(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0091009
(43) 공개일자 2024년06월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) *A61K 31/416* (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) *A61K 31/5383* (2006.01)
A61K 31/551 (2006.01) *A61K 31/553* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *C07D 401/04* (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01) *C07D 413/04* (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/416 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7017508
(22) 출원일자(국제) 2022년10월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/JP2022/040370
(87) 국제공개번호 WO 2023/074847
국제공개일자 2023년05월04일
(30) 우선권주장
JP-P-2021-177933 2021년10월29일 일본(JP)

(71) 출원인
미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션
일본 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3쵸메 2방 10고
(72) 발명자
하야시 노리미츠
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
이쿠보 마사야
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한) 다래

전체 청구항 수 : 총 47 항

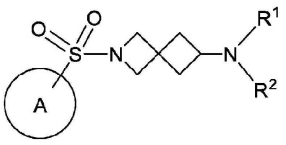
(54) 발명의 명칭 **신규 스피로 화합물**

(57) 요 약

본 발명은, TRH-DE의 저해 활성을 갖고, TRH가 관여하는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방·치료에 유용한, 신규 스피로 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염, 그 제조 방법, 그 사용, 그리고 상기 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로 하여 이루어지는 의약 조성물 등을 제공하는 것이다.

본 발명은, 일반식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염이다:

[화학식 1]



[I]

[식 중, 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고, R^1 및 R^2는, 각각 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내거나, 또는 R^1과 R^2는 일체로 되어 환을 형성하는 기를 나타낸다].

(52) CPC특허분류
A61K 31/4985 (2013.01)
A61K 31/5383 (2013.01)
A61K 31/551 (2013.01)
A61K 31/553 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
C07D 401/04 (2013.01)
C07D 403/04 (2013.01)
C07D 413/04 (2013.01)
C07D 498/04 (2013.01)

(72) 발명자
나카오 아키라
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
오가타 신고
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
나가오카 미나미
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
후쿠나가 겐지
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
간노 렌타로우
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내
야마다 다카히로
일본국 5418505 오사카후 오사카시 쥬오쿠 도쇼마치 3-2-10 미쓰비시 타나베 파마 코퍼레이션 내

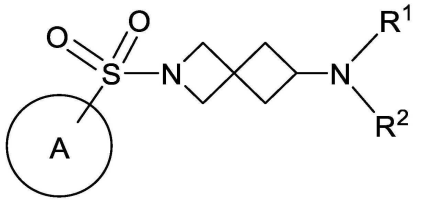
명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염:

[화학식 198]



[I]

[식 중,

환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

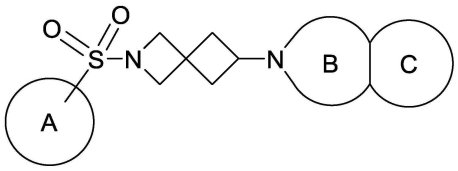
R^1 및 R^2는, 각각 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내거나, 또는 R^1과 R^2는 일체로 되어 환을 형성하는 기를 나타낸다].

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [II]로 표시되는 화합물인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염:

[화학식 199]



[II]

[식 중,

환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

환 B는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

환 C는, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다].

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시

기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 및 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기;의 각각의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이고,

환 B 또는 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가, 6~10원의 단환 또는 이환식의 아릴이며,

환 B 또는 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 5

제 2 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이고,

환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기이고,

환 C로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 페닐기; 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기; 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기;의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노

기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 6

제 2 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이고,

환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기이고,

환 C로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 페닐기; 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기; 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기;의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립

하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이며,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐, 또는 2개의 상기 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 7

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 8

제 7 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 옥소기; 알킬기; 알콕시알킬기; 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 페닐기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환, 또는 2개의 상기 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 환이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 9

제 7 항 또는 제 8 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 티에닐 또는 피리딜이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이며,

환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서의 아릴기의 아릴 부분이, 페닐이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 옥사지나닐이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐 또는 옥사제파닐인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 10

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 11

제 10 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 알킬기; 및 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 알킬렌기; 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제파닐, 옥사제파닐 또는 디아제파닐이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 트리아졸릴이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이 아졸리디닐이고,

환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 13

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 알킬기; 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아지나닐, 옥사지나닐 또는 디아지나닐이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 피리딜인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 16

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 및 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 및 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 18

제 16 항 또는 제 17 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 디아지나닐이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 트리아졸릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 19

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 20

제 19 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자, 알킬기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 수산기; 옥소기; 알킬기; 및 알킬렌기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이고,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 21

제 19 항 또는 제 20 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐 또는 디아졸리디닐이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 피리딜인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 22

제 2 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 23

제 22 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이고,

환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 및 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이며,

환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가 알킬기이며,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 24

제 22 항 또는 제 23 항에 있어서,

상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이 아졸리디닐이고,

환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 티아졸릴인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 25

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메톡시)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온;

(7R)-2-[(1S*,5R*)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f]옥사제핀-5-온;

(6R)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,6-디메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

(6R)-2-(1,1-디플루오로에틸)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

(6R)-2-시클로프로필-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

(6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

(6R)-2-시클로프로필-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

(6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

(6R)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,8-디메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-8-시클로프로필-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-8-시클로프로필-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(7R)-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,7-디메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(7R)-2-시클로프로필-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온; 및

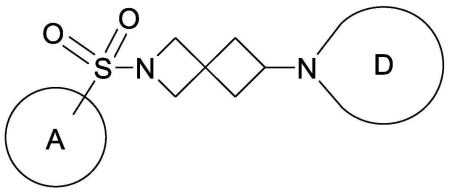
(3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-f][1,4]디아제핀-5-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 26

제 1 항에 있어서,

상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [III]으로 표시되는 화합물인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염:

[화학식 200]



[III]

[식 중,

환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

환 D는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다].

청구항 27

제 26 항에 있어서,

상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지

방족 복소환이며,

환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 28

제 26 항에 있어서,

상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

환 D로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 알킬기의 치환기가, 옥소기, 할로알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기; 알킬기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 옥소기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~5의 기이고,

환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 29

제 26 항에 있어서,

상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕

시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

환 D로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 알킬기의 치환기가, 옥소기, 할로알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기; 알킬기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 옥소기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~5의 기이고,

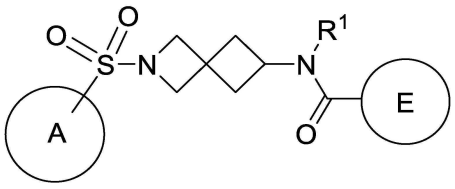
환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 또는 티아제파닐인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 30

제 1 항에 있어서,

상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [IV]로 표시되는 화합물인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염:

[화학식 201]



[IV]

[식 중,

환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

R^1은, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내며,

환 E는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다].

청구항 31

제 30 항에 있어서,

상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이

루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

R^1이, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기 또는 치환되어 있어도 되는 알키닐기이고,

R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기 및 치환되어 있어도 되는 알키닐기의 치환기가, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기이며,

R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 및 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기의 치환기가, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기이고,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 32

제 30 항에 있어서,

상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

R^1이, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기 또는 치환되어 있어도 되는 알키닐기이며,

R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기 및 치환되어 있어도 되는 알키닐기의 치환기가, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기이고,

R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 및 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기의 치환기가, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기이며,

환 E가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴

이고,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 33

제 30 항에 있어서,

상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

R^1이, 알킬기이며,

환 E가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 페닐 또는 나프틸이며,

환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피리딜, 아자인돌릴, 이미다조피리딜 또는 벤조이미다졸릴이고,

환 E 중, 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기인, 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염.

청구항 34

제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 의약 조성물.

청구항 35

제 34 항에 있어서,

중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료, 또는 이들 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예후 개선에 사용되는 의약 조성물.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

척수 소뇌 변성증, 만성 동통, 수면 장애 또는 그 외의 정신·신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료제인, 의약 조성물.

청구항 37

제 36 항에 있어서,

만성 동통이, 신경장애성 동통 또는 침해 수용성 동통인, 의약 조성물.

청구항 38

제 37 항에 있어서,

신경장애성 동통이, 당뇨병성 신경장애에 수반하는 동통, 대상포진 후 신경통, 화학 요법에 의한 말초신경장애에 수반하는 동통, 삼차 신경통, 복합성 국소 동통 증후군, 뇌졸중 후 동통, 척수 손상 동통, 신경통 또는 신경 손상에 수반하는 동통인, 의약 조성물.

청구항 39

제 37 항에 있어서,

침해 수용성 동통이, 류마티스 관절염에 수반하는 동통, 변형성 관절증에 수반하는 동통, 수술 후 동통 또는 근근막통(myofascial pain)인, 의약 조성물.

청구항 40

제 36 항에 있어서,

수면 장애가, 과면증, 일주기 리듬 장애, 수면 호흡 장애 또는 그 외의 수면 장애인, 의약 조성물.

청구항 41

제 40 항에 있어서,

과면증이, 기면증, 특발성 과면증 또는 반복성 과면증인, 의약 조성물.

청구항 42

제 40 항에 있어서,

일주기 리듬 장애가, 교대 근무에 의한 수면 장애, 수면상 후퇴 증후군, 수면상 전진 증후군, 비24시간 수면 각성 증후군 또는 불규칙형 수면 각성 패턴인, 의약 조성물.

청구항 43

제 40 항에 있어서,

수면 호흡 장애가, 수면 시 무호흡 증후군인, 의약 조성물.

