- [0528] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 305.2/307.1.
- [0529] 실시예 70
- [0530] 4-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페라진-1-카브알데하이드
- [0531] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 293.1/295.1.
- [0532] 실시예 71
- [0533] 4-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2-메틸-1-페닐피페라진
- [0534] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 355.2/357.2.
- [0535] 실시예 72
- [0536] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-(피리딘-4-일메틸)피페라진
- [0537] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 356.1/358.1.
- [0538] 실시예 73
- [0539] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-(2-티에닐설포닐)피페라진
- [0540] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 411.0/412.9.
- [0541] 실시예 74
- [0542] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-2-일)에탄올
- [0543] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 308.1/310.0.
- [0544] 실시예 75
- [0545] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-4-일)에탄올
- [0546] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 308.1/310.0.
- [0547] 실시예 76
- [0548] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-(4-플루오로페닐)피페리딘

- [0549] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 358.1/360.1.
- [0550] 실시예 77
- [0551] 4-(4-클로로페닐)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘
- [0552] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 372.1/374.1.
- [0553] 실시예 78
- [0554] (1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피페리딘-2-일)메탄올
- [0555] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 294.1/296.1.
- [0556] 실시예 79
- [0557] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-2-일)에탄올
- [0558] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 294.1/296.1.
- [0559] 실시예 80
- [0560] ((2S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-2-일)메탄올
- [0561] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 280.1/282.1.
- [0562] 실시예 81
- [0563] ((2R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-2-일)메탄올
- [0564] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: (M+H)<sup>+</sup> = 280.0/282.0.
- [0565] 실시예 82
- [0566] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드
- [0567] 단계 1: N-(3급-부틸)벤젠설포나미드의 합성
- [0568] 아세트니트릴(15ml, 0.29mol) 중의 벤젠설포닐 클로라이드(722 $\mu$ l, 0.00566mol), 탄산칼륨(0.939g, 0.00679mol)의 용액에 3급-부틸아민(0.652ml, 0.00623mol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후 여과 및 농축한다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석시키고, 생성된 용액을 물로 세척하고 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 조약한 물질을 헥산 중의 40% AcOEt로 실리카겔 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 목적 화합물(1.21g, 수율 85%)을 수득한다. MS (ESI): 236.0 (M+Na<sup>+</sup>).
- [0569] 단계 2: 2-(1-벤질-3-하이드록시피롤리딘-3-일)-N-(3급-부틸)벤젠설포나미드의 합성
- [0570] 에테르(10ml, 0.1mol) 중의 N-(3급-부틸)벤젠설포나미드(536mg, 0.00251mol) 용액에 펜탄(4.4ml) 중의 1.7M 3급-부틸리튬을 -78°C에서 질소하에 첨가한다. 혼합물을 -78°C에서 15분, 이어서 0°C에서 1시간 동안 교반한 후 -78°C로 다시 냉각시킨다. 에테르(3ml) 중의 1-벤질피롤리딘-3-온(400.0mg, 0.002283mol) 용액을 상기 용액에 첨가한다. 반응 용액을 -78°C에서 2시간 동안 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 킨칭하고 EtOAc로 추출한다.

유기 상을 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨다. 잔류물을 헥산 중의 30% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물(350mg, 수율 39%)을 수득한다. MS (ESI): 389.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0571] 단계 3: 1'-벤질스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드의 합성

[0572] 아세트니트릴(15ml, 0.29mol) 중의 2-(1-벤질-3-하이드록시피롤리딘-3-일)-N-(3급-부틸)벤젠 설펜아미드(350mg, 0.00090mol) 용액에 요오드화나트륨(418mg, 0.00279mol) 및 클로로트리메틸실란(0.354ml, 0.00279mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 질소하에 1시간 동안 환류시킨 후 실온으로 냉각시키고, 10% 나트륨 티오설펜이트 수용액(10ml)으로 켄칭한 후 EtOAc로 추출한다. 유기 상을 물로 세척하고 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축시켜서 목적 화합물(170mg, 수율 60%)을 수득한다. MS (ESI): 315.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0573] 단계 4: 스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드의 합성

[0574] 메탄올 중의 1'-벤질스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드(170mg, 0.00054mol) 용액에 Pd 블랙(150mg) 및 포름산(0.2ml, 0.005mol)을 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 후 실온으로 냉각하고 여과 및 농축하여 목적 화합물(50mg, 수율 42%)을 수득한다. MS (ESI): 225.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0575] 단계 5: 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로(1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드의 합성

[0576] N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산(40.0mg, 0.000203mol) 용액에 0°C에서 스피로[1,2-벤즈이소티아졸-3,3'-피롤리딘] 1,1-디옥사이드(45.6mg, 0.000203mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(99.0mg, 0.000224mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 3분간 교반한 후 N,N-디이소프로필에틸아민(88.6μl, 0.000508mol)을 첨가한다. 이어서 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 물질을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 404.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0577] 실시예 83

[0578] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0579] 단계 1: 3급-부틸 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트의 합성

[0580] 테트라하이드로푸란(10ml, 0.1mol) 중의 메틸-2-요오도벤조에이트(0.952ml, 0.00648mol)의 용액에 -40°C에서 테트라하이드로푸란(7.6ml) 중의 1.0M 이소프로필마그네슘 브로마이드를 첨가하고, 혼합물을 -40°C에서 1시간 동안 교반한다. THF(2ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(1000mg, 0.005mol) 용액을 상기 혼합물에 첨가한 후, 생성된 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 2시간 동안 계속 교반시킨다. 반응물을 소량의 염수로 켄칭한 후 에틸 아세테이트로 추출하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 40% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물(0.9g, 수율 60%)을 수득한다. MS (ESI): 312.0 (M+Na<sup>+</sup>).

[0581] 단계 2: 3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 하이드로클로라이드의 합성

[0582] 3급-부틸 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(900mg, 0.003mol)를 1,4-디옥산(5ml) 중의 4M HCl에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 60분간 교반한 후 농축하여 목적 생성물(660mg, 수율 95%)을 수득한다. MS (ESI): 190.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0583] 단계 3: 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온의 합성

- [0584] 이 화합물은 실시예 82(단계 5)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 368.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0585] 실시예 84
- [0586] 1'-({1-[4-(피롤리딘-2-일옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0587] 이 화합물은 실시예 83에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 427.1 (M+H<sup>+</sup>), 449.1 (M+Na<sup>+</sup>).
- [0588] 실시예 85
- [0589] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0590] 이 화합물은 실시예 83에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 382.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0591] 실시예 86
- [0592] 1'-([1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0593] 이 화합물은 실시예 83에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 348.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0594] 실시예 87
- [0595] 1'-([1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0596] 이 화합물은 실시예 83에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 364.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0597] 실시예 88
- [0598] 1'-([1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0599] 이 화합물은 실시예 83에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 402.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0600] 실시예 89
- [0601] 1'-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]
- [0602] 단계 1: 1-벤질-3-[2-(하이드록시메틸)페닐]피롤리딘-3-올의 합성
- [0603] 테트라하이드로푸란(40ml, 0.5mol) 중의 (2-요오도페닐)메탄올(5.88g, 0.0251mol)의 용액에 -78℃에서 헥산(31.7ml) 중의 1.600M n-부틸리튬을 첨가한다. 혼합물을 -4℃에서 1시간 동안 교반한 후 -78℃로 냉각시킨다. THF(2mL) 중의 1-벤질피롤리딘-3-온(3.67ml, 0.0228mol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반시킨다. 반응물을 소량의 염수로 퀵칭한 후 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 70% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 화합물(3.5g, 수율 54%)을 수득한다. MS (ESI): 284.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0604] 단계 2: 1'-벤질-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]의 합성
- [0605] THF 1ml 중의 디에틸 아조디카복실레이트(4.44ml, 0.0282mol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(50ml, 0.6mol) 중의 1-벤질-3-[2-(하이드록시메틸)페닐]피롤리딘-3-올(3.50g, 0.0124mol) 및 트리페닐포스핀(7.40g, 0.0282mol)

1)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 용액을 농축시키고 잔류물을 헥산 중의 50% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피 처리하여 목적 화합물(1.5g, 수율 46%)을 수득한다. MS (ESI): 266.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0606]

단계 3: 3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]의 합성

[0607]

메탄올(10ml) 중의 1'-벤질-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘](200mg, 0.0008mol) 용액에 Pd/C(150mg)을 첨가하고, 현탁액을 H<sub>2</sub>(50psi)하에 밤새 수소화한다. 혼합물을 여과한 후 농축하여 목적 화합물(110mg, 수율 92%)을 수득한다. MS (ESI): 176.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0608]

단계 4: 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로(2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘)의 합성

[0609]

이 화합물은 실시예 82(단계 5)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 354.1 (M+H<sup>+</sup>).

[0610]

실시예 90

[0611]

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온

[0612]

단계 1: 7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온의 합성

[0613]

테트라하이드로푸란(5ml, 0.06mol) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(0.820ml, 0.00486mol) 용액을 -75℃에서 헥산(4.05ml) 중의 1.600M n-부틸리튬에 첨가한다. 혼합물을 15분간 교반한 후 2-피리딘카복실산(199mg, 0.00162mmol)의 용액을 첨가한다. 생성된 혼합물을 -75℃에서 10분 동안 교반하고, 이어서 -20℃에서 30분 동안 교반한다. THF(2mL) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(250mg, 0.0013mol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 -20℃에서 20분간 계속 교반한 후 실온으로 승온시키고 추가로 1시간 동안 더 교반한다. 반응 혼합물을 물로 킨칭한 후 농축하여 THF를 제거하고 6M HCl 수용액을 사용하여 pH 약 1로 산성화한 후 실온에서 밤새 교반한다. 생성된 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 수성 층을 농축하고 잔류물을 메틸렌 클로라이드 중의 10% 메탄올로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피에 의해 바로 정제하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 190.9 (M+H<sup>+</sup>).

[0614]

단계 2: 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온의 합성

[0615]

이 화합물은 실시예 82(단계 5)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 369.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0616]

실시예 91

[0617]

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0618]

이 화합물은 실시예 90에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 369.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0619]

실시예 92

[0620]

1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-1H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-3,3'-피롤리딘]-1-온

[0621]

이 화합물은 실시예 90에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 369.0 (M+H<sup>+</sup>).

[0622]

실시예 93

- [0623] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [0624] 단계 1: 3급-부틸 1,3,4,9-테트라하이드로-2H-β-카볼린-2-카복실레이트의 합성
- [0625] 메틸렌 클로라이드(10ml, 0.2mol) 중의 2,3,4,9-테트라하이드로-1H-β-카볼린(500mg, 0.003mol) 용액에 디-3급-부틸디카보네이트(697mg, 0.00319mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(0.607ml, 0.00348mol)을 첨가한다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 용액을 AcOEt로 희석한 후 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액으로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축하여 목적 화합물(780mg, 수율 100%)을 수득한다. MS (ESI): 273.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0626] 단계 2: 3급-부틸 2-메톡시-1'H-스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트의 합성
- [0627] 메틸렌 클로라이드(15ml, 0.23mol) 중의 3급-부틸 1,3,4,9-테트라하이드로-2H-β-카볼린-2-카복실레이트(780mg, 0.0029mol) 용액에 트리에틸아민(0.439ml, 0.00315mol)을 첨가한다. 용액을 5℃의 암실에서 질소하에 교반한다. 교반하면서 상기 용액에 CCl<sub>4</sub>(5ml) 중의 3급-부틸 하이포클로라이트(0.373ml, 0.00329mol) 용액을 5℃에서 적가한다. TLC에 의해 출발 물질이 소모된 것이 확인될 때까지 혼합물을 5℃에서 교반한다.
- [0628] 이어서 상기 혼합물을 환류하에 메탄올(50ml, 1mol) 중의 수산화나트륨(1.146g, 0.02864mol) 용액에 적가한다. 생성된 반응 혼합물을 밤새 환류시킨 후 농축한다. 잔류물을 AcOEt 및 물로 희석시킨다. 유기 상을 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 잔류물을 핵산 중의 50% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피하여 목적 화합물(660mg, 수율 76%)을 수득한다. MS (ESI): 303.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0629] 단계 3: 스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온의 합성
- [0630] 3급-부틸 2-메톡시-1'H-스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(660mg, 0.0022mol)를 트리플루오로아세트산(1ml) 및 물(18ml)과 혼합한 후, 혼합물을 환류하에 3시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 수산화암모늄을 사용하여 염기성 조건(pH 약 10)으로 조절하고, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 추출한다. 추출물로부터 유기 상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축하여 목적 생성물(350mg, 수율 85%)을 수득한다. MS (ESI): 189.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0631] 단계 4: 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[인돌-3,3'-피롤리딘]-2(1H)-온의 합성
- [0632] 이 화합물은 실시예 82(단계 5)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 367.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0633] 실시예 94
- [0634] (1R)-1'--([1-(4-(1H-피라졸-1-일)페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0635] 단계 A: 부틸 1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [0636] 톨루엔(2.0ml) 중의 부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(297.2mg, 1.0mmol), 피라졸(102.1mg, 1.5mmol), 요오드화구리(9.6mg, 0.050mmol), N,N'-디메틸-1,2-에탄디아민(11.0μl, 0.103mmol) 및 칼륨 포스페이트(430.0mg, 2.026mmol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 충전시킨다. 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 에틸 아세테이트(10ml)를 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과한 후 에틸 아세테이트로 세척한다. 여액을 농축하고 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 부틸 1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.
- [0637] 단계 B: 1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로판카복실산
- [0638] 트리플루오로아세트산(1.0ml)을 메틸렌 클로라이드(1.0ml) 중의 부틸 1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로

판카복실레이트(60mg)에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 농축하여 조악한 생성물을 수득하고 이것을 추가의 정제없이 후속 단계의 반응에 바로 사용한다.

- [0639] 단계 C: (1R)-1'-({1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0640] 4-메틸모르폴린(55 $\mu$ l, 0.50mmol)을 DMF(1ml) 중의 1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로판카복실산(0.10mmol), 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(0.026g, 0.10mmol) 및 BOP(0.057g, 0.11mmol)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 TFA를 사용하여 산성(pH 2.0)으로 조절하고 DMF(0.8ml)로 희석시킨다. 생성된 용액을 분취용 LCMS, 이어서 키랄 HPLC에 의해 정제하여 (1R)-1'-({1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30%)을 수득한다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 401.1.
- [0641] 실시예 95
- [0642] (1R)-1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0643] 단계 A: 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로판카복실산.
- [0644] 수산화나트륨[50% 수용액(3.20g)]을 [4-(디플루오로메톡시)페닐]아세트니트릴(1.00g, 5.4mmol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.10g, 0.4mmol) 및 1-브로모-2-클로로-에탄(1.58g, 11.0mmol)의 혼합물에 50°C에서 밤새 첨가한다. 이어서 1,2-에탄디올(10.00ml)을 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 100°C로 밤새 가열한다. 그런 다음 혼합물을 얼음물(30ml)에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 에테르(2 $\times$ 10ml)로 추출한다. 수성 상을 1N HCl 수용액을 사용하여 산성화(pH 2)한 후 에틸 아세테이트(4 $\times$ 15ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압 농축시킨다. 잔류물은 목적 생성물이며 실온에서의 추가적 정제 없이 후속 단계의 반응에 바로 사용되었다.
- [0645] 단계 B: (1R)-1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온.
- [0646] BOP(0.18g, 0.42mmol)를 DMF(2.5ml) 중의 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로판카복실산(0.10g, 0.46mmol) 및 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(0.10g, 0.38mmol)의 혼합물에 첨가한다. 5분 후 4-메틸모르폴린(0.2ml, 2.0mmol)을 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, TFA를 사용하여 산성(pH 2.0)으로 조절하고, 분취용 LCMS에 의해 정제하여 1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 TFA 염을 수득한다. 정제된 염을 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(7.5%)을 첨가하여 중화시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기 상을 농축하여 1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온을 수득한다. 목적하는 입체 이성체를 키랄 칼럼에 의해 분리하여 (1R)-1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(49.5mg, 31%)을 수득한다.
- [0647] 실시예 96
- [0648] (1R)-1'-({1-[6-페닐피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0649] 단계 1: 벤질 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'카복실레이트
- [0650] THF(300ml) 중의 메틸-2-요오도벤조에이트(8.8ml, 0.060mol) 용액에 -60°C에서 THF(1.0M, 66.0ml) 중의 이소프로필마그네슘 브로마이드의 용액을 서서히 첨가하고, 혼합물을 -50°C 미만에서 1시간 동안 교반한다. THF(20.0ml) 중의 벤질-3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(11.0g, 0.05mol)의 용액을 상기 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물

을 -20℃ 미만에서 2시간 동안 교반한다. 반응물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액의 첨가에 의해 켄칭하고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트로 수차례 추출한다. 합한 추출물을 물, 이어서 염수로 세척한 후 건조시키고 농축한다. 생성물을 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 콤비플래쉬(CombiFlash)에 의해 정제한다.

[0651] 단계 2: (1S)-(+)-10-캄포르실폰산-3H-스피로-[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0652] Pd/C(10%, 0.5g)을 메탄올(100ml) 중의 벤질 3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'카복실레이트(5.0g, 15.5mmol) 용액에 첨가하고, 혼합물을 수소 별분하에 4시간 동안 교반한다(HPLC 완결). 혼합물의 용매를 진공하에 제거한다. 잔류물을 아세토니트릴(200ml)에 용해시킨 후, 아세토니트릴(20ml) 중의 (1S)-(+)-10-캄포르실폰산(3.6g, 15.5mmol)을 50℃에서 서서히 첨가한다. 형성된 고체를 여과하고 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 190.1 (M+H)<sup>+</sup>.

[0653] 단계 3: 에틸 1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트

[0654] 물(0.20ml) 중의 탄산나트륨(42.4mg, 0.400mmol)를 톨루엔(200.0μl) 및 에탄올(100.0μl) 중의 에틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트(45.1mg, 0.200mmol), 페닐보론산(24.4mg, 0.200mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(7.15mg)의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 120℃에서 15분간 마이크로파로 조사한다. 이어서 에틸 아세테이트(5ml)를 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 물, 이어서 염수로 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 에틸 1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.

[0655] 단계 4: 1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산

[0656] 수산화리튬 일수화물(0.016g, 0.37mmol)을 메탄올(1.5ml) 및 물(0.5ml) 중의 에틸 1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트(50.0mg, 0.19mmol)에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 1N HCl 수용액을 사용하여 산성(pH 5)으로 조절하고 농축시켜서 조약한 생성물을 수득하고, 이 생성물을 추가의 정제 없이 후속 단계의 반응에 바로 사용한다.

[0657] 단계 5: (1R)-1'-{[1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0658] 1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산을 실시예 83의 방법과 유사한 방법을 사용하여 (1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온의 (1S)-(+)-10-캄포르실폰산 염과 결합시켜서 (1R)-1'-{[1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온을 수득한다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 411.1.

[0659] 실시예 97

[0660] 1'-{[1-(6-페닐피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0661] 이 화합물은 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 수율: 40%. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 412.1.

[0662] 실시예 98

[0663] (1R)-1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0664] 단계 1: 3급-부틸 1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로판카복실레이트.

[0665] 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(297.1mg, 1.0mmol), 피롤리딘(100.0μl, 1.2mmol), 나트륨 3급-펜톡사이드(154.2mg, 1.40mmol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄

의 복합체(1:1)(24.5mg, 0.030mmol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(16.6mg, 0.030mmol)의 혼합물을 진공 하에서 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 톨루엔(2.0ml)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 냉각한 후 혼합물을 얼음물에 붓고, 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(4×10ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.

[0666] 단계 2: (1R)-1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온.

[0667] 상기 3급-부틸 1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로판카복실레이트 물질을 메틸렌 클로라이드 중에서 TFA로 처리하여 3급-부틸 그룹을 제거한 후, 생성된 산을 실시예 94의 방법과 유사한 방법을 사용하여 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드와 결합시켜서 (1R)-1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온을 수득한다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 404.1.

[0668] 실시예 99

[0669] (1R)-1'-{[1-(4-피롤리딘-1-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0670] 이 화합물은 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 수율: 7%. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 403.1.

[0671] 실시예 100

[0672] (1R)-1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0673] 단계 1: 에틸 1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트.

[0674] 에틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트(69.8mg, 0.309mmol) 및 피롤리딘(250.0μl, 3.0mmol)을 밀폐된 관 내에서 100℃로 4시간 동안 가열한다. 이어서 혼합물 내의 과량의 피롤리딘을 감압하에 제거한다. 잔류물을 플래쉬 크로마토그래피 칼럼에 의해 정제하여 에틸 1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.

[0675] 단계 2: (1R)-1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0676] 상기 에틸 1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트 물질을 메탄올 중의 LiOH로 처리하여 상응하는 산을 수득한 후, 이것을 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드와 결합시켜서 (1R)-1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온을 수득한다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 405.1.

[0677] 실시예 101

[0678] (1R)-1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0679] 이 화합물은 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 수율: .54%. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 404.2.

[0680] 실시예 102

- [0681] (1R)-1'-{(1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0682] 단계 1: 3급-부틸 1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트.
- [0683] 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(297.2mg, 1.0mmol), 2-옥소-1,3-옥사졸리딘(1.2mmol), 요오드화구리(I)(20.0mg, 0.1mmol), (트랜스)-사이클로헥산-1,2-디아민(22.8mg, 0.2mmol) 및 탄산칼륨(300.0mg, 2.17mmol)의 혼합물을 진공하에서 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 톨루엔(2.0 ml)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 이어서 에틸 아세테이트(10ml)를 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 추가의 에틸 아세테이트로 세척한다. 여액을 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.
- [0684] 단계 2: (1R)-1'-{(1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0685] 3급-부틸 1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트를 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 최종 화합물로 전환시킨다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 419.1.
- [0686] 실시예 103
- [0687] (1R)-1'-{(1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0688] 단계 A: 3급-부틸 1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [0689] 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(297.2mg, 1.0mmol), 2-옥소-피롤리딘(1.2mmol), 요오드화구리(I)(20.0mg, 0.1mmol), (트랜스)-사이클로헥산-1,2-디아민(22.8mg, 0.2mmol) 및 탄산칼륨(300.0mg, 2.17mmol)의 혼합물을 진공하에 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 톨루엔(2.0ml)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 에틸 아세테이트(10ml)를 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 추가의 에틸 아세테이트로 세척한다. 여액을 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하여 3급-부틸 1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트를 수득한다.
- [0690] 단계 B: (1R)-1'-{(1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0691] 3급-부틸 1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트를 실시예 96의 방법과 유사한 방법을 사용하여 최종 화합물로 전환시킨다. MS (ESI): (M+H)<sup>+</sup> = 425.1.
- [0692] 실시예 104
- [0693] 1'-{(1-[4-(2-페닐에톡시)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온:
- [0694] 단계 1.
- [0695] 1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로판-카복실산(0.19g, 1.0mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.24g, 1.0mmol) 및 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml)를 실온에서 10분간 교반하면서 혼합한다. 이 혼합물을 교반하면서 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(0.47g, 1.0mmol)를 첨가하고, 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.55ml, 3.2mmol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 반응물을 물로 켄칭하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 포화 용액(2회), 물(1회), NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(2회), 물(1회) 및 염수(1회)로 연속해서 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축시킨다. 잔류물을 고진공하에서 추가로 건조시키고, 목적 생성물을

수득한다(0.43g).

- [0696] 단계 2.
- [0697] 디메틸 설펡사이드(0.3ml) 중의 1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 순도: 80%, 0.034mmol), (2-요오도에틸)-벤젠(12mg, 0.051mmol), 및 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드(1mg, 0.003mmol) 및 탄산세슘(28mg, 0.086mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(0.24mg). LCMS: m/z 455.1 (M+H)<sup>+</sup>; 477.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0698] 실시예 105
- [0699] 1'-{[1-(4-[(1-메틸사이클로프로필)메톡시]페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0700] 1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(8.2mg, 0.023mmol), 트리에틸아민(3.6μl, 0.026mmol), 트리페닐포스핀(15mg, 0.056mmol), 및 디이소프로필 아조디카복 실레이트(11μl, 0.056mmol)를 실온에서 테트라하이드로푸란(0.2ml) 중에 10분간 혼합한다. 이 혼합물에 (1-메틸사이클로프로필)메탄올(4.8mg, 0.056mmol)을 교반하면서 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(5.8mg, 59%). LCMS: m/z 419.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0701] 실시예 106
- [0702] 1'-{[1-(4-[(2-플루오로벤질)옥시페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0703] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 459.2 (M+H)<sup>+</sup>; 481.3 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0704] 실시예 107
- [0705] 1'-{[1-(4-(퀴놀린-2-일메톡시)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0706] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 492.3 (M+H)<sup>+</sup>; 514.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0707] 실시예 108
- [0708] 1'-{[1-(4-[(3-플루오로벤질)옥시]페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0709] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 459.2 (M+H)<sup>+</sup>; 481.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0710] 실시예 109
- [0711] 1'-{[1-(4-(1,3-벤조티아졸-2-일메톡시)페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0712] 이 화합물은 실시예 105에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 498.2 (M+H)<sup>+</sup>; 520.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0713] 실시예 110
- [0714] 1'-{[1-(4-{[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)-사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0715] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 577.2 (M+H)<sup>+</sup>; 599.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0716] 실시예 111
- [0717] 1'-[(1-{1-[2-(4-플루오로페닐)에톡시]페닐}사이클로프로필)-카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0718] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>; 495.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0719] 실시예 112
- [0720] 4-[(4-{1-[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필}페녹시)메틸]벤조니트릴
- [0721] 이 화합물은 실시예 104에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 466.2 (M+H)<sup>+</sup>; 488.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0722] 실시예 113
- [0723] 1'-{[1-(4-페녹시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0724] N,N-디메틸포름아미드(1ml) 중의 1-(4-페녹시페닐)사이클로프로판카복실산(15mg, 0.059mmol), 3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(16mg, 0.059mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(27.4mg, 0.062mmol), 및 N,N-디소프로필에틸아민(36μl, 0.21mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(6.2mg, 25%). LCMS: m/z 427.1 (M+H)<sup>+</sup>; 449.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0725] 실시예 114
- [0726] (1R)-1'-({1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필}-카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0727] 단계 1.
- [0728] 메틸렌 클로라이드(3ml) 중의 1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로판카복실산(0.20g, 1.1mmol), [(1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 염(0.47g, 1.1mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.55g, 1.2mmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민(0.49ml, 2.8mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 반응물을 물로 켄칭하고, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 1N HCl 수용액(2회), 물 및 염수로 연속해서 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축시켜서 목적 생성물(0.35g, 수율: 89%)을 수득

한다.