청구항 44

제 40 항에 있어서,

그 외의 수면 장애가, 시차 증후군, 비동기 증후군, 하지불안 증후군, 주기성 사지운동장애, 신경 질환이나 정신 질환에 합병한 불면에 관련된 과면 또는 REM 수면행동장애인, 의약 조성물.

청구항 45

제 36 항에 있어서,

그 외의 정신·신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상이, 척수성 근위축증, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 만성 피로 증후군, 혈관성 인지증, 양극성 감정 장애, 우울증, 척수 손상, 뇌경색, 두부 외상, 천연성 의식 장애(遷延性意識障害), 언어 장애, 이피로감(易疲勞感), 신경 손상에 기인하는 기능 장애 또는 외과적 수술에 기인하는 기능 장애인, 의약 조성물.

청구항 46

치료상 유효한 양의, 제 1 항 내지 제 33 항 중 어느 한 항에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을, 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 치료 방법.

청구항 47

제 46 항에 있어서,

중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상이, 척수 소뇌 변성증, 동통, 수면 장애 또는 그 외의 정신·신경 변성 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상인, 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 갑상선호르몬 방출 호르몬(Thyrotropin-releasing hormone, 이하 「TRH」라고도 한다.) 분해 효소의 하나인 TRH-degrading Ectoenzyme(이하, 「TRH-DE」라고도 한다. 또, pyroglutamyl aminopeptidase II로서도 알려져 있고, 「PAP-II」 또는 「PP-II」라고도 한다.) 저해 작용을 가지며, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 및/또는 치료에 유용한, 신규 스피로 화합물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] TRH는, 시상하부 호르몬으로서 단리된 pGlu-His-Pro-NH2라는 3개의 아미노산 잔기로 구성되는 펩티드이다. TRH는, 합성/분비/분해의 각 단계에서 양적 제어를 받으면서, 표적 세포의 세포막에 존재하는 TRH 수용체에 결합함으로써 작용을 발현한다. 말초 조직에 있어서는 주로, 하수체 전엽 호르몬인 갑상선 자극 호르몬(thyroid-stimulating-hormone, 이하 「TSH」라고 한다) 및 프로락틴의 합성과 분비를 촉진하고, 호흡량/에너지 산생량의 증대나, 유선의 발달에 기여한다. 한편, TRH는 중추 조직에서의 역할도 가지며, 신경계에 있어서 신경전달물질의 산생을 조절함으로써 중추 부활 인자로서 작용하는 등, 다양한 생리 활성을 나타내는 것이 알려져 있다. 그 때문에, TRH의 양적 제어는, TRH가 관여하는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상을 개선시키는 방법으로서 주목되어 왔다.

[0003] TRH 분해 효소인 TRH-DE는, TRH의 피로글루타밀-히스티딜·펩티드 결합을 가수분해하는 아연-메탈로프로테아제이고, 촉매 부위를 포함하는 큰 세포외 도메인, 세포막 관통 부위, 및 작은 세포내 도메인으로 구성되는 막 결합 효소이다. TRH-DE는 뇌내에 고발현(高發現)하고 있고, 그 때문에 신경세포 시냅스 간극의 TRH의 분해에 있어서 큰 역할을 한다. 한편, TRH의 분해에 관련되는 효소는 TRH-DE 외에도 pyroglutamyl-peptidase I(EC 3.4.19.3, 이하 「PP I」라고도 한다), prolyl oligopeptidase(EC 3.4.21.26, 이하 「POP」라고도 한다) 등이 있다. PP I 및 POP는 각종 말초 조직에도 발현하고 있고(비특허문헌 1 및 2), TRH 이외에도 복수의 기질을 타겟으로 하지만, TRH-DE는 TRH의 분해를 선택적으로 제어할 수 있다(비특허문헌 3). 래트 뇌의 호모지네이트를 이용한 TRH 분해 활성 평가에 있어서, PP I 특이적 저해 물질은 TRH 분해 억제 작용을 갖지 않지만, TRH-DE 특이적 저해 물질은 TRH 분해 억제 작용을 갖는 것이 나타내어져 있다(비특허문헌 4).

[0004] 지금까지, TRH-DE 저해 활성을 갖는 화합물로는, 예를 들면, TRH-DE의 RNA와 부분적으로 또는 완전히 일치하는 서열을 갖는 핵산(특허문헌 1)이나, TRH 유사 펩티드 유도체(특허문헌 2 및 3) 등이 알려져 있다.

선행기술문헌

특허문헌

[0005] (특허문헌 0001) 국제공개 제2007/113784호

(특허문헌 0002) 국제공개 제01/60843호

(특허문헌 0003) 국제공개 제2006/038206호

비특허문헌

[0006] (비특허문헌 0001) 유러피언 저널 오브 바이오케미스트리(Eur.J.Biochem.), 1999;265:p.415-422

(비특허문헌 0002) 펩타이즈(Peptides), 2003;24:p.1367-1372

(비특허문헌 0003) 뉴로파마콜로지(Neuropharmacology), 2007;52:p.1472-1481

(비특허문헌 0004) 바이오로지컬 앤드 파마슈티컬 블러틴(Biol. Pharm. Bull.) 2004;27(8):p.1197-1201

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007] 지금까지, 본 발명의 화합물과 같은 스피로 화합물이 TRH-DE 저해 작용을 갖는 것은 보고되어 있지 않았다.

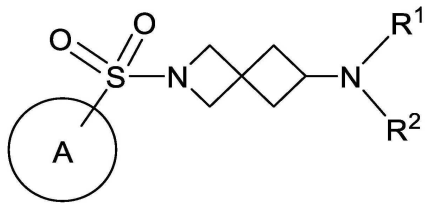
[0008] 본 발명은, TRH-DE 저해 작용을 갖는 신규 스피로 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 및/또는 치료에 유용하다.

과제의 해결 수단

[0009] 구체적으로는, 본 발명은 이하와 같이,

[0010] 하기 식 [I]로 표시되는 화합물(이하, 단지 화합물 [I]이라고도 한다) 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염에 관한 것이다:

[0011] [화학식 1]



[I]

[0012]

[0013] [식 중,

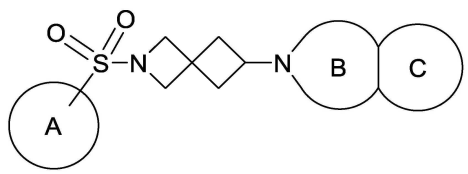
[0014] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0015] R^1 및 R^2는, 각각 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내거나, 또는 R^1과 R^2는 일체로 되어 환을 형성하는 기를 나타낸다].

[0016] 또, 본 발명에 있어서, 상기 식 [I]의 화합물은, 바람직하게는, 이하에 표시되는 식 [II], 식 [III] 또는 식 [IV]로 표시되는 화합물이다.

[0017] 즉, 본 발명은 또, 하기 식 [II]로 표시되는 화합물(이하, 단지 화합물 [II]라고도 한다) 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염에 관한 것이다:

[0018] [화학식 2]



[II]

[0019]

[0020] [식 중,

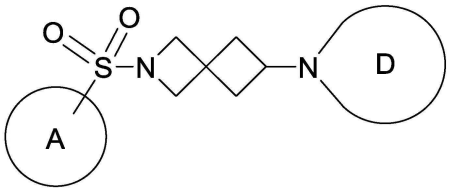
[0021] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0022] 환 B는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

[0023] 환 C는, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다.].

[0024] 또, 본 발명은, 하기 식 [III]으로 표시되는 화합물(이하, 단지 화합물 [III]이라고도 한다) 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염에 관한 것이다:

[0025] [화학식 3]

[0026] 

[III]

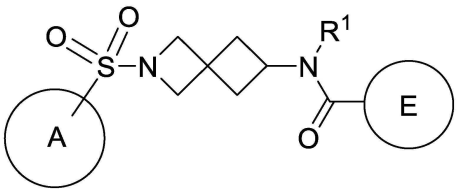
[0027] [식 중,

[0028] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0029] 환 D는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다.].

[0030] 또, 본 발명은, 하기 식 [IV]로 표시되는 화합물(이하, 단지 화합물 [IV]라고도 한다) 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염에 관한 것이다:

[0031] [화학식 4]

[0032] 

[IV]

[0033] [식 중,

[0034] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0035] R^1은, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내며,

[0036] 환 E는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다.].

[0037] 또, 본 발명은, 상기 식 [I], [II], [III] 또는 [IV]로 표시되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염의 유효량을 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는, TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 및/또는 치료 방법에 관한 것이다. 또, 본 발명은, 상기 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물 그리고 그 제조를 위한 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV]의 사용에 관한 것이다. 또, 본 발명은, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 및/또는 치료에 있어서 사용하기 위한, 상기 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염, 또는 그들을 유효 성분으로서 포함하는 의약 조성물에 관한 것이다. 또, 본 발명은, 상기 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염의 제조 방법에 관한 것이다.

발명의 효과

[0038] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, TRH-DE에 대한 뛰어난 저해 활성을 갖는 점에서, 척수 소뇌 변성증, 동통, 수면 장애 또는 그 외의 정신·신경계 질환과 같은 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 및/또는 치료, 또는 이들 질환의 예후 개선에 유용하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0039] 본 명세서에 있어서의 각 기의 정의는, 특별히 명기하지 않는 한, 자유롭게 조합할 수 있다.

[0040] 본 발명에 있어서, 알킬이란, 탄소수 1~6($C_{1\sim6}$)의 직쇄 또는 분기쇄상의 포화 탄화수소기를 말한다. 특히 탄소수 1~4($C_{1\sim4}$)의 기가 바람직하다. 구체적으로는, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, t-부틸, i-아밀, n-펜틸, n-헥실 등을 들 수 있다. 특히, 메틸, 에틸, n-프로필이 바람직하다.

[0041] 시클로알킬이란, 탄소수 3~8($C_{3\sim8}$)의 단환식 포화 탄화수소기 및 아다만틸을 말한다. 또, 시클로알킬은, 환을 구성하는 2개의 탄소 원자가 알킬렌기로 가교되어 비시클로환을 형성하고 있는 것도 포함한다. 구체적으로는, 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸 등을 들 수 있다. 특히, 탄소수 3~7($C_{3\sim7}$)의 단환식기가 바람직하다.

[0042] 알콕시란, 상기의 알킬이 산소와 결합한 1가기를 말하며, 탄소수 1~6($C_{1\sim6}$)의 직쇄 또는 분기쇄상의 알킬-O-를 들 수 있고, 탄소수 1~4($C_{1\sim4}$)의 알킬-O-가 바람직하다. 구체적으로는, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, i-프로폭시, n-부톡시, t-부톡시 등을 들 수 있다.

[0043] 시클로알콕시란, 상기의 시클로알킬이 산소와 결합한 1가기를 말하며, 탄소수 3~8($C_{3\sim8}$)의 단환식 포화 탄화수소기 및 아다만틸-O-를 들 수 있고, 탄소수 3~7($C_{3\sim7}$)의 단환식기-O-가 바람직하다. 구체적으로는, 시클로프로필옥시, 시클로부틸옥시, 시클로펜틸옥시 등을 들 수 있다.

[0044] 알킬렌이란, 탄소수 1~6($C_{1\sim6}$)의 직쇄상 또는 분기쇄상의 포화 탄화수소 2가기를 말하며, 탄소수 1~4($C_{1\sim4}$)의 기가 바람직하다. 구체적으로는, 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌 등을 들 수 있다. 알킬렌의 양단은 동일 탄소 상에 치환되어 있어도 되고, 인접하는 2개의 탄소 상에 치환되어 있어도 되며, 또, 인접하지 않는 2개의 탄소 상에 치환되어 있어도 된다.

[0045] 할로겐 또는 할로란, 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 등을 말한다. 불소, 염소 및 브롬이 바람직하고, 특히 불소가 바람직하다.

[0046] 할로알킬이란, 1~3개의 할로겐 원자로 치환된 상기 알킬을 의미하고, 디플루오로메틸이나 트리플루오로메틸 등이 바람직하다.

[0047] 알콕시알킬이란, 1~2개의 알콕시로 치환된 상기 알킬을 의미하고, 메톡시메틸, 메톡시에틸, 메톡시프로필 등이 바람직하다.

[0048] 알카노일이란, 상기의 알킬이 카르보닐과 결합한 1가기를 말하며, 탄소수 1~6($C_{1\sim6}$)의 직쇄 또는 분기쇄상의 알킬-CO-를 들 수 있다. 구체적으로는, 아세틸, 프로피오닐, 피발로일, 부타노일, 펜타노일, 헥사노일, 헵타노일 등을 들 수 있다.

[0049] 알케닐이란, 상기 알킬의 임의의 위치에 1 이상의 이중 결합을 갖는 탄화수소기를 말한다. 특히 탄소수 2~4($C_{2\sim4}$)의 기가 바람직하다. 구체적으로는, 비닐, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 프레닐, 부타디에닐, 펜테닐, 이소펜테닐, 펜타디에닐, 헥세닐, 이소헥세닐, 헥사디에닐 등을 들 수 있고, 비닐, 알릴, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 부타디에닐 등이 바람직하다.

[0050] 시클로알케닐이란, 시클로알킬의 임의의 위치에 1 이상의 이중 결합을 갖는 단환식 탄화수소기를 말한다. 또, 시클로알케닐은, 환을 구성하는 2개의 탄소 원자가 알킬렌기로 가교되어 비시클로환을 형성하고 있는 것도 포함한다. 특히, 탄소수 3~7($C_{3\sim7}$)의 단환식기가 바람직하다. 구체적으로는, 시클로프로페닐, 시클로부테닐, 시클

로펜테닐, 시클로헥세닐, 시클로헵테닐, 시클로옥테닐 등을 들 수 있다.

[0051] 알키닐이란, 알킬의 임의의 위치에 1 이상의 삼중 결합을 갖는 탄화수소기를 말한다. 특히 탄소수 2~4($C_{2\sim4}$)의 기가 바람직하다. 구체적으로는, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 펜티닐, 헥시닐 등을 들 수 있고, 에티닐, 프로피닐, 부티닐 등이 바람직하다.

[0052] 아릴이란, 6~10원의 방향족 탄화수소환식기를 말하며, 단환 또는 이환식의 아릴이 바람직하다. 구체적으로는, 페닐, 나프틸을 들 수 있고, 특히 페닐이 바람직하다.

[0053] 부분적으로 수소화된 아릴이란, 상기의 아릴이 부분적으로 수소화된 것을 말하며, 구체적으로는, 디히드로페닐, 시클로헥세닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸 등을 들 수 있다.

[0054] 따라서, 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴에는, 페닐, 나프틸, 테트라히드로나프틸, 시클로헥세닐 등이 포함된다.

[0055] 헤테로아릴이란, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 방향족성 복소환식기를 말하며, 단환 또는 이환식의 헤테로아릴이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원 단환식의 헤테로아릴이다. 구체적으로는, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이미다조피리딜, 벤조피라닐 등을 들 수 있다.

[0056] 구체적인 헤테로아릴 중, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐, 트리아지닐 등이 바람직하고, 특히, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐 등이 바람직하다.

[0057] 그 외에도, 구체적인 헤테로아릴 중, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐, 트리아지닐 등도 바람직하다.

[0058] 부분적으로 수소화된 헤테로아릴이란, 상기의 헤테로아릴이 부분적으로 수소화된 것을 말한다. 구체적으로는, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로피리다지닐 등을 들 수 있다.

[0059] 따라서, 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴에는, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐, 트리아지닐, 인돌릴, 이소인돌릴, 인다졸릴, 벤조이미다졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조푸라닐, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이미다조피리딜, 벤조피라닐, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로피리다지닐 등을 들 수 있고, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐, 트리아지닐, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로피리다지닐 등이 포함된다.

[0060] 예를 들면, 상기 일반식 [I], [II], [III] 또는 [IV] 중, 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기에 있어서의 헤테로아릴로는, 티에닐, 피라졸릴, 피리딜 등이 바람직하고, 특히 티에닐과 피리딜이 바람직하다. 또, 상기 일반식 [II] 중, 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기에 있어서의 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴로는, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 디히드로피리딜, 테트라히드로피리딜, 테트라히드로피리다지닐 등이 바람직하다. 또, 다른 양태로서, 상기 일반식 [IV] 중, 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기에 있어서의 헤테로아릴로는, 피리딜, 아자인돌릴, 이미다조피리딜, 벤조이미다졸릴 등이 바람직하다.

[0061] 지방족 복소환이란, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환식기를 말한다. 이환식의 지방족 복소환식기로는, 하나의 지방족 복소환에 시클로알킬 또는 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합한 것을 포함한다. 구체적으로는, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파

닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐 등을 들 수 있다. 또, 이들의 환과 시클로알킬 또는 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 것도 들 수 있다. 바람직하게는, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐 등으로부터 선택되는 동일 또는 다른 2개의 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 것을 들 수 있다.

[0062] 또, 다른 바람직한 예로는, 적어도 1의 질소 원자를 포함하고, 또한 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1의 헤테로 원자를 포함하고 있어도 되는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환식기를 들 수 있다. 구체적으로는, 아제티디닐, 아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 티아제파닐 등을 들 수 있다. 아졸리디닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 티아제파닐 등이 바람직하고, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 티아제파닐 등이 바람직하다. 또, 이들의 환과 시클로알킬 또는 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 것도 들 수 있다. 특히 바람직하게는, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 티아제파닐 등으로부터 선택되는 동일 또는 다른 2개의 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 것을 들 수 있다.

[0063] 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환으로는, 상기 지방족 복소환에 하나의 이중 결합을 포함하는 환식기를 들 수 있다. 예를 들면, 아지나닐, 디아지나닐, 아제파닐 등의 환을 구성하는 탄소 결합의 하나가 이중 결합인 기 등이다.

[0064] 예를 들면, 상기 일반식 [II] 중, 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분으로는, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐, 티아제파닐 등이 바람직하다. 또, 상기 일반식 [II] 중, 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분으로는, 아졸리디닐, 옥사지나닐 등이 바람직하다. 또한, 상기 일반식 [II] 중, 환 C로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분으로는, 아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐 등이 바람직하다. 예를 들면, 상기 일반식 [III] 중, 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분으로는, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐 등이 바람직하다.

[0065] 본 발명의 하나의 양태로서, 상기 일반식 [I], [II], [III] 또는 [IV] 중, 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기로는, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기, 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기인 경우를 들 수 있고, 그 외의 양태로서 상기 일반식 [I], [II], [III] 및 [IV] 중, 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기인 경우를 들 수 있다.