- [0729] 단계 2.
- [0730] 디메틸 설펡사이드(0.3ml) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.043mmol), 4-(브로모메틸)피리딘 하이드로브로마이드(13mg, 0.052mmol), 탄산세슘(56mg, 0.17mmol), 및 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드(1.6mg, 0.004mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(10.0mg, 수율: 53%). LCMS: m/z 441.1 (M+H)<sup>+</sup>; 463.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0731] 실시예 115
- [0732] (1R)-1'-{[1-(4-(피리딘-2-일메톡시)페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0733] 이 화합물은 실시예 114에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 441.2 (M+H)<sup>+</sup>; 463.3 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0734] 실시예 116
- [0735] (1R)-1'-{[1-(4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0736] 단계 1.
- [0737] 메틸렌 클로라이드(7ml) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(1.0g, 4.1mmol), [(1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설펡산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1) 염(1.7g, 4.1mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.8g, 4.1mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(1.8ml, 10mmol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 생성된 용액을 KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 포화 용액(2회), 물, NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액, 물 및 염수로 연속해서 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축시켜서 생성물(1.5g)을 수득한다.
- [0738] 단계 2.
- [0739] 테트라하이드로푸란(0.3ml) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(25mg, 0.061mmol), 4-(트리부틸스타닐)피리딘(24mg, 0.067mmol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(3mg, 0.003mmol), 트리-3급-부틸포스핀(1.5mg, 0.007mmol) 및 불화칼륨(12mg, 0.20mmol)의 혼합물을 90℃에서 15분간 마이크로파 조사한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(3.2mg, 수율: 13%). LCMS: m/z 411.1 (M+H)<sup>+</sup>; 433.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0740] 실시예 117
- [0741] (1R)-1'-{[1-(4-사이클로프로필페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0742] 이 화합물은 실시예 116에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 374.1 (M+H)<sup>+</sup>; 396.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0743] 실시예 118
- [0744] (1R)-1'-{[1-(2-플루오로-4-피리딘-2-일페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0745] 단계 1.
- [0746] N,N-디메틸포름아미드(2.0ml) 중의 1-(4-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산(0.15g, 0.7mmol), [(1S,4R)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1) 염(0.29g, 0.7mmol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.34g, 0.77mmol) 및 N,N-디소프로필에틸아민(0.43ml, 2.4mmol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시킨다. 생성된 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액, 물, 1N HCl 용액, 물 및 염수로 연속해서 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축하여 목적 생성물(275mg)을 수득한다.
- [0747] 단계 2.
- [0748] 1,4-디옥산(0.5ml) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20mg, 순도: 80%, 0.04mmol), 2-(트리부틸스타닐)-피리딘(17mg, 0.046mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라뎀(0)(2mg, 0.002mmol), 트리-3급-부틸포스핀(0.8mg, 0.004mmol) 및 탄산세슘(16mg, 0.05mmol)의 혼합물을 100°C에서 30분간 마이크로파 조사한다. 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 429.2 (M+H)<sup>+</sup>; 451.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0749] 실시예 119
- [0750] (1R)-1'-{[1-(4-{(E)-2-(4-메틸페닐)비닐}페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0751] 테트라하이드로푸란(0.4ml) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(25mg, 0.061mmol), [(E)-2-(4-메틸페닐)비닐]보론산(11mg, 0.067mmol), 트리-3급-부틸포스핀(1.5mg, 0.007mmol), 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라뎀(0)(3mg, 0.003mmol) 및 불화칼륨(12mg, 0.2mmol)의 혼합물을 90°C에서 20분간 마이크로파 조사한다. 혼합물을 분취용 HPLC로 목적 생성물을 수득한다(13.7mg, 수율: 50%). LCMS: m/z 450.2 (M+H)<sup>+</sup>; 472.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0752] 실시예 120
- [0753] (1R)-1'-{[1-(4-(2-피리딘-2-일에톡시)페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0754] (1R)-1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.043mmol), 디소프로필 아조디카복실레이트(20μl, 0.10mmol) 및 트리페닐포스핀(24μl, 0.10mmol)을 테트라하이드로푸란(0.2ml) 중에서 실온에서 5분간 혼합한다. 이 혼합물에 2-(2-피리딘)에탄올(13mg, 0.10mmol)을 교반하면서 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(6.4mg, 수율: 33%). LCMS: m/z 455.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0755] 실시예 121
- [0756] 1'-{[1-(4-(2-피리딘-2-일에톡시)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0757] 이 화합물은 실시예 105에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z
- [0758] 실시예 122
- [0759] (1R)-1'-{[1-(4-{(E)-2-피리딘-4-일비닐}페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0760] N,N-디메틸포름아미드(0.3ml) 중의 POPd1 촉매(CombiPhos Catalysts, Inc)(2mg), (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]-카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.036mmol), 4-비닐피리딘(19mg, 0.18mmol) 및 탄산칼륨(5.5mg, 0.04mmol)의 혼합물을 135℃에서 30분간 마이크로파 조사한다. 이어서 혼합물을 분취용 HPLC로 처리하고, 이어서 키랄 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다(13mg, 82%). LCMS: m/z 437.2 (M+H)<sup>+</sup>; 459.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [0761] 실시예 123
- [0762] (1R)-1'-{[1-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0763] 단계 1a: 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산의 합성
- [0764] 2-(4-브로모페닐)아세트니트릴(10.0g, 0.0510mol), 1-브로모-2-클로로-에탄(5.5ml, 0.066mol) 및 벤질트리에틸 암모늄 클로라이드(200mg, 0.001mol)를 격렬하게 교반하면서 플라스크에 첨가한 후, 19.4M 수산화나트륨 수용액(18.4ml)을 적가한다. 혼합물을 4℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 물로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 1N HCl 수용액 및 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다.
- [0765] 물 중의 상기 잔류물(6.0g, 0.027mol) 및 19.4M 수산화나트륨 수용액(5.6ml)의 혼합물에 1,2-에탄디올(60ml, 1mol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 120℃에서 20시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 물에 붓고, 생성된 혼합물을 에테르로 추출한다. 수성 상을 HCl 수용액으로 산성화하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 이어서 에틸 아세테이트 상을 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 241.0.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0766] 단계 1b: (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온의 합성
- [0767] N,N-디메틸포름아미드(5ml, 0.06mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(1.0g, 0.0041mol) 용액에 [(1S,4S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄숯산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(1.75g, 0.00415mol)을 첨가한다. 용액을 0℃로 냉각시키고, 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(2.02g, 0.00456mol)를 첨가한다. 약 3분간 교반한 후, N,N-디이소프로필에틸아민(2.17ml, 0.0124mol)을 혼합물에 첨가한다. 생성된 용액을 0℃에서 20분간 교반하고, 이어서 실온에서 밤새 교반한다.
- [0768] 그런 다음 용액을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액에 붓고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 상을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(3회), 물 및 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 50% AcOEt로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 414.0.0 (M+H)<sup>+</sup>, 412.00 (M-H)<sup>+</sup>.
- [0769] 단계 1c: (1R)-1'-{[1-[4-(3,5-디메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0770] 테트라하이드로푸란(1.0ml, 0.012mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20mg, 0.00005mol) 용액에 3,5-디메틸-4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)이속사졸(11.9mg, 0.0000534mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.2mg, 0.0000002mol), 트리-3급-부틸포스핀(0.12mg, 5.8E-7mol) 및 불화칼륨(9.3mg, 0.00016mol)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 마이크로파 하에 150℃로 50분간 가열한다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한다. 여액을 메탄올로 희석시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 429.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0771] 실시예 124
- [0772] (1R)-1'-({1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0773] 이 화합물은 실시예 123의 단계 1c와 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 414.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0774] 실시예 125
- [0775] (1R)-1'-({1-[4'-(메틸설포닐)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0776] 이 화합물은 실시예 123의 단계 1c와 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 488.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0777] 실시예 126
- [0778] 1'-({1-[4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0779] 톨루엔(0.5ml, 0.005mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol), 3-메틸-1H-피라졸(7.15mg, 0.0000871mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(2.1mg, 0.000014mol), 요오드화구리(I)(1mg, 0.000007mol) 및 탄산칼륨(21.1mg, 0.000152mol)을 첨가한다. 혼합물을 마이크로파하에 150℃로 60분간 가열한다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한다. 여액을 메탄올로 희석시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 415.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0780] 실시예 127
- [0781] 1'-[1-(4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0782] 이 화합물은 실시예 126의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 469.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0783] 실시예 128
- [0784] 1'-({1-[4-(4-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0785] 이 화합물은 실시예 126의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 415.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0786] 실시예 129
- [0787] (1R)-1'-({1-[4-(2H-인다졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0788] 톨루엔(1ml, 0.01mol) 중의 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol), 1H-인다졸(10.3mg, 0.0000871mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(2.1mg, 0.000014mol), 요오드화구리(I)(1mg, 0.000007mol) 및 칼륨 포스페이트(32.4mg, 0.000152mol)를 밀폐된 바이알로 첨가한다. 혼합물을 150℃로 60분간 마이크로파 처리한다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한다. 여액을 메탄올로 희석시키고, 역상 분취용 HPLC에 의해 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 451.1 (M+H<sup>+</sup>). 에난티오머를 키랄 HPLC에 의해 분리한다.

- [0789] 실시예 130
- [0790] (1R)-1'-({1-[4-(1H-벤지미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0791] N,N-디메틸포름아미드(1ml, 0.01mol) 중의 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol), 1H-이미다졸, 2-메틸-(7.15mg, 0.0000871mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(2.1mg, 0.000014mol), 요오드화구리(I)(1mg, 0.000007mol) 및 탄산세슘(49.7mg, 0.000152mol)을 첨가한다. 혼합물을 200℃에서 60분간 마이크로파 조사한다. 이어서 혼합물을 실온으로 냉각시키고 여과한다. 여액을 TFA를 사용하여 산성으로 조절하고 30분간 교반한 후 메탄올로 희석시키고, 역상 분취용 HPLC, 이어서 키랄 HPLC에 의해 정제하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 451.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0792] 실시예 131
- [0793] (1R)-1'-({1-[4-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0794] 이 화합물은 실시예 130의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS(ESI): 415.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0795] 실시예 132
- [0796] (1R)-1'-({1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0797] 이 화합물은 실시예 129의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 401.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0798] 실시예 133
- [0799] (1R)-1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0800] 단계 1a: 1-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페닐]사이클로프로판카복실산
- [0801] 테트라하이드로푸란(20ml, 0.2mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(600.0mg, 0.002489mol) 용액을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 -20℃ 미만으로 냉각시키고, 온도를 -20℃ 이하로 유지시키면서 헵탄(1.3ml) 중의 1.0M 디부틸마그네슘 용액을 상기 용액에 서서히 첨가한다. 이어서 온도를 -20℃이하로 유지시키면서 n-부틸리튬(2.5M 헥산 용액, 1.1ml)을 당해 슬러리에 효과적으로 교반하면서 서서히 첨가한다. 혼합물을 -20℃에서 1시간 동안 교반한 후, THF(20.0ml) 중의 사이클로펜타논(0.264ml, 0.00299mol) 용액을 혼합물에 첨가한다. 이어서 -20℃에서 1시간 동안 교반한 후 반응물을 염화암모늄로 키텡하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기상을 염수로 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 30% 에틸 아세테이트로 실리카겔 칼럼 플래쉬 크로마토그래피하여 목적 화합물을 수득한다. MS (ESI): 229.1 (M-OH<sup>-</sup>), 269.1(M+Na<sup>+</sup>).
- [0802] 단계 1b: (1R)-1'-({1-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0803] 이 화합물은 실시예 123의 단계 1b와 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 400.1 (M-OH<sup>-</sup>)
- [0804] 실시예 134
- [0805] (1R)-1'-{[1-(4-사이클로펜틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0806] 단계 1a: 1-(4-사이클로펜틸페닐)사이클로프로판카복실산
- [0807] 1-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페닐]사이클로프로판카복실산(120mg, 0.00049mol), 트리에틸실란(389 $\mu$ l, 0.00244mol) 및 TFA 0.3ml의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 농축하여 목적 생성물을 수득한다. MS (ESI): 231.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0808] 단계 1b: (1R)-1'-{[1-(4-사이클로펜틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0809] 이 화합물은 실시예 123의 단계 1b와 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 403.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0810] 실시예 135
- [0811] (1R)-1'-{[1-[4-(1-하이드록시사이클로펜틸)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0812] 이 화합물은 실시예 133의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 401.1 (M-OH<sup>-</sup>)
- [0813] 실시예 136
- [0814] (1R)-1'-{[1-[4-(1-하이드록시사이클로부틸)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0815] 이 화합물은 실시예 133의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 404.3 (M+H<sup>+</sup>).
- [0816] 실시예 137
- [0817] (1R)-1'-{[1-[4-(1-하이드록시사이클로부틸)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0818] 이 화합물은 실시예 133의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 387.2 (M-OH<sup>-</sup>), 405.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [0819] 실시예 138
- [0820] (1R)-1'-{[1-[4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0821] 이 화합물은 실시예 134의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 419.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0822] 실시예 139
- [0823] (1R)-1'-{[1-(4-사이클로부틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0824] 이 화합물은 실시예 134의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 389.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0825] 실시예 140
- [0826] (1R)-1'-({1-[4-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0827] 이 화합물은 실시예 133의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 434.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0828] 실시예 141
- [0829] (1R)-1'-({1-[4-(4-하이드록시테트라하이드로-2H-피란-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0830] 이 화합물은 실시예 133의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. MS (ESI): 417 (M-OH)<sup>-</sup>, 435.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0831] 실시예 142
- [0832] (1R)-1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0833] 단계 1. 메틸 1-페닐사이클로프로판카복실레이트
- [0834] 메틸 요오다이드(2.8ml, 45.0mmol)를 실온에서 DMF(50ml) 중의 1-페닐사이클로프로판카복실산(4.9g, 30.0mmol) 및 탄산칼륨(8.3g, 60.0mmol)의 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 디에틸 에테르로 희석시킨다. 생성된 혼합물을 물(2회) 및 염수로 연속해서 세척한 후 건조 및 여과하여 목적 생성물을 수득한다.
- [0835] 단계 2. 메틸 1-[4-(클로로아세틸)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [0836] 알루미늄 트리클로라이드(7.9g, 60.0mmol)를 15 내지 25℃에서 이황화탄소(40.0ml) 중의 메틸 1-페닐사이클로프로판카복실레이트(3.5g, 20.0mmol) 및 클로로아세틸 클로라이드(2.0ml, 26.0mmol)의 혼합물에 소량씩 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물을 얼음(100g) 중에서 진한 HCl(10.0ml)에 붓는다. 생성된 혼합물을 디에틸 에테르로 수차례 추출한다. 합한 유기 상을 염수로 세척한 후 건조 및 농축한다. 조약한 생성물을 헥산/에틸 아세테이트를 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다.
- [0837] 단계 3. 메틸 1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [0838] 에탄올(5.0ml) 중의 메틸 1-[4-(클로로아세틸)페닐]사이클로프로판카복실레이트(0.30g, 1.2mmol) 및 티오우레아(0.18g, 2.4mmol)의 혼합물을 밤새 환류시킨다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 및 염수로 연속해서 세척한 후 건조시키고 이어서 농축한다. 잔류물을 에테르로 연화시킨 후 여과하여 생성물을 수득한다. LC-MS: 275.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0839] 단계 4. 1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로판카복실산
- [0840] 수산화리튬 일수화물(0.24g, 5.8mmol)을 THF(3.0ml) 및 물(1.0ml) 중의 메틸 1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로판카복실레이트(0.2g, 0.73mmol)의 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 30분간 환류시킨다. 이어서 반응 혼합물을 농축하고 잔류물을 1N HCl 수용액을 사용하여 산성(pH 약 3)으로 조절한다. 형성된 침전물을 여과하고 물로 세척하여 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 261.0 (M+H)<sup>+</sup>.

- [0841] 단계 5.
- [0842] N,N-디이소프로필에틸아민(50 $\mu$ l, 0.3mmol)을 실온에서 DMF(0.5ml) 중의 1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로판카복실산(26.0mg, 0.1mmol), (1S)-(+)-10-캄포르실폰산-3H-스피로-[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(42.1mg, 0.01mmol) 및 BOP(57.0mg, 0.13mmol)의 혼합물에 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5시간 동안 교반한다(반응의 완결을 HPLC로 측정한다). 조약한 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제한다. LC-MS: 432.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0843] 실시예 143
- [0844] (1R)-1'-({1-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0845] 이 화합물은 실시예 142의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC-MS: 431.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0846] 실시예 144
- [0847] (1R)-1'-({1-[4-(2-에틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0848] 이 화합물은 실시예 142의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC-MS: 445.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0849] 실시예 145
- [0850] (1R)-1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0851] 이 화합물은 실시예 142의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC-MS: 433.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0852] 실시예 146
- [0853] (1R)-1'-({1-[4-(2-메틸-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0854] 이 화합물은 실시예 142의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC-MS: 432.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0855] 실시예 147
- [0856] (1R)-1'-({1-[4-(1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0857] 이소아밀 니트라이트(10.0 $\mu$ l)를 1,4-디옥산(1.0ml) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(25.0mg, 0.06mmol) 용액에 첨가하고, 반응 혼합물을 80 $^{\circ}$ C에서 2시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물로부터 용매를 제거하고 조약한 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제한다. LC-MS: 417.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0858] 실시예 148
- [0859] 4-(1-({1-(4-클로로페닐)-3-(메톡시메톡시)사이클로부틸}카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘

- [0860] 단계 1. 1-(4-클로로페닐)-3-(메톡시메톡시)사이클로부탄카복실산.
- [0861] 1-(4-클로로페닐)-3-(메톡시메톡시)사이클로부탄카보닐트릴, KOH, 및 에틸렌 글리콜의 용액을 6시간 동안 198°C로 가열한 후 실온으로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 에테르(2×10ml)로 세척한 후 수용액을 4M HCl(약 5ml)로 산성화(pH 3~4)한다. 생성된 수성 혼합물을 에테르(2×20ml)로 추출하고, 합한 유기 층들을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과 및 농축하여 갈색 오일 0.6158g을 수득한다(반응은 TLC를 사용하여 출발 물질의 소모량에 의해 모니터링한다). <sup>1</sup>H NMR 및 LCMS에 의해 생성물의 존재를 확인한다. LC-MS: 271.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0862] 단계 2.
- [0863] 메틸렌 클로라이드 중의 1-(4-클로로페닐)-3-(메톡시메톡시)사이클로부탄카복실산 용액에 DIEA를 첨가하고, 혼합물을 10분간 교반한다. 이어서 BOP를 첨가하고 혼합물을 20분간 교반한다. 그런 다음 4-피롤리딘-3-일피리딘 하이드로클로라이드를 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응의 완결을 LCMS에 의해 측정한다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액에 붓고 생성된 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2회)로 추출한다. 합한 유기 층들을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축한다. 조약한 생성물을 MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1%, 3%, 5%, 7%)를 사용하여 플래쉬 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 목적 생성물(24.1mg)을 수득한다. LCMS 및 <sup>1</sup>H NMR에 의해 생성물의 존재를 확인한다. LC/MS: 401.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0864] 실시예 149
- [0865] 3-(3-클로로페닐)-1-{[1-(4-클로로페닐)-3-(메톡시메톡시)사이클로부틸]카보닐}피롤리딘
- [0866] 이 화합물은 실시예 148의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC-MS: 435.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0867] 실시예 150
- [0868] 1'-{[트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0869] 단계 1. 트랜스-1-(4-클로로페닐)-3-하이드록시사이클로부탄카복실산
- [0870] 상응하는 알데하이드를 t-BuOH/THF/2-메틸부트-2-엔에 용해시키고 혼합물을 실온에서 교반한다. 이 혼합물에 나트륨 클로라이드 및 나트륨 디하이드로젠 포스페이트의 수용액을 교반하면서 첨가한다. 생성된 혼합물을 2시간 동안 교반한 후 휘발성 물질을 혼합물로부터 제거한다. 잔류물을 1N HCl 수용액으로 산성화한다(pH 2). 그런 다음 생성된 혼합물을 EtOAc(3회)로 추출한다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과 및 농축하여 목적하는 카복실산을 수득한다.
- [0871] 단계 2.
- [0872] 이 화합물은 실시예 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 398.9 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0873] 실시예 151
- [0874] 1'-{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0875] 이 화합물은 상응하는 알데하이드로부터 출발하여 실시예 150에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 400.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0876] 실시예 152

- [0877] 1'-{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]
- [0878] 이 화합물은 상응하는 알데하이드 및 3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]하이드로클로라이드로부터 출발하여 실시예 150에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 386.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0879] 실시예 153
- [0880] 1'-{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0881] 이 화합물은 상응하는 알데하이드 및 7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온 하이드로클로라이드로부터 출발하여 실시예 150에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. 화합물을 분취용 HPLC에 의해 정제한다. LC/MS: 401.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0882] 실시예 154
- [0883] 1'-{[시스-1-(4-클로로페닐)-3-플루오로사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [0884] 이 화합물은 실시예 153에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 401.1(M+H<sup>+</sup>).
- [0885] 실시예 155
- [0886] 3-(1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}피롤리딘-3-일)피리딘
- [0887] 이 화합물은 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 341.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0888] 실시예 156
- [0889] (1R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [0890] 테트라하이드로푸란(30ml, 0.4mol) 중의 피페리딘, 2,2,6,6-테트라메틸-(1.20ml, 0.00713mol) 용액에 -75℃에서 헥산(3.8ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을 첨가하고 혼합물을 15분간 교반한다. 이어서 THF 중의 2-피리딘카복실산(0.292g, 0.00238mol)의 현탁액을 첨가한 후 생성된 혼합물을 -75℃에서 10분간 교반하고, 이어서 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}피롤리딘-3-온(550mg, 0.0020mol)의 THF(2ml) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고, 생성된 혼합물을 0℃에서 20분간 교반하고, 이어서 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 6M HCl 수용액을 사용하여 산성화하고(pH 약 1) 실온에서 밤새 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 중화시키고(pH 약 7) AcOEt로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 조약한 생성물을 콤비플래쉬에 의해 정제한 후 키랄 칼럼을 사용하여 에난티오머를 분리한다. LC/MS: 383.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0891] 실시예 157
- [0892] (1R)-1'--({1-[4-(1H-인다졸-1-일)페닐]사이클로부틸}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0893] 단계 1. 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0894] 이 화합물은 실시예 90에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 429.1 및 427.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [0895] 단계 2.
- [0896] 톨루엔(0.5ml, 0.005mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol) 및 1H-벤지미다졸(0.010g, 0.000087mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(2.1mg, 0.000014mol), 요오드화구리(I)(1mg, 0.000007mol) 및 탄산칼륨(21.1mg, 0.000152mol)을 첨가하고, 혼합물을 120℃에서 밤새 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 여액을 메탄올로 희석시킨다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제하고, 이어서 키랄 HPLC를 사용하여 정제한다. LC-MS: 465.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0897] 실시예 158
- [0898] (1R)-1'-{[1-(4-{3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일}페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0899] 이 화합물은 반응물을 마이크로웨이브에서 1시간 동안 200℃로 가열한 것을 제외하고는 실시예 157에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 483.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0900] 실시예 159
- [0901] (1R)-1'-{[1-(4-(1H-벤지미다졸-1-일)페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0902] 이 화합물은 실시예 157에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 465.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0903] 실시예 160
- [0904] (1R)-1'-{[1-(4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0905] 단계 1. (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0906] 이 화합물은 실시예 116에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 426.1 및 428.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0907] 단계 2.
- [0908] 새로 증류시킨 톨루엔(0.34ml, 0.0032mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20.7mg, 0.0000485mol) 및 옥사졸리딘-2-온(12.7mg, 0.000146mol)의 용액에 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0)(4.4mg, 0.0000048mol), 트리-3급-부틸포스핀(2.0mg, 0.0000097mol) 및 탄산세슘(15.8mg, 0.0000485mol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트로 여과한 후 감압하에 농축시킨다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC에 의해 정제한다. LC/MS(M+H) 433.2.
- [0909] 실시예 161
- [0910] (1R)-1'-{[1-피리딘-4-일사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0911] 수산화리튬 일수화물(0.013g, 0.00031mol)을 테트라하이드로푸란(1.6ml, 0.020mol) 및 물(0.3ml, 0.02mol) 중의 에틸 1-피리딘-4-일사이클로부탄카복실레이트(32mg, 0.00016mol) 용액에 첨가한다. 반응이 완결될 때까지 혼합물을 실온에서 교반한다. 혼합물을 4M HCl(75μl)로 산성화하고(pH 5) 농축하여 카복실산을 수득한다. 이어서 [(1R,4S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(0.033g, 0.000078mol) 및 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루

오로포스페이트(0.041g, 0.000078mol)를 상기 카복실산의 조약한 생성물에 첨가한 후 4-메틸모르폴린(6.0 $\mu$ l, 0.00055mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS에 의해 정제한다. LC/MS: 349.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [0912] 실시예 162
- [0913] (1R)-1'-{[1-(4-피리딘-4-일페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0914] 이 화합물은 4-피리디닐 보론산 및 상응하는 아틸 브로마이드를 사용하여 실시예 122에 설명된 것과 유사한 결합 방법에 따라 제조된다. LCMS: m/z 425.2 (M+H<sup>+</sup>); 447.2 (M+Na<sup>+</sup>).
- [0915] 실시예 163
- [0916] N,N-디메틸-4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드
- [0917] 단계 1. 에틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트
- [0918] 수소화나트륨(광물유 중 60%, 0.60g, 15mmol)을 질소 분위기하에 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(10ml, 0.1mol) 중의 에틸 (6-클로로피리딘-3-일)아세테이트(1.0g, 0.0050mol)의 용액에 첨가한다. 30분 후, 0°C에서 1-브로모-2-클로로-에탄(0.84ml, 0.010mol)을 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 35°C에서 4시간 동안 교반한 후 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 얼음물(50ml) 및 EtOAc(50ml)의 혼합물에 붓고, 생성된 혼합물을 6N HCl를 서서히 첨가하여 산성화한다(pH 2). 층들을 분리하고 유기 층을 물과 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 잔류물을 콤비플래쉬에 의해 크로마토그래피(핵산 중의 에틸 아세테이트: 80%, 실리카겔) 처리하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 226.0 및 228.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [0919] 단계 2. 3급-부틸 4-{5-[1-(에톡시카보닐)사이클로프로필]피리딘-2-일}피페라진-1-카복실레이트
- [0920] 에틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트(225.7mg, 0.001000mol) 및 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(3.0당량)의 혼합물을 6시간 동안 130°C로 가열한다. 냉각시킨 후, 혼합물을 실리카겔 칼럼으로 플래쉬 크로마토그래피 처리하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 376.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0921] 단계 3. 3급-부틸 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [0922] THF(1.00ml), 물(1.00ml) 및 메탄올(1.00ml) 중의 3급-부틸 4-{5-[1-(에톡시카보닐)사이클로프로필]피리딘-2-일}-피페라진-1-카복실레이트(113mg, 0.000300mol) 용액에 수산화리튬 수용액(2.00M, 0.500ml)을 첨가한다. 혼합물을 30분간 100°C로 마이크로파 조사한 후 2M HCl(0.50ml)를 사용하여 중화시킨다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 DMF(3.0ml)에 용해시킨다. 이 용액에 [(1S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(164mg, 0.000390mol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로오로포스페이트(146mg, 0.000330mol) 및 4-메틸모르폴린(160 $\mu$ l, 0.0014mol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 TFA를 사용하여 산성화(pH 2.0)하고 DMF(2.0ml)에 용해시킨다. 용액을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 519.6 (M+H<sup>+</sup>).
- [0923] 단계 4. N,N-디메틸-4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복사미드
- [0924] 3급-부틸 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리

딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(10.4mg, 0.0000200mol)의 용액에 1,4-디옥산 중의 염화수소(4.0M, 20.0 $\mu$ l)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 혼합물의 용매를 증발시키고, 생성된 잔류물에 아세트니트릴(1.00ml, 0.0191mol), N,N-디소프로필에틸아민(20.0 $\mu$ l, 0.000115mol), 및 N,N-디메틸카바모일 클로라이드(4.8 $\mu$ l, 0.000052mol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후 TFA로 산성화하고(pH 2.0) 메탄올(0.8ml)로 희석시킨다. 생성된 용액을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 490.6 (M+H<sup>+</sup>).

[0925] 실시예 164

[0926] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0927] 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 4에서 N,N-디메틸카바모일 클로라이드 대신에 메탄설포닐 클로라이드를 사용하여 제조한다. LC/MS: 497.6 (M+H<sup>+</sup>).

[0928] 실시예 165

[0929] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(2-플루오로페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0930] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 513.6 (M+H<sup>+</sup>).

[0931] 실시예 166

[0932] (1R)-1'-[(1-{6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0933] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 440.5 (M+H<sup>+</sup>).

[0934] 실시예 167

[0935] (1R)-1'-[(1-{6-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[0936] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 420.5 (M+H<sup>+</sup>).

[0937] 실시예 168

[0938] N-[(3R)-1-[5-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필]피리딘-2-일]피롤리딘-3-일]아세트아미드

[0939] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 461.5 (M+H<sup>+</sup>).

[0940] 실시예 169

[0941] (1R)-1'-[(1-{6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0942] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 452.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0943] 실시예 170
- [0944] (1R)-1'-({1-[6-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0945] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 466.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0946] 실시예 171
- [0947] (1R)-1'-({1-[6-(6-모르폴린-4-일피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0948] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 420.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0949] 실시예 172
- [0950] (1R)-1'-({1-[6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0951] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 434.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0952] 실시예 173
- [0953] N-{4-[5-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]페닐}아세트아미드
- [0954] 단계 1. (1R)-1'-({1-[6-클로로피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0955] 4-메틸모르폴린(790 $\mu$ l, 0.0072mol)을 N,N-디메틸포름아미드(10ml, 0.1mol) 중의 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산(1.8mmol, 0.0018mol), [(1R,4S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(760mg, 0.0018mol)(실시예 96, 단계 1~2에 설명된 방법으로 제조), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(984mg, 0.00189mol), 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(836mg, 0.00189mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS에 의해 정제한다. LC/MS: 369.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [0956] 단계 2.
- [0957] 물(0.100ml) 중의 탄산나트륨(12.7mg, 0.000120mol)을 톨루엔(200.00 $\mu$ l, 0.0018776mol) 및 에탄올(100.00 $\mu$ l, 0.0017127mol) 중의 (1R)-1'-({1-[6-클로로피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(22.1mg, 0.0000600mol), [4-(아세틸아미노)페닐]보론산(10.7mg, 0.0000600mol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2.14mg, 1.86 $\times 10^{-6}$  mol)의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 120 $^{\circ}$ C에서 15분간 마이크로파로 조사한다. 에틸 아세테이트(5ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 물과 염수로 연속해서 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 468.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0958] 실시예 174

- [0959] (1R)-1'-({1-[6-(2-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0960] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 429.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0961] 실시예 175
- [0962] (1R)-1'-({1-[6-(1-벤조티엔-3-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0963] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 467.6 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0964] 실시예 176
- [0965] (1R)-1'-({1-(2,3'-비피리딘-5-일)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0966] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 412.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0967] 실시예 177
- [0968] (1R)-1'-({1-[6-(1-메틸-1H-인돌-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0969] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 464.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0970] 실시예 178
- [0971] (1R)-1'-[1-(1-{3-(트리플루오로메톡시)페닐}피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0972] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 495.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0973] 실시예 179
- [0974] (1R)-1'-({1-[6-(3-티에닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0975] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 417.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0976] 실시예 180
- [0977] (1R)-1'-[1-(1-{3-(트리플루오로메틸)페닐}피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0978] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 479.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [0979] 실시예 181
- [0980] (1R)-1'-({1-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [0981] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 415.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0982] 실시예 182
- [0983] (1R)-1'--[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0984] 이 화합물은 실시예 96(단계 3 생략)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 369.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [0985] 실시예 183
- [0986] (1R)-1'--([1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0987] 실시예 96의 합성에서 설명한 방법을 따르되, 단계 3을 생략하고 아래의 공정으로 대체한다.
- [0988] 단계 3의 대체 공정. 1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로판카복실산
- [0989] 에틸 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실레이트(45.1mg, 0.000200mol), 벤질 알콜(0.50ml, 0.0048mol) 및 수소화나트륨(9.50mg, 0.000238mol)의 혼합물을 150℃에서 15분간 마이크로파 조사한다. 냉각시킨 후 추가의 수소화나트륨(9.5mg)을 혼합물에 첨가한다. 이어서 혼합물을 150℃에서 15분간 마이크로파 조사한다. 에틸 아세테이트(5ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 물과 염수로 연속해서 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산을 사용하여 콤퍼플레쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다.
- [0990] BOP 결합시킨 후, 목적 생성물인 (1R)-1'--([1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온을 분취용 HPLC로 정제한다. LC/MS: 441.2(M+H<sup>+</sup>).
- [0991] 실시예 184
- [0992] (1R)-1'--[1-(1-퀴놀린-3-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0993] 이 화합물은 실시예 173(단계 1)에서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 385.2(M+H<sup>+</sup>).
- [0994] 실시예 185
- [0995] (1R)-1'--([1-[6-(1-메틸-1H-피라졸-4-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0996] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 416.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [0997] 실시예 186
- [0998] (1R)-1'--([1-[6-(벤질옥시)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [0999] 이 화합물은 실시예 183에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 442.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1000] 실시예 187
- [1001] (1R)-1'--[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1002] 이 화합물은 실시예 182에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 370.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [1003] 실시예 188
- [1004] (1R)-1'-({1-[6-(3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1005] 이 화합물은 실시예 170에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 467.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1006] 실시예 189
- [1007] (1R)-1'-({1-[6-(1,3-디하이드로-2H-이소인돌-2-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1008] 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 453.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1009] 실시예 190
- [1010] (1R)-1'-({1-[6-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1011] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 441.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1012] 실시예 191
- [1013] (1R)-이소부틸 4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [1014] 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 520.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1015] 실시예 192
- [1016] (1R)-2-[4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-일]벤조니트릴
- [1017] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 521.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1018] 실시예 193
- [1019] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(4-플루오로페닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1020] 이 화합물은 실시예 163(단계 1~3)에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 514.5 (M+H<sup>+</sup>).
- [1021] 실시예 194
- [1022] (1R)-1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메틸)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1023] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 480.4 (M+H<sup>+</sup>).
- [1024] 실시예 195
- [1025] (1R)-1'-[(1-{6-[3-(트리플루오로메톡시)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1026] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 496.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1027] 실시예 196
- [1028] (1R)-4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)벤조니트릴
- [1029] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 437.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1030] 실시예 197
- [1031] (1R)-1'-[(1-{6-[3-(4-클로로-4-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1032] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 464.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1033] 실시예 198
- [1034] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(메톡시메틸)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1035] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 456.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1036] 실시예 199
- [1037] (1R)-N-[3-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)페닐]아세트아미드
- [1038] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 469.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1039] 실시예 200
- [1040] (1R)-4-(5-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)벤즈아미드
- [1041] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 455.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1042] 실시예 201
- [1043] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(메틸설포닐)페닐]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1044] 이 화합물은 실시예 173에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 490.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1045] 실시예 202
- [1046] (1R)-1'-({1-[6-(1-메틸-1H-인돌-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1047] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 465.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1048] 실시예 203
- [1049] (1R)-1'-({1-[6-(1-벤조티엔-5-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1050] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 468.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1051] 실시예 204
- [1052] (1R)-1'-({1-[6-(6-퀴놀린-3-일피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1053] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 463.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1054] 실시예 205
- [1055] (1R)-1'-({1-[6-(3-티에닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1056] 이 화합물은 실시예 96에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 418.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1057] 실시예 206
- [1058] (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-인돌-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1059] 이 화합물은 실시예 129에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 466.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1060] 실시예 207
- [1061] (1R)-1'-({1-[4-(3-메틸-2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤지미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1062] 단계 1. 1'-({1-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤지미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1063] 이 화합물은 실시예 129에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 467.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1064] 단계 2.
- [1065] 디메틸 설펡사이드(1ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소-2,3-디하이드로-1H-벤지미다졸-1-일)페닐]사이

클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(50mg, 0.0001mol) 용액에 탄산칼륨(16.3mg, 0.000118mol) 및 메틸 요오다이드(6.67 $\mu$ l, 0.000107mol)를 첨가하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다.