[0066] R^1 및 R^2로는, 독립하여, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기이거나, 또는 R^1과 R^2가 일체로 되어 환을 형성하는 기 등을 들 수 있다. 상기 일반식 [IV] 중, R^1은, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기 등이 바람직하고, 알킬기 등이 보다 바람직하며, 프로필기 등이 특히 바람직하다.

[0067] R^1과 R^2가 일체로 되어 환을 형성하는 기란, R^1과 R^2 및 이들이 결합하는 질소 원자가 일체로 되어 환 구조를 형

성하고 있으면 어떤 기여도 되고, 단환의 기로 한정되지 않으며 복수의 환이 결합된 기도 포함된다. R^1과 R^2가 일체로 되어 환을 형성하는 기는, 치환기를 갖고 있어도 된다. 그와 같은 환으로서, 예를 들면, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되고 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기 등을 들 수 있다. 상기, 복수의 환이 결합된 기가 갖는 환 구조로는 축합환, 가교환 또는 스피로환 등을 들 수 있다.

[0068] 상기 일반식 [I] 중, R^1 및 R^2로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 치환되어 있어도 되는 알킬티오기, 또는 R^1과 R^2가 일체로 되어 환을 형성하는 기 중 치환기의 각각은, 어떤 치환기도 선택할 수 있다.

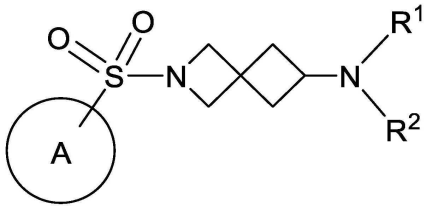
[0069] 어느 양태에 있어서, R^1 및 R^2로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기의 치환기의 각각은, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기; 치환되어 있어도 되는 아릴기; 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 치환되어 있어도 되는 아미노기; 치환되어 있어도 되는 알킬티오기; 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기일 수 있다.

[0070] 어느 양태에 있어서, R^1 및 R^2로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 또는 R^1과 R^2가 일체로 되어 환을 형성하는 기의 치환기의 각각은, 치환되어 있어도 되는 알킬기; 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기; 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기; 치환되어 있어도 되는 알키닐기; 치환되어 있어도 되는 아릴기; 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 치환되어 있어도 되는 알콕시기; 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 치환되어 있어도 되는 아미노기; 치환되어 있어도 되는 알킬티오기; 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기일 수 있다.

[0071] (1) 본 발명은, 하나의 실시 양태로서,

[0072] 하기 식 [I]로 표시되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다:

[0073] [화학식 5]



[I]

[0074]

[0075] [식 중,

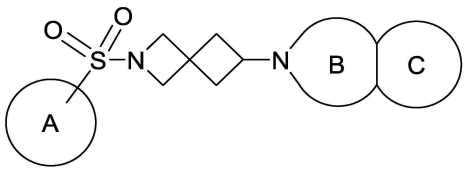
[0076] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0077] R^1 및 R^2는, 각각 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지

방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기, 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내거나, 또는 R^1과 R_2는 일체로 되어 환을 형성하는 기를 나타낸다].

[0078] (2) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [II]로 표시되는 화합물인, 상기 양태 (1)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다:

[0079] [화학식 6]

[0080] 

[II]

[0081] [식 중,

[0082] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0083] 환 B는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

[0084] 환 C는, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다.].

[0085] (3) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0086] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

[0087] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0088] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0089] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

[0090] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 및 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기;의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이고,

[0091] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0092] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이고,

[0093] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이며,

[0094] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이고,

[0095] 환 B 또는 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가, 6~10원의 단환 또는 이환식의 아릴이며,

[0096] 환 B 또는 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0097] (4) 또 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0098] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

[0099] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0100] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0101] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0102] 환 C가, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기이고,

[0103] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0104] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0105] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2) 또는 (3)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0106] (5) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0107] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0108] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0109] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0110] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0111] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이고,

[0112] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

[0113] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기이고,

[0114] 환 C로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 페닐기; 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기; 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기;의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알킬기; 알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0115] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0116] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0117] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0118] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2) 내지 (4) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0119] (6) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0120] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0121] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0122] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

[0123] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독

립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0124] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이고,

[0125] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

[0126] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기이고,

[0127] 환 C로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 페닐기; 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기; 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기; 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기;의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0128] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

[0129] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이며,

[0130] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0131] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제티디닐, 옥세타닐, 옥소라닐, 아졸리디닐, 티올라닐, 옥사졸리디닐, 디아졸리디닐, 티아졸리디닐, 옥사닐, 아지나닐, 디옥사닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 티아닐, 옥세파닐, 아제파닐, 티에파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐, 또는 2개의 해당 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 환인, 상기 양태 (2) 내지 (5) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0132] (7) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0133] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0134] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0135] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 티에닐 또는 피리딜이고,

[0136] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0137] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이고,

[0138] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

[0139] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기이고,

[0140] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 단환식 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0141] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이고,

[0142] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐 또는 옥사지나닐이며,

[0143] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0144] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐 또는 옥사제파닐, 또는 2개의 해당 지방족 복소환이 축합 또는 스피로 원자를 개재하여 결합된 환인, 상기 양태 (2) 내지 (5) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0145] (8) 하나의 바람직한 양태로는, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0146] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0147] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0148] (9) 또, 그 외의 양태로는, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0149] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0150] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0151] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0152] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0153] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 옥소기; 알킬기; 알콕시알킬기; 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기,

페닐기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0154] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0155] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0156] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이 할로겐 원자; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0157] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0158] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0159] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0160] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (8)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0161] (10) 또, 그 외의 양태로는, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0162] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 티에닐 또는 피리딜이고,

[0163] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐이며,

[0164] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서의 아릴기의 아릴 부분이, 페닐이고,

[0165] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피리딜, 피라지닐 또는 피리미디닐이며,

[0166] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 옥사지나닐이고,

[0167] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

[0168] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 아제파닐 또는 옥사제파닐인, 상기 양태 (8) 또는 (9)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0169] (11) 그 외에도, 하나의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0170] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0171] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복

소환기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0172] (12) 또, 그 외의 양태로는, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0173] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

[0174] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

[0175] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0176] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 알킬기; 및 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이며,

[0177] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이고,

[0178] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0179] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 알킬렌기; 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

[0180] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며, 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0181] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (11)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0182] (13) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0183] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아제파닐, 옥사제파닐 또는 디아제파닐이고,

[0184] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 또는 트리아졸릴이며,

[0185] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이 아졸리디닐이고,

[0186] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐인, 상기 양태 (11) 또는 (12)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0187] (14) 또, 그 외의 하나의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0188] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0189] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0190] (15) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0191] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

[0192] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

[0193] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0194] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 알킬기; 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이며,

[0195] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이고,

[0196] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0197] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기이고,

[0198] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴인, 상기 양태 (14)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0199] (16) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0200] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아지나닐, 옥사지나닐 또는 디아지나닐이며,

[0201] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 피리딜인, 상기 양태 (14) 또는 (15)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0202] (17) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0203] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0204] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0205] (18) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0206] 환 A가 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

[0207] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

[0208] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0209] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 및 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0210] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이고,

[0211] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0212] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 및 할로겐 원자 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

[0213] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴인, 상기 양태 (17)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0214] (19) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0215] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 디아지나닐이며,

[0216] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴 또는 트리아졸릴인, 상기 양태 (17) 또는 (18)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0217] (20) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0218] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0219] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0220] (21) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0221] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

[0222] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자, 알킬기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0223] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이고,

[0224] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 수산기; 옥소기; 알킬기; 및 알킬렌기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이며,

[0225] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이고,

[0226] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0227] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 알킬기; 할로알킬기; 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기이고,

[0228] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴인, 상기 양태 (20)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0229] (22) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0230] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐 또는 디아졸리디닐이며,

[0231] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 피리딜인, 상기 양태 (20) 또는 (21)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0232] (23) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0233] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0234] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기인, 상기 양태 (2) 내지 (7) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0235] (24) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0236] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이며,

[0237] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이고,

[0238] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0239] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 및 알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

[0240] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0241] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기이고,

[0242] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가 알킬기이며,

[0243] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴인, 상기 양태 (23)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0244] (25) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0245] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐이고,

[0246] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이 티아졸릴인, 상기 양태 (23) 또는 (24)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0247] (26) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0248] 환 A가, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 페닐기인, 상기 양태 (2) 내지 (25) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0249] (27) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0250] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0251] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0252] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0253] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0254] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0255] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0256] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서의 아릴기의 아릴 부분이, 페닐이고,

[0257] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0258] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는

6원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 아릴옥시기; 지방족 복소환 옥시기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0259] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0260] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식 지방족 복소환이고,

[0261] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서의 아릴기의 아릴 부분이, 페닐이며,

[0262] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서의 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0263] (28) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0264] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0265] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0266] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0267] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0268] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0269] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 7원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 7원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0270] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서의 아릴기의 아릴 부분이, 페닐이고,

[0271] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0272] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및

할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0273] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0274] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식 지방족 복소환이고,

[0275] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이며,

[0276] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0277] (29) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0278] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0279] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0280] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0281] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0282] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0283] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0284] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0285] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0286] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0287] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴이

며,

[0288] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0289] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0290] (30) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0291] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0292] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0293] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0294] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0295] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0296] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 6원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 6원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0297] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0298] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0299] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0300] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0301] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0302] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0303] (31) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0304] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0305] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0306] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0307] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0308] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐 원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0309] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0310] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0311] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기이며,

[0312] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0313] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 6원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는 6원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0314] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0315] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0316] (32) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 식 [II]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0317] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0318] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0319] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0320] 환 B가, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기이며,

[0321] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시알킬기; 알콕시기; 할로겐

원자로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알킬렌기; 시클로알킬기; 시클로알킬기, 아릴기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 알카노일기; 및 알콕시카르보닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0322] 환 B로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 5원의 단환식 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5원의 단환식의 지방족 복소환이며,

[0323] 환 B로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0324] 환 C가, 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0325] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 치환기가, 할로겐 원자; 수산기; 옥소기; 시아노기; 알킬기; 할로알킬기; 알콕시기; 시아노기로 치환되어 있어도 되는 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 알킬렌기; 시클로알킬기 또는 아릴기로 치환되어 있어도 되는 알킬기, 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 시클로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 아미노기; 알킬티오기; 아릴기; 할로겐 원자, 및 할로알킬기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 할로알킬기, 알킬렌기, 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 및 알카노일기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~4의 기이고,

[0326] 환 C로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 5원의 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5원의 단환식 헤테로아릴이며,

[0327] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 아릴기가 페닐이고,

[0328] 환 C로 나타내어지는 기의 치환기에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 4~9원의 단환식 또는 이환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (2)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0329] (33) 또, 그 외의 바람직한 양태로서,

[0330] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0331] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-7-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0332] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메톡시)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0333] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0334] (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온;

[0335] (7R)-2-[(1S*,5R*)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f]옥사제핀-5-온;

[0336] (6R)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,6-디메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

[0337] (6R)-2-(1,1-디플루오로에틸)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

[0338] (6R)-2-시클로프로필-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

[0339] (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온;

[0340] (6R)-2-시클로프로필-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

[0341] (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

[0342] (6R)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-6H-피라졸로[1,5-a][1,4]디아제핀-4-온;

[0343] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,8-디메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0344] (3R)-8-시클로프로필-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0345] (3R)-8-시클로프로필-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0346] (7R)-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,7-디메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

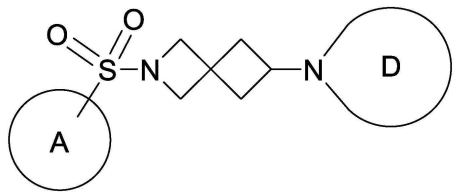
[0347] (7R)-2-시클로프로필-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온;

[0348] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온; 및

[0349] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-f][1,4]디아제핀-5-온으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0350] (34) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [III]으로 표시되는 화합물인, 상기 양태 (1)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다:

[0351] [화학식 7]



[III]

[0352]

[0353] [식 중,

[0354] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

[0355] 환 D는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다].

[0356] (35) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

[0357] 환 A로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

[0358] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0359] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0360] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

[0361] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

[0362] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환인, 상기 양태 (34)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0363] (36) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

[0364] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0365] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0366] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0367] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

[0368] 환 D로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 알킬기의 치환기가, 옥소기, 할로알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기; 알킬기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 옥소기로 치환되어 있어도 되는 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~5의 기이고,

[0369] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~7원의 단환식의 지방족 복소환인, 상기 (34)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0370] (37) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

[0371] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0372] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기 및 니트로기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0373] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

[0374] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의

치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 알킬티오기; 아미노기; 알콕시카르보닐기; 알카노일기; 알킬술포닐기; 할로겐 원자; 수산기; 및 시아노기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~8의 기이며,

[0375] 환 D로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 알킬기의 치환기가, 옥소기, 할로알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 알킬기 또는 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 아릴기; 알킬기로 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기; 옥소기로 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기; 할로겐 원자; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~5의 기이고,

[0376] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐, 디아제파닐 또는 티아제파닐인, 상기 양태 (34)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0377] (38) 또, 하나의 양태로서, 상기 식 [III]으로 표시되는 화합물에 있어서,

[0378] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기이고,

[0379] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기의 치환기가, 할로겐 원자이며,

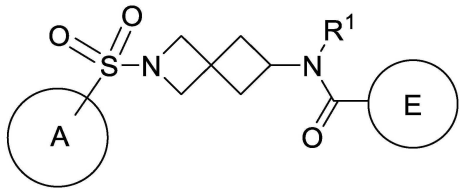
[0380] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 옥소기; 치환되어 있어도 되는 알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 지방족 복소환기 및 알킬술포닐기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

[0381] 환 D로 나타내어지는 기의 치환기의 각각에 있어서, 선택되는 기 중 치환되어 있어도 되는 알킬기의 치환기가, 옥소기; 할로겐 원자로 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기이며,

[0382] 환 D로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 아졸리디닐, 디아졸리디닐, 아지나닐, 옥사지나닐, 디아지나닐, 티아지나닐, 아제파닐, 옥사제파닐 또는 디아제파닐인, 상기 양태 (34)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0383] (39) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [I]의 화합물이, 하기 식 [IV]로 표시되는 화합물인, 상기 양태 (1)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다:

[0384] [화학식 8]

[0385] 

[IV]

[0386] [식 중,

[0387] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내고,

[0388] R^1은, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알키닐기, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기, 치환되어 있어도 되는 아미노기, 치환되어 있어도 되는 알콕시기 또는 치환되어 있어도 되는 알킬티오기를 나타내며,

[0389] 환 E는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다].

[0390] (40) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0391] 환 A로 나타내어지는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 각각의 치환기가, 할로겐 원자, 시아노기, 알킬기, 알콕시알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 할로알콕시기, 알카노일기, 알콕시카르보닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노기, 알킬티오기, 알킬기로 치환되어 있어도 되는 술포닐기, 1~2의 알킬기로 치환되어 있어도 되는 아미노카르보닐기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~3의 기이고,

[0392] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0393] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0394] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

[0395] R^1이, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기 또는 치환되어 있어도 되는 알키닐기이고,

[0396] R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기 및 치환되어 있어도 되는 알키닐기의 치환기가, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기이며,

[0397] R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 및 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기의 치환기가, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기이고,

[0398] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0399] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0400] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 지방족 복소환 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 헤테로 원자를 포함하는, 5~10원의 단환 또는 이환식의 지방족 복소환이며,

[0401] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 및 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 기인, 상기 양태 (39)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0402] (41) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0403] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0404] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0405] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~6원의 단환식 헤테로아릴이고,

[0406] R^1이, 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기, 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기 또는 치환되어 있어도 되는 알키닐기이며,

[0407] R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 알킬기, 치환되어 있어도 되는 알케닐기 및 치환되어 있어도 되는 알키닐기의 치환기가, 시클로알킬기 또는 시클로알케닐기이고,

[0408] R^1로 나타내어지는 기에 있어서의 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 및 치환되어 있어도 되는 시클로알케닐기의 치환기가, 알킬기, 알케닐기 또는 알키닐기이며,

[0409] 환 E가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

[0410] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 6~10원의 단환 또는 이환식 아릴이며,

[0411] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 산소, 질소 및 황으로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 4의 헤테로 원자를 포함하는 5~10원의 단환 또는 이환식 헤테로아릴이고,

[0412] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1 내지 3의 기인, 상기 (39)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0413] (42) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0414] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기이고,

[0415] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 치환기의 각각이, 할로겐 원자, 알킬기, 할로알킬기, 알콕시기, 니트로기 및 아릴기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이며,

[0416] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 단환식 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 테트라졸릴, 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 티아지닐 또는 트리아지닐이고,

[0417] R^1이, 알킬기이며,

[0418] 환 E가, 치환되어 있어도 되는 아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

[0419] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 아릴기의 아릴 부분이, 페닐 또는 나프틸이며,

[0420] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피리딜, 아자인돌릴, 이미다조피리딜 또는 벤조이미다졸릴이고,

[0421] 환 E 중, 치환되어 있어도 되는 아릴기 및 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 치환기가, 알킬기; 시클로알킬기; 아릴기; 헤테로아릴기; 할로겐 원자; 할로알킬기; 수산기; 시아노기; 알콕시기; 시클로알콕시기; 아릴옥시기; 할로알콕시기; 아미노기; 알킬아미노기; 디알킬아미노기; 시클로알킬아미노기 및 알킬티오기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기인, 상기 (39)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0422] (43) 또, 그 외의 양태로서, 상기 식 [IV]로 표시되는 화합물에 있어서,

[0423] 환 A가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 티에닐기이며,

[0424] 환 A로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 티에닐기의 치환기의 각각이, 아릴기, 할로겐 원자, 알킬기 또는 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 1~2의 기이고,

[0425] R^1이, 프로필기이며,

[0426] 환 E가, 치환되어 있어도 되는 페닐기 또는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기이고,

[0427] 환 E로 나타내어지는 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기의 헤테로아릴 부분이, 피리딜, 아자인돌릴, 이미다조피리딜 또는 벤조이미다졸릴이며,

[0428] 환 E 중, 치환되어 있어도 되는 페닐기 및 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴의 치환기가, 알킬기, 디알킬아미노기, 시클로알킬아미노기 및 알콕시기로 이루어지는 군으로부터 독립하여 선택되는 기인, 상기 (39)에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 들 수 있다.

[0429] (44) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 상기 양태 (1) 내지 (43) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을 유효 성분으로서 함유하는, 의약 조성물을 들 수 있다.