- [1066] 실시예 208
- [1067] (1R)-4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤조니트릴
- [1068] 단계 1. 메틸 1-(4-시아노페닐)사이클로프로판카복실레이트
- [1069] 무수 N-메틸피롤리디논(50.0ml, 0.518mol) 중의 메틸 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실레이트(4.748g, 0.02254mol), 시안화아연(2.701g, 0.02254mol), 비스(트리-3-부틸포스핀)팔라듐(705mg, 0.00135mol) 및 아연(265mg, 0.00406mol) 분말의 탈기된 혼합물을 18시간 동안 150°C로 가열한다. 반응의 완결은 LCMS 및 TLC로 측정한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시킨 후 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척한다. 여액을 2N NH<sub>4</sub>OH(100ml)와 염수로 연속해서 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축한다. 잔류물을 2 내지 15% EtOAc/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 무색 오일의 생성물을 수득한다(3.434g, 수율 76%). LC/MS: (M+H) = 202.1.
- [1070] 단계 2.
- [1071] 상기 화합물을 실시예 163의 단계 3에 설명된 것과 유사하게 가수분해 및 아마이드 결합 반응시킨다. LC/MS: 360.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1072] 실시예 209
- [1073] 4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤젠카보티오아미드
- [1074] 마이크로웨이브 바이알에 4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤조니트릴(0.6085g, 0.001693mol), 황화암모늄 수용액(7.34M, 0.461ml) 및 메탄올(10.00ml, 0.2469mol)을 첨가한다. 생성된 용액을 100°C에서 30분 동안 마이크로파 조사한다. 반응물을 40ml의 물로 켄칭하고, 반응 혼합물로부터 황색 고체가 침전된다. 침전된 황색 고체를 여과하여 모은다. 여액을 에틸 아세테이트(3회)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과 및 농축한다. 유기 층 또는 수성 층에는 생성물이 존재하지 않는다. 침전된 황색 고체는 <sup>1</sup>H NMR에 의해 목적 생성물로 확인된다. 정제는 필요하지 않다. LC/MS: 394.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1075] 실시예 210
- [1076] (1R)-1'-[(1-{4-[1-(메틸설포닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일]페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1077] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산
- [1078] 수산화나트륨(50% 수용액, 60.0g, 1.03mol)을 4-브로모벤젠아세트니트릴(19.6g, 0.100mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(1.8g, 0.0079mol) 및 1-브로모-2-클로로-에탄(30.0g, 0.209mol)의 혼합물에 50°C에서 5시간 동안 첨가한다. 1,2-에탄디올(200.0ml, 3.588mol)을 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 100°C로 밤새 가열한다. 혼합물을 얼음물(30ml)에 붓고 에틸 에테르(2×10ml)로 추출한다. 수성 상을 1N HCl로 산성화하고(pH 2) 에틸 아세테이트(4×15ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 하에 농축시킨다. 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.

- [1079] 단계 2. 1-{4-[1-(3급-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로판카복실산
- [1080] 테트라하이드로푸란(30ml, 0.4mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(1000.0mg, 0.0041480mol) 용액을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 -20℃ 미만으로 냉각시키고, 반응 온도를 -20℃ 미만으로 유지시키면서 헵탄 중의 디부틸 마그네슘(1.0M, 2.2ml)을 상기 용액에 서서히 첨가한다. 이어서 -20℃미만에서 헥산 중의 2.5M n-부틸리튬(1.8 ml)을 효과적으로 교반하면서 혼합물에 서서히 첨가한다. -20℃미만에서 1시간 동안 교반한 후, 3급-부틸 4-옥소-1-피페리딘카복실레이트(0.909g, 0.00456mol)의 THF(20.0ml) 용액을 -20℃미만에서 혼합물에 첨가한다. -20℃미만에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 염화암모늄로 킨칭한다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 추출물을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과한다. 여액을 농축시킨 후 메틸렌 클로라이드 중의 5% 메탄올로 용리시키면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다.
- [1081] 단계 3. 3급-부틸 4-하이드록시-4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필}페닐)피페리딘-1-카복실레이트
- [1082] 메틸렌 클로라이드(2ml, 0.03mol) 중의 1-{4-[1-(3급-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로판카복실산(230mg, 0.00064mol) 용액에 (1R)-3-H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(184mg, 0.000700mol)를 첨가한다. 용액을 0℃로 냉각시킨 후 BOP를 첨가한다. 용액을 3분간 교반한 후 DIEA를 첨가한다. 0℃에서 20분간 계속 교반한 후 반응 혼합물을 밤새 교반하면서 실온으로 서서히 승온시킨다. 조약한 생성물을 메틸렌 클로라이드 중의 10% 메탄올로 용리시키면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC/MS: 534.4 (M+H<sup>+</sup>).
- [1083] 단계 4. 1'-({1-[4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐}사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1084] 메탄올(1ml, 0.02mol) 중의 3급-부틸 (1R)-4-하이드록시-4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필}페닐)피페리딘-1-카복실레이트(140mg, 0.00026mol) 용액에 1,4-디옥산 용액(4M, 0.9ml) 중의 염화수소를 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 농축하고 TFA(2ml)를 첨가한 후 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 416.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1085] 단계 5.
- [1086] 아세트니트릴(0.5ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐}사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(22mg, 0.000053mol) 용액에 트리에틸아민(16.8μl, 0.000120mol) 및 메탄 설포닐 클로라이드를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC/MS: 494.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1087] 실시예 211
- [1088] (1R)-1'-[1-(4-{(E)-2-피리딘-4-일비닐}페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1089] 이 화합물은 실시예 122의 제조에 사용된 것과 유사한 방법에 의해 제조된다. LCMS: m/z 438.2 (M+H)<sup>+</sup>; 460.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1090] 실시예 212

- [1091] (1R)-1'-[(1-{4-[사이클로펜틸(플루오로)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1092] 단계 1. 1-{4-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]페닐}사이클로프로판카보니트릴
- [1093] 테트라하이드로푸란(30ml, 0.4mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카보니트릴(2.01g, 0.00905mol) 용액에 -78℃에서 헥산(4.0ml) 중의 2.5M n-부틸리튬을 첨가하고, 혼합물을 -30℃에서 30분간 교반한다. THF(2ml) 중의 사이클로펜탄카브알데하이드(0.972g, 0.00990mol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 -78℃에서 2시간 동안 교반한다. 이어서 반응물을 소량의 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 킨칭한 후 에틸 아세테이트로 추출하고, MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 감압하에 농축한다. 조약한 생성물을 헥산 중의 30% AcOEt로 용리시키면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제한다.
- [1094] 단계 2. 1-{4-[사이클로펜틸(플루오로)메틸]페닐}사이클로프로판카보니트릴
- [1095] 1-{4-[사이클로펜틸(하이드록시)메틸]페닐}사이클로프로판카보니트릴(600.0mg, 0.002486mol)을 메틸렌 클로라이드(10ml, 0.2mol)에 용해시키고 -78℃로 냉각시킨 후, 이 용액에 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드(0.328ml, 0.00249mol) (DAST)를 첨가한다. 생성된 반응 혼합물을 실온으로 승온시키고 실온에서 18시간 동안 교반시킨다. 그런 다음 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>를 함유한 얼음물에 붓고 생성된 혼합물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(3회)로 추출한다. 합한 유기 상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 생성물을 수득한다.
- [1096] 단계 3. 1-{4-[사이클로펜틸(플루오로)메틸]페닐}사이클로프로판카복실산
- [1097] 1-{4-[사이클로펜틸(플루오로)메틸]페닐}사이클로프로판카보니트릴(600.0mg, 0.002466mol) 및 19.4M 수산화나트륨 수용액(0.51ml)의 혼합물에 1,2-에탄디올(5ml, 0.09mol)을 첨가하고, 혼합물을 100℃에서 밤새 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 물에 붓고 에테르로 추출한다. 이어서 수성 상을 HCl로 산성화하고 에테르로 추출한다. 유기 상을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1098] 단계 4.
- [1099] 실시예 95의 단계 B에 요약된 것과 유사한 조건하에서 BOP 결합을 수행한다. LC/MS: 435.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1100] 실시예 213
- [1101] (1R)-1'-[(1-{4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일옥시)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1102] 단계 1. 1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로판카복실산
- [1103] 테트라하이드로푸란(18ml) 중의 1-(4-메톡시페닐)사이클로프로판카복실산(0.70g, 0.0036mol) 및 1.0M L-Selectride<sup>R</sup> 용액을 120℃에서 2시간 동안 마이크로파 조사한다. LCMS에 의해 출발 물질이 소모된 것으로 나타나면 반응이 완결된 것이다. 반응 혼합물을 진한 HCl 용액으로 산성화(pH 2)한다. 혼합물을 농축하고 잔류물을 물로 희석시킨 후 실온에서 교반하여 백색의 고체 생성물을 침전시키며, 이를 여과하고 진공하에 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR에 의해 구조를 확인한다.
- [1104] 단계 2. 1'-[(1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1105] N,N-디메틸포름아미드(2.0ml, 0.026mol) 중의 1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로판카복실산(0.250g, 0.00140mol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.652g, 0.00147mol) 용액을 실온에서 10분간 교반한다. 이어서 용액을 0℃로 냉각시키고 이 용액에 (1R)-3H-스피로[푸

로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(0.53g, 0.0014mol)을 첨가한 후 N,N-디이소프로필에틸아민(610 $\mu$ l, 0.0035mol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 후처리한 후, 조약한 생성물 0.95g을 수득하고, 이를 추가의 정제 없이 사용한다.

- [1106] 단계 3.
- [1107] 테트라하이드로푸란(200 $\mu$ l, 0.002mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(10mg, 0.00003mol), 테트라하이드로-4H-피란-4-올(6.5 $\mu$ l, 0.000068mol), 디이소프로필 아조디카복실레이트(13 $\mu$ l, 0.000068mol) 및 트리페닐포스핀(18mg, 0.000068mol) 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 이것을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물 2.3mg을 수득한다. LCMS: m/z 435.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1108] 실시예 214
- [1109] 3급-부틸  
(4-{1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐]사이클로프로필}페녹시)아세테이트
- [1110] 이 화합물은 실시예 213의 방법과 유사한 방법을 사용하되 실시예 213의 단계 3을 이하의 공정으로 대체하여 제조한다. 디메틸 설펡사이드(500 $\mu$ l, 0.007mol) 중의 1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00004mol), 아세트산, 브로모-, 1,1-디메틸에틸 에스테르(9.5 $\mu$ l, 0.000064mol) 및 탄산세슘(42mg, 0.00013mol)의 혼합물을 120°C에서 10분간 마이크로파 조사한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 465.1 (M+H)<sup>+</sup>; 487.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1111] 실시예 215
- [1112] (4-{1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐]사이클로프로필}페녹시)아세토니트릴
- [1113] 이 화합물은 실시예 213의 방법과 유사한 방법을 사용하되 실시예 213의 단계 3을 이하의 공정으로 대체하여 제조한다. 디메틸 설펡사이드(300 $\mu$ l, 0.004mol) 중의 1'-{[1-(4-하이드록시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.000043mol), 브로모아세토니트릴(4.3 $\mu$ l, 0.000064mol), 탄산세슘(28mg, 0.000086mol), 및 테트라-n-부틸암모늄 요오다이드(1mg, 0.000003mol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 390.1 (M+H)<sup>+</sup>; 412.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1114] 실시예 216
- [1115] (1R)-1'-{[1-(4-{(5-메틸이속사졸-3-일)메톡시}페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1116] 이 화합물은 실시예 125의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.2 (M+H)<sup>+</sup>; 468.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1117] 실시예 217
- [1118] (1R)-1'-{[1-(4-(사이클로펜틸메톡시)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1119] 이 화합물은 실시예 213에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: m/z 433.1 (M+H)<sup>+</sup>; 455.1

(M+Na)<sup>+</sup>.

- [1120] 실시예 218
- [1121] (1R)-1'-({1-[4-(퀴놀린-3-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1122] 이 화합물은 실시예 213에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 492.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1123] 실시예 219
- [1124] (1R)-1'-({1-[4-(퀴놀린-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1125] 이 화합물은 실시예 213에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 492.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1126] 실시예 220
- [1127] (1R)-1'-({1-[4-(퀴놀린-6-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1128] 이 화합물은 실시예 213에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 492.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1129] 실시예 221
- [1130] (1R)-1'-({1-[4-(피리딘-3-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1131] 이 화합물은 실시예 215의 합성에 대해 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 442.2 (M+H<sup>+</sup>) 및 464.1 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1132] 실시예 222
- [1133] 6-(트리플루오로메틸)-1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1134] 단계 1. 3급-부틸 3-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트
- [1135] 테트라하이드로푸란(15.0ml, 0.185mol) 중의 피페리딘, 2,2,6,6-테트라메틸-(0.608ml, 0.00360mol) 용액에 -75℃에서 hexan(2.5M, 2.50ml) 중의 n-부틸리튬을 첨가한다. 15분 후, THF(3ml) 중의 6-(트리플루오로메틸)니코틴산(477.8mg, 0.002500mol)의 현탁액을 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 -55 내지 -40℃에서 2시간 동안 교반한다. 이어서, THF(2.0ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(370.4mg, 0.002000mol)를 상기 혼합물에 첨가하고 반응 온도를 -40℃로 유지시킨다. 혼합물을 -40℃에서 30분간 교반한 후 0℃로 서서히 승온시킨다. 0℃에서 아세트산(2.00ml, 0.0352mol)을 혼합물에 첨가하고 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 조심스럽게 중화시키고 생성된 혼합물을 AcOEt(4×30ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(30ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/hexan으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 359.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [1136] 단계 2. 6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드
- [1137] 3급-부틸 3-옥소-6-(트리플루오로메틸)-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트 (0.49g, 0.0014mol)를 1,4-디옥산 중의 염화수소(4.0M, 2.0ml)로 실온에서 1시간 동안 처리한다. 이어서 용매를 증발시키고 잔류물을 에테르로 세척한 후 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 332.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1138] 단계 3. 6-(트리플루오로메틸)-1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1139] 이 화합물은 실시예 94의 단계 C에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 471.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1140] 실시예 223
- [1141] 1'-({1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1142] 이 화합물은 실시예 222에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 487.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1143] 실시예 224
- [1144] 1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1145] 이 화합물은 실시예 222에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 439.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1146] 실시예 225
- [1147] 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1148] 이 화합물은 실시예 222에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 460.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1149] 실시예 226
- [1150] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1151] 이 화합물은 실시예 222에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 437.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1152] 실시예 227
- [1153] 4-플루오로-1'-[1-(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1154] 단계 1. 3급-부틸 4-플루오로-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트
- [1155] 테트라하이드로푸란(15.0ml, 0.185mol) 중의 피페리딘, 2,2,6,6-테트라메틸-(0.984ml, 0.00583mol) 용액에 -75℃에서 헥산(4.00ml) 중의 2.50M n-부틸리튬을 첨가한다. 15분 후, THF(5ml) 중의 2-플루오로니코틴산(0.548g, 0.00389mol) 현탁액을 혼합물에 첨가한다. -55℃에서 1시간 동안 계속 교반한다. THF(2.0ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(0.60g, 0.0032mol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 온도를 -50 내지 -40℃로 유지시킨다. 혼합물을 -40℃에서 30분간 교반한 후 0℃로 서서히 승온시킨다. 0℃에서 아세트산(4.0ml, 0.070mol)을 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 NaHCO<sub>3</sub>로 조심스럽게 중화시킨다. 생성된

혼합물을 AcOEt(4×30ml)로 추출한다. 유기 상을 염수(30ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 잔류 물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물 0.41g을 수득한다. LC/MS: 309.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1156] 단계 2. 1-퀴놀린-4-일사이클로프로판카복실산

[1157] NaOH 수용액(2ml, 50%)을 50℃에서 퀴놀린-4-일아세트니트릴(0.5g, 0.002mol), 1-브로모-2-클로로-에탄(1.0ml, 0.012mol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.1g, 0.0004mol)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 50℃에서 3시간 동안 교반한 후, 1,2-에탄디올(5ml, 0.09mol)을 첨가한다. 이어서 반응 혼합물을 100℃에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에테르(3회)로 세척한다. 수성 층을 산성화하고(pH 2) 에틸 아세테이트(3회)로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과 및 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 214.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1158] 단계 3.

[1159] 디옥산 중의 HCl(4.0M, 1ml)을 3급-부틸 4-플루오로-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(25.8mg, 0.0000837mol)에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후 휘발성 물질을 제거하여 유리된 아민(염화수소산 염)을 수득하고, 이것을 이어서 결합 반응에 사용한다. 4-메틸모르폴린(50μl, 0.0004mol)을 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 1-퀴놀린-4-일사이클로프로판 카복실산(17.8mg, 0.0000837mol), 4-플루오로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온 디하이드로클로라이드(23.5mg, 0.0000837mol), 및 (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(45.7mg, 0.0000879mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조악한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LC/MS: 402.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1160] 실시예 228

[1161] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-4-플루오로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1162] 이 화합물은 실시예 227의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 387.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1163] 실시예 229

[1164] 7-플루오로-1'-{[1-(4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1165] 단계 1. 1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로판카복실산

[1166] {4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}아세트니트릴(1.15g, 0.00529mol), 1-브로모-2-클로로-에탄(880μl, 0.010mol), 벤질트리에틸 염화암모늄(70mg, 0.0003mol) 및 1.5ml의 50% NaOH-물(w/w) 용액의 혼합물을 3시간 동안 교반하면서 50℃로 유지시킨다. LCMS 데이터로 반응의 완결을 확인한다. 상기 용액에 1,2-에탄디올(10ml, 0.2mol)을 첨가한다. 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 후처리한 후, 고체 생성물 1.2g을 수득한다. LC/MS: 387.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1167] 단계 2. 3급-부틸 4-플루오로-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트

[1168] 테트라하이드로푸란(15.0ml, 0.185mol) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(0.984ml, 0.00583mol) 용액에 -75℃에서 헥산 중의 n-부틸리튬(2.50M, 4.00ml)을 첨가한다. 15분 후, THF(5ml) 중의 플루오로니코틴산(0.548g, 0.00389mol) 현탁액을 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 교반하면서 -55℃로 유지시킨다. 반응 온도를 -50 내지 -40℃로 유지시키면서 THF(2.0ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(0.60g, 0.0032mol)

를 상기 용액에 첨가한다. 반응물을 -40℃에서 30분간 교반한 후 0℃로 서서히 승온시킨다. 0℃에서 아세트산 (4.0ml, 0.070mol)을 혼합물에 첨가하고, 반응물을 밤새 교반하면서 실온으로 서서히 승온시킨다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 조심스럽게 중화시키고 생성된 혼합물을 AcOEt(4×30ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(30ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물(0.41g)을 수득한다. LC/MS: 309.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1169] 단계 3. 7-플루오로-1'-[(1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1170] 실시예 227의 단계 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 453.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1171] 실시예 230

[1172] 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-7-플루오로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1173] 이 화합물은 실시예 229의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 432.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1174] 실시예 231

[1175] (1R)-1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1176] 이 화합물은 실시예 95의 단계 B의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 필수불가결한 1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로판카복실산은 실시예 227의 단계 2에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 392.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1177] 실시예 232

[1178] 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-6-클로로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1179] 단계 1. 3급-부틸 6-클로로-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트

[1180] 테트라하이드로푸란(15.0ml, 0.185mol) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(508mg, 0.00360mol) 용액에 -75℃에서 헥산(2.50ml) 중의 2.50M n-부틸리튬을 첨가한다. 15분 후, THF(2ml) 중의 6-클로로니코틴산(393.9mg, 0.002500mol) 현탁액을 첨가한다. 혼합물을 -55℃ 내지 -20℃에서 2시간 동안 교반한 후 -20℃로 다시 냉각시킨다. THF(2.0ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(370.4mg, 0.002000mol)를 상기 혼합물에 첨가하고, 반응 온도를 -40℃로 유지시킨다. 30분간 교반한 후, 반응물을 0℃로 서서히 승온시킨다. 0℃에서 아세트산(2.00ml, 0.0352mol)을 혼합물에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 조심스럽게 중화시킨다. 생성된 혼합물을 AcOEt(4×30ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수(30ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다.

[1181] 단계 2. 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-6-클로로-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1182] 실시예 227의 단계 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 426.6 (M+H<sup>+</sup>).

[1183] 실시예 233

- [1184] 6-클로로-1'-({1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1185] 이 화합물은 실시예 232의 합성에 대해 상술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 453.6 (M+H<sup>+</sup>).
- [1186] 실시예 234
- [1187] 6-클로로-1'-({1-(2-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1188] 이 화합물은 실시예 232의 합성에 대해 상술된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 387.6 (M+H<sup>+</sup>).
- [1189] 실시예 235
- [1190] (1R)-1'-({1-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1191] 이 화합물은 실시예 231의 합성에 대해 상술한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 452.8 (M+H<sup>+</sup>).
- [1192] 실시예 236
- [1193] 4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)벤조니트릴
- [1194] N-메틸피롤리디논(1.00ml, 0.0104mol) 중의 (1R)-1'-({1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(36.0mg, 0.0000979mol)(실시예 83), 시안화아연(23.4mg, 0.000196mol), 비스(트리-t-부틸포스핀)팔라듐(31mg, 0.000059mol) 및 아연(11.5mg, 0.000176mol) 분말의 탈기된 혼합물을 16시간 동안 150°C로 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, EtOAc로 희석시킨 후 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 고체를 EtOAc로 세척한다. 여액을 2N NH<sub>4</sub>OH(20ml)와 염수로 연속해서 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축한다. 잔류물을 10 내지 20% EtOAc/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 생성물을 수득한다. LC/MS: 359.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1195] 삭제
- [1196] 삭제
- [1197] 삭제
- [1198] 실시예 238
- [1199] (1R)-1'-({1-(4-브로모페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1200] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산
- [1201] 수산화나트륨 50% 수용액(60.4ml, 1.58mol)을 4-브로모벤젠아세트니트릴(30g, 0.2mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(2.8g, 0.012mol), 및 1-브로모-2-클로로에탄(26.5ml, 0.320mol)의 혼합물에 50°C에서 5시간 동안 첨가한다. 1,2-에탄디올(306.0ml, 5.491mol)을 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 100°C로 밤새 가열한다. 혼합물을 얼음물(60ml)에 붓고 에틸 에테르(2×150ml)로 추출한다. 수성 상을 1N HCl로 산성화하고(pH 2) 에틸 아세테이트(3×50ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(100ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압

하에 농축한다. 잔류물은 목적 생성물(36.6g)이며, 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다. <sup>1</sup>H NMR에 의해 생성물의 구조를 확인한다.

- [1202] 단계 2.
- [1203] 무수 N,N-디메틸포름아미드(12.0ml, 0.155mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(1.616g, 0.006704mol) 교반 용액에 실온에서 (7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일)메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(2.569g, 0.006095mol, 실시예 96, 단계 1~2), 벤조트리아졸-1-일옥시 트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(3.057g, 0.006704mol), 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(4.27ml, 0.0244mol)을 첨가한다. 생성된 투명 용액을 실온에서 17시간 동안 교반한다. LCMS로 반응의 완결을 확인한다. 반응물을 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(50ml)으로 켄칭하고, 반응 혼합물을 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과 및 진공 농축한다. 잔류물을 30 내지 70% EtOAc/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 무색 고체의 생성물(2.258g, 수율 90%)을 수득한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 412.1.
- [1204] 실시예 239
- [1205] (1R)-1'-({1-[4-(피롤리딘-1-일카보닐)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1206] 무수 테트라하이드로푸란(2.0ml, 0.025mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-브로모페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(68.0mg, 0.000165mol, 실시예 238), 피롤리딘(42μl, 0.00049mol), 몰리브데늄 헥사카보닐(44mg, 0.00016mol), 트랜스-디(μ-아세테이트)비스[o-(디-o-톨릴포스피노)벤질]디팔라듐(II)(16mg, 0.000016mol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(76μl, 0.00049mol)(DBU)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 150°C로 30분간 마이크로파 조사한다. 반응 혼합물을 여과한다. 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 고체 생성물을 수득한다(55.9mg, 수율 79%). LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 431.1.
- [1207] 실시예 240
- [1208] 4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)벤조하이드라지드
- [1209] 무수 N-메틸피롤리디논(2.0ml, 0.021mol) 및 테트라하이드로푸란(1.0ml, 0.012mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-브로모페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(229mg, 0.000555mol, 실시예 238), 하이드라진(53μl, 0.0017mol), 몰리브데늄 헥사카보닐(0.150g, 0.000555mol), 트랜스-디(μ-아세테이트)비스[o-(디-o-톨릴포스피노)벤질]디팔라듐(II)(54mg, 0.000056mol) 및 1,8-디아자바이사이클로[5.4.0]운데크-7-엔(254μl, 0.00167mol)(DBU)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 170°C로 30분간 마이크로파 조사한다. 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고 여과한다. 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 고체 생성물을 수득한다(3.2mg, 두 단계에 대한 수율 2%). LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 392.1.
- [1210] 실시예 241
- [1211] N-메틸-4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)벤젠아미드
- [1212] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 대해 상술한 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 391.2.
- [1213] 실시예 242
- [1214] 4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)벤젠카보티오아미드
- [1215] 메탄올(3.5ml, 0.087mol) 중의 4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사

이클로프로필)벤조니트릴(126mg, 0.000352mol, 실시예 236), 7.34M 황화암모늄 수용액(145 $\mu$ l)(50중량% 수용액)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 100 $^{\circ}$ C로 60분간 마이크로파 조사한다. 반응물을 물(15ml)로 킨칭하고 반응 혼합물을 EtOAc(2회)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축한다. 잔류물을 40 내지 90% EtOAc/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 황색 고체인 생성물을 수득한다(65.5mg, 수율 48%). (M+H)<sup>+</sup> = 393.1.

- [1216] 실시예 243
- [1217] (1R)-1'-[(1-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1218] 단계 1. 메틸 1-페닐사이클로프로판카복실레이트
- [1219] 메틸 요오다이드(2.8ml, 0.045mol)를 실온에서 N,N-디메틸포름아미드(40ml, 0.5mol) 중의 1-페닐사이클로프로판카복실산(4.9g, 0.030mol) 및 탄산칼륨(8.3g, 0.060mol)의 혼합물에 첨가한 후 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 에테르로 희석시키고 물(2회)과 염수로 연속해서 세척한 후 건조시키고 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1220] 단계 2. 메틸 1-[4-(클로로아세틸)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [1221] 삼염화알루미늄(7.9g, 0.060mol)을 15 내지 25 $^{\circ}$ C에서 이황화탄소(40ml, 0.7mol) 중의 메틸 1-페닐사이클로프로판카복실레이트(3.5g, 0.020mol) 및 클로로아세틸 클로라이드(2.0ml, 0.026mol)의 혼합물에 소량씩 첨가한 후 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 얼음(100g) 내에서 진한 HCl(10ml)에 부은 후 에테르로 추출한다. 에테르 추출물을 염수로 세척하고 건조 및 농축한다. 생성물을 헥산/EtOAc(최대 EA 20%)을 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다. <sup>1</sup>H NMR 분석 결과 최종 생성물은 파라 및 메타 치환 이성체의 3:2 비율의 혼합물인 것으로 나타난다.
- [1222] 단계 3. 1-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일]페닐}사이클로프로판카복실산
- [1223] 에탄올(5.0ml, 0.086mol) 중의 메틸 1-[4-(클로로아세틸)페닐]사이클로프로판카복실레이트(0.20g, 0.00079mol) 및 2,2,2-트리플루오로에탄이미다미드(0.18g, 0.0016mol)의 혼합물을 4시간 동안 환류시킨다. 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액 및 염수로 연속해서 세척한 후 건조시키고 농축한다. 잔류물을 에테르로 연화시키고 여과하여 메틸 에스테르를 수득한다. LC-MS: 311.1(M+H)<sup>+</sup>. 에스테르를 메탄올/물(3:1) 중의 수산화리튬(6.0당량)를 사용하여 환류하에 30분간 가수분해한다. 이어서 반응 혼합물을 농축하고 1N HCl을 첨가하여 pH를 2 내지 3으로 조절한다. 생성된 침전물을 여과하고 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 297.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1224] 단계 4. (1R)-1'-[(1-{4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1225] 실시예 238의 단계 2에 요약된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 468.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1226] 실시예 244
- [1227] (1R)-1'-[(1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1228] 테트라하이드로푸란(0.2ml, 0.002mol) 중의 (1R)-1'-[(1-[4-(1-메틸-1H-피라졸-3-일)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20mg, 0.00005mol, 실시예 238) 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(0.2mg, 0.000002mol), 트리-3급-부틸포스핀(0.12mg, 5.8 $\times$ 10<sup>-7</sup>mol) 및 (1-메틸-1H-피라졸-3-일)보론산(6.8mg,

0.0000534mol)을 첨가한다. 혼합물을 마이크로파하에 30분간 120℃로 가열한다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 여액을 메탄올로 희석시킨 후 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS: 414.2 (M+H<sup>+</sup>).

- [1229] 실시예 245
- [1230] N-사이클로프로필-4'-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)바이페닐-4-카복사미드
- [1231] 이 화합물은 실시예 244의 합성에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 493.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1232] 실시예 246
- [1233] (1R)-1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1H-1,2,4-트리아졸-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1234] 무수 N,N-디메틸포름아미드(1.0ml, 0.013mol) 중의 4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)벤젠카보티오아미드(39mg, 0.000099mol, 실시예 242) 및 트리플루오로아세트산 하이드라이드(28mg, 0.00020mol)의 혼합물을 120℃에서 30분간 마이크로파 조사한다. LCMS 분석 결과, 생성물 형성이 없고 약간의 출발 물질이 니트릴로 전환된 것으로 나타난다. 이어서 7.34M 황화암모늄 수용액(27μl) 및 트리에틸아민(28μl, 0.00020mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 100℃에서 1.5시간 동안 마이크로파 조사한다. 조약한 반응 혼합물을 분취용 HPLC로 정제하여 무색 고체의 생성물(6.6mg, 수율 14%)과 회수된 출발 물질(16.7mg, 출발 물질의 회수율 43%)를 수득한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 469.2.
- [1235] 실시예 247
- [1236] (1R)-1'-[(1-{4-(1H-테트라졸-5-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1237] 무수 N,N-디메틸포름아미드(1.4ml, 0.018mol) 중의 4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)벤조니트릴(50.0mg, 0.000140mol, 실시예 236), 나트륨 아지드(109mg, 0.00167mol) 및 염화암모늄(89.6mg, 0.00167mol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 40분간 180℃로 마이크로파 조사한다. LCMS로 반응이 완결됨을 확인한다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 무색 고체의 생성물을 수득한다(44.5mg, 수율 80%). LC/MS (M+H<sup>+</sup>) = 402.1.
- [1238] 실시예 248
- [1239] (1R)-1'-[(1-{4-(2-아미노-1,3-옥사졸-4-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1240] 단계 1. 1-[4-(2-아미노-1,3-옥사졸-4-일)페닐]사이클로프로판카복실산
- [1241] 에탄올(5.0ml, 0.086mol) 중의 메틸 1-[4-(클로로아세틸)페닐]사이클로프로판카복실레이트(0.20g, 0.00079mol, 실시예 243, 단계 1 및 2) 및 우레아(0.095g, 0.0016mol)의 혼합물을 밤새 환류시킨다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액과 염수로 세척한 후 건조 및 농축한다. 메틸 에스테르를 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(최대 EtOAc 100%)를 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다. 메탄올/THF 중의 수산화리튬(6.0당량)을 사용하여 상기 에스테르를 가수분해한 후 1N HCl를 첨가하여 산성화한다. 용매를 진공하에 제거하고 조약한 생성물을 후속 단계에 사용한다. LC-MS: 259.2 (M+H<sup>+</sup>) 메틸 에스테르; 245.2 (M+H<sup>+</sup>) 산.
- [1242] 단계 2.

- [1243] 실시예 338의 단계 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 BOP 매개된 결합을 수행한다.
- [1244] 실시예 249
- [1245] (1R)-1'-{[1-(4-피리미딘-5-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1246] 1,4-디옥산(1.0ml, 0.013mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15.0mg, 0.0000408mol, 실시예 173의 단계 1과 유사한 방법으로 제조), 피리미딘-5-일보론산(5.6mg, 0.000045mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(2mg, 0.000002mol), 트리-3급-부틸포스핀(0.8mg, 0.000004mol) 및 탄산세슘(16mg, 0.000049mol)의 혼합물을 90°C에서 30분간 마이크로파 조사한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC/MS: 412.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1247] 실시예 250
- [1248] (1R)-1'-({1-[4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1249] 단계 1. (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3 피롤리딘]-3-온
- [1250] 1,4-디옥산(8.0ml, 0.10mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(0.55g, 0.0013mol, 실시예 238) 및 4,4,5,5,4',4',5',5'-옥타메틸-[2,2']바이[[1,3,2]디옥사보롤라닐](0.37g, 0.0015mol) 용액에 칼륨 아세테이트(0.39g, 0.0040mol), 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(40mg, 0.00007mol) 및 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로로메탄 복합체(1:1)(50mg, 0.00007mol)을 질소하에 첨가하고 반응물을 80°C에서 밤새 교반한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 농축한다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(최대 EA 60%)를 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC-MS: 460.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1251] 단계 2.
- [1252] 1,4-디옥산(1ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(130mg, 0.00029mol)의 용액에 5-브로모-2-플루오로피리딘(0.060ml, 0.00058mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(1mg, 0.000001mol), 트리-3급-부틸포스핀(0.71mg, 0.0000035mol) 및 불화칼륨(56mg, 0.00096mol)을 첨가한다. 혼합물을 질소하에 30분간 110°C로 가열한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 물과 염수로 연속해서 세척한 후 건조 및 농축한다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(최대 EA 30%)를 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC-MS: 429.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1253] 실시예 251
- [1254] (1R)-1'-({1-[4-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1255] 디메틸 설폭사이드(0.5ml, 0.007mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20.0mg, 0.0000467mol, 실시예 250), 피롤리딘(7.8μl, 0.000093mol)의 혼합물을 밀폐된 관에서 5시간 동안 100°C로 가열한다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 480.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1256] 실시예 252
- [1257] N-사이클로프로필-5-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프

로필)페닐]피리딘-2-카복사아미드

- [1258] 단계 1. 5-브로모피리딘-2-카복실산
- [1259] 수산화리튬 일수화물(0.39g, 0.0092mol)을 테트라하이드로푸란(4.8ml, 0.059mol) 및 물(2.0ml) 중의 5-브로모피리딘-2-카복실산 메틸 에스테르(0.25g, 0.0012mol)의 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 30분간 환류시킨다. 반응 혼합물을 농축하고 1N HCl을 첨가하여 산성(pH 약 4)으로 조절한다. 생성물을 에틸 아세테이트로 추출하고 합한 추출물을 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 202.0/204.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [1260] 단계 2. 5-브로모-N-사이클로프로필피리딘-2-카복사아미드
- [1261] N,N-디이소프로필에틸아민(0.69ml, 0.0040mol)을 0°C에서 N,N-디메틸포름아미드(9.4ml, 0.12mol) 중의 5-브로모피리딘-2-카복실산(400mg, 0.002mol), 사이클로프로필아민(0.16ml, 0.0024mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(1.1g, 0.0024mol)의 혼합물에 첨가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물과 염수로 연속해서 세척한 후 황산나트륨으로 건조시키고 여과 및 농축한다. 생성물을 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/EtOAc(최대 EtOAc 20%)를 사용하여 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC-MS: 241.1/243.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1262] 단계 3.
- [1263] 실시예 250에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC-MS: 494.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1264] 실시예 253
- [1265] N-메틸-5-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사아미드
- [1266] 이 화합물은 실시예 250에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 468.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1267] 실시예 254
- [1268] (1R)-1'-((1-[4-(메틸설포닐)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1269] 단계 1. (1R)-1'-((1-[4-(메틸티오)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1270] 이 화합물은 실시예 238의 단계 2에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 380.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1271] 단계 2.
- [1272] (1R)-1'-((1-[4-(메틸티오)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(50mg, 0.00008mol) 및 메틸렌 클로라이드(300μl, 0.005mol)의 용액에 m-클로로퍼벤조산(97mg, 0.00040mol)을 소량씩 첨가한다. 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물(17.8mg)을 수득한다. LCMS: m/z 412.0 (M+H<sup>+</sup>); 434.0 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1273] 실시예 255
- [1274] (1R)-1'-((1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1275] 이 화합물은 실시예 238의 단계 1~2에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LCMS: m/z 434.0 (M+H<sup>+</sup>).

456.0 (M+Na<sup>+</sup>).

- [1276] 실시예 256
- [1277] (1R)-1'-{[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1278] 이 화합물은 실시예 238의 단계 1~2에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LCMS: m/z 386.4 (M+H<sup>+</sup>).
- [1279] 실시예 257
- [1280] (1R)-1'-{[1-(4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1281] 1,4-디옥산(2ml, 0.02mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30.0mg, 0.0000728mol, 실시예 238), 피리드-2-온(8.30mg, 0.0000873mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로헥산-1,2-디아민(2.1mg, 0.000014mol), 요오드화구리(I)(1.4mg, 0.0000073mol) 및 탄산칼륨(21.1mg, 0.000153mol)을 첨가한다. 혼합물을 60분간 160℃로 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 농축하고 분취용 HPLC를 사용하여 정제한다. LC/MS: 427.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1282] 실시예 258
- [1283] 메틸 4-[4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1284] 단계 1. 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트
- [1285] 이소부틸렌(80.0ml, 0.847mol)을 -78℃에서 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실산(10.0g, 0.0415mol, 실시예 238, 단계 1) 및 황산(1.0ml, 0.019mol)의 혼합물에 통과시킨다. 혼합물을 밀봉하고 실온에서 밤새 교반한다. 이소부틸렌을 실온에서 증발시키고 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시키고 물과 염수로 연속해서 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1286] 단계 2. 3급-부틸 4-{4-[1-(3급-부톡시카보닐)사이클로프로필]페닐}피페라진-1-카복실레이트
- [1287] 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(297.2mg, 0.001000mol), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(186.2mg, 0.001000mol), 나트륨 3급-펜톡사이드(110.1mg, 0.001000mol), [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]디클로로팔라듐(II)과 디클로메탄의 복합체(1:1)(24.5mg, 0.0000300mol) 및 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센(16.6mg, 0.0000300mol)의 혼합물을 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 톨루엔(3.0ml, 0.028mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 혼합물을 얼음물에 붓고 에틸 아세테이트(4×10ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 물과 염수로 연속해서 세척한 후 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제한다.
- [1288] 단계 3. 메틸 4-{4-[1-(3급-부톡시카보닐)사이클로프로필]페닐}피페라진-1-카복실레이트
- [1289] 3급-부틸 4-{4-[1-(3급-부톡시카보닐)사이클로프로필]페닐}피페라진-1-카복실레이트(16.0mg, 0.0000397mol)를 실온에서 30분간 1,4-디옥산(4.0M, 0.20ml) 중의 염화수소로 처리한다. 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물을 아세트니트릴(1.0ml, 0.019mol)에 용해시키고 N,N-디이소프로필에틸아민(20.0μl, 0.000115mol) 및 메틸 클로로포르메이트(5.0μl, 0.000065mol)로 처리한다. 30분 후 용매를 감압하에 증발시키고, 잔류물은 목적 생성물이며, 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다. LC/MS: 361.2 (M+H<sup>+</sup>).

- [1290] 단계 4.
- [1291] 실시예 238의 단계 2에서 사용된 것과 유사한 방법에 의해 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 476.4 (M+H<sup>+</sup>).
- [1292] 실시예 259
- [1293] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(메틸설포닐)-2-옥소피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1294] 단계 1. 3급-부틸 3-옥소-4-(4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3' 피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1295] 이 화합물은 실시예 257의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 방법에 의해 제조된다. LC/MS: 532.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1296] 단계 2. (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1297] 메탄올(2ml, 0.05mol) 중의 3급-부틸 3-옥소-4-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트(180mg, 0.00034mol) 용액에 1,4-디옥산(0.4ml) 중의 4M 염화수소를 첨가하고 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 농축한다. LC/MS: 432.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1298] 단계 3.
- [1299] 아세트니트릴(0.5ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(36mg, 0.000083mol) 용액에 트리에틸아민(29μl, 0.00021mol) 및 메탄설포닐 클로라이드를 첨가한다. 실온에서 3시간 동안 교반한 후 조약한 생성물을 단리하고 분취용 HPLC에 의해 정제한다. LC/MS: 510.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1300] 실시예 260
- [1301] 7-플루오로-1'-[(1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1302] 단계 1. 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카보니트릴
- [1303] 수산화나트륨(50% 수용액, 29.3g, 0.505mol)을 4-브로모-벤젠아세트니트릴(9.80g, 0.0500mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.90g, 0.0040mol), 에탄, 및 1-브로모-2-클로로-(14.5g, 0.101mol)의 혼합물에 50℃에서 밤새 첨가한다. 혼합물을 얼음물(80ml)에 붓고 에틸 에테르(4×50ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 HCl 수용액(1N, 20ml) 및 염수(2×30ml)로 연속해서 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물은 목적 생성물이며, 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1304] 단계 2. 1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로판카보니트릴
- [1305] 톨루엔(2ml, 0.02mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(3ml, 0.04mol) 중의 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카보니트릴(600mg, 0.003mol), 3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸(441mg, 0.00324mol) 용액에 (1S,2S)-N,N'-디메틸사이클로hexan-1,2-디아민(77mg, 0.00054mol), 요오드화구리(I)(51mg, 0.00027mol) 및 탄산칼륨(784mg, 0.00567mol)을 첨가한다. 혼합물을 200℃에서 60분간 마이크로파 조사한 후 여과한다. 여액을 메탄올로 희석시키고, 여액으로부터 생성물을 단리하고 분취용 HPLC를 사용하여 정제한다. 침전물을 EtOAc에 용해시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액과 염수로 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하고 정제함으로써 침전물로부터 추가의 생성물을 수득할 수 있다.

- [1306] 단계 3. 1-{4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로판카복실산
- [1307] 수산화나트륨 수용액(19.4M, 0.1ml)에 1,2-에탄디올(2ml, 0.03mol)을 첨가하고 혼합물을 120℃에서 20시간 동안 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 물에 붓고 에테르로 세척한다. 수용액을 HCl로 산성화하고 에테르로 추출한다. 추출물의 유기 상을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 생성물을 수득한다.
- [1308] 단계 4.
- [1309] 실시예 94의 합성에 대해 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- [1310] 실시예 261
- [1311] N-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]사이클로프로판카복사미드
- [1312] 단계 1. 3급-부틸 1-{4-[(3급-부톡시카보닐)아미노]페닐}사이클로프로판카복실레이트
- [1313] 톨루엔(3.0ml, 0.028mol) 중의 3급-부틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(320.0mg, 0.001077mol, 실시예 258, 단계 1), t-부틸 카바메이트(180.0mg, 0.001536mol), 나트륨 벤질레이트(175.01mg, 0.0015075mol), 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(16.5mg, 0.0000180mol) 및 트리-3급부틸포스핀(18.8mg, 0.0000929mol)의 혼합물을 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 냉각시킨 후 혼합물을 셀라이트 패드를 통해 여과하고 에틸 아세테이트로 세척한다. 여액을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 콤플렉스에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1314] 단계 2. 1-(4-아미노페닐)사이클로프로판카복실산
- [1315] 디옥산 중의 4.0M HCl을 3급-부틸 1-{4-[(3급-부톡시카보닐)아미노]페닐}사이클로프로판카복실레이트(160mg, 0.00048mol)에 첨가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한 후, 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하고 생성된 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [1316] 단계 3. (1S)-1'-{[1-(4-아미노페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1317] 4-메틸모르폴린(260μl, 0.0024mol)을 N,N-디메틸포름아미드(1.5ml, 0.019mol) 중의 1-(4-아미노페닐)사이클로프로판카복실산(0.48mmol, 0.00048mol), [(1R,4S)-7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일]메탄설폰산 - (1S)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(2.0×10<sup>-2</sup> mg, 0.00048mol), (벤조트리아졸-1-일옥시)트리피롤리디노포스포늄 헥사플루오로포스페이트(261mg, 0.000502mol), 또는 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(222mg, 0.000502mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LC/MS: 349.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [1318] 단계 4. N-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]사이클로프로판카복사미드
- [1319] 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(17mg, 0.000038mol)를 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-아미노페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(12mg, 0.000034mol), 사이클로프로판카복실산(3.0μl, 0.000038mol) 및 4-메틸모르폴린(15μl, 0.00014mol) 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하고 분취용 LCMS로 정제한다. LC/MS: 417.2 (M+H<sup>+</sup>).

- [1320] 실시예 262
- [1321] N-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]벤젠설포아미드
- [1322] 이 화합물은 실시예 202의 단계 1 및 실시예 261의 단계 2 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 489.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1323] 실시예 263
- [1324] 메틸 알릴[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트
- [1325] 단계 1. 3급-부틸 1-[4-(알릴아미노)페닐]사이클로프로판카복실레이트
- [1326] 이 화합물은 실시예 258의 단계 2에 설명된 결합 프로토콜을 사용하여 N-2-프로페닐-2-프로펜-1-아민으로부터 제조된다. 다른 주요 생성물은 3급-부틸 1-[4-(디알릴아미노)페닐]사이클로프로판카복실레이트이다.
- [1327] 단계 2. 1-{4-[알릴(메톡시카보닐)아미노]페닐}사이클로프로판카복실산
- [1328] 메틸 클로로포르메이트(34 $\mu$ l, 0.00044mol)를 실온에서 아세트니트릴(1.0ml, 0.019mol) 중의 3급-부틸 1-[4-(알릴아미노)페닐]사이클로프로판카복실레이트(6.0 $\times$ 10<sup>-1</sup>mg, 0.00022mol) 및 트리에틸아민(92 $\mu$ l, 0.00066mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후 물로 세척하고 EtOAc(3회)로 추출한다. 유기 층들을 합하고 농축한다. 잔류물에 디옥산 중의 4.0M HCl을 첨가하고 반응물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 진공 중에 제거하고 후속 단계에 사용한다. LC/MS: 276.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1329] 단계 3.
- [1330] 실시예 261의 단계 3의 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 447.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1331] 실시예 264
- [1332] (1R)-1'--((1-[4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1333] 이 화합물은 실시예 257의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 401.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1334] 실시예 265
- [1335] (1R)-1'--((1-퀴놀린-6-일사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1336] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 385.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1337] 실시예 266
- [1338] (1R)-1'--((1-피리딘-4-일사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1339] 이 화합물은 에틸 1-피리딘-4-일사이클로프로판카복실레이트로부터 출발하여 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 335.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [1340] 실시예 267
- [1341] (1R)-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1342] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 385.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1343] 실시예 268
- [1344] (1R)-1'-[(1-퀴놀린-2-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1345] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 385.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1346] 실시예 269
- [1347] (1R)-1'-[(1-피리딘-2-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1348] 이 화합물은 메틸 1-피리딘-2-일사이클로프로판카복실레이트로부터 출발하여 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 335.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1349] 실시예 270
- [1350] (1R)-1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1351] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 391.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1352] 실시예 271
- [1353] 2-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)-1,3-티아졸
- [1354] 단계 1. 3급-부틸 3-하이드록시-3-(1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트
- [1355] 헥산(1.0×10<sup>-1</sup>ml) 중의 1.600M n-부틸리튬을 -78℃에서 THF(20ml) 1,3-티아졸(0.958ml, 0.0135mol)에 첨가한다. 30분 후, THF(10ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(2.50g, 0.0135mol)을 첨가하고, 혼합물을 밤새 실온으로 서서히 승온시킨다. 반응물을 물로 켄칭하고 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과 및 농축한다. 잔류물을 플래쉬 칼럼(50% EtOAc/헥산 내지 순수한 EtOAc)로 정제하여 목적 생성물을 수득한다(2.57g, 70%).
- [1356] 단계 2. 2-(2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1,3-티아졸 트리플루오로아세테이트
- [1357] 3급-부틸 3-하이드록시-3-(1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-1-카복실레이트(1.0g, 0.0037mol)를 실온에서 N<sub>2</sub>하에 트리플루오로아세트산(10.0ml, 0.130mol)에 용해시킨다. 반응 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸고 혼합물을 3시간 동안 환류 교반한다. 실온으로 냉각시킨 후 반응 혼합물을 진공 농축시키고 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1358] 단계 3. 2-피롤리딘-3-일-1,3-티아졸 트리플루오로아세테이트
- [1359] 메탄올(100.0ml, 2.469mol) 중의 2-(2,5-디하이드로-1H-피롤-3-일)-1,3-티아졸 트리플루오로아세테이트(2.49g, 0.00936mol) 용액에 이산화백금(320mg, 0.0014mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 파르(par) 진탕기를 사용하여 56psi에서 3시간 동안 수소화한다. 여과한 후, 여액을 진공 농축하고 고진공하에 건조시켜서 목적 생성물을 고체로서 수득한다. LC-MS (M+H) 155.2 (염기).

- [1360] 단계 4.
- [1361] 실시예 1의 합성에서 설명한 BOP 결합 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS (M+H) 333.2 (염기).
- [1362] 실시예 272
- [1363] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1364] 단계 1. 벤질 3-{3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]피리딘-4-일}-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트
- [1365] 온도계가 달려있고 교반 막대가 구비된 불꽃 건조된 둥근 바닥 플라스크에 불활성 분위기하에서 THF 75ml 중의 3급-부틸 피리딘-3-일카바메이트(1.104g, 0.005684mol)를 첨가한다. 용액을 -78℃로 냉각시킨 후 펜탄(7.4ml) 중의 1.7M 3급-부틸리튬을 적가한다. 생성된 용액을 -78℃에서 2시간 동안 교반한 후, THF 75ml 중의 벤질 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(1.038g, 0.004736mol)를 첨가한다. 반응물을 실온으로 승온시키고 5시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염화암모늄 포화 용액으로 켄칭하고 물로 희석시킨 후 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 상을 염수와 황산마그네슘으로 처리하고 여과 및 농축한다. 조악한 생성물을 50 내지 80% 에틸 아세테이트/헥산을 사용한 콤비플래쉬에 의해 정제하여 출발 물질(0.9g)을 회수한 후 100% 에틸 아세테이트를 사용한 콤비플래쉬로 정제하여 생성물(0.5g)을 수득한다. LCMS 및 NMR 데이터에 의해 생성물을 확인한다.
- [1366] 단계 2. 벤질 3-(3-아미노피리딘-4-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 비스(트리플루오로아세테이트)(염)
- [1367] 메틸렌 클로라이드(12.00ml, 0.1872mol) 중의 벤질 3-{3-[(3급-부톡시카보닐)아미노]피리딘-4-일}-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(4.38g, 0.0106mol) 교반 용액에 실온에서 트리플루오로아세트산(10.00ml, 0.1298mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. LCMS(m+1, 314.2)으로 반응의 완결을 확인한다. 휘발성 물질을 제거하고 NMR 데이터로 목적 생성물의 형성을 확인한다.
- [1368] 단계 3. 벤질 2-옥소-1,2-디하이드로-1'H-스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트
- [1369] THF 4ml 중의 벤질 3-(3-아미노피리딘-4-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트 비스(트리플루오로아세테이트)(염)(0.4239g, 0.0007830mol) 용액에 0℃에서 트리에틸아민(0.4365ml, 0.003132mol)을 첨가한다. 이어서, THF 3ml 중의 트리포스겐(0.2323g, 0.0007830mol) 용액을 신속하게 첨가한다. 혼합물을 0℃에서 45분간 교반하고 LCMS로 모니터링한다. 4시간 후 반응물을 나트륨 바이카보네이트 포화 용액으로 켄칭하고 생성물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 상을 염수, 이어서 황산마그네슘으로 처리하고 여과 및 농축한다. 조악한 생성물을 콤비플래쉬에 의해 정제한다.
- [1370] 단계 4. 스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1371] 디클로로메탄(10.00ml, 0.1560mol) 및 메탄올(10ml, 0.2mol) 중의 벤질 2-옥소-1,2-디하이드로-1'H-스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(461.00mg, 0.0013585mol) 용액에 팔라듐(92mg, 0.00086mol)을 첨가한다. 반응물을 벌룬을 사용하여 2시간 동안 수소 분위기하에 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 생성물을 수득한다(정량적 수율).
- [1372] 단계 5.
- [1373] 실시예 1의 합성에 설명된 것과 유사한 BOP 매개된 결합 반응에 의해 표제 화합물을 제조한다.
- [1374] 실시예 273

- [1375] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-피리딘-4-일피롤리딘-3-올
- [1376] 단계 1. 3급-부틸 3-하이드록시-3 피리딘-4-일피롤리딘-1-카복실레이트
- [1377] 헥산(0.810ml) 중의 1.600M n-부틸리튬을 -78℃에서 에테르(5ml, 0.05mol) 중의 4-브로모피리딘 하이드로클로라이드(210mg, 1.1mmol) 용액에 첨가한다. 용액을 -78℃에서 30분간 교반한 후 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.001mol)를 첨가하고 온도를 3시간 동안 -78℃로 유지시킨다. 반응 혼합물을 물로 쉐킹하고 AcOEt로 추출한다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1378] 단계 2. 3-피리딘-4-일피롤리딘-3-올
- [1379] 상기 화합물에 1,4-디옥산(4M, 1ml) 중의 염화수소를 첨가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 농축하여 생성물을 수득한다.
- [1380] 단계 3.
- [1381] 실시예 1의 합성에 설명된 것과 유사한 BOP 매개된 결합 반응에 의해 표제 화합물을 제조한다.
- [1382] 실시예 274
- [1383] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(3-플루오로피리딘-4-일)피롤리딘-3-올
- [1384] 이 화합물은 실시예 273의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H) 361.7.
- [1385] 실시예 275
- [1386] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-플루오로페닐)피롤리딘-3-올
- [1387] 이 화합물은 실시예 273의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H) 360.7.
- [1388] 실시예 276
- [1389] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-[2-(하이드록시메틸)페닐]피롤리딘-3-올
- [1390] 이 화합물은 실시예 273의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H) 372.7.
- [1391] 실시예 277
- [1392] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-피리딘-2-일피롤리딘-3-올
- [1393] 이 화합물은 실시예 273의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다.
- [1394] 실시예 278
- [1395] (1R)-1'--(1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1396] 단계 1. 1-(4-비닐페닐)사이클로프로판카보니트릴
- [1397] 수산화나트륨 수용액(20m, 6ml) 중의 (4-비닐페닐)아세트니트릴(2.1g, 0.015mol), 1-브로모-2-클로로-에탄(1.4 ml, 0.016mol) 및 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.2g, 0.0008mol)의 혼합물을 70℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각시키고 물로 희석시키고 에틸 에테르로 추출한다. 합한 에테르 층들을 물과 염수로 세척하고 건조시킨 후 농축하여 생성물을 수득한다.

- [1398] 단계 2. 1-(4-포르밀페닐)사이클로프로판카보니트릴
- [1399] 메틸렌 클로라이드(40ml, 0.6mol) 중의 1-(4-비닐페닐)사이클로프로판카보니트릴(1.8g, 0.011mol) 용액을 통해 청색이 나타날 때까지 -78℃에서 오존을 버블링한 후, 용액을 통해 10분간 질소를 버블링한다. 메틸 설파이드를 첨가하고 혼합물을 밤새 교반한다. 혼합물을 물과 염수로 연속해서 세척하고 건조시킨 후 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1400] 단계 3. 1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로판카보니트릴
- [1401] 메탄올(5.0ml, 0.12mol) 중의 1-(4-포르밀페닐)사이클로프로판카보니트릴(0.30g, 0.0018mol), 피롤리딘(0.18ml, 0.0021mol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.74g, 0.0035mol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응물을 염기성(pH 12)으로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 추출물을 염수로 세척하고 건조시킨 후 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 227.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1402] 단계 4. 1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로판카복실산
- [1403] 에탄올(5ml, 0.08mol) 및 50% NaOH(수용액, 4ml) 및 물(2ml) 중의 1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로판카보니트릴(100mg, 0.0004mol) 용액을 100℃에서 밤새 교반한다. 이어서 혼합물을 약간의 산성(pH 6)으로 조심스럽게 조절하고 형성된 침전물을 여과하고 건조시켜서 생성물을 수득한다. LC-MS: 246.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1404] 단계 5.
- [1405] 실시예 173의 합성에 대해 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- [1406] 삭제
- [1407] 삭제
- [1408] 삭제
- [1409] 실시예 280
- [1410] 6-클로로-1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1411] 이 화합물은 실시예 232의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 437.6 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1412] 실시예 281
- [1413] 6-클로로-1'--{1-[4-(메틸페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1414] 이 화합물은 실시예 232의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 383.6 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1415] 실시예 282
- [1416] (1R)-1'-({1-[4-(3-티에닐)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1417] 이 화합물은 실시예 116의 합성에 대해 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 416.3 (M+H<sup>+</sup>).
- [1418] 실시예 283
- [1419] 1-{{1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3-(1,3-티아졸-2-일)피롤리딘-3-올
- [1420] 이 화합물은 실시예 269의 단계 1 및 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS (M+H) 349.1 알콜.
- [1421] 실시예 284
- [1422] (1R)-1'-({1-(2-나프틸)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1423] 단계 1. 1-(2-나프틸)사이클로프로판카복실산
- [1424] 수산화나트륨(50% 수용액, 3.20g, 0.0552mol)을 2-나프틸아세트니트릴(0.913g, 0.00546mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.09g, 0.0004mol), 및 1-브로모-2-클로로-에탄(1.58g, 0.0110mol)의 혼합물에 50℃에서 5시간 동안 첨가한다. 이어서 1,2-에탄디올(10.0ml, 0.179mol)을 첨가하고 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 혼합물을 얼음물(30ml)에 붓고 에틸 에테르(2×10ml)로 추출한다. 수성 상을 1N HCl로 산성화(pH 2)하고 에틸 아세테이트(4×15ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 염수(10ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물은 목적 생성물이며, 이는 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1425] 단계 2.
- [1426] 실시예 95의 단계 B의 합성에서 사용된 것과 유사한 방법으로 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 385.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1427] 실시예 285
- [1428] (1R)-1'-({1-[4-(피리딘-4-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1429] 이 화합물은 실시예 215의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 442.2 (M+H<sup>+</sup>) 및 464.1 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1430] 실시예 286
- [1431] (3aR,7aS)-2-{{1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}옥타하이드로-1H-이소인돌
- [1432] 이 화합물은 실시예 1의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H) 304.1.
- [1433] 실시예 287
- [1434] 1'-{{1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}스피로[이소크로멘-3,3'-피롤리딘]-1(4H)-온
- [1435] 단계 1. 벤질 1-옥소-1,4-디하이드로-1'H-스피로[이소크로멘-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트
- [1436] 1구 환저 플라스크에 N,N-디에틸-2-메틸벤즈아미드(200mg, 0.001mol) 및 무수 THF(약 20ml)를 첨가하고 용액을 -78℃로 냉각시킨 후 헵탄(630μl) 중의 1.8M 리튬 디이소프로필아미드를 적가한다. 색이 자주빛으로 변하며, 이는 오르토-퀴노디메탄 구조로 인한 측면 리튬화된 물질의 특성이다. 40분간 측면 리튬화 물질이 형성되도록

한 후 무수 THF(2ml) 중의 벤질 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(210mg, 0.00095mol)를 캐놀러를 통해 적가한다. 과량의 리튬화 물질이 존재함을 나타내는 색이 남아있다. 2시간 동안 교반한 후, NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액을 첨가하여 반응물을 켄칭하고 반응 혼합물을 실온으로 서서히 승온시킨다. 혼합물을 H<sub>2</sub>O(5ml)로 희석시키고 생성물을 EtOAc(3×5ml)로 추출한다. 합한 유기 상을 H<sub>2</sub>O(5ml) 및 염수(5ml)로 연속해서 세척한 후 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 사용) 여과 및 진공 농축한다. LC/MS 데이터 분석 결과, 폐환 생성물과 비폐환 생성물의 혼합물이 형성된 것으로 나타난다. 조약한 생성물을 톨루엔에 용해시키고 촉매량의 p-톨루엔설폰산 일수화물(159mg, 0.000836mol)의 존재하에 밤새 환류시킨다. LC/MS: 411.1 (M+H<sup>+</sup>). 생성물을 30 내지 50% EtOAc/헥산으로 용리시키면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC/MS: 360.1 (M+Na<sup>+</sup>).