[0430] (45) 그 외의 양태로서, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료, 또는 이들 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예후 개선에 사용되는, 상기 양태 (44)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0431] (46) 또, 그 외의 양태로서, TRH-DE 저해제인, 상기 양태 (44)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0432] (47) 또, 그 외의 양태로서, 척수 소뇌 변성증, 만성 동통, 수면 장애 또는 그 외의 정신·신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료제인, 상기 양태 (45) 또는 (46)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0433] (48) 또, 그 외의 양태로서, 만성 동통이, 신경장애성 동통 또는 침해 수용성 동통인, 상기 양태 (47)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0434] (49) 또, 그 외의 양태로서, 신경장애성 동통이, 당뇨병성 신경장애에 수반하는 동통, 대상포진 후 신경통, 화학 요법에 의한 말초신경장애에 수반하는 동통, 삼차 신경통, 복합성 국소 동통 증후군, 뇌졸중 후 동통, 척수 손상 동통, 신경통 또는 신경 손상에 수반하는 동통인, 상기 양태 (48)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0435] (50) 또, 그 외의 양태로서, 침해 수용성 동통이, 류마티스 관절염에 수반하는 동통, 변형성 관절증에 수반하는 동통, 수술 후 동통 또는 근근막통(myofascial pain)인, 상기 양태 (48)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0436] (51) 또, 그 외의 양태로서, 수면 장애가, 과면증, 일주기 리듬 장애, 수면 호흡 장애 또는 그 외의 수면 장애인, 상기 양태 (47)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0437] (52) 또, 그 외의 양태로서, 과면증이, 기면증, 특발성 과면증 또는 반복성 과면증인, 상기 양태 (51)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0438] (53) 또, 그 외의 양태로서, 일주기 리듬 장애가, 교대 근무에 의한 수면 장애, 수면상 후퇴 증후군, 수면상 전진 증후군, 비24시간 수면 각성 증후군 또는 불규칙형 수면 각성 패턴인, 상기 양태 (51)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0439] (54) 또, 그 외의 양태로서, 수면 호흡 장애가, 수면 시 무호흡 증후군인, 상기 양태 (51)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0440] (55) 또, 그 외의 양태로서, 그 외의 수면 장애가, 시차 증후군, 비동기 증후군, 하지불안 증후군, 주기성 사지 운동장애, 신경 질환이나 정신 질환에 합병한 불면에 관련된 과면 또는 REM 수면행동장애인, 상기 양태 (51)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0441] (56) 또, 그 외의 양태로서, 그 외의 정신·신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상이, 척수성 근위축증, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 만성 피로 증후군, 혈관성 인지증, 양극성 감정 장애, 우울증, 척수 손상, 뇌경색, 두부 외상, 천연성 의식 장애(遷延性意識障害), 언어 장애, 이피로감(易疲勞感), 신경 손상에 기인하는 기능 장애 또는 외과적 수술에 기인하는 기능 장애인, 상기 양태 (47)에 기재한 의약 조성물을 들 수 있다.

[0442] (57) 또, 그 외의 바람직한 양태로서, 치료상 유효한 양의, 상기 양태 (1) 내지 (43) 중 어느 것에 기재한 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염을, 환자에게 투여하는 것으로 이루어지는, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 치료 방법을 들 수 있다.

[0443] (58) 또, 그 외의 양태로서, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상이, 척수 소뇌 변성증, 동통, 수면 장애 또는 그 외의 정신·신경 변성 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상인, 상기 양태 (57)에 기재한 치료 방법을 들 수 있다.

[0444] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV]는, 분자 내에 부제 탄소원자를 갖는 경우, 당해 부제 탄소원자에 의거하는 복수의 입체 이성체(즉, 디아스테레오머 이성체, 광학 이성체)로서 존재할 수 있지만, 본 발명은 이들 중 어느 1개의 입체 이성체 및 그 혼합물을 모두 포함하는 것이다.

[0445] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV]는, 동위 원소(예를 들면, ^{3}H, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{32}P, ^{35}S, ^{125}I 등) 등으로 표식(標識)된 화합물 및 중수소 변환체를 포함한다.

[0446] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, TRH-DE 저해 활성을 갖는 점에서, 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료, 또는 이들 질환의 예후 개선에 유용하다. 이와 같은 질환으로는, 예를 들면, 척수 소뇌 변성증, 만성 동통, 수면 장애, 그 외의 신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상 등을 들 수 있고, 특히, 만성 동통이나 수면 장애 등이 바람직하다.

[0447] 척수 소뇌 변성증으로는, 예를 들면, 유전성의 척수 소뇌 변성증과 고발성(孤發性)(비유전성)의 척수 소뇌 변성증을 들 수 있다.

[0448] 유전성의 척수 소뇌 변성증으로는, 예를 들면 상염색체 열성 유전성의 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상이나 상염색체 우성 유전성의 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상 등을 들 수 있다.

[0449] 상염색체 열성 유전성의 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상으로는, 예를 들면, 프리드라이히 실조증, 비타민 E 단독 결핍성 실조증, 아프라탁신 결손증, 세나탁신 결손증, 샤를부아-사그네형(Charlevoix-Saguenay type) 경련성 실조증 등을 들 수 있고, 상염색체 우성 유전성의 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상으로는, 예를 들면, 척수 소뇌 실조증 1형(SCA1), 척수 소뇌 실조증 2형(SCA2), 척수 소뇌 실조증 3형(SCA3), 척수 소뇌 실조증 6형(SCA6), 척수 소뇌 실조증 31형(SCA31), 치상핵 적핵 담창구 루이체 위축증 등을 들 수 있다.

[0450] 고발성(비유전성)의 척수 소뇌 변성증으로는, 예를 들면, 순수 소뇌 실조형 척수 소뇌 변성증이나 다계통 장애형 척수 소뇌 변성증 등을 들 수 있다.

[0451] 순수 소뇌 실조형 척수 소뇌 변성증으로는, 예를 들면, 피질성 소뇌 위축증 등을 들 수 있다.

[0452] 다계통 장애형 척수 소뇌 변성증으로는, 예를 들면, 다계통 위축증 등을 들 수 있다.

[0453] 다계통 위축증으로는, 예를 들면, 올리브교 소뇌 위축증, 선조체 흑질 변성증, 샤이·드래거 증후군 등을 들 수 있다.

[0454] 만성 동통으로는, 예를 들면, 신경장애성 동통, 침해 수용성 동통 또는 혼합 동통 등을 들 수 있다. 신경장애성 동통으로는, 예를 들면, 당뇨병성 신경장애에 수반하는 동통, 대상포진 후 신경통, 화학 요법에 의한 말초신경장애에 수반하는 동통, 삼차 신경통, 복합성 국소 동통 증후군, 뇌졸중 후 동통, 척수 손상 동통, 신경통, 또는 신경 손상에 수반하는 동통 등을 들 수 있다. 침해 수용성 동통으로는, 예를 들면, 류마티스 관절염에 수반하는 동통, 변형성 관절증에 수반하는 동통, 수술 후 동통 또는 근근막통 등을 들 수 있다. 혼합 동통으로는, 암성(癌性) 동통, 섬유근통 증후군, 만성 요통 또는 환지통 등을 들 수 있다.

[0455] 수면 장애로는, 예를 들면, 과면증, 일주기 리듬 장애, 수면 호흡 장애, 그 외의 수면 장애에 관련된 과면 등을 들 수 있다. 과면증으로는, 예를 들면, 기면증, 특발성 과면증 또는 반복성 과면증 등을 들 수 있다. 일주기 리듬 장애로는, 예를 들면, 교대 근무에 의한 수면 장애, 수면상 후퇴 증후군, 수면상 전진 증후군, 비24시간 수면 각성 증후군 또는 불규칙형 수면 각성 패턴 등을 들 수 있다. 수면 호흡 장애로는, 예를 들면, 수면 시 무호흡 증후군 등을 들 수 있다. 그 외의 수면 장애로는, 예를 들면, 시차 증후군, 비동기 증후군, 하지불안 증후군, 주기성 사지운동장애, 신경 질환이나 정신 질환에 합병한 불면에 관련된 과면 또는 REM 수면행동장애 등을 들 수 있다.

[0456] 그 외의 신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상으로는, 예를 들면, 이하의 것을 들 수 있다.

[0457] 유전성 운동 실조증(선천성 소뇌 운동 실조증이나 마카도·조셉병(Machado-Joseph disease) 등),

[0458] 척수성 근위축 및 관련 증후군(척수성 근위축증, 구척수성 근위축증, 근위축성 측색 경화증, 경추증성 근위축증 등),

[0459] 추체외로 장애 및 이상 운동(파킨슨병, 파킨슨 증후군 등),

[0460] 신경계의 그 외의 변성 질환(알츠하이머 병, 진행성 백질뇌증 등),

[0461] 삽간성 및 발작성 장애(뼛성, 편두통, 군발 두통 증후군 등),

[0462] 뇌성마비 및 그 외의 마비성 증후군(뇌성마비, 편마비, 대마비 및 사지마비 등),

[0463] 만성 피로 증후군,

[0464] 증상성을 포함하는 기질성 정신 장애(알츠하이머 병, 혈관성 인지증, 섬망 등),

[0465] 정신 작용 물질 사용에 의한 정신 및 행동의 장애(알코올 사용에 의한 정신 행동 장애, 약제 사용에 의한 정신 행동 장애 등),

[0466] 통합 실조증, 통합 실조증형 장애 및 망상성 장애,

[0467] 기분 장애(양극성 감정 장애, 우울증, 지속성 기분 장애 등),

[0468] 섭식 장애(신경성 무식욕증, 신경성 대식증 등),

[0469] 신경증성 장애, 스트레스 관련 장애 및 신체 표현성 장애(공포증성 불안 장애, 강박성 장애, 신체 표현성 장애 등),

[0470] 심리적 발달의 장애(자폐증 스펙트럼 장애 등)

[0471] 소아기 및 청년기에 통상 발증하는 행동 및 정서의 장애(다동성 장애, 틱 장애 등),

[0472] 비만증,

[0473] 부신 백질 디스트로피,

[0474] 척수 손상,

[0475] 뇌경색,

[0476] 두부 외상,

[0477] 지연성 의식 장애,

[0478] 인식, 지각, 정서 상태 및 행동에 관한 증상 및 징후(신경 과민, 정서 불안 및 격앙, 무기력 및 감정 둔마 등)

[0479] 언어 장애,

[0480] 이피로감,

[0481] 신경 손상에 기인하는 기능 장애,

[0482] 외과적 수술에 기인하는 기능 장애 등.