[1437] 단계 2. Cbz 탈보호화

[1438] 벤질 1-옥소-1,4-디하이드로-1'H-스피로[이소크로멘-3,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(10mg, 0.00003mol)를 MeOH에 용해시킨다. 이 용액에 Pd/C 팔라듐(10mg, 0.000009mol)을 첨가하고 반응 용기를 밀봉한 후 N<sub>2</sub>(g)와 이어서 H<sub>2</sub>(g)로 플라싱하고 H<sub>2</sub>(g) 별분하에 1시간 동안 방지시킨다. 팔라듐을 여과하여 제거하고 여액으로부터 용매를 제거한다. 조약한 재료를 후속 단계에 바로 사용한다. LC/MS: 204.3 (M+H<sup>+</sup>).

[1439] 단계 3.

[1440] 실시예 1의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 382.0 (M+H<sup>+</sup>).

[1441] 실시예 288

[1442] N-(3급-부틸)-2-(1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3-하이드록시피롤리딘-3-일)벤젠설폰아미드

[1443] 단계 1. 1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-올

[1444] 3-피롤리디놀(1.81g, 0.0208mol)을 N,N-디메틸포름아미드(20.0ml, 0.258mol) 중의 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산(3.93g, 0.0200mol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(8.84g, 0.0200mol) 및 4-메틸모르폴린(9.00ml, 0.0819mol)의 혼합물에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물을 에틸 아세테이트(100ml)로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub>(7.5%, 3×30ml)로 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압하에 농축한다. 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.

[1445] 단계 2. 1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온

[1446] 아세톤(50ml, 0.7mol) 중의 1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-올(2.70g, 0.0102mol) 용액에 0℃에서 존 산화제(Jone's oxidant) 수용액(8.00M, 1.90ml)을 첨가한다. 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 여과 및 농축한다. 잔류물을 AcOEt에 용해시키고 용액을 물과 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축한다. 조약한 생성물을 헥산 중의 50% AcOEt로 용리하면서 콤비플래쉬를 사용하여 정제한다.

[1447] 단계 3.

[1448] 에테르(10ml, 0.1mol) 중의 N-(3급-부틸)벤젠설폰아미드(569mg, 0.00267mol) 용액에 -78℃에서 질소하에 펜탄(4.7ml) 중의 1.7M 3급-부틸리튬을 첨가한다. 혼합물을 -78℃에서 15분간, 이어서 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 -78℃로 다시 냉각시키고 에테르 중의 1-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온(640mg, 0.0024mol) 용액을 첨가한다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액으로 켄칭하고 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 조약한

생성물을 헥산 중의 30% AcOEt로 용리하면서 콤비플래쉬로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 478.0.

- [1449] 실시예 289
- [1450] 2-[(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-하이드록시피롤리딘-3-일)메틸]니코틴산
- [1451] 테트라하이드로푸란(3.00ml, 0.0370mol) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(0.123g, 0.000872mol) 용액에 -75℃에서 헥산(0.500ml) 중의 2.50M n-부틸리튬을 첨가한다. 15분간 교반한 후, -55℃에서 THF(5.0ml) 중의 2-메틸니코틴산(120.5mg, 0.0008787mol)의 현탁액을 첨가한다. 혼합물을 -55℃에서 1시간 동안 교반한다. 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-온(100.0mg, 0.0003792mol, 실시예 288의 단계 1 및 2에서 제조)을 상기 혼합물에 첨가하고 반응 온도를 -50 내지 -40℃로 유지시킨다. 혼합물을 -40℃에서 30분간 교반한 후 0℃로 서서히 승온시킨다. 0℃에서 아세트산(0.50ml, 0.0088mol)을 혼합물에 첨가하고 반응 혼합물을 실온으로 서서히 승온시키면서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub>로 조심스럽게 중화시키고 생성된 혼합물을 AcOEt(4×30ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수(30ml)로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 농축한다. 잔류물에 에틸 아세테이트/헥산으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 401.7.
- [1452] 실시예 290
- [1453] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3,4-디올
- [1454] 아세톤(500μl, 0.007mol), 물(1250μl, 0.0694mol) 및 3급-부틸 알콜(250μl, 0.0026mol) 중의 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐-2,5-디하이드로-1H-피롤(80mg, 0.0002mol, 실시예 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조)의 용액에 오스뮴 테트라옥사이드(80mg, 0.00001mol)를 첨가하고, 이어서 4-메틸모르폴린 4-옥사이드(29mg, 0.00025mol)를 첨가한다. 혼합물을 1시간 동안 70℃로 가열한다. 냉각시킨 후 여과하고 여액을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물(36.5mg)을 수득한다. LCMS: m/z 358.0 (M+H<sup>+</sup>); 379.9 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1455] 실시예 291
- [1456] (1R)-1'-([1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1457] 테트라하이드로푸란(0.2ml, 0.002mol) 중의 (1R)-1'-([1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol, 이 화합물은 실시예 238의 합성에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다)의 용액에 트리스(디메틸리튬아세톤)디팔라듐(0)(3mg, 0.000003mol), 트리-3급-부틸포스핀(1.7mg, 0.0000083mol), 4-(트리부틸스타닐)피리딘(30.7mg, 0.0000835mol)을 첨가하고 혼합물을 마이크로파 하에서 30분간 120℃로 가열한다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 여액을 메탄올로 희석시킨 후 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 429.2.
- [1458] 실시예 292
- [1459] 5-메톡시-1'-([1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'- 피롤리딘]-3-온
- [1460] 단계 1. 3급-부틸 5-메톡시-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트
- [1461] 테트라하이드로푸란(50ml, 0.6mol) 중의 2-브로모-5-메톡시벤조산(1.85g, 0.00801mol) 용액을 N<sub>2</sub> 분위기하에서 -20℃ 미만으로 냉각시키고 이 용액에 헵탄 중의 디부틸마그네슘(1.0M, 4.2ml)을 서서히 첨가한다. 그런 다음 이 혼합물에 헥산 중의 n-부틸리튬(2.5M, 3.5ml)을 서서히 첨가한다. -15℃ 미만에서 1시간 동안 교반한 후, THF(20.0ml) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(1.50g, 0.00810mol)의 용액을 첨가한다. -20℃ 미만에서 1시간 동안 교반한 후, 반응물을 아세트산(10ml)으로 킨칭한다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한

다. 혼합물을 증화시키고 EtOAc로 추출한다. 유기 층을 NaHCO<sub>3</sub> 용액, 물 및 염수로 연속해서 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과한다. 여액을 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 320.1.

[1462] 단계 2.

[1463] 디옥산 중의 3급-부틸 5-메톡시-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-카복실레이트(80.0mg, 0.000250mol) 및 4M HCl의 혼합물을 2시간 동안 교반한 후 농축한다. 디클로로메탄(2ml, 0.03mol) 중의 1-(4-메틸페닐)사이클로프로판카복실산(44.1mg, 0.000250mol) 용액에 상기 잔류물을 첨가한다. 용액을 0℃로 냉각시키고 BOP를 첨가한다. 용액을 3분간 교반한 후 DIEA를 첨가한다. 용액을 0℃에서 20분간 교반한 후 밤새 교반하면서 실온으로 서서히 승온시킨다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 378.1.

[1464] 실시예 293

[1465] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐}-3-옥소-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-5-카보니트릴

[1466] 이 화합물은 실시예 292의 합성에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS (M+H<sup>+</sup>) 373.1.

[1467] 실시예 294

[1468] (1R)-1'--({1-[3'-(하이드록시메틸)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1469] 이 화합물은 실시예 250의 합성에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 440.2 (M+H<sup>+</sup>).

[1470] 실시예 295

[1471] (1R)-1'--({1-[2'-(메틸티오)바이페닐-4-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

[1472] 이 화합물은 실시예 250의 합성에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조된다. LC/MS: 456.2 (M+H<sup>+</sup>).

[1473] 실시예 296

[1474] 1'-{[1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로필}카보닐]-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온

[1475] 출발 물질 1-(1,3-벤조티아졸-2-일)사이클로프로판카복실산은 실시예 238의 단계 1과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 출발 물질 7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온 하이드로클로라이드는 실시예 90의 단계 1에서 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 당해 아민 및 카복실산을 실시예 82의 단계 5에 설명된 것과 유사한 BOP 매개된 결합 조건으로 처리한다. LC/MS: 392.1 (M+H<sup>+</sup>).

[1476] 실시예 297

[1477] 1'-{[1-(2-나프틸)사이클로프로필}카보닐]-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온

[1478] 출발 물질 1-(2-나프틸)사이클로프로판카복실산은 실시예 238의 단계 1에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 출발 물질 7H-스피로[푸로[3,4b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온 하이드로클로라이드는 실시예 90의 단계 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 당해 아민 및 카복실산을 실시예 82의 단계 5에 설명된 것과 유사한 BOP 매개된 결합 조건으로 처리한다. LC/MS:385.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [1479] 실시예 298
- [1480] 1'-({1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1481] 출발 물질 1-[4-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로판카복실산은 실시예 238의 단계 1에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 출발 물질 7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온 하이드로클로라이드는 실시예 90의 단계 1의 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. 당해 아민 및 카복실산을 실시예 82의 단계 5에 설명된 것과 유사한 BOP 매개된 결합 조건으로 처리한다. LC/MS: 401.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1482] 실시예 299
- [1483] (1R)-1'-{[1-(4-{4-(트리플루오로메톡시)벤질}옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1484] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 525.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1485] 실시예 300
- [1486] (1R)-1'-{[1-(4-[1-(4-브로모페닐)에톡시]페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1487] 이 화합물은 실시예 105에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 534.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1488] 실시예 301
- [1489] (1R)-1'-{[1-(4-피리딘-3-일페닐]사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1490] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 412.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1491] 실시예 302
- [1492] (1R)-[4-(4-{1-[3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐]사이클로프로필}페닐)-1,3-티아졸-2-일]아세트니트릴
- [1493] 이 화합물은 실시예 142의 단계 1~5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다(단계 3에서 티오우레아 대신 2-시아노에탄티오아미드를 사용한다). LC/MS: 457.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1494] 실시예 303
- [1495] (1R)-1'-({1-[4-(2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1496] 이 화합물은 실시예 142의 단계 1~5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다(단계 3에서 티오우레아 대신 피리딘-3-카보티오아미드를 사용한다). LC/MS: 495.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1497] 실시예 304
- [1498] (1R)-1'-({1-[4-(1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1499] 이 화합물은 실시예 210의 단계 1~6에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 472.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1500] 실시예 305
- [1501] 에틸 4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트
- [1502] 이 화합물은 실시예 210의 단계 1~6에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 488.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1503] 실시예 306
- [1504] (1R)-4-[(E)-2-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)비닐]벤조니트릴
- [1505] 이 화합물은 실시예 122에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 462.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1506] 실시예 307
- [1507] (1R)-1'-{[1-(2-플루오로-4-피리딘-4-일페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1508] 이 화합물은 실시예 291에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 430.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1509] 실시예 308
- [1510] (1R)-1'-[(1-{2-플루오로-4-[3-(트리플루오로메틸)-1H-피라졸-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1511] 이 화합물은 실시예 126에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 487.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1512] 실시예 309
- [1513] (1R)-1'-({1-[4-(2H-인다졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1514] 이 화합물은 실시예 129에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS:451.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1515] 실시예 310
- [1516] (1R)-1'--({1-[4-(3,3-디플루오로피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1517] 이 화합물은 실시예 98에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 결합 단계를 반대로 수행하여, 즉 (1R)-1'--([1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온을 먼저 BOP 매개된 결합 반응에 의해 제조한 후 이어서 Pd(dppf)의 존재하에 3,3-디플루오로피롤리딘 하이드로클로라이드에 결합시켜서 제조한다. LC/MS: 440.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1518] 실시예 311
- [1519] (1R)-1'--({1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-

1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1520] 단계 1. 1'-{[1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1521] 이 화합물은 실시예 95의 단계 1~2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 430.1 및 432.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1522] 단계 2.
- [1523] 실시예 102의 단계 1에 설명된 것과 유사한 구리(I) 매개된 결합 반응을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LC/MS: 436.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1524] 실시예 312
- [1525] (1R)-1'--({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1526] 이 화합물은 실시예 98에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 418.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1527] 실시예 313
- [1528] (1R)-1'--({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1529] 이 화합물은 실시예 102에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 420.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1530] 실시예 314
- [1531] (1R)-1'--[(1-(4-[(4S)-4-이소프로필-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]페닐)사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1532] 새로 증류된 톨루엔(0.34ml, 0.0032mol) 중의 (1R)-1'--([1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20.0mg, 0.0000485mol, 실시예 238에 사용된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조) 및 (4S)-4-이소프로필-1,3-옥사졸리딘-2-온(18.8mg, 0.000146mol) 용액에 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)(4.4mg, 0.0000048mol), 트리-3급-부틸포스핀(2.0mg, 0.0000097mol) 및 탄산세슘(15.8mg, 0.0000485mol)을 첨가하고, 혼합물을 50℃로 밤새 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 셀라이트로 여과한 후 감압하에 농축한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC 분리예 의해 정제한다. LC/MS: 462.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1533] 실시예 315
- [1534] (1R)-1'--({1-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1535] 이 화합물은 실시예 314의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 419.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1536] 실시예 316
- [1537] (1R)-1'--({1-[4-(2-옥소이미다졸리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1538] 이 화합물은 실시예 314의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 418.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1539] 실시예 317
- [1540] (1R)-1'-[(1-{4-[(4S)-4-이소프로필-2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1541] 이 화합물은 실시예 314의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 461.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1542] 실시예 318
- [1543] (1R)-1'-[(1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1544] 톨루엔(0.5ml) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml) 중의 (1R)-1'-[[1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(10mg, 0.00002mol, 실시예 238의 합성에서 사용된 것과 유사한 방법으로 제조), 2-피롤리디논(2.4mg, 0.000028mol), 요오드화구리(I)(0.2mg, 0.000001mol), 트랜스-1,2-사이클로헥산디아민(0.28 $\mu$ l, 0.0000023mol) 및 탄산칼륨(6.4mg, 0.000046mol)의 혼합물을 110°C에서 30분간 마이크로파 조사한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 435.2 (M+H<sup>+</sup>); 457.1 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1545] 실시예 319
- [1546] (1R)-1'-[(1-[2-플루오로-4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1547] 이 화합물은 실시예 318의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 437.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1548] 실시예 320
- [1549] 메틸 3-옥소-4-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1550] 이 화합물은 실시예 259의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 490.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1551] 실시예 321
- [1552] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1553] 4-메틸모르폴린(2.0 $\times 10^{-1}$   $\mu$ l, 0.00018mol)을 아세트니트릴(0.7ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-[[1-(6-피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.000036mol, 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조된다), 사이클로프로판카복실산(3.4 $\mu$ l, 0.000043mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(19mg, 0.000043mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LC/MS: 487.3 (M+H<sup>+</sup>).
- [1554] 실시예 322
- [1555] (1R)-1'-[(1-{6-[4-(피리딘-4-일옥시)피페리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란

-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1556] 디에틸 아조디카복실레이트( $3.0 \times 10^{-1} \mu\text{l}$ , 0.00019mol)를 테트라하이드로푸란(1.0ml, 0.012mol) 중의 (1R)-1'-({1-[6-(4-하이드록시피페리딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 트리플루오로아세테이트(염)(42mg, 0.000077mol, 실시예 172), 4-피리디놀(18mg, 0.00019mol) 및 트리페닐포스핀( $5.0 \times 10^{-1} \text{mg}$ , 0.00019mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조악한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LC/MS: 511.2 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1557] 실시예 323
- [1558] (1R)-1'-[(1-{6-[(3R)-3-(피리딘-4-일옥시)피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1559] 이 화합물은 출발 물질로서 (1R)-1'-[(1-{6-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]피리딘-3-일}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온 트리플루오로아세테이트(염)을 사용하여 실시예 322에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LC/MS: 497.2 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1560] 실시예 324
- [1561] (1R)-1'-({1-[4-(6-메톡시피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1562] 이 화합물은 실시예 123에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 441.2 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1563] 실시예 325
- [1564] [4'-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)바이페닐-3-일]아세트니트릴
- [1565] 이 화합물은 실시예 123에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 449.2 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1566] 실시예 326
- [1567] (1R)-1'-({1-[4-(6-아미노피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1568] 이 화합물은 실시예 250의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 426.1 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1569] 실시예 327
- [1570] (1R)-1'-({1-[4-(6-하이드록시피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1571] 디메틸 설펝사이드(0.5ml, 0.007mol) 및 물(0.1ml) 중의 (1R)-1'-({1-[4-(6-플루오로피리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20.0mg, 0.0000467mol, 실시예 250의 제조 방법 참조) 및 암모늄 아세테이트(0.0216g, 0.000280mol)의 혼합물을 밀폐된 관에서 밤새 100°C로 가열한다. 주요 생성물은 아닐린 유도체가 아닌 페놀이다. 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 427.2 ( $\text{M}^{\dagger}$ ).
- [1572] 실시예 328
- [1573] (1R)-1'-({1-[4-(5-메틸피리딘-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [1574] 1,4-디옥산(0.2ml, 0.002mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20mg, 0.00005mol, 실시예 238에서 제조) 용액에 트리스(디벤질리텐아세톤)디팔라듐(0.02mg, 0.000002mol), 트리-3급부틸포스핀(0.12mg,  $5.8 \times 10^{-7}$  mol), 불화칼륨(9.3mg, 0.00016mol) 및 2-브로모-5-메틸피리딘(0.012g, 0.000073mol)을 첨가하고, 혼합물을 30분간 110℃로 가열한다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 메탄올로 희석시킨다. 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 425.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1575] 실시예 329
- [1576] (1R)-1'-[(1-{4-[(피리딘-2-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1577] 테트라하이드로푸란(2ml, 0.02mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-(하이드록시메틸)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(16.0mg, 0.0000440mol, 실시예 237에서 제조), 트리페닐포스핀(17mg, 0.000066mol), 및 2-하이드록시피리딘(4.0mg)의 혼합물에 실온에서 디이소프로필 아조디카복실레이트(14μl, 0.000070mol)를 첨가하고, 혼합물을 밤새 교반한다. 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: 441.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1578] 실시예 330
- [1579] (1R)-1'-[(1-{4-[(피리딘-3-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1580] 이 화합물은 실시예 329의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 441.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1581] 실시예 331
- [1582] (1R)-1'-[(1-{4-[(피리딘-4-일옥시)메틸]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1583] 이 화합물은 실시예 329의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 441.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1584] 실시예 332
- [1585] 3-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)벤조니트릴
- [1586] N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(3-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30mg, 0.00007mol, 실시예 238의 합성에 사용된 것과 유사한 방법으로 제조), 시안화아연(8.5mg, 0.000073mol) 및 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드(5.9mg, 0.000018mol)의 혼합물을 5분간 (170℃에서) 마이크로파 조사한다. 조악한 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 359.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1587] 실시예 333
- [1588] (1R)-1'-[(1-바이페닐-3-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1589] 이 화합물은 실시예 244의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 410.1 (M+H<sup>+</sup>) 및 432.1 (M+Na<sup>+</sup>).

- [1590] 실시예 334
- [1591] (1R)-1'-{[1-(1-나프틸)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1592] 이 화합물을 메틸-1-나프탈렌아세테이트로부터 출발하여 실시예 238에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LC/MS: 384.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1593] 실시예 335
- [1594] (1R)-1'-[(1-퀴놀린-6-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1595] 이 화합물은 실시예 238의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LC/MS: 385.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1596] 실시예 336
- [1597] (1R)-1'-[(1-{4-[(5-메틸이속사졸-3-일)메톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1598] 이 화합물은 실시예 144의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 445.2 (M+H<sup>+</sup>); 467.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1599] 실시예 337
- [1600] (1R)-1'--({1-[4-(2-피리딘-3-일-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1601] 이 화합물은 실시예 142의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 494.2 (M+H<sup>+</sup>).
- [1602] 실시예 338
- [1603] (1R)-1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1604] 단계 1. (1R)-1'--({1-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1605] 무수 N,N-디메틸포름아미드(1.4ml, 0.018mol) 중의 4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)벤조니트릴(50.0mg, 0.000140mol, 실시예 236), 나트륨 아지드(109mg, 0.00167mol) 및 염화암모늄(89.6mg, 0.00167mol)의 혼합물을 마이크로웨이브 바이알 내에서 30분간 150℃로 마이크로파 조사한다. LCMS 분석 결과 약 60%의 전환율을 나타낸다. 반응 혼합물을 180℃에서 20분간 마이크로파 조사한다. LCMS 분석 결과 반응이 완결된 것으로 나타난다. 반응 혼합물을 여과한다. 여액을 분취용 HPLC로 처리하여 무색 고체의 생성물을 수득한다(44.5mg, 수율 80%). (M+H<sup>+</sup>) = 402.1.
- [1606] 단계 2.
- [1607] 트리플루오로아세트산 무수물(0.50ml, 0.0035mol) 중의 (1R)-1'--({1-[4-(1H-테트라졸-5-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30.0mg, 0.0000747mol) 현탁액을 밀폐된 관 내에서 1시간 동안 교반하면서 100℃로 가열한다. LCMS 분석 결과 반응이 완결된 것으로 나타난다. 반응 혼합물로부터 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제하여 무색 고체를 수득한다(24.0mg, 수율 68%). (M+H<sup>+</sup>) = 470.1.

- [1608] 실시예 339
- [1609] (1R)-1'-{[1-(4-3급-부틸-1,3-티아졸-2-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1610] 이 화합물은 실시예 238의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 397.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1611] 실시예 340
- [1612] (1R)-1'-({1-[4-(4-클로로페닐)-1,3-티아졸-2-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1613] 이 화합물은 실시예 238의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 451.0 (M+H<sup>+</sup>).
- [1614] 실시예 341
- [1615] 1',1"-[1,4-페닐렌비스(사이클로프로판-1,1-디일카보닐)]비스(3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온)
- [1616] 이 화합물은 실시예 238의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1617] 실시예 342
- [1618] 4-하이드록시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1619] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 402.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1620] 실시예 343
- [1621] 4-메톡시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1622] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 416.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1623] 실시예 344
- [1624] (1R)-1'-[(1-피리딘-3-일사이클로부틸)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1625] 이 화합물은 실시예 161의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 349.1 (M+H<sup>+</sup>).
- [1626] 실시예 345
- [1627] (1R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1628] 이 화합물은 실시예 83의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 382.4 (M+H<sup>+</sup>).
- [1629] 실시예 346
- [1630] (5R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로부틸]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1631] 이 화합물은 실시예 156의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 383.1 (M+H<sup>+</sup>).

- [1632] 실시예 347
- [1633] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-올
- [1634] 단계 1. 벤질 3-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트
- [1635] 테트라하이드로푸란(2.0ml, 0.025mol) 중의 벤질 3-옥소-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(200mg, 0.0007mol) 용액에 -78°C에서 N<sub>2</sub> 분위기하에 L-Selectride<sup>®</sup> 테트라하이드로푸란(1M, 4.1ml)용액을 교반하면서 첨가한다. 혼합물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반한다. LCMS 분석 결과 출발 물질이 소모된 것으로 나타나며, 반응물을 물로 켄칭한다. 용액을 pH 약 6 내지 7로 조절하고 EtOAc로 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 여액을 농축한다. 생성된 잔류물을 EtOAc/헥산으로 용리시키면서 콤비플래쉬에 의해 정제하여 생성물(125mg)을 수득한다. LCMS: m/z 298.0 (M+H<sup>+</sup>); 320.0 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1636] 단계 2. 4-페닐피롤리딘-3-올
- [1637] 메탄올(10ml, 0.2mol) 중의 벤질 3-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(125mg, 0.000420mol) 및 팔라듐(25mg, 0.00023mol)의 혼합물을 H<sub>2</sub> 분위기(H<sub>2</sub> 벌룬)하에서 2시간 동안 교반한다. LCMS 분석 결과 출발 물질이 소모된 것으로 나타난다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 생성물(62mg)을 수득한다. LCMS: m/z 163.9 (M+H<sup>+</sup>).
- [1638] 단계 3.
- [1639] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 342.1 (M+H<sup>+</sup>); 364.1 (M+Na<sup>+</sup>); 707.2 (2M+Na<sup>+</sup>) (트랜스-이성체).
- [1640] 실시예 348
- [1641] 6-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,3,3-트리메틸-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄
- [1642] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 332.6 (M+H<sup>+</sup>).
- [1643] 실시예 349
- [1644] ((2S,3R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-2-일)메탄올
- [1645] 단계 1. [(2S,3R)-3-페닐피롤리딘-2-일]메탄올
- [1646] 보란의 테트라하이드로푸란 용액(1.0M, 1.0ml)을 실온에서 테트라하이드로푸란(1.0ml, 0.012mol) 중의 (2S,3R)-3-페닐피롤리딘-2- 카복실산(30.0mg, 0.000157mol) 용액에 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후 용매를 감압하에 증발시키고 잔류물을 메탄올(3×2ml)로 공비 혼합하여 목적 생성물을 수득한다. 이 생성물은 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용된다.
- [1647] 단계 2.
- [1648] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 356.6 (M+H<sup>+</sup>).
- [1649] 실시예 350
- [1650] ((2S,4S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-2-일)메탄올

- [1651] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 356.6 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1652] 실시예 351
- [1653] ((2S, 4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-2-일)메탄올
- [1654] 단계 1. 메틸 (2S, 4R)-N-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-2-피롤리딘카복실레이트
- [1655] 메틸렌 클로라이드(50ml, 0.8mol) 중의 메틸 (2S, 4R)-4-하이드록시피롤리딘-2-카복실레이트 하이드로클로라이드 (10.00g, 0.05506mol) 현탁액에 주위 온도에서 트리에틸아민(20ml, 0.1mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 15분간 교반한 후 0℃로 냉각시킨다. 4-디메틸아미노피롤리딘(0.8g, 0.007mol) 및 디-3급-부틸디카보네이트(22.00g, 0.1008mol)를 연속해서 첨가하고 반응물을 교반하면서 주위 온도로 서서히 승온시킨다. 반응 혼합물을 여과하여 고체를 제거하고 여액을 진공 농축시킨다. 잔류물을 EtOAc(50ml)에 용해시키고 용액을 1N HCl(20ml), 이어서 NaHCO<sub>3</sub>(10ml), 마지막으로 염수로 세척한다. 이어서 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축시킨다. <sup>1</sup>H NMR로 생성물의 형성을 확인한다.
- [1656] 단계 2. 1-3급-부틸 2-메틸 (2S)-4-옥소피롤리딘-1,2-디카복실레이트
- [1657] 메틸 (2S, 4R)-N-3급-부톡시카보닐-4-하이드록시-2-피롤리딘카복실레이트(2.00g, 0.00815mol)를 아세톤(50.0ml, 0.681mol) 및 에테르(50ml)에 용해시킨다. 반응 온도를 대략 실온으로 유지시키기 위하여 빙수조의 존재하에 크롬(VI) 옥사이드(1.90g, 0.0190mol) 수용액(5.50ml, 0.305mol) 및 황산(1.60ml, 0.0294mol)을 교반하면서 상기 용액에 15분에 걸쳐 첨가한다. 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후 이소-프로판올(10ml)을 첨가한다. 혼합물을 추가로 5분간 교반한다. 혼합물을 실리카겔 패드 및 칼럼 카보네이트를 통해 여과한다. 여액을 농축하고 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산(25%)으로 콤비플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물(1.12g)을 수득한다.
- [1658] 단계 3. 1-3급-부틸 2-메틸 (2S)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-디카복실레이트
- [1659] 에테르 중의 페닐마그네슘 브로마이드(3.00M, 0.400ml)를 -40℃에서 테트라하이드로푸란(5.00ml, 0.0616mol) 중의 1-3급-부틸 2-메틸(2S)-4-옥소피롤리딘-1,2-디카복실레이트(243.0mg, 0.0009989mol) 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 -40℃ 내지 -10℃에서 2시간 동안 교반한 후 염화암모늄 용액(5ml)으로 켄칭한다. 유기 상을 분리시키고 수성 상을 에틸 아세테이트(2×5ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1660] 단계 4. 메틸 (2S, 4R)-4-페닐피롤리딘-2-카복실레이트
- [1661] 1-3급-부틸 2-메틸 (2S)-4-하이드록시-4-페닐피롤리딘-1,2-디카복실레이트(0.32g, 0.0010mol)를 실온에서 4시간 동안 트리플루오로아세트산(1.00ml, 0.0130mol) 및 메틸렌 클로라이드(1.00ml, 0.0156mol)로 처리한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 메탄올(5.0ml, 0.12mol)에 용해시킨다. 질소하에 팔라듐(50.0mg, 0.000470mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 수소 기체가 충전된 벌룬을 사용하여 3시간 동안 수소화한다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 목적 생성물을 수득하고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1662] 단계 5. [(2S, 4R)-4-페닐피롤리딘-2-일]메탄올
- [1663] 테트라하이드로푸란 용액(1.00M, 1.00ml) 중의 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트를 0℃에서 테트라하이드로푸란 용액(3.00ml, 0.0370mol) 중의 메틸 (2S, 4R)-4-페닐피롤리딘-2-카복실레이트(103.0mg, 0.0005018mol)에 첨가한다. 이어서 빙수조를 제거하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 염수(1ml)로 켄칭한다. 생성된 혼합물을 에틸 아세테이트(2×2ml)로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축하여 목적 생성물을 수득하고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.

- [1664] 단계 6.
- [1665] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 356.6 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1666] 실시예 352
- [1667] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘
- [1668] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 250.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1669] 실시예 353
- [1670] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로펜틸]카보닐)아제판
- [1671] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 306.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1672] 실시예 354
- [1673] 3-클로로-N-((3S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)-2- 메틸벤젠설포나미드
- [1674] 단계 1. 3급-부틸 ((3S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)카바메이트
- [1675] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 365.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1676] 단계 2.
- [1677] 3급-부틸 ((3S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)카바메이트(7.30mg, 0.0000200mol)를 실온에서 30분 동안 1,4-디옥산(4.0M, 0.50ml) 중의 염화수소로 처리한다. 용매를 감압하에 증발시키고 아세트니트릴(1.0ml, 0.019mol)을 첨가한다. 이어서 혼합물을 N,N-디이소프로필에틸아민(20.0μl, 0.000115mol)으로 처리한 후 실온에서 3-클로로-2-메틸벤젠설포닐 클로라이드(4.50mg, 0.0000200mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 TFA로 산성화(pH 2.0)한다. 용액을 메탄올(0.80ml)로 희석시키고 분취용 HPLC로 처리하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 454.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1678] 실시예 355
- [1679] (3S,4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-카복실산
- [1680] 테트라하이드로푸란(2ml, 0.02mol) 중의 메틸 (3S,4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-카복실레이트(50mg, 0.0001mol, 실시예 39) 용액에 수산화리튬(9.4mg, 0.00039mol) 및 물(0.5ml, 0.03mol)을 첨가하고 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 산성화(pH 약 2)하고 AcOEt로 추출한다. 유기 층을 건조시키고(MgSO<sub>4</sub> 사용) 농축하여 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 370.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1681] 실시예 356
- [1682] ((3S,4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-일)메탄올
- [1683] 테트라하이드로푸란(2ml, 0.02mol) 중의 (3S,4R)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-페닐피롤리딘-3-카복실산(80mg, 0.0002mol, 실시예 355) 용액에 -15°C에서 트리에틸아민(0.0316ml, 0.000227mol) 및 메틸 클로로포르메이트(20.0μl, 0.000260mol)를 첨가한다. 혼합물을 -15°C에서 20분 동안 교반한다. 이 혼합물에 THF

중의 붕수소화나트륨(16.4mg, 0.000433mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 물로 켄칭한 후 AcOEt로 추출한다. 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 생성물을 수득한다. 생성물을 헥산 중의 60% AcOEt으로 용리시키면서 콤비플래쉬로 정제한다. LCMS: m/z 356.4 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1684] 실시예 357
- [1685] 2-[1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}-4-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일]페놀
- [1686] 단계 1. N-벤질-N-(트리메틸실릴)메틸아민
- [1687] 질소 유동기, 자기 교반기 및 프레드릭(friedrichs) 응축기가 달린 3구 환저 플라스크에 (클로로메틸)트리메틸실란(0.100mol)을 첨가한다. 이 플라스크에 벤질아민(0.300mol)을 교반하면서 첨가하고, 생성된 용액을 2.5시간 동안 200℃로 가열한다. 형성된 유기염을 가수분해하기 위하여 수산화나트륨 수용액(0.1N)을 첨가한다. 혼합물을 에테르로 추출하고 에테르 층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 비그릭스(Vigreux) 칼럼을 통해 감압하에 농축하여 비등점 68~72℃/0.7~0.8mm에서 생성물을 수득한다.
- [1688] 단계 2. N-벤질-N-메톡시메틸-N-(트리메틸실릴)메틸아민
- [1689] 질소 유동기 및 자기 교반기가 달린 3구 환저 플라스크에 포름알데하이드(74.000mmol, 7.4000×10<sup>-2</sup> mol)(37% 수용액)를 첨가한다. 플라스크를 0℃로 냉각시키고 N-벤질-N-(트리메틸실릴)메틸아민(10.000g, 5.1716790×10<sup>-2</sup> mol)을 교반하면서 적가한다. 0℃에서 10분 동안 교반한 후, 메탄올(6.000ml, 0.14811874mol)을 한 번에 첨가한다. 탄산칼륨(4.000g, 2.8942408×10<sup>-2</sup> mol)를 혼합물에 첨가하여 수성 상을 흡수시킨다. 혼합물을 1시간 동안 교반한 후 비수성 상을 따라 버리고 탄산칼륨(2.000g, 1.4471204×10<sup>-2</sup> mol)를 첨가한다. 혼합물을 25℃에서 12시간 동안 교반한다. 에테르를 혼합물에 첨가하고 용액을 칼럼 카보네이트로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축한다. 잔류물을 감압하에 증류시켜서 무색 액체의 생성물을 수득한다.
- [1690] 단계 4. 2-벤질-2,3,3a,9b-테트라하이드로크로메노[3,4-c]피롤-4(1H)-온
- [1691] 메틸렌 클로라이드(0.50ml) 중의 N-벤질-N-메톡시메틸-N-(트리메틸실릴)메틸아민(1.54ml, 0.00600mol) 용액을 실온에서 쿠마린(0.731g, 0.00500mol) 및 DCM(1M, 10ml) 중의 트리플루오로아세트산의 혼합물에 첨가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 NaHCO<sub>3</sub>(2ml) 및 염수(2ml)로 연속해서 세척한다. 유기 상을 건조시키고(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 사용) 여과 및 농축한다. 잔류물을 콤비플래쉬(에틸 아세테이트/헥산 20%)로 정제하여 목적 생성물(0.99g)을 수득한다.
- [1692] 단계 5. 2-[1-벤질-4-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일]페놀
- [1693] 리튬 테트라하이드로알루미늄에이트의 테트라하이드로푸란 용액(1.00M, 1.50ml)을 0℃에서 THF(2.0ml) 중의 2-벤질-2,3,3a,9b-테트라하이드로크로메노[3,4-c]피롤-4(1H)-온(188.0mg, 0.0006730mol) 용액에 첨가한다. 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반한 후 아세톤으로 켄칭한다. 에틸 아세테이트(10ml)를 첨가하고 생성된 혼합물을 NaOH(1N, 3ml)로 처리한 후 셀라이트 패드를 통해 여과한다. 여액을 염수(2×5ml)로 세척하고 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압하에 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1694] 단계 6. (시스)-2-[4-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일]페놀
- [1695] 메탄올(5.0ml, 0.12mol) 중의 2-[1-벤질-4-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일]페놀(101.4mg, 0.0003580mol) 및 팔라듐(10% 탄소 담지, 75mg)의 혼합물을 수소(별론)하에 밤새 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축한다. 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.

- [1696] 단계 7.
- [1697] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 372.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1698] 실시예 358
- [1699] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-1,2,3,3a,4,9b-헥사하이드로크로메노[3,4-c]피롤
- [1700] 테트라하이드로푸란(1.0ml, 0.012mol) 중의 2-[1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-4-(하이드록시메틸)피롤리딘-3-일]페놀(13.0mg, 0.0000350mol), 트리페닐포스핀(20.0mg, 0.0000762mol) 및 디이소프로필 아조디카복실레이트(15.0 $\mu$ l, 0.0000762mol)의 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한다. 혼합물을 메탄올(0.80ml)로 희석시키고 혼합물로부터 목적 생성물을 단리한 후 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 354.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1701] 실시예 359
- [1702] 2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-8-(메틸설포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸
- [1703] 단계 1. 3급-부틸 8-(메틸설포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트
- [1704] N,N-디이소프로필에틸아민(30.0 $\mu$ l, 0.000172mol)을 아세토니트릴(1.0ml, 0.019mol) 중의 3급-부틸 2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트 하이드로클로라이드(18.5mg, 0.0000668mol) 용액에 첨가한 후 메탄설포닐 클로라이드(10.0 $\mu$ l, 0.000129mol)를 첨가한다. 1시간 동안 교반한 후 용매를 증발시키고 잔류물을 고진공하에 건조시키고, 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [1705] 단계 2. 8-(메틸설포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸 하이드로클로라이드
- [1706] 염화수소 1,4-디옥산 용액(4.0M, 0.50ml)을 실온에서 3급-부틸 8-(메틸설포닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-카복실레이트(21.0mg, 0.0000659mol)에 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 용매를 증발시킨다. 잔류물을 고진공하에 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 255.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1707] 단계 3.
- [1708] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 397.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1709] 실시예 360
- [1710] 8-아세틸-2-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-2,8-디아자스피로[4.5]데칸
- [1711] 이 화합물은 실시예 359의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 361.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1712] 실시예 361
- [1713] 3-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [1714] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 327.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1715] 실시예 362

- [1716] 3-(1-([1-(4-페녹시페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘
- [1717] 단계 1. 4-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}
- [1718] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS:  $m/z$  309.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1719] 단계 2.
- [1720] 메틸렌 클로라이드(1ml, 0.02mol) 중의 4-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페놀(40.0mg, 0.000130mol) 용액에 실온에서 페닐보론산(15.8mg, 0.000130mol), 구리(II) 디아세테이트(0.0236g, 0.000130mol) 및 분자체를 첨가한다. 이어서 트리에틸아민(0.0904ml, 0.000648mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 여과하고 여액을 농축한다. 잔류물로부터 목적 생성물을 단리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS:  $m/z$  385.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1721] 실시예 363
- [1722] 3-[1-([1-4-(사이클로펜틸옥시)페닐]사이클로프로필)카보닐]피롤리딘-3-일]피리딘
- [1723] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS:  $m/z$  309.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1724] 단계 2.
- [1725] 테트라하이드로푸란 중의 4-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페놀(40.0mg, 0.000130mol) 용액에 실온에서 사이클로펜타놀(29.4 $\mu$ l, 0.000324mol) 디에틸 아조디카복실레이트(0.0511ml, 0.000324mol) 및 트리페닐포스핀(85.0mg, 0.000324mol)을 첨가하고 반응 혼합물을 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS:  $m/z$  377.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1726] 실시예 364
- [1727] 3급-부틸 4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [1728] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS:  $m/z$  478.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1729] 실시예 365
- [1730] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-이소프로필피롤리딘
- [1731] 단계 1. 3급-부틸-3-하이드록시-3-이소프로페닐피롤리딘-1-카복실레이트
- [1732] 테트라하이드로푸란(15.4ml, 0.190mol) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(2.0g, 0.011mol) 용액에 실온에서 N<sub>2</sub>하에 브로모(이소프로페닐)마그네슘(1.80g, 0.0124mol)의 0.5M THF 용액(24.8ml)을 적가한다. 첨가를 마친 후, 반응 혼합물을 15분간 가열 환류시킨 후 실온으로 냉각시킨다. 조약한 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액에 붓고 에테르(3회)로 추출한다. 합한 유기 상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축한다. 조약한 생성물을 0~40% EA-헥산으로 용리시키면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 백색 고체의 순수한 생성물(1.4g)을 수득한다. <sup>1</sup>H NMR 및 LC/MS로 생성물을 확인한다. (M+H-Boc) 128.1 (염기), [(M+Na) 250.0].
- [1733] 단계 2. 3-이소프로페닐-2,5-디하이드로-1H-피롤

- [1734] 트리플루오로아세테이트 3급-부틸 3-하이드록시-3-이소프로페닐피롤리딘-1-카복실레이트(1.51g, 0.00664mol)를 실온에서 N<sub>2</sub>하에 트리플루오로아세트산(10.0ml, 0.130mol)에 용해시킨다. 반응 플라스크를 알루미늄 호일로 감싸고 혼합물을 밤새 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 진공 농축하고 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1735] 단계 3. 3-이소프로필피롤리딘 트리플루오로아세테이트
- [1736] 메탄올(100.0ml, 2.469mol) 중의 3-이소프로페닐-2,5-디하이드로-1H-피롤 트리플루오로아세테이트(2.09g, 0.00936mol) 용액에 1.3g의 Pd(10중량%, 활성탄 담지)를 첨가한 후 혼합물을 파르 진탕기를 사용하여 43psi에서 3시간 동안 수소화한다. 혼합물을 여과하고 여액을 진공 농축한다. 잔류물을 고진공하에 건조시켜서 백색 고체의 생성물을 수득한다. LC-MS (M+H) 114.2 (염기) [(M+H) 130.1 상응하는 알콜에 대한 염기].
- [1737] 단계 4.
- [1738] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- [1739] 실시예 366
- [1740] 메틸 3-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)벤조에이트
- [1741] 단계 1. 메틸 3-[1-(페녹시아세틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤-3-일]벤조에이트
- [1742] N,N-디메틸포름아미드(5ml, 0.06mol) 중의 벤질 2,5-디하이드로-1H-피롤-1-카복실레이트(0.626ml, 0.00349mol), 메틸 3-브로모-벤조에이트(300mg, 0.001mol), 팔라듐(II) 디아세테이트(14mg, 0.000063mol), 칼륨 아세테이트(356mg, 0.00363mol) 및 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드( $4.50 \times 10^{-2}$  mg, 0.00140mol) 용액을 질소하에 40°C에서 4일 동안 교반한다. 반응 혼합물을 AcOEt 및 물로 희석시킨다. 유기 층을 분리시키고 수성 층을 AcOEt로 추출한다. 합한 유기 층을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 농축하여 조악한 생성물을 수득한다. 조악한 생성물을 헥산 중의 30% AcOEt로 용리시키면서 플래쉬 크로마토그래피로 정제한다.
- [1743] 단계 2. 메틸 3-피롤리딘-3-일벤조에이트
- [1744] 메탄올(15ml, 0.37mol) 중의 메틸 3-[1-(페녹시아세틸)-2,3-디하이드로-1H-피롤-3-일]벤조에이트(0.5g, 0.0011mol) 용액에 10% Pd/C(80mg)을 첨가하고 생성된 현탁액을 1기압의 H<sub>2</sub>(별분)하에서 5시간 동안 교반한다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [1745] 단계 3.
- [1746] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 384.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1747] 실시예 367
- [1748] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-메틸페닐)피롤리딘
- [1749] 단계 1. 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-메틸페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤
- [1750] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 338.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1751] 단계 2.

- [1752] 메탄올(1ml, 0.02mol) 중의 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-메틸페닐)-2,5-디하이드로-1H-피롤(5mg, 0.00001mol) 용액에 Pd/BaSO<sub>4</sub>(환원 형태)를 첨가하고 혼합물을 수소 분위기하에 실온에서 1시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC를 사용하여 정제한다. LCMS: m/z 340.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1753] 실시예 368
- [1754] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-메톡시페닐)피롤리딘
- [1755] 이 화합물은 실시예 367의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 356.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1756] 실시예 369
- [1757] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2,6-디메틸페닐)피롤리딘
- [1758] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 354.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1759] 실시예 370
- [1760] 1-(4-{1-[(3-피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피롤리딘-2-온
- [1761] 이 화합물은 실시예 23의 표제 화합물을 실시예 102의 단계 1에 설명된 것과 유사한 구리 매개 방법을 사용하여 2-피롤리디논과 결합시켜서 제조한다. LCMS: m/z 376.3 (M+H)<sup>+</sup>; 398.3 (M+Na<sup>+</sup>).
- [1762] 실시예 371
- [1763] 3-(4-{1-[(3-피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)-1,3-옥사졸리딘-2-온
- [1764] 이 화합물은 실시예 370의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 378.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1765] 실시예 372
- [1766] 4-{1-[(3-피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페놀
- [1767] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 309.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1768] 실시예 373
- [1769] 4-[1-({1-[4-(벤질옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)피롤리딘-3-일]피리딘
- [1770] N,N-디메틸포름아미드(200μl, 0.002mol) 중의 4-{1-[(3-피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페놀(20mg, 0.00006mol, 실시예 372), 벤질 브로마이드(7.7μl, 0.000065mol) 및 탄산칼륨(18mg, 0.00013mol)의 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 생성물(10.3mg)을 수득한다. LCMS: m/z 399.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1771] 실시예 374
- [1772] 4-[1-({1-[4-(알릴옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)피롤리딘-3-일]피리딘

- [1773] 이 화합물은 실시예 373의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 349.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1774] 실시예 375
- [1775] 4-[1-({1-[4-(피리딘-4-일옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)피롤리딘-3-일]피리딘
- [1776] 이 화합물은 실시예 362의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 386.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1777] 삭제
- [1778] 삭제
- [1779] 삭제
- [1780] 실시예 377
- [1781] 4-[1-({1-[4-(사이클로펜틸옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)피롤리딘-3-일]피리딘
- [1782] 이 화합물은 실시예 373의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 377.1 (M+H)<sup>+</sup>, 399.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1783] 실시예 378
- [1784] 4-[1-({1-[4-(사이클로헥스-2-엔-1-일옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)피롤리딘-3-일]피리딘
- [1785] 이 화합물은 실시예 373의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 411.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1786] 실시예 379
- [1787] 3-[(4-{1-[3-(피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)메틸]피리딘
- [1788] 이 화합물은 실시예 373의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 400.1 (M+H)<sup>+</sup>, 422.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1789] 실시예 380
- [1790] 2-[(4-{1-[3-(피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)메틸]피리딘
- [1791] 이 화합물은 실시예 373의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 400.1 (M+H)<sup>+</sup>, 422.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1792] 실시예 381
- [1793] 4-[2-(4-{1-[3-(피리딘-4-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페녹시)에틸]모르폴린

- [1794] 이 화합물은 실시예 214의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 422.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1795] 실시예 382
- [1796] 4-((3S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘 1-옥사이드
- [1797] 4-((3S)-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)피리딘(20mg, 0.00006mol, 실시예 24)을 디클로로메탄(1ml, 0.02mol)에 용해시키고 이 용액에 m-클로로퍼벤조산(44mg, 0.00015mol)을 첨가한다. 반응 혼합물을 25°C에서 2.5시간 동안 교반시킨다. 이어서 반응 혼합물을 농축시키고 잔류물을 NaHCO<sub>3</sub> 및 메탄올로 희석시킨다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 343.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1798] 실시예 383
- [1799] 4-(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-일)-3-플루오로피리딘
- [1800] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 345.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1801] 실시예 384
- [1802] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-이소프로필피롤리딘-3-올
- [1803] 이 화합물은 실시예 365의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 308.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1804] 실시예 385
- [1805] 3-3급-부틸-1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)피롤리딘-3-올
- [1806] 단계 1. 3급-부틸 3-3급-부틸-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트
- [1807] 테트라하이드로푸란(3.85ml, 0.0475mol) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(500.0mg, 0.002699mol) 용액에 -78°C에서 N<sub>2</sub>하에 1.7M 3급-부틸리튬(198.8mg, 0.003104mol) 펜탄 용액(1.8ml)을 적가한다. 첨가를 마친 후, 반응 혼합물을 실온으로 승온시킨다. 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 수용액에 붓고 생성된 혼합물을 에테르(3회)로 추출한다. 합한 유기 층을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축한다. 조약한 생성물을 0~40% EtAc-헥산으로 용리시키면서 콤비플래쉬로 정제하여 백색 고체의 생성물(0.451g)을 수득한다. LC MS (M+H-Boc) 144.1.
- [1808] 단계 2. 3-3급-부틸피롤리딘-3-올 하이드로클로라이드
- [1809] 3급-부틸 3-3급-부틸-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(0.60g, 0.0025mol)를 실온에서 N<sub>2</sub>하에 1,4-디옥산(4N, 0.30ml, 0.0099mol) 중의 염화수소 에 용해시킨다. 반응 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후 진공 농축한다. 조약한 생성물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다. (M+H) 144.1.
- [1810] 단계 3.
- [1811] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 322.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1812] 실시예 386

- [1813] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(2-메틸페닐)피롤리딘-3-올
- [1814] 이 화합물은 실시예 273의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 356.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1815] 실시예 387
- [1816] 메틸 [(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3-일)옥시]아세테이트
- [1817] 단계 1. 3급-부틸 3-하이드록시-3-페닐피롤리딘-1-카복실레이트
- [1818] 에테르(20.000mℓ, 0.19050mol) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(1.0g, 0.0054mol) 용액에 실온에서 N<sub>2</sub>하에 에테르(10.3mℓ) 중의 페닐마그네슘 브로마이드(1.12g, 0.00621mol) 용액을 적가한다. 첨가를 마친 후, 반응 혼합물을 15분간 가열 환류시키고 실온으로 냉각시킨다. 반응 혼합물을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액에 붓고 에테르(3회)로 추출한다. 합한 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축한다. 생성물을 0~40% EtOAc-헥산으로 용리하면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다. 생성물을 <sup>1</sup>H NMR과 LC/MS로 확인하다: m/z 286.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [1819] 단계 2. 3급-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-페닐피롤리딘-1-카복실레이트
- [1820] 톨루엔(20mℓ, 0.2mol) 중의 3급-부틸 3-하이드록시-3-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(480mg, 0.0018mol) 용액에 수소화나트륨(80.2mg, 0.00200mol)을 첨가하고 용액을 1시간 동안 환류시킨다. 이어서 메틸 브로모아세테이트(0.190mℓ, 0.00200mol)를 첨가하고 혼합물을 계속해서 환류하에 밤새 교반한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 생성물을 EtOAc로 추출한다. 합한 유기 층을 물로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 농축한다. LC/MS: m/z 336.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1821] 단계 3. 메틸 [(3-페닐피롤리딘-3-일)옥시]아세테이트
- [1822] 3급-부틸 3-(2-메톡시-2-옥소에톡시)-3-페닐피롤리딘-1-카복실레이트(160mg, 0.00048mol)에 1,4-디옥산 중의 4M 염화수소(1mℓ)를 첨가하고 생성된 용액을 1시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 진공 농축하고 조약한 생성물을 후속 단계에 바로 사용한다.
- [1823] 단계 4. 메틸 [(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3-일)옥시]아세테이트
- [1824] 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 414.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1825] 실시예 388
- [1826] [(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3-일)옥시]아세트산
- [1827] 테트라하이드로푸란(1mℓ, 0.01mol) 중의 메틸 [(1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-페닐피롤리딘-3-일)옥시]아세테이트(40.0mg, 0.0000966mol, 실시예 387) 용액에 수산화리튬 수화물(4.87mg, 0.000116mol) 수 용액(0.5mℓ, 0.03mol)을 첨가한다. 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 1N HCl(수용액)로 산성화한다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 400.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1828] 실시예 389
- [1829] 1-([1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐)-3-(3-클로로피리딘-4-일)피롤리딘-3-올

- [1830] 이 화합물은 실시예 273에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS:  $m/z$  378.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1831] 실시예 390
- [1832] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1833] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1834] 실시예 391
- [1835] 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1836] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1837] 실시예 392
- [1838] 1'-{[1-(4-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1839] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1840] 실시예 393
- [1841] 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1842] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1843] 실시예 394
- [1844] 1'-{[1-(4-페녹시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1845] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1846] 실시예 395
- [1847] 1'-[(1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐]스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1848] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1849] 실시예 396
- [1850] 1'-{[1-(3-브로모페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1851] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1852] 실시예 397
- [1853] 1'-{[1-(3-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}스피로[피리도[3,4-d][1,3]옥사진-4,3'-피롤리딘]-2(1H)-온
- [1854] 이 화합물은 실시예 272에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1855] 실시예 398

- [1856] 1'-{[1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1857] 이 화합물은 실시예 162의 단계 1 및 3에 설명된 것과 유사한 방법에 따라 수득한 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산을 사용하여 실시예 90에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LCMS: m/z 370.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1858] 실시예 399
- [1859] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1860] 이 화합물은 실시예 90에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 349.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1861] 실시예 400
- [1862] 1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1863] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1864] 실시예 401
- [1865] 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1866] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 365.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1867] 실시예 402
- [1868] 1'-({1-[4-(트리플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1869] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1870] 실시예 403
- [1871] 1'-{[1-(4-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1872] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 353.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1873] 실시예 404
- [1874] 1'-{[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1875] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 387.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1876] 실시예 405
- [1877] 1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1878] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 371.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1879] 실시예 406

- [1880] 1'-{[1-(3-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1881] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 369.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1882] 실시예 407
- [1883] 1'-{[1-(3,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1884] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.0 및 405.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1885] 실시예 408
- [1886] 1'-{[1-(2,3-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1887] 이 화합물은 실시예 298에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 371.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1888] 실시예 409
- [1889] 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-7H-스피로[푸로[3,4-b]피리딘-5,3'-피롤리딘]-7-온
- [1890] 이 화합물은 실시예 90에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.0 및 405.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1891] 실시예 410
- [1892] 에틸 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [1893] 3급-부틸 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트(10.4mg, 0.0000200mol, 실시예 163의 단계 1~3과 유사한 방법으로 제조)를 실온에서 1시간 동안 염화수소 1,4-디옥산 용액(4.0M, 20.0 $\mu$ l)으로 처리한다. 용매를 증발시키고 아세트니트릴(1.00ml, 0.0191mol)을 잔류물에 첨가한 후 N,N-디이소프로필에틸아민(20.0 $\mu$ l, 0.000115mol) 및 에틸 클로로포르메이트(5.0 $\mu$ l, 0.000052mol)를 첨가한다. 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반하고 TFA를 사용하여 산성(pH 2.0)으로 조절한 후 메탄올(0.8ml)로 희석시킨다. 생성된 용액으로부터 목적 생성물을 분리하고 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1894] 실시예 411
- [1895] (1R)-1'-[1-(6-[4-(에틸설포닐)피페라진-1-일]피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1896] 이 화합물은 실시예 164에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 511.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1897] 실시예 412
- [1898] (1R)-1'-[1-(6-[4-(메틸피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1899] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 4에서 유리 아민 화합물을 카바모일 클로라이드와 반응시키지 않고 아래에 설명된 바와 같이 환원 알킬화시킴으로써 제조한다.
- [1900] N,N-디이소프로필에틸아민(8.3 $\mu$ l, 0.000048mol)을 테트라하이드로푸란(0.5ml, 0.006mol) 및

아세트니트릴(0.5ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(6-피페라진-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(10.0mg, 0.0000239mol) 및 포르말데하이드(8.90 $\mu$ l, 0.000119mol) 용액에 첨가한다. 이 용액에 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(25mg, 0.00012mol)를 첨가하고 반응물을 실온에서 밤새 교반한다. LCMS: m/z 433.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1901] 실시예 413
- [1902] (1R)-1'-{[1-[6-(4-페닐피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1903] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~3에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 495.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1904] 실시예 414
- [1905] (1R)-1'-{[1-[6-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1906] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~4에 설명한 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 4에서 아래에 설명하는 바와 같이 BOP 매개 결합에 의해 아마이드를 형성함으로써 제조한다.
- [1907] 4-메틸모르폴린(2.0 $\times$ 10<sup>-1</sup> $\mu$ l, 0.00018mol)을 아세트니트릴(0.7ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(6-피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(15mg, 0.000036mol), 부탄산, 3-메틸-(4.4mg, 0.000043mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(19mg, 0.000043mol)의 혼합물에 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LCMS: m/z 503.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1908] 실시예 415
- [1909] (1R)-1'-{[1-[6-[4-(사이클로프로필메틸)피페라진-1-일]피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1910] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 4에서 유리 아민을 아래에 설명된 바와 같이 환원 알킬화에 의해 알킬화함으로써 제조한다.
- [1911] N,N-디이소프로필에틸아민(8.3 $\mu$ l, 0.000048mol)을 테트라하이드로푸란(0.5ml, 0.006mol) 및 아세트니트릴(0.5ml, 0.01mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(6-피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(10.0mg, 0.0000239mol) 및 사이클로프로판카복스알데하이드(8.93 $\mu$ l, 0.000119mol) 용액에 첨가한 후 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(25mg, 0.00012mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한다. LCMS: m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1912] 실시예 416
- [1913] (1R)-1'-{[1-[6-(2,5-디하이드로-1H-피롤-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1914] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 402.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1915] 실시예 417

- [1916] (1R)-1'-{[1-(6-피페리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1917] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1~3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 418.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1918] 실시예 418
- [1919] (1R)-1'-{(1-[4-(4-메틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1920] 이 화합물은 실시예 259의 단계 1~2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 생성된 유리 아민을 실시예 415의 방법과 유사한 방법을 사용하여 환원 아민화함으로써 제조한다. LCMS: m/z 446.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1921] 실시예 419
- [1922] (1R)-1'-{(1-[4-(4-아세틸-2-옥소피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1923] 이 화합물은 실시예 259의 단계 1~3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1924] 실시예 420
- [1925] 3급-부틸  
4-[4-(1'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [1926] (1R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(0.50g, 0.0014mol, 실시예 96의 단계 1 및 2 참조), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.30g, 0.0016mol), 나트륨 3급-부톡사이드(0.31g, 0.0033mol), 팔라듐 아세테이트(9mg, 0.00004mol) 및 2-(디-t-부틸포스포노)바이페닐(10 mg, 0.00004mol)의 혼합물을 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 1,4-디옥산(10.0ml, 0.128mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다.
- [1927] 실시예 421
- [1928] (1R)-1'-{(1-[4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1929] 단계 1. (1R)-1'-{[1-(4-피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1930] 3급-부틸  
4-[4-(1'-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트(0.65g, 0.0012mol, 실시예 420 참조)를 메틸렌 클로라이드(2.0ml, 0.031mol)에 용해시키고 이 용액에 염화수소 1,4-디옥산 용액(4.0M, 5.0ml)을 첨가한 후 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 혼합물을 에테르로 희석시키고 형성된 침전물을 여과한 후 건조시켜서 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 418.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1931] 단계 2.
- [1932] 프로파노일 클로라이드(5.0μl, 0.000057mol)를 메틸렌 클로라이드(1.0ml, 0.016mol) 중의 (1R)-1'-{[1-(4-피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(20.0mg, 0.0000478mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(27μl, 0.00016mol) 용액에 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 용매를 제거하

고 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [1933] 실시예 422
- [1934] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1935] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 486.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1936] 실시예 423
- [1937] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(메틸설포닐)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1938] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1939] 실시예 424
- [1940] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(메틸피페라진-1-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1941] 포르말데하이드(10.0mg, 0.000333mol)를 메탄올(1.0ml, 0.025mol) 중의 (1R)-1'-[(1-{4-(피페라진-1-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(0.13g, 0.00032mol, 실시예 421, 단계 1) 용액에 첨가한 후 나트륨 트리야세톡시보로하이드라이드(0.20g, 0.00095mol)를 첨가하고 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 432.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1942] 실시예 425
- [1943] N-메틸-N-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1-일]카보닐)사이클로프로필]페닐]사이클로프로판카복사미드
- [1944] 이 화합물은 실시예 102의 단계 1과 실시예 258의 단계 3 및 4의 병용 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 431.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1945] 실시예 426
- [1946] N-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1-일]카보닐)사이클로프로필]페닐]아세트아미드
- [1947] 이 화합물은 실시예 261의 단계 1~4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 391.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1948] 실시예 427
- [1949] (1R)-1'-[(1-{4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1950] 이 화합물은 실시예 257에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 417.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1951] 실시예 428

- [1952] (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1953] 이 화합물은 실시예 257에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1954] 실시예 429
- [1955] (1R)-1'-({1-[4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1956] 이 화합물은 실시예 102에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 400.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1957] 실시예 430
- [1958] (1R)-1'-({1-[4-(2-옥소피페리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1959] 이 화합물은 실시예 257에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 431.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1960] 실시예 431
- [1961] 1-메틸-3-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]이미다졸리딘-2,4-디온
- [1962] 이 화합물은 실시예 257에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1963] 실시예 432
- [1964] (1R)-1'-({1-[4-모르폴린-4-일페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1965] (1R)-1'-({1-[4-클로로페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(30.0mg, 0.0000816mol, 실시예 83), 모르폴린(8.5 $\mu$ l, 0.000098mol), 나트륨 3급-부톡사이드(19mg, 0.00020mol), 팔라듐 아세테이트(0.5mg, 0.000002mol) 및 2-(디-t-부틸포스포노)바이페닐(0.7mg, 0.000002mol)의 혼합물을 탈기시키고 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 1,4-디옥산(1.0ml, 0.013mol)을 첨가한다. 생성된 혼합물을 밤새 환류시킨다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LC-MS: 419.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1966] 실시예 433
- [1967] 1-[4-(1-({3-페닐피롤리딘-1-일}카보닐)사이클로프로필)페닐] 피롤리딘-2-온
- [1968] 이 화합물은 (3R)-1-({1-[4-클로로페닐]사이클로프로필}카보닐)-3-페닐피롤리딘(실시예 29)으로부터 출발하여 실시예 102의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LCMS: m/z 375.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1969] 실시예 434
- [1970] 3-[4-(1-({3-페닐피롤리딘-1-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]-1,3-옥사졸리딘-2-온
- [1971] 이 화합물은 (3R)-1-({1-[4-클로로페닐]사이클로프로필}카보닐)-3-페닐피롤리딘(실시예 29)으로부터 출발하여 실시예 102의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LCMS: m/z 377.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1972] 실시예 435

- [1973] 메틸 4-(4-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [1974] 이 화합물은 실시예 258에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 434.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1975] 실시예 436
- [1976] 에틸 4-(4-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [1977] 이 화합물은 실시예 258에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [1978] 실시예 437
- [1979] 1-이소부티릴-4-(4-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진
- [1980] 이 화합물은 실시예 258에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1981] 실시예 438
- [1982] 1-아세틸-4-(4-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진
- [1983] 이 화합물은 실시예 258에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 418.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1984] 실시예 439
- [1985] 1-(사이클로프로필카보닐)-4-(4-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진
- [1986] 이 화합물은 실시예 258에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 444.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1987] 실시예 440
- [1988] 1-이소부티릴-4-(5-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [1989] 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 447.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1990] 실시예 441
- [1991] 1-(사이클로프로필카보닐)-4-(5-{1-[(3-페닐피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [1992] 이 화합물은 실시예 163에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 445.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1993] 실시예 442
- [1994] (1R)-1'-[(1-피리딘-3-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [1995] 이 화합물은 실시예 96의 단계 1~2 및 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 335.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [1996] 실시예 443
- [1997] N-메틸-4-[5-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐]사이클로프로필)피리딘

-2-일]벤즈아미드

- [1998] 단계 1. 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]벤조산
- [1999] 이 화합물은 실시예 173의 단계 1~2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 455.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2000] 단계 2.
- [2001] 4-메틸모르폴린(12 $\mu$ l, 0.00011mol)을 N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]벤조산(13mg, 0.000029mol), 메틸염화암모늄(2.9mg, 0.000043mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(14mg, 0.000031mol)의 혼합물에 첨가하고 생성된 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LCMS: m/z 468.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2002] 실시예 444
- [2003] N,N-디메틸-4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]벤즈아미드
- [2004] 이 화합물은 실시예 443의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 482.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2005] 실시예 445
- [2006] (1R)-1'-[1-(6-[4-(메틸설포닐)페닐]피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2007] 이 화합물은 실시예 173의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 489.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2008] 실시예 446
- [2009] (1R)-1'-[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2010] 이 화합물은 실시예 96의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2011] 실시예 447
- [2012] (1R)-1'-[1-(4-(피리딘-2-일옥시)페닐)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2013] 이 화합물은 실시예 114의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 427.1 (M+H)<sup>+</sup>, 449.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2014] 실시예 448
- [2015] (1R)-1'-[1-(4-(피리딘-3-일메톡시)페닐)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2016] 이 화합물은 실시예 114의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 441.1

(M+H)<sup>+</sup>, 463.1 (M+Na)<sup>+</sup>.