[0483] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, 상기와 같이, TRH-DE에 대한 뛰어난 저해 활성을 갖는 것이다. TRH-DE에 대한 저해 활성은, 후기 실험예 「2. TRH-DE 저해 시험」의 어세이 방법에 따라 확인할 수 있다. 또, 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, 신경 장애성 동통 모델인 Chronic constriction injury(CCI) 모델 래트(Pain 1988; 33:87-107.에 기재한 방법에 준하여 제작)의 기계 자극 통각 과민(란달 셀리토법(Randall-Selitto Method))이나 자발 운동량을 지표로 한 중추 신경 부활 작용 시험(일본 특허 제4817281호에 기재한 방법에 준하여 SCANET 장치를 이용하여 평가)에 있어서도 약효가 인정되었다.

[0484] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV]는, 유리의 형으로도, 또 약리적으로 허용할 수 있는 염의 형으로도 의약 용도로 제공할 수 있다. 약리적으로 허용할 수 있는 염으로는, 예를 들면, 염산염, 황산염, 인산염 또는 브롬화 수소산염과 같은 무기산염, 초산염(酢酸鹽), 푸마르산염, 옥살산염, 구연산염, 메탄술폰산염, 벤젠술폰산염, 토실산염 또는 말레인산염과 같은 유기산염 등을 들 수 있다.

[0485] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, 그 분자내 염이나 부가물, 그들의 용매화물 또는 수화물 등을 모두 포함하는 것이다.

[0486] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, 단독으로, 또는 이것과 약리적으로 허용할 수 있는 담체를 함유하는 의약 조성물로서, 경구적으로도 비경구적으로도 투여할 수 있다. 약리적으로 허용할 수 있는 담체로는, 당 분야에서 관용의 담체여도 되고, 예를 들면 희석제, 결합제(시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 소르비톨, 트라가칸트, 폴리비닐피롤리돈 등), 부형제(유당, 자당, 옥수수 전분, 인산 칼륨, 소르비톨, 글리신 등), 활택제(스테아린산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 등), 붕괴제(감자 전분) 및 습윤제(라우릴 황산 나트륨 등) 등을 들 수 있다.

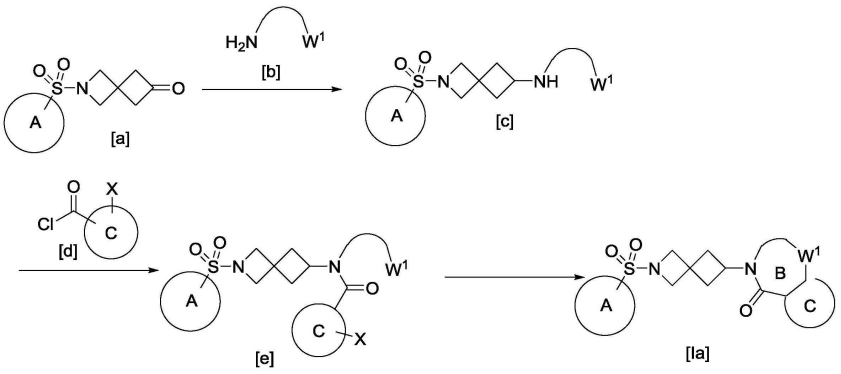
[0487] 이와 같은 의약 조성물의 제형은, 특별히 한정되는 것은 아니며, 예를 들면, 정제, 과립제, 캡슐제, 산제, 주사제, 흡입제, 좌제 등의 관용의 의약 제제를 들 수 있다.

[0488] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염의 투여량은, 투여 방법, 환자의 연령, 체중, 상태 등에 따라 다르지만, 비경구투여의 경우, 통상, 1일당 0.001mg/kg～100mg/kg, 바람직하게는 0.03mg/kg～30mg/kg이다. 경구투여의 경우, 통상, 1일당 0.001mg/kg～100mg/kg, 바람직하게는 0.03mg/kg～30mg/kg이다.

[0489] 본 발명의 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0490] 합성법 A1

[0491] [화학식 9]

[0492] 

[0493] [식 중, W^1은, 수산기 또는 보호기로 보호되어 있어도 되는 아미노기를 나타내며,

[0494] X는, 할로겐 원자 등의 이탈기를 나타내고,

[0495] 환 A는, 치환되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되는 헤테로아릴기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

[0496] 환 B는, 치환되어 있어도 되고, 환의 일부에 이중 결합을 포함하고 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타내며,

[0497] 환 C는, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 아릴기, 치환되어 있어도 되고 부분적으로 수소화되어 있어도 되는 헤테로아릴기, 치환되어 있어도 되는 시클로알킬기 또는 치환되어 있어도 되는 지방족 복소환기를 나타낸다.]

[0498] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ia]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0499] 우선, 일반식 [a]로 표시되는 화합물을, 일반식 [b]로 표시되는 화합물과의 환원적 아미노화 반응에 붙여, 일반식 [c]로 표시되는 화합물을 얻는다. 이 일반식 [c]로 표시되는 화합물과 일반식 [d]로 표시되는 화합물과의 아미드화에 의해 얻어진 일반식 [e]로 표시되는 화합물의 분자내 SnAr 반응에 의해, 목적물 [Ia]를 제조할 수 있다.

[0500] 화합물 [a]와, 화합물 [b] 또는 그의 염과의 환원적 아미노화 반응은, 상법(常法)에 따라, 적당한 용매 중, 예를 들면 환원제와 산 또는 Lewis 산의 존재하에 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 염화 메틸렌과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 메탄올과 같은 알코올류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 환원제로는, 예를 들면, 수소화 트리아세톡시붕소나트륨, 수소화 붕소 나트륨, 수소 및 팔라듐 촉매(예를 들면, 활성탄에 담지된 팔라듐 촉매 등) 등을 들 수 있다. 산으로는, 예를 들면, 초산 등을 들 수 있다. Lewis 산으로는, 염화 티탄(IV), 티탄산 테트라이소프로필 등을 들 수 있다. 화합물 [b]의 사용량은, 화합물 [a]에 대해 1～10 당량, 바람직하게는 1～5 당량으로 할 수 있다. 환원제의 사용량은, 화합물 [a]에 대해 1～10 당량, 바람직하게는 1～3 당량으로 할 수 있다. 산 또는 Lewis 산의 사용량은, 화합물 [a]에 대해 1～10 당량, 바람직하게는 1～3 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -10℃～100℃, 바람직하게는 10℃～50℃에서 실시할 수 있다.

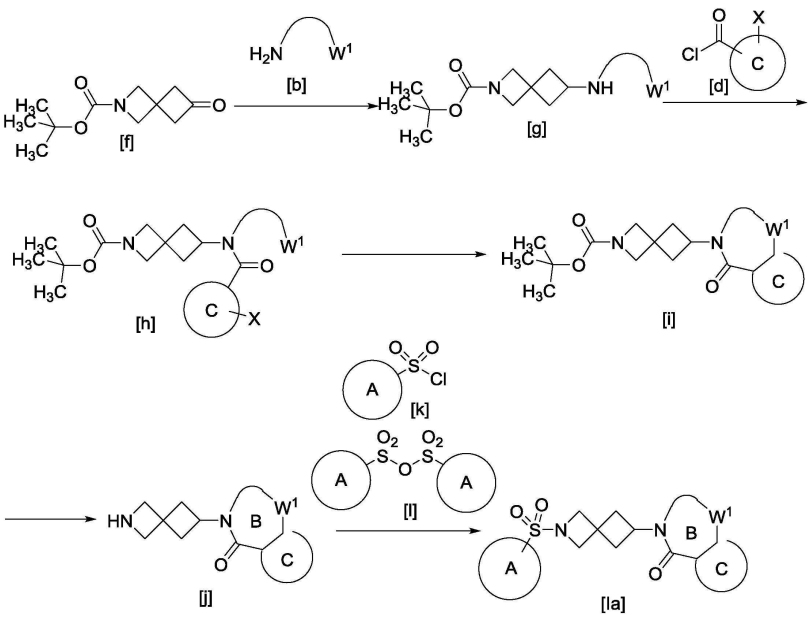
[0501] 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응은, 정법(定法)에 따라, 적당한 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하에서 실

시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로는, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디아자비시클로운데센 등을 들 수 있다. 화합물 [c]의 사용량은 화합물 [d]에 대해, 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃~실온, 바람직하게는 0℃~실온에서 실시할 수 있다.