- [2017] 실시예 449
- [2018] (1R)-1'-({1-[4-(이소퀴놀린-1-일메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2019] 이 화합물은 실시예 114의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2020] 실시예 450
- [2021] 1'-{[1-(4-비닐페닐)사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2022] 이 화합물은 실시예 119에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 360.1 (M+H)<sup>+</sup>, 382.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2023] 실시예 451
- [2024] 메틸 4-[4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트
- [2025] 단계 1. 1-{{4-(1-(3급-부톡시카보닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐}사이클로프로판 카복실산
- [2026] 1-{{4-[1-(3급-부톡시카보닐)-4-하이드록시피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로판카복실산(300mg, 실시예 210, 단계 1 및 2에 설명된 바와 같이 제조) 및 트리플루오로아세트산 2ml의 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 농축한다. 조약한 생성물을 테트라하이드로푸란(4ml, 0.05mol)에 용해시키고 여기에 디-3급-부틸디카보네이트(333mg, 0.00152mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(6.0×10<sup>-2</sup> μl, 0.0035mol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨 후 AcOEt에 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액과 1M HCl로 연속해서 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 농축시켜서 목적 생성물을 수득한다.
- [2027] 단계 2. 메틸 4-[4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트
- [2028] 이 화합물은 실시예 163의 단계 3 및 4의 방법과 유사한 방법을 사용하되, LiOH로 증진되는 가수분해는 생략하고 제조한다. LCMS: m/z 473.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2029] 실시예 452
- [2030] 에틸 4-[4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]-3,6-디하이드로피리딘-1(2H)-카복실레이트
- [2031] 이 화합물은 실시예 451의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 487.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2032] 실시예 453
- [2033] (1R)-1'-({1-[4-(1-아세틸-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2034] 이 화합물은 실시예 451의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 457.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2035] 실시예 454
- [2036] (1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2037] 이 화합물은 실시예 451의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 마지막 단계에서 산 클로라이드를 후술하는 바와 같이 상응하는 카복실산으로 대체하여 제조한다: N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 3-메틸 부타노산(16mg, 0.00015mol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(38mg, 0.000085mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(4.0×10<sup>-1</sup> μl, 0.00023mol)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 MeOH로 희석시키고 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 499.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2038] 실시예 455
- [2039] 5-하이드록시-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2040] 테트라하이드로푸란(2ml, 0.02mol) 중의 5-메톡시-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온(40mg, 0.0001mol) 용액에 L-Selectride<sup>R</sup>의 테트라하이드로푸란 용액(1.0M, 0.53 ml)을 첨가하고 생성된 용액을 120℃에서 50분간 마이크로파 조사한다. 반응 혼합물에 몇 방울의 물을 첨가하여 반응물을 켜칭한다. 이어서 반응 혼합물을 농축하고 진한 HCl 수용액 약 3ml를 첨가하여 잔류물을 용해시킨다. 생성된 용액을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS: m/z 364.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2041] 실시예 455a
- [2042] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-5-올
- [2043] 이 화합물은 실시예 454에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 350.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2044] 실시예 456
- [2045] (1R)-1'-({1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2046] 단계 1. 1-[4-(피롤리딘-1-일메틸)페닐]사이클로프로판카보니트릴
- [2047] 메탄올(5.0ml, 0.12mol) 중의 1-(4-포르밀페닐)사이클로프로판카보니트릴(0.30g, 0.0018mol), 피롤리딘(0.18ml, 0.0021mol) 및 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드(0.74g, 0.0035mol)의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 염기성(pH 12)으로 조절하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 합한 유기 추출물을 염수로 세척하고 건조시킨 후 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LC-MS: 227.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2048] 단계 2.
- [2049] 실시예 96의 단계 1, 2 및 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다.
- [2050] 실시예 457

- [2051] (1R)-1'-{[1-(6-피롤리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2052] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2053] 실시예 458
- [2054] (1R)-1'-({1-[6-(4-페닐피페라진-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2055] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 496.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2056] 실시예 459
- [2057] 메틸 4-[5-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [2058] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 478.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2059] 실시예 460
- [2060] 에틸 4-(5-(1-((3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2061] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2062] 실시예 461
- [2063] 이소프로필 4-(5-(1-((3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2064] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 506.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2065] 실시예 462
- [2066] 1'-({1-[6-(4-클로로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2067] 이 화합물은 실시예 173의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.1 및 448.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2068] 실시예 463
- [2069] 1'-({1-[6-(4-플루오로페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2070] 이 화합물은 실시예 173의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 430.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2071] 실시예 464
- [2072] 1'-({1-[6-(4-플루오로-2-메틸페닐)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2073] 이 화합물은 실시예 173의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 444.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2074] 실시예 465
- [2075] 1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2076] 이 화합물은 실시예 95의 단계 A 및 B에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 386.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2077] 실시예 466
- [2078] 4-클로로-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2079] 이 화합물은 실시예 227의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 420.0 및 422.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2080] 실시예 467
- [2081] 4-하이드록시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2082] 이 화합물은 실시예 227의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 402.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2083] 실시예 468
- [2084] 4-메톡시-1'-[(1-퀴놀린-4-일사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2085] 이 화합물은 실시예 227의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 416.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2086] 실시예 469
- [2087] 1'-[(1-{4-[(4-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2088] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 459.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2089] 실시예 470
- [2090] 1'-{[1-(4-{[4-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}페닐)사이클로프로필}카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2091] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 509.2

(M+H)<sup>+</sup>.

- [2092] 실시예 471
- [2093] 1'-[(1-{4-[(2-클로로-4-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2094] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2095] 실시예 472
- [2096] 1'-[(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2097] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 537.1 (M+H)<sup>+</sup>, 559.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2098] 실시예 473
- [2099] 3-플루오로-4-[(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필}페녹시)메틸]벤조니트릴
- [2100] N,N-디메틸포름아미드(0.5ml, 0.006mol) 중의 1'-[(1-{4-[(4-브로모-2-플루오로벤질)옥시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(18mg, 0.000033mol, 실시예 474), 시안화아연(3.9mg, 0.000033mol), 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)(2mg, 0.000002mol) 및 테트라-N-부틸암모늄 브로마이드(2.7mg, 0.0000084mol)의 혼합물을 170°C에서 5분간 마이크로파 조사한다. 냉각시킨 후, 조약한 생성물을 분취용 HPLC로 정제하여 순수한 생성물 12.4mg을 수득한다. LCMS: m/z 484.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2101] 실시예 474
- [2102] 1'-[(1-{4-[1-(2-플루오로페닐)에톡시]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2103] 이 화합물은 실시예 105의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 473.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2104] 실시예 475
- [2105] 4-[1-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필}페녹시)에틸]벤조니트릴
- [2106] 이 화합물은 벤질 브로마이드 출발 물질로서 실시예 300의 표제 화합물을 사용하여 실시예 473에 설명된 것과 유사한 방법으로 제조한다. LCMS: m/z 480.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2107] 실시예 476
- [2108] 1'-[(1-{4-(퀴놀린-2-일메톡시)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2109] 이 화합물은 실시예 104의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 492.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2110] 실시예 477
- [2111] 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2112] 이 화합물은 실시예 95의 단계 B에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 365.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2113] 실시예 478
- [2114] 6-클로로-1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2115] 이 화합물은 실시예 232의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 399.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2116] 실시예 479
- [2117] 1'-{[1-(4-메톡시페닐)사이클로프로필}카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2118] 이 화합물은 실시예 222의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 433.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2119] 실시예 480
- [2120] 1'-({1-[4-(사이클로펜틸옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2121] 이 화합물은 실시예 213의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.2 (M+H)<sup>+</sup>, 441.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2122] 실시예 481
- [2123] 1'-({1-[4-(알릴옥시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2124] 이 화합물은 실시예 215의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 391.3 (M+H)<sup>+</sup>, 413.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2125] 실시예 482
- [2126] 1'-({1-[4-(2-메톡시에톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2127] 이 화합물은 실시예 213의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 409.2 (M+H)<sup>+</sup>, 431.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2128] 실시예 483
- [2129] 1'-({1-[4-(사이클로프로필메톡시)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2130] 이 화합물은 실시예 215의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 405.1 (M+H)<sup>+</sup>, 427.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2131] 실시예 484

- [2132] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2133] 이 화합물은 실시예 222의 합성에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 417.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2134] 실시예 485
- [2135] 1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2136] 이 화합물은 실시예 95의 단계 B에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2137] 실시예 486
- [2138] 1'-({1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2139] 이 화합물은 실시예 95의 단계 A 및 B에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2140] 실시예 487
- [2141] 1'-{[1-(4-비닐페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2142] 이 화합물은 실시예 123의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 361.0 (M+H)<sup>+</sup>, 383.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2143] 실시예 488
- [2144] 1'-[(1-{4-[(E)-2-피리딘-2-일비닐]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2145] 이 화합물은 실시예 122의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 438.2 (M+H)<sup>+</sup>, 460.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2146] 실시예 489
- [2147] 1'-({1-[4-(1-이소부틸릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2148] 이 화합물은 실시예 210의 단계 1 내지 5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 486.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2149] 실시예 490
- [2150] 1'-({1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2151] 이 화합물은 실시예 451의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 1은 TFA를 사용한 탈수화 중에 20당량의 트리에틸실란을 첨가함으로써 변형시켜서 제조한다. LCMS: m/z 460.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2152] 실시예 491
- [2153] 에틸 4-(4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페리딘-1-카복실레이트
- [2154] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 490.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2155] 실시예 492
- [2156] 1'-({1-[4-(1-이소부티릴피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2157] 이 화합물은 실시예 454의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하되, 실시예 451의 단계 1을 TFA를 사용한 탈수화 중에 20당량의 트리에틸실란을 첨가함으로써 변형시켜서 제조한다.
- [2158] 실시예 493
- [2159] 1'-({1-[4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2160] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 474.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2161] 실시예 494
- [2162] 1'-[({1-[4-(1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2163] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 502.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2164] 실시예 495
- [2165] 1'-({1-[4-(2-이소프로필-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2166] 이 화합물은 실시예 142의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 460.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2167] 실시예 496
- [2168] 1'-[({1-[4-(2-(디메틸아미노)-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2169] 이 화합물은 실시예 142의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 461.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2170] 실시예 497
- [2171] 1'-({1-[4-(2-아미노-1,3-티아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2172] 이 화합물은 실시예 142의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 433.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2173] 실시예 498
- [2174] 3-플루오로-4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤조니트릴
- [2175] 이 화합물은 실시예 208의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 378.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2176] 실시예 499
- [2177] 1'-({1-[2-플루오로-4-(4-메틸-1,3-티아졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2178] 마이크로웨이브 바이알에 에탄올(0.300ml, 0.00514mol) 및 N,N-디메틸포름아미드(0.75ml, 0.0097mol) 중의 3-플루오로-4-{1-[(3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐]사이클로프로필}벤젠카보티오아미드(35mg, 0.000085mol, 실시예 498의 표제 화합물을 실시예 209에 설명된 것과 유사한 반응 조건으로 처리하여 제조) 용액을 첨가한다. 이 용액에 클로로아세톤(0.2ml, 0.002mol)을 첨가하고 관을 밀봉시킨 후 오일조를 사용하여 4시간 동안 80℃로 가열한다. 약 3시간 후 혼합물이 균일해진다. LCMS 분석 결과 반응이 완결된 것으로 나타난다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 정제한다. LCMS: m/z 450.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2179] 실시예 500
- [2180] (1R)-1'-[(1-{4-[5-(트리플루오로메틸)-1,3,4-옥사디아졸-2-일]페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2181] 이 화합물은 실시예 338의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 471.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2182] 실시예 501
- [2183] 1'-({1-[4-(3-메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2184] 단계 1. 1-(4-에티닐페닐)사이클로프로판카보니트릴
- [2185] (4-에티닐페닐)아세트니트릴(1.0g, 0.0071mol), 1-브로모-2-클로로-에탄(1200μl, 0.014mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.1g, 0.0004mol) 및 1ml의 50% NaOH 수용액(w/v)의 혼합물을 4시간 동안 50℃로 가열한다. 생성물을 EtOAc로 추출하고, 합한 유기 상들을 물과 염수로 연속해서 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축하여 1.1g의 목적 생성물을 수득하고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [2186] 단계 2. 1-[4-(3-메틸이속사졸-4-일)페닐]사이클로프로판카보니트릴
- [2187] 테트라하이드로푸란(5.0ml, 0.062mol) 중의 1-(4-에티닐페닐)사이클로프로판카보니트릴(200mg, 0.001mol) 및 아세트알데히드(71mg, 0.0012mol)의 혼합물에 N-클로로석신이미드(160mg, 0.0012mol)를 교반하면서 소량씩 첨가한다. 첨가를 마친 후, 트리에틸아민(170μl, 0.0012mol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2일간 교반한다. 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물과 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한다. 여액을 농축시켜서 목적 생성물을 정량적 수율로 수득한다.
- [2188] 단계 3.
- [2189] 실시예 212의 단계 3 및 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 416.1 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2190] 실시예 502
- [2191] (1R)-1'-({1-[4-(2-피리딘-2-일에틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2192] 메탄올(1ml, 0.02mol) 중의 (1R)-1'-[(1-{4-[(E)-2-피리딘-2-일비닐]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(20mg, 0.00004mol, 실시예 488), 10% Pd-C의 혼합물을 수소 분위기(별분)하에 1.5시간 동안 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS: m/z 440.2 (M+H)<sup>+</sup>; 462.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2193] 실시예 503
- [2194] 1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2195] 이 화합물은 실시예 126에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2196] 실시예 504
- [2197] 1'-({1-[2-플루오로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2198] 이 화합물은 실시예 126에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2199] 실시예 505
- [2200] 1'-({1-[4-(3-아미노-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2201] 이 화합물은 실시예 126에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 416.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2202] 실시예 506
- [2203] 1'-({1-[4-(1H-벤지미다졸-1-일)-2-플루오로페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2204] 이 화합물은 실시예 130에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2205] 실시예 507
- [2206] 1'-[(1-{2-플루오로-4-[2-(트리플루오로메틸)-1H-벤지미다졸-1-일]페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2207] 이 화합물은 실시예 130에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2208] 실시예 508
- [2209] 1'-({1-[4-(2-메톡시-1H-벤지미다졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2210] 이 화합물은 실시예 207에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 481.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2211] 실시예 509
- [2212] 에틸 4-(4-(1-((3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2213] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되, 단계 2를 다음과 같은 공정으로 대체시켜서 제조한다: 메틸 1-(4-브로모페닐)사이클로프로판카복실레이트(0.53g, 0.0021mol), 3급-부틸 피페라진-1-카복실레이트(0.42g, 0.0023mol), 칼륨 포스페이트(0.66g, 0.0031mol), 트리스(디벤질리튬아세톤)디팔라듐(0)(57.0mg, 0.0000622mol) 및 o-(디사이클로헥실포스피노)바이페닐(21.8mg, 0.0000622mol)의 혼합물을 탈기시킨 후 질소로 충전시킨다. 이 혼합물에 톨루엔(8.0ml, 0.075mol)을 첨가하고 생성된 혼합물을 100℃로 밤새 가열한다. 혼합물을 짧은 실리카겔 패드를 통해 여과시키고 용매를 감압하에 제거한다. 조약한 생성물을 헥산/EtOAc(최대 EtOAc 20%)로 용리시키면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LC-MS: 361.2 (M+H)<sup>+</sup>, 305.2 (M+H-56)<sup>+</sup>.
- [2214] 실시예 510
- [2215] 이소프로필 4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2216] 이 화합물은 실시예 509에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 505.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2217] 실시예 511
- [2218] (1R)-1'-((1-[4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2219] 이 화합물은 실시예 509에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 475.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2220] 실시예 512
- [2221] (1R)-1'-((1-[4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2222] 이 화합물은 실시예 509에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 489.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2223] 실시예 513
- [2224] (1R)-1'-((1-[4-(4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2225] 이 화합물은 실시예 509의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 487.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2226] 실시예 514
- [2227] 1'-((1-[4-(4-(메틸설포닐)피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2228] 이 화합물은 실시예 509의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 497.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2229] 실시예 515
- [2230] 1'-({1-[4-(2-옥소피리딘-1(2H)-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2231] 이 화합물은 실시예 507의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 428.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2232] 실시예 516
- [2233] 메틸 [4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트
- [2234] 이 화합물은 실시예 261의 단계 1 내지 3과 실시예 263의 단계 2의 병용 방법과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 408.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2235] 실시예 517
- [2236] N-[4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]메탄설포나미드
- [2237] 이 화합물은 실시예 262의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 428.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2238] 실시예 518
- [2239] (1R)-1'-{[1-(2-플루오로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2240] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 353.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2241] 실시예 519
- [2242] 1'-{[1-(2-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2243] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 369.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2244] 실시예 520
- [2245] 1'-{[1-(2-브로모페닐)사이클로프로필}카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2246] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 414.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2247] 실시예 521
- [2248] 1'-({1-[2-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2249] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2250] 실시예 522

- [2251] 1'-{[1-(2-메톡시페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2252] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 365.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2253] 실시예 523
- [2254] 1'-{[1-(2-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2255] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 349.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2256] 실시예 524
- [2257] (1R)-1'-{[1-(2,3-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2258] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 371.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2259] 실시예 525
- [2260] 1'-{[1-(2-클로로-6-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2261] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 387.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2262] 실시예 526
- [2263] 1'-{[1-(1-나프틸)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2264] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 385.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2265] 실시예 527
- [2266] 1'-{[1-(2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-6-(트리플루오로메틸)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2267] 이 화합물은 실시예 222의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 421.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2268] 실시예 528
- [2269] 6-클로로-1'-{[1-(4-메틸페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2270] 이 화합물은 실시예 232의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 383.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2271] 실시예 529
- [2272] 6-클로로-1'-{[1-[4-(트리플루오로메틸)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2273] 이 화합물은 실시예 232의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 436.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2274] 실시예 530

- [2275] 6-클로로-1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2276] 이 화합물은 실시예 232의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 404.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2277] 실시예 531
- [2278] 6-클로로-1'-({[1-[3-(디플루오로메톡시)페닐]사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2279] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 435.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2280] 실시예 532
- [2281] 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2282] 단계 1. 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온
- [2283] 3-피롤리디놀(0.861ml, 0.0106mol)의 N,N-디메틸포름아미드(5ml, 0.06mol) 용액에 1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로판카복실산 및 BOP를 첨가한다. 혼합물을 3분간 교반한 후, DIEA를 첨가한다. 반응 혼합물을 3시간 동안 교반한 후, 용액을 AcOEt로 희석시키고 NaHCO<sub>3</sub> 포화 수용액(3회), 물 및 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축한다.
- [2284] 단계 2. 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온
- [2285] 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온(3.05g, 0.0102mol)의 아세톤(50ml, 0.7mol) 용액에 0℃에서 존 산화제 수용액(8.00M, 2.54ml)을 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고 여액을 농축한다. 생성된 잔류물을 AcOEt에 용해시키고 물과 염수로 연속해서 세척한 후 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고 진공 농축한다. 조악한 생성물을 헥산 중의 40% AcOEt로 용리하면서 콤비플래쉬에 의해 정제한다.
- [2286] 단계 3.
- [2287] 테트라하이드로푸란(30ml, 0.4mol) 중의 2,2,6,6-테트라메틸-피페리딘(1.18ml, 0.00700mol) 용액에 -78℃에서 n-부틸리튬 헥산 용액(2.5M, 3.7ml)을 첨가한다. 15분 동안 교반한 후, 니아신(0.287g, 0.00233mol)의 THF 현탁액을 첨가하고 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 60분 동안 -55℃로 승온시킨다. THF(2ml) 중의 1'-{[1-(2,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}피롤리딘-3-온(580mg, 0.0019mol) 용액을 상기 혼합물에 첨가하고 -55℃에서 20분 동안 계속 교반한다. 이어서 반응 혼합물을 1시간 동안 실온으로 승온시킨 후 6M HCl 수용액을 사용하여 산성화(pH 약 1)한다. 반응 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 중화시킨다(pH 약 7). 혼합물로부터 얻은 생성물을 AcOEt로 추출한다. 유기 추출물을 염수로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 농축한다. 조악한 생성물을 콤비플래쉬로 정제한 후 키랄 칼럼을 사용하여 에난티오머를 분리시킨다. LCMS: m/z 402.0 및 404.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2288] 실시예 533
- [2289] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-4-메톡시-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2290] 이 화합물은 실시예 227의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 399.4 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2291] 실시예 534
- [2292] 1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-4-하이드록시-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2293] 이 화합물은 실시예 227의 단계 1 내지 3에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 385.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2294] 실시예 535
- [2295] 6-클로로-1'-{[1-(3,4-디클로로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2296] 이 화합물은 실시예 232의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 438.4 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2297] 실시예 536
- [2298] 1'-{[1-(4-클로로-2-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2299] 이 화합물은 실시예 95의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 387.0 (M+H)<sup>+</sup>, 409.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2300] 실시예 537
- [2301] 6-클로로-1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2302] 이 화합물은 실시예 232의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 405.0 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2303] 실시예 538
- [2304] 1'-{[1-(2-클로로-4-플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2305] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 387.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2306] 실시예 539
- [2307] 1'-{[1-(2,4-디플루오로페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2308] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 371.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2309] 실시예 540
- [2310] 1'-{[1-(4-(메틸티오)페닐)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2311] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 381.2 (M+H)<sup>+</sup>, 403.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2312] 실시예 541

- [2313] 1'-[(1-{4-[(트리플루오로메틸)티오]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2314] 이 화합물은 실시예 95의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 435.0 (M+H)<sup>+</sup>, 437.0 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2315] 실시예 542
- [2316] (1R)-1'-{[1-(4-클로로페닐)사이클로펜틸]카보닐}-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2317] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 396.5 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2318] 실시예 543
- [2319] 1-[[1-(4-클로로페닐)사이클로헥실]카보닐]아제판
- [2320] 이 화합물은 실시예 4의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 320.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2321] 실시예 544
- [2322] 메틸 4-[5-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [2323] 이 화합물은 실시예 410의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 477.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2324] 실시예 545
- [2325] N,N-디메틸-4-[4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복사미드
- [2326] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 489.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2327] 실시예 546
- [2328] 메틸 4-[3-플루오로-4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2329] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 494.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2330] 실시예 547
- [2331] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(4-프로피오닐피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2332] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 492.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2333] 실시예 548
- [2334] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(4-이소부틸피페라진-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2335] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 506.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2336] 실시예 549
- [2337] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2338] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 504.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2339] 실시예 550
- [2340] (1R)-1'-[(1-{4-(4-아세틸피페라진-1-일)-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2341] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 478.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2342] 실시예 551
- [2343] 4-[3-플루오로-4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피페라진-1-카복사미드
- [2344] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 507.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2345] 실시예 552
- [2346] (1R)-1'-[(1-{4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2347] 이 화합물은 실시예 420의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 433.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2348] 실시예 553
- [2349] N,N-디메틸-1-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페리딘-4-카복사미드
- [2350] 단계 1. 1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-4-카복실산
- [2351] 탄산나트륨(1.59g, 0.0150mol)을 물(15ml) 중의 피페리딘-4-카복실산(0.970g, 0.00751mol) 용액에 첨가한다. 고체가 용해된 후 벤질 클로로포르메이트(1.54g, 0.00901mol)를 적가한다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 혼합물을 2N HCl로 조심스럽게 산성화(pH 4)한 후 DCM(4×10ml)로 추출한다. 합한 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 여과하고 감압 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [2352] 단계 2. 벤질 4-[(디메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2353] 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(0.442g, 0.00100mol)를 메틸렌 클로라이드(3.00ml, 0.0468mol) 중의 1-[(벤질옥시)카보닐]피페리딘-4-카복실산(0.263g, 0.00100mol) 용액에 첨가한 후, 테트라하이드로푸란(2.00M, 0.750ml) 중의 4-메틸모르폴린(0.440ml, 0.00400mol) 및 디메틸아민을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 에틸 아세테이트(20ml)로 추출한다. 용액을 NaHCO<sub>3</sub>(7.5%, 3×5ml) 및 염수(5ml)로 연속해서 세척한다. 유기 층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과한 후 감압 농축한다. 잔류물을 에틸 아세테이트/헥산으로 용리시키면서 콤플래쉬에 의해 정제하여 목적 생성물을 수득한다.

- [2354] 단계 3. N,N-디메틸피페리딘-4-카복스아미드
- [2355] 팔라듐(10.0mg, 9.40E-6mol)을 질소하에 메탄올(5.0ml, 0.12mol) 중의 벤질 4-[(디메틸아미노)카보닐]피페리딘-1-카복실레이트(190.0mg, 0.0006544mol) 용액에 첨가한다. 혼합물을 수소로 채워진 벌룬을 사용하여 3시간 동안 수소화한다. 혼합물을 여과하고 여액을 농축하여 목적 생성물을 수득한다.
- [2356] 단계 4. N,N-디메틸-1-([4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-4-카복스아미드
- [2357] 실시예 420의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 표제 화합물을 제조한다. LCMS: m/z 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2358] 실시예 554
- [2359] 메틸 4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2360] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 475.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2361] 실시예 555
- [2362] 에틸 4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2363] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 489.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2364] 실시예 556
- [2365] (1R)-1'-((1-[4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2366] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 459.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2367] 실시예 557
- [2368] (1R)-1'-((1-[4-(1-이소부틸피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2369] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 487.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2370] 실시예 558
- [2371] (1R)-1'-((1-[4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2372] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2373] 실시예 559

- [2374] (1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2375] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2376] 실시예 560
- [2377] (1R)-1'-[(1-{4-(1-아세틸피페리딘-4-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2378] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 460.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2379] 실시예 561
- [2380] (1R)-1'-[(1-{4-(1-이소부틸피페리딘-4-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2381] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 488.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2382] 실시예 562
- [2383] (1R)-1'-[(1-{4-(1-프로피오닐피페리딘-4-일)페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2384] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 474.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2385] 실시예 563
- [2386] (1R)-1'-[(1-{4-[1-(3-메틸부타노일)피페리딘-4-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2387] 이 화합물은 실시예 492의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 502.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2388] 실시예 564
- [2389] 메틸 4-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2390] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 476.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2391] 실시예 565
- [2392] 에틸 4-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2393] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2394] 실시예 566
- [2395] 이소프로필 4-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트

- [2396] 이 화합물은 실시예 490의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 504.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2397] 실시예 567
- [2398] 메틸 4-하이드록시-4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2399] 이 화합물은 실시예 210의 단계 1 내지 5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되 단계 4에서 TFA 매개된 탈수화는 생략하여 제조한다. LCMS: m/z 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2400] 실시예 568
- [2401] 에틸 4-하이드록시-4-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피페리딘-1-카복실레이트
- [2402] 이 화합물은 실시예 210의 단계 1 내지 5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하되 단계 4에서 TFA 매개된 탈수화는 생략하여 제조한다. LCMS: m/z 505.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2403] 실시예 569
- [2404] 메틸 4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-I-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2405] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 436.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2406] 실시예 570
- [2407] 에틸 4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2408] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2409] 실시예 571
- [2410] 1-아세틸-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2411] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 420.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2412] 실시예 572
- [2413] 1-이소부틸-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2414] 이 화합물은 실시예 321의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 448.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2415] 실시예 573
- [2416] 1-(사이클로프로필카보닐)-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2417] 이 화합물은 실시예 321의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.3 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2418] 실시예 574
- [2419] 이소프로필 4-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2420] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 504.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2421] 실시예 575
- [2422] (1R)-1'-[1-(1-[6-(피롤리딘-1-일카보닐)피리딘-3-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2423] 이 화합물은 실시예 250의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 508.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2424] 실시예 576
- [2425] N-에틸-N-메틸-5-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사미드
- [2426] 이 화합물은 실시예 250의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 496.6 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2427] 실시예 577
- [2428] N,N-디에틸-5-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사미드
- [2429] 이 화합물은 실시예 250의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 510.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2430] 실시예 578
- [2431] 3급-부틸 {4-[5-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]페닐}카바메이트
- [2432] 이 화합물은 실시예 173의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 526.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2433] 실시예 579
- [2434] N,N-디메틸-1-[5-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일]피페리딘-4-카복사미드
- [2435] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 3의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2436] 실시예 580
- [2437] (1R)-1'-[1-(6-피페리딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2438] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 3의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2439] 실시예 581
- [2440] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2441] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 435.2 (M+H)<sup>+</sup>; 457.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2442] 실시예 582
- [2443] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소-1,3-옥사졸리딘-3-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2444] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 438.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2445] 실시예 583
- [2446] (1R)-1'-({1-[4-(2-옥조아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2447] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 403.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2448] 실시예 584
- [2449] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2450] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 421.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2451] 실시예 585
- [2452] 1'-({1-[4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2453] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 404.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2454] 실시예 586
- [2455] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(2-옥소아제티딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2456] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 422.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2457] 실시예 587
- [2458] 프로필 4-[5-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2459] 이 화합물은 실시예 410의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 505.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2460] 실시예 588

- [2461] 이소부틸 4-[5-(1-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [2462] 이 화합물은 실시예 410의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 519.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2463] 실시예 589
- [2464] 이소프로필 4-[5-(1-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)피리딘-2-일]피페라진-1-카복실레이트
- [2465] 이 화합물은 실시예 410의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 505.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2466] 실시예 590
- [2467] 에틸 4-[4-(1-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2468] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 490.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2469] 실시예 591
- [2470] 프로필 4-[4-(1-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2471] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 504.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2472] 실시예 592
- [2473] 이소부틸 4-[4-(1-([(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐)사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2474] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 518.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2475] 실시예 593
- [2476] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2477] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 500.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2478] 실시예 594
- [2479] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2480] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 518.2 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2481] 실시예 595
- [2482] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2483] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 502.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2484] 실시예 596
- [2485] (1R)-1'-[(1-{2-플루오로-4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2486] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 520.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2487] 실시예 597
- [2488] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(테트라하이드로-2H-피란-4-일)카보닐]피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2489] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 530.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2490] 실시예 598
- [2491] 에틸 4-[3-플루오로-4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2492] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 508.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2493] 실시예 599
- [2494] 프로필 4-[3-플루오로-4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2495] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 522.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2496] 실시예 600
- [2497] 4-[3-플루오로-4-(1-{[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸피페라진-1-카복사미드
- [2498] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 493.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2499] 실시예 601
- [2500] (1R)-1'-[(1-{2-플루오로-4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조

푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2501] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 520.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2502] 실시예 602
- [2503] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필아세틸)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2504] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 518.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2505] 실시예 603
- [2506] 메틸 4-[3-플루오로-4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2507] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 495.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2508] 실시예 604
- [2509] 에틸 4-[3-플루오로-4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2510] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 509.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2511] 실시예 605
- [2512] 프로필 4-[3-플루오로-4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2513] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2514] 실시예 606
- [2515] i-프로필 4-[3-플루오로-4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2516] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2517] 실시예 607
- [2518] i-부틸 4-[3-플루오로-4-(1-{{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2519] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 537.1 (M+H)<sup>+</sup>.

- [2520] 실시예 608
- [2521] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2522] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다.
- [2523] 실시예 609
- [2524] (1R)-1'-[(1-{2-플루오로-4-[4-(3-메틸부타노일)피페라진-1-일]페닐}사이클로프로필)카보닐]-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2525] 이 화합물은 실시예 421의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용한 후 실시예 414에 설명된 BOP 매개된 결합을 수행함으로써 제조한다. LCMS: m/z 521.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2526] 실시예 610
- [2527] N,N-디메틸-5-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드
- [2528] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 482.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2529] 실시예 611
- [2530] N-에틸-5-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드
- [2531] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 482.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2532] 실시예 612
- [2533] N-이소프로필-5-[4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드
- [2534] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 496.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2535] 실시예 613
- [2536] 5-[3-플루오로-4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드
- [2537] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 486.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2538] 실시예 614
- [2539] 5-[3-플루오로-4-(1-[(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로

필)페닐]-N-에틸피리딘-2-카복스아미드

- [2540] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 500.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2541] 실시예 615
- [2542] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-이-프로필피리딘-2-카복스아미드
- [2543] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 514.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2544] 실시예 616
- [2545] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드
- [2546] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 500.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2547] 실시예 617
- [2548] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-메틸피리딘-2-카복스아미드
- [2549] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 487.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2550] 실시예 618
- [2551] N-에틸-5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드
- [2552] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 501.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2553] 실시예 619
- [2554] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]-N-이소프로필피리딘-2-카복스아미드
- [2555] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 515.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2556] 실시예 620
- [2557] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐}사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸피리딘-2-카복스아미드
- [2558] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 501.2

(M+H)<sup>+</sup>.

- [2559] 실시예 621
- [2560] 6-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]-N-메틸니코틴아미드
- [2561] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 486.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2562] 실시예 622
- [2563] 6-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]-N,N-디메틸니코틴아미드
- [2564] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 500.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2565] 실시예 623
- [2566] N-메틸-6-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]니코틴아미드
- [2567] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 468.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2568] 실시예 624
- [2569] N,N-디-메틸-6-[4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]니코틴아미드
- [2570] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 482.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2571] 실시예 625
- [2572] (1R)-1'-((1-[4-(1-이소부티릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2573] 이 화합물은 실시예 454의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 485.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2574] 실시예 626
- [2575] (1R)-1'-((1-[4-(1-프로피오닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-4-일)페닐]사이클로프로필)카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2576] 이 화합물은 실시예 454의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 471.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2577] 실시예 627

- [2578] (1R)-1'-({1-[3-플루오로-4-(3-메틸-1H-피라졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2579] 이 화합물은 실시예 94의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 433.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2580] 실시예 628
- [2581] 메틸 4-(4-{1-[(4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2582] 단계 1. 3급-부틸 3-(1,1-디메틸프로프-2-엔-1-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트
- [2583] 염화암모늄 포화 용액 15.0ml와 테트라하이드로푸란(3.00ml, 0.0370mol) 중의 3급-부틸 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(2.40g, 0.0130mol), 4-브로모-2-메틸-2-부텐(3.00ml, 0.0260mol) 현탁액에 실온에서 아연(1.70g, 0.0260mol)을 첨가한다. 교반하기 시작한 직후 기체와 열이 방출된다. 30 내지 45분 후, 생성된 밝은 회색의 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한다. 여액을 EtOAc로 추출한다. 유기 층들을 합하고 염수로 세척한 후 건조시키고(NaSO<sub>4</sub>) 진공 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc로 용리시키면서 실리카겔로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS (M+Na) 278.2.
- [2584] 단계 2. 3급-부틸 4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-카복실레이트
- [2585] 메틸렌 클로라이드(6.00ml, 0.0936mol) 중의 보란-디메틸 설파이드 복합체(0.409ml, 0.00460mol) 용액에 메틸렌 클로라이드(6.00ml, 0.0936mol) 중의 3급-부틸 3-(1,1-디메틸프로프-2-엔-1-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(3.20g, 0.0125mol) 용액을 실온에서 교반하면서 서서히 첨가한다. 2시간 후, 반응 혼합물을 5°C에서 아세트산(45.00ml, 0.7915mol) 및 물(5.00ml, 0.278mol) 중의 산화크롬(VI)(7.52g, 0.0752mol) 용액에 서서히 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 12시간 동안 교반한 후, 물(60ml) 및 메틸렌 클로라이드(30ml)를 첨가한다. 유기 층을 분리시키고 수성 층을 메틸렌 클로라이드(2×30ml)로 더 추출한다. 유기 층들을 합하고 염수(2×30ml)로 세척한 후 건조 및 농축한다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 50% EtOAc로 용리시키면서 실리카겔로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS (M+Na) 292.2.
- [2586] 단계 3. 4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-2-온 하이드로클로라이드
- [2587] 3급-부틸 4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-카복실레이트(0.20g, 0.00074mol)를 실온에서 2시간 동안 염화수소 1,4-디옥산 용액(4.00M, 5.00ml)으로 처리한다. 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하고 생성된 HCl 염을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다. LCMS (M+H) 170.2.
- [2588] 단계 4. 1-(4-브로모-2-플루오로페닐)사이클로프로판카복실산
- [2589] 이 화합물은 실시예 238의 단계 1에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. NMR 분석으로 목적 생성물의 생성을 확인하고, 이것을 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [2590] 단계 5. 3급-부틸 4-(4-{1-[(4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2591] N,N-디메틸포름아미드(0.30ml, 0.0039mol) 중의 4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-2-온 하이드로클로라이드(20.3mg, 0.0000988mol) 및 1-{4-[4-(3급-부톡시카보닐)피페라진-1-일]-2-플루오로페닐}사이클로프로판카복실산(36.0mg, 0.0000988mol) 혼합물에 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(48.1mg, 0.000109mol)를 첨가한 후 N,N-디이소프로필에틸아민(0.0206ml, 0.000118mol)을 첨가한다. 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 쉐킷하고 EtOAc로 추출한다. 유기 층들을 합하고 염수로 세척한 후 건조시킨다. 조약한 잔류물을 추가의 정제 없이 후속 단계에 바로 사용한다. LCMS (M+H) 516.3, (M+Na)

538.3.

- [2592] 단계 6. 메틸 4-(4-{1-[(4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2593] 3급-부틸 4-(4-{1-[(4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트(25.0mg, 0.0000485mol)를 TFA로 처리한다. 실온에서 30분간 교반한 후, 휘발 물질을 진공 중에서 제거하고 잔류물을 고진공에서 제거한다. 생성된 TFA 염을 메틸렌 클로라이드(0.25ml, 0.0039mol)에 용해시키고 여기에 트리에틸아민(0.0203ml, 0.000145mol), 이어서 메틸 클로로포르메이트(0.00749ml, 0.0000970mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후 휘발성 물질을 진공 중에 제거한다. 잔류물을 메탄올로 희석시키고 RP-HPLC로 직접 처리하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS (M+H) 474.2.
- [2594] 실시예 629
- [2595] 에틸 4-(4-{1-[(4,4-디메틸-2-옥소-1-옥사-7-아자스피로[4.4]논-7-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2596] 이 화합물은 실시예 628의 단계 1 내지 6에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 488.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2597] 실시예 630
- [2598] 7-[[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐]-4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-2-온
- [2599] 이 화합물은 실시예 628의 단계 1 내지 3 및 5에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 348.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2600] 실시예 631
- [2601] 메틸 4-(3-플루오로-4-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2602] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 453.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2603] 실시예 632
- [2604] 메틸 4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2605] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 436.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2606] 실시예 633
- [2607] 에틸 4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진-1-카복실레이트
- [2608] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 450.3 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2609] 실시예 634

- [2610] 1-아세틸-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2611] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 420.2 (M+H)<sup>+</sup>; 442.3 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2612] 실시예 635
- [2613] 1-(3-메틸부타노일)-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2614] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2615] 실시예 636
- [2616] 1-(사이클로프로필카보닐)-4-(5-{1-[(3-피리딘-3-일피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}피리딘-2-일)피페라진
- [2617] 이 화합물은 실시예 163의 단계 1 내지 4에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 446.3 (M+H)<sup>+</sup>; 468.2 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2618] 실시예 637
- [2619] 메틸 4-(3-플루오로-4-{1-[(1,3,3-트리메틸-6-아자바이사이클로[3.2.1]옥트-6-일)카보닐]사이클로프로필}페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2620] 이 화합물은 실시예 421의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 458.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2621] 실시예 638
- [2622] (1R)-1'-{[1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2623] 단계 1. 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카보니트릴
- [2624] (6-클로로피리딘-3-일)아세트니트릴(8.00g, 0.0524mol), 벤질트리에틸암모늄 클로라이드(0.8g, 0.004mol), 및 1-브로모-2-클로로-에탄(8.69ml, 0.105mol)의 교반된 혼합물에 50°C에서 수산화나트륨 50% 수용액(16.1ml, 0.419mol)을 적가한다. 2시간 동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물로 희석시키고 생성된 층들을 분리시킨다. 수성 층을 디클로로메탄으로 추출한다. 합한 유기 층들을 1N HCl 및 염수로 연속해서 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨 후 여과하고 진공 농축시킨다. 조약한 생성물을 콤비플래쉬로 정제하여 백색 고체의 순수한 생성물 2.5g을 수득한다.
- [2625] 단계 2. 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카보니트릴
- [2626] 1,4-디옥산(8.00ml, 0.102mol) 중의 1-(6-클로로피리딘-3-일)사이클로프로판카보니트릴(200.0mg, 0.001120mol) 용액에 실온에서 아제티딘 하이드로클로라이드(128.3mg, 0.001344mol), 팔라듐 아세테이트(25.2mg, 0.000112mol) 및 나트륨 3급-부톡사이드(288mg, 0.00291mol)를 첨가한다. 반응 혼합물을 탈기시킨 후 150°C에서 40분간 마이크로웨이브 조사한다. 반응 혼합물을 물로 켄칭하고 에틸 아세테이트와 디클로로메탄으로 추출한다. 조약한 생성물을 콤비플래쉬에 의해 정제한다. LCMS: m/z 200.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2627] 단계 3. 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산 디하이드로클로라이드
- [2628] 마이크로웨이브 바이알에 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카보니트릴(42.00mg, 0.0002108mol) 및 염화수소(1.00ml, 0.0326mol)를 옮긴다. 혼합물을 100°C에서 2시간 동안 교반한다. 완료시 조약한 생성물을

톨루엔과 함께 공비 혼합(3회)하고 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.

- [2629] 단계 4. 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드 디하이드로클로라이드
- [2630] 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카복실산 디하이드로클로라이드(61.00mg, 0.0002095mol)에 티오닐 클로라이드(1.00ml, 0.0137mol)를 0℃에서 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한다. 완료시 반응 혼합물을 톨루엔과 함께 공비 혼합(3회)한 후 추가의 정제 없이 후속 단계에 사용한다.
- [2631] 단계 5. (1R)-1'-{[1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로필]카보닐}-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2632] 메틸렌 클로라이드(1.00ml, 0.0156mol) 중의 1-(6-아제티딘-1-일피리딘-3-일)사이클로프로판카보닐 클로라이드 디하이드로클로라이드(64.00mg, 0.0002067mol) 및 (7,7-디메틸-2-옥소바이사이클로[2.2.1]헵트-1-일)메탄설폰산-(1R)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온(1:1)(87.3mg, 0.000207mol) 용액에 N,N-디이소프로필 에틸아민(0.144ml, 0.000827mol)을 0℃에서 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 1 내지 2시간 동안 교반한다. 완료시 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석시키고 물과 염수로 연속해서 세척한 후 황산나트륨으로 건조시키고 여과 및 농축한다. 조약한 생성물을 분취용 LCMS로 2회 정제하여 생성물을 TFA 염으로서 수득한다. LCMS: m/z 391.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2633] 실시예 639
- [2634] (1R)-1'--({1-[6-(2-옥소아제티딘-1-일)피리딘-3-일]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2635] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 404.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2636] 실시예 640
- [2637] 메틸 [3-플루오로-4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트
- [2638] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 426.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2639] 실시예 641
- [2640] 메틸 [3-플루오로-4-(1-({(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일}카보닐)사이클로프로필)페닐]카바메이트
- [2641] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 425.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2642] 실시예 642
- [2643] (1R)-1'--({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2644] 이 화합물은 실시예 257의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 418.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2645] 실시예 643

- [2646] (1R)-1'-[(1-{4-[4-(사이클로프로필카보닐)피페라진-1-일]페닐}사이클로부틸)카보닐]-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2647] 이 화합물은 실시예 163의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 500.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2648] 실시예 644
- [2649] 에틸 4-[4-(1-{(1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[푸로[3,4-c]피리딘-1,3'-피롤리딘]-1'-일]카보닐}사이클로프로필)페닐]피페라진-1-카복실레이트
- [2650] 이 화합물은 실시예 163의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 491.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2651] 실시예 645
- [2652] 1-[[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐]-3-(1,1-디메틸프로필)피롤리딘-3-올 단계 1. 벤질 3-(1,1-디메틸프로프-2-엔-1-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트
- [2653] 25.0ml 포화 염화암모늄 및 테트라하이드로푸란(4.75ml, 0.0586mol) 중의 벤질 3-옥소피롤리딘-1-카복실레이트(4.50g, 0.0205mol) 및 4-브로모-2-메틸-2-부텐(4.75ml, 0.0412mol) 현탁액에 아연(2.70g, 0.0412mol)을 실온에서 첨가한다. 교반하기 시작한 직후 기체와 열이 방출된다. 45분 후, 생성된 밝은 회색의 혼합물을 셀라이트를 통해 여과한다. 여액의 층들을 분리시키고 여액의 수성 층을 EtOAc로 추출한다. 유기 층들을 합하고 염수로 세척한 후 건조시키고 진공 증발시킨다. 잔류물을 헥산 중의 0 내지 40% EtOAc로 용리시키면서 실리카겔로 정제하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS (M+Na) 290.2.
- [2654] 단계 2. 3-(1,1-디메틸프로필)피롤리딘-3-올
- [2655] 벤질 3-(1,1-디메틸프로프-2-엔-1-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(56mg, 0.00019mol)를 메탄올에 용해시키고 이 용액에 Pd/C(10% 건조, 10mg)를 첨가한다. 반응 용기를 수소로 피징하고 수소 별론을 사용하여 3시간 동안 교반시킨다. 촉매를 여과하여 제거하고 여액을 진공 농축하여 목적 생성물을 수득한다. LCMS (M+H) = 158.
- [2656] 단계 3. 1-[[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐]-3-(1,1-디메틸프로필)피롤리딘-3-올
- [2657] 3-(1,1-디메틸프로필)피롤리딘-3-올(29.5mg, 0.000188mol)을 DMF에 용해시키고 이 용액에 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산(44.3mg, 0.000225mol), 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(99.6mg, 0.000225mol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(49μl, 0.00028mol)을 첨가하고 생성된 용액을 실온에서 밤새 교반한다. 생성물을 분취용 HPLC로 정제한다. LCMS (M+H) = 336.
- [2658] 실시예 646
- [2659] 7-[[1-(4-클로로페닐)사이클로프로필]카보닐]-4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난
- [2660] 단계 1. 3급-부틸 3-요오도-4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-카복실레이트
- [2661] 무수 아세트니트릴(20.00ml, 0.3829mol) 중의 3급-부틸 3-(1,1-디메틸프로프-2-엔-1-일)-3-하이드록시피롤리딘-1-카복실레이트(1.00g, 0.00392mol) 용액에 중탄산나트륨(0.658g, 0.00783mol) 및 요오드(2.98g, 0.0117mol)를 첨가한다. 생성된 혼합물을 빛으로부터 보호하고 실온에서 24시간 동안 교반한다. 혼합물을 0°C로 냉각시키고 짙은 요오드 색이 사라질 때까지 나트륨 티오설파이트를 조심스럽게 첨가한다. 반응 혼합물의 층들을 분리시키고 수성층을 EtOAc로 추출한다. 유기 층들을 합하고 건조시킨 후 진공 농축한다. 조악한 에테르를 헥산 중의 0 내지 30% EtOAc로 용리시키면서 콤비플래쉬로 정제하여 요오도 에테르를 디아스테레오머의 혼합물로서 수득한다. LCMS (M+Na) 404.1.

- [2662] 단계 2. 3급-부틸 4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-카복실레이트
- [2663] 톨루엔(10.00ml, 0.09388mol) 중의 3급-부틸 3-요오도-4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-카복실레이트(0.47g, 0.0012mol), 트리스(트리메틸실릴)실란(0.456ml, 0.00148mol) 및 2,2'-아조-비스-이소부티로니트릴(0.002g, 0.00001mol)의 혼합물을 밤새 90℃로 가열한다. 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하고 잔류물을 헥산 중의 0 내지 30% EtOAc로 용리시키면서 콤비플래쉬로 정제하여 THF 화합물을 수득한다. LCMS (M+Na) 278.2.
- [2664] 단계 3. 7-({1-(4-클로로페닐)사이클로프로필}카보닐)-4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난
- [2665] 3급-부틸 2,3,3-트리메틸-1-옥사-6-아자스피로[3.4]옥탄-6-카복실레이트(25.0mg, 0.0000979mol) 및 3급-부틸 4,4-디메틸-1-옥사-7-아자스피로[4.4]노난-7-카복실레이트(25.0mg, 0.0000979mol)의 혼합물을 실온에서 30분간 1ml의 TFA로 처리한다. 휘발성 물질을 진공 중에서 제거하고 생성된 TFA 염을 후속 단계에 바로 사용한다. 상기 제조된 TFA 염의 N,N-디메틸포름아미드(0.50ml, 0.0064mol) 혼합물에 1-(4-클로로페닐)사이클로프로판카복실산(38.5mg, 0.000196mol) 및 벤조트리아졸-1-일옥시트리스(디메틸아미노)포스포늄 헥사플루오로포스페이트(104 mg, 0.000235mol), 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민(0.0853ml, 0.000490mol)을 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 생성물을 단리시키고 RP-HPLC로 정제한다. LCMS (M+H) 334.2.
- [2666] 실시예 647
- [2667] 메틸 4-(4-{1-[3-(3급-부틸-3-하이드록시피롤리딘-1-일)카보닐]사이클로프로필}-3-플루오로페닐)피페라진-1-카복실레이트
- [2668] 이 화합물은 실시예 628의 단계 1 및 3 내지 6에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 448.1 (M+H)<sup>+</sup> 및 470.1 (M+Na)<sup>+</sup>.
- [2669] 실시예 648
- [2670] N,N-디에틸-5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복스아미드
- [2671] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 528.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2672] 실시예 649
- [2673] (1S)-1'-({1-[4-(2-옥소피롤리딘-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2674] 이 화합물은 실시예 103의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다.
- [2675] 실시예 650
- [2676] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2677] 이 화합물은 실시예 118의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2678] 실시예 651
- [2679] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(2H-1,2,3-트리아졸-2-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-

1,3'-피롤리딘]-3-온

- [2680] 이 화합물은 실시예 118의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS:m/z 419.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2681] 실시예 652
- [2682] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(1H-1,2,4-트리아졸-1-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2683] 이 화합물은 실시예 118의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2684] 실시예 653
- [2685] (1R)-1'-({1-[2-플루오로-4-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)페닐]사이클로프로필}카보닐)-3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-3-온
- [2686] 이 화합물은 실시예 118의 합성에서 설명한 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 419.1 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2687] 실시예 654
- [2688] N-에틸-5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]피리딘-2-카복사미드
- [2689] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 500.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2690] 실시예 655
- [2691] 5-[3-플루오로-4-(1-((1R)-3-옥소-1'H,3H-스피로[2-벤조푸란-1,3'-피롤리딘]-1'-일)카보닐)사이클로프로필)페닐]-N-이소프로필피리딘-2-카복사미드
- [2692] 이 화합물은 실시예 250의 단계 1 및 2에 설명된 것과 유사한 방법을 사용하여 제조한다. LCMS: m/z 514.2 (M+H)<sup>+</sup>.
- [2693] 실시예 A
- [2694] 11βHSD1의 효소 분석
- [2695] 모든 시험관내 분석은 11βHSD1 활성의 공급원으로서 맑은 용해물을 사용하여 수행한다. 에피토프 태그 형태의 전장 사람 11βHSD1을 발현하는 HEK-293 일시적 형질감염체를 원심분리에 의해 수확한다. 대략 2×10<sup>7</sup> 세포를 40ml의 용해 완충액(25mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.1M NaCl, 1mM MgCl<sub>2</sub> 및 250mM 수크로오스)에 재현탁시키고 미세유동화기에서 용해시킨다. 용해물을 원심분리에 의해 정화시키고 상등액을 분취하고 동결시킨다.
- [2696] 시험 화합물에 의한 11βHSD1의 억제 시험은 시험관 내에서 섬광 근접 측정법(SPA)에 의해 분석한다. 건조된 시험 화합물을 DMSO에 5mM로 용해시킨다. 이것을 SPA 분석을 위해 적합한 농도로 DMSO에 희석시킨다. 화합물의 2배 계열 희석물 0.8μl를 3 로그의 화합물 농도가 덮이도록 DMSO 중에서 384 웰 플레이트 위에 점적한다. 20μl의 맑은 용해물을 각각의 웰에 첨가한다. 400M NADPH, 25nM H-코르티손 및 0.007% 트리톤 X-100의 최종 농도로 분석 완충액(25mM 트리스-HCl, pH 7.5, 0.1M NaCl, 1mM MgCl<sub>2</sub>) 중의 기질-공동인자 혼합물 20μl를 첨가하여 반응을 개시한다. 플레이트를 37°C에서 1시간 동안 배양한다. 10 μM 카벤옥솔란 및 코르티솔-특이적 모노클로날 항체와 함께 예비 배양된 항-마우스(anti-mouse) 피복 SPA 비드 40μl를 첨가하여 반응을 켜준다. 켜진 플레이트를 실온에서 최소 30분간 배양한 후 탑카운트(Topcount) 섬광 계수기를 사용하여 판독한다. 용해물을 함

유하지 않는 대조물, 억제된 용해물을 함유한 대조물 및 mAb를 함유하지 않는 대조물을 통상적으로 시험한다. 이러한 조건하의 억제되지 않은 반응에서는 투입된 코르티손의 대략 30%가 11 $\beta$ HSD1에 의해 감소된다.

[2697] 이러한 분석에 따라 약 20  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub>값을 갖는 시험 화합물은 활성으로 간주한다.

[2698] 실시예 B

[2699] HSD 활성의 세포-기재 분석

[2700] 정상인 지원자로부터 말초 혈액 단핵 세포(PBMCs)를 피콜(Ficoll) 밀도 원심분리에 의해 분리한다. 세포를 96 웰 플레이트에서 AIM V(Gibco-BRL) 매질 200 $\mu$ l 중에 4 $\times$ 10<sup>5</sup> 세포/웰로 평균 배양한다. 세포를 50ng/ml 재조합 사람 IL-4(R&D Systems)로 밤새 자극시킨다. 다음날 아침, 여러 가지 농도를 갖는 화합물의 존재 또는 부재하에 200nM 코르티손(Sigma)을 첨가한다. 세포를 48시간 동안 배양한 후 상등액을 수확한다. 코르티손의 코르티솔로의 전환을 상업적으로 구입가능한 ELISA(Assay Design)에 의해 측정한다.

[2701] 이러한 분석에 따라 약 20  $\mu$ M 미만의 IC<sub>50</sub>값을 갖는 시험 화합물은 활성으로 간주한다.

[2702] 실시예 C

[2703] MR 길항 작용을 평가하기 위한 세포 분석

[2704] MR 길항 작용의 분석은 본질적으로 문헌[Jausons-Loffreda 등, J Biolumin and Chemilumin, 1994, 9: 217-221]에 설명된 바와 같이 수행한다. 간략하게, HEK293/MSR 세포(Invitrogen Corp.)를 3개의 플라스미드, 즉 1) GAL4 DNA 결합 영역과 미네랄로코르티코이드 수용체 리간드 결합 영역의 융합 단백질을 발현하도록 고안된 플라스미드, 2) 반딧불이 루시페라제 리포터 유전자의 상향 스트림에 위치하는 GAL4 상향 스트림 활성화 서열을 함유한 플라스미드(pFRLUC, Stratagene, Inc.), 및 3) 레닐라(Renilla) 루시페라제 리포터 유전자 클론화 티미딘 키나제 프로모터 하향 스트림을 함유한 플라스미드(Promega)와 함께 동시 형질감염시킨다. 형질감염은 FuGENE6 시약(Roche)을 사용하여 수행한다. 형질감염된 세포는 후속의 형질감염 24시간 후 분석에 사용될 준비가 되었다.

[2705] MR을 길항하는 화합물의 효능을 평가하기 위하여, 시험 화합물을 1nM 알도스테론으로 보강된 세포 배양 매질(E-MEM, 10% 차콜-스트리핑 FBS, 2mM L-글루타민)에 희석시키고 16 내지 18시간 동안 형질감염 세포에 접촉시킨다. 세포를 시험 화합물 및 알도스테론과 함께 배양한 후, 반딧불이 루시페라제(알도스테론에 의한 MR 작동의 지표) 및 레닐라 루시페라제(정상화 대조물)의 활성을 듀얼-글로(Dual-Glo) 루시페라제 분석 장치(Promega)를 사용하여 측정한다. 알도스테론-유도성 반딧불이 루시페라제 활성을 감소시키는 시험 화합물의 효능을 모니터링함으로써 미네랄로코르티코이드 수용체의 길항 작용을 측정한다.

[2706] 100  $\mu$ M 이하의 IC<sub>50</sub> 값을 갖는 화합물은 활성으로 간주한다.

[2707] 본 명세서에 설명된 특징들 외에도 당업자들은 상기 설명으로부터 본 발명의 다양한 변형들을 명백하게 알 수 있을 것이다. 이러한 변형들도 첨부된 청구의 범위 내에 속하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 참조 문헌들은 그 전문을 본 명세서에 참조로서 기재한다.