[0502] 화합물 [e]의 분자내 SnAr 반응에는, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 아세토니트릴, 물, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로는, 수소화 나트륨과 같은 수소화 알칼리 금속류, tert-부톡시나트륨과 같은 알칼리 금속 알콕시드, 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민류, 수산화 나트륨 등을 들 수 있다. 염기의 사용량은, 화합물 [e]에 대해 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃~실온, 바람직하게는 0℃~실온에서 실시할 수 있다. 또한, 상기, 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응에 있어서, 발생한 화합물 [e]의 분자내 SnAr 반응을 동일 반응계 내에서 계속해서 행하여, 화합물 [Ia]를 얻을 수도 있다. 또, 상기, 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응에 있어서, 과잉량의 화합물 [d]를 이용하여 W^1로 나타내어지는 수산기 또는 보호기로 보호되어 있어도 되는 아미노기에도 반응시킨 후, 가수분해를 행함으로써 화합물 [e]를 얻을 수도 있다.

[0503] 합성법 A2

[0504] [화학식 10]



[0505]

[0506] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0507] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ia]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0508] 화합물 [f]를 이용하여 상기 합성법 A1과 마찬가지의 방법으로 화합물 [i]를 얻은 후, 탈보호함으로써 화합물 [j]를 얻는다. 화합물 [j] 또는 그의 염과, 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응에 의해 목적물 [Ia]를 제조할 수 있다.

[0509] 화합물 [f]와 화합물 [b] 또는 그의 염과의 환원적 아미노화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0510] 화합물 [g]와 화합물 [d]의 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

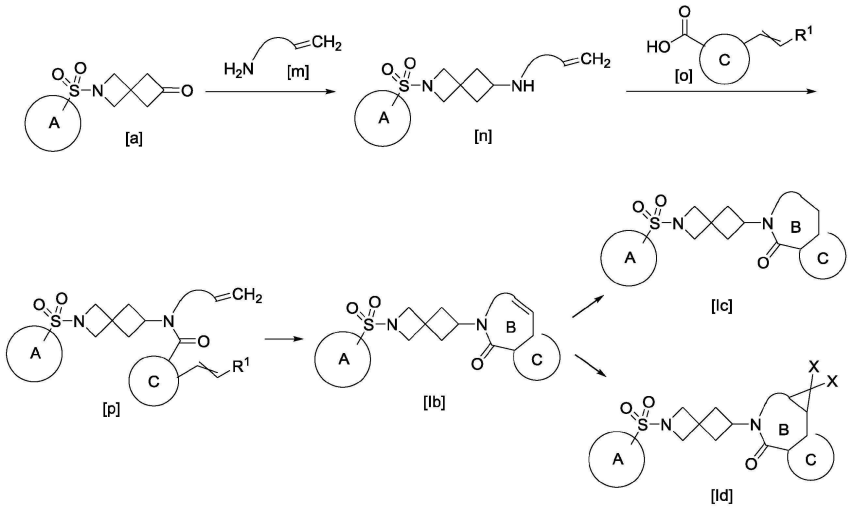
[0511] 화합물 [h]로부터 화합물 [i]로의 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [e]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0512] 화합물 [i]의 탈보호 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 산 또는 Lewis 산의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 산으로는, 염산, 황산, 또는 트리플루오로 초산 등을 들 수 있다. Lewis 산으로는, 트리플루오로메탄술폰산 트리에틸실릴 등을 들 수 있다. 산 또는 Lewis 산의 사용량은 화합물 [i]에 대해, 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~2.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃~실온, 바람직하게는 0℃~실온에서 실시할 수 있다.

[0513] 화합물 [j] 또는 그의 염과, 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응은, 정법에 따라, 적당한 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하, 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 트리에틸아민과 같은 아민류 등을 들 수 있다. 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드의 사용량은, 화합물 [j] 또는 그의 염에 대해, 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 염기의 사용량은 화합물 [j]에 대해 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃~실온, 바람직하게는 0℃~실온에서 실시할 수 있다.

[0514] 합성법 B

[0515] [화학식 11]



[0516]

[0517] [식 중, R^1은 수소 원자 또는 알킬기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0518] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ib], [Ic] 또는 [Id]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0519] 화합물 [a]와 화합물 [m]을 환원적 아미노화 반응에 붙여, 화합물 [n]을 얻는다. 이 화합물 [n]과 화합물 [o]의 반응에 의해 얻어진 화합물 [p]의 폐환 메타세시스 반응에 의해 목적물 [Ib]를 제조할 수 있다. 또, 얻어진 화합물 [Ib]를 환원함으로써 목적물 [Ic]를 제조할 수 있고, 화합물 [Ib]에 대해 시클로프로필화를 행함으로써, 목적물 [Id]를 제조할 수도 있다.

[0520] 화합물 [a]와 화합물 [m]의 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0521] 화합물 [n]과 화합물 [o]의 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 예를 들면, 축합제 및 염기의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 축합제로는, 예를 들면 o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 디이소프로필에틸아민과 같은 아민류를 들 수 있다. 축합제의 사용량은, 화합물 [n]에 대해 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 1.2~3.0 당량으로 할 수 있다. 염기의

사용량은, 화합물 [n]에 대해 0~10 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

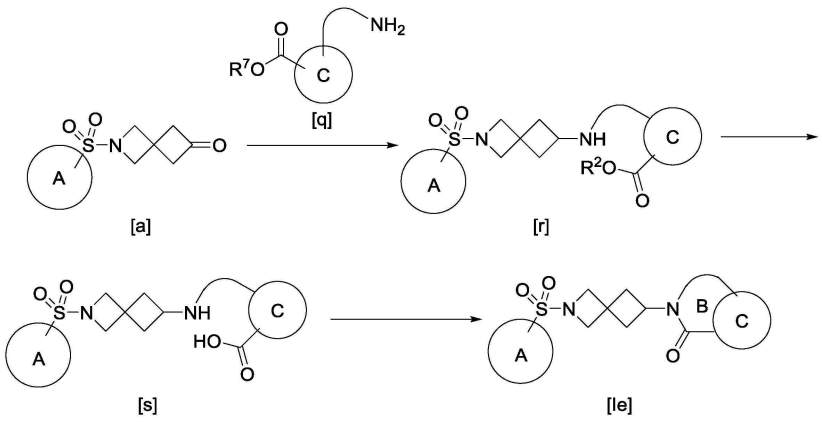
[0522] 화합물 [p]의 폐환 메타세시스 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 촉매 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 촉매로는, Grubbs 촉매(제 1 세대, 제 2 세대), Hoveyda-Grubbs 촉매(제 1 세대, 제 2 세대)를 들 수 있다. 촉매의 사용량은, 화합물 [p]에 대해 0.01~5.0 당량, 바람직하게는 0.1~1.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0~100 ℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0523] 화합물 [Ib]에 대한 환원 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 촉매의 존재하, 수소 분위기하에 반응시킴으로써 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 메탄올과 같은 알코올류, 초산에틸과 같은 에스테르류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 촉매로는, 예를 들면, 팔라듐/탄소 촉매 등을 들 수 있다. 촉매의 사용량은, 화합물 [Ib]에 대해 중량비로 0.3~1.0, 바람직하게는 0.3으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~실온, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0524] 화합물 [Ib]로부터 화합물 [Id]로의 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, (트리플루오로메틸)트리메틸실란, 요오드화 나트륨 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류를 들 수 있다. (트리플루오로메틸)트리메틸실란의 사용량은, 화합물 [Ib]에 대해, 1~10 당량, 바람직하게는 3~5 당량으로 할 수 있다. 요오드화 나트륨의 사용량은, 화합물 [Ib]에 대해, 0.1~5 당량, 바람직하게는 0.3~1.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온~150℃, 바람직하게는, 50℃~80℃에서 실시할 수 있다.

[0525] 합성법 C

[0526] [화학식 12]



[0527]

[0528] [식 중, R^2는 알킬기 등의 보호기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0529] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ie]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0530] 화합물 [a]와 화합물 [q] 또는 그의 염을 환원적 아미노화 반응에 붙여, 화합물 [r]을 얻는다. 이 화합물 [r]을 가수분해함으로써 화합물 [s] 또는 그의 염으로 한 후, 분자내 축합 반응에 의해 목적물 [Ie]를 제조할 수 있다.

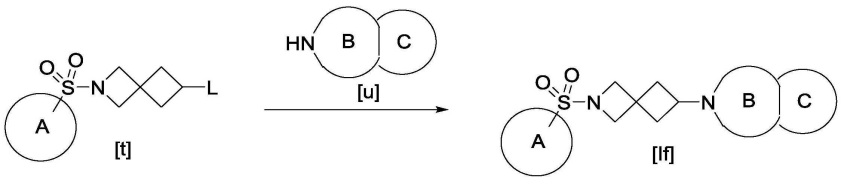
[0531] 화합물 [a]와 화합물 [q] 또는 그의 염과의 환원적 아미노화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0532] 화합물 [r]의 가수분해는, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기 및 물의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면 에탄올과 같은 알코올류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 수산화 나트륨과 같은 수산화 알칼리 금속류 등을 들 수 있다. 본 반응은, 0℃~실온, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다. 염기의 사용량은, 화합물 [r]에 대해 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다.

[0533] 화합물 [s] 또는 그의 염의 분자내 축합 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 예를 들면, 축합제 및 염기의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 축합제로는, 예를 들면 o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 염산염 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 디이소프로필에틸아민과 같은 아민류를 들 수 있다. 축합제의 사용량은, 화합물 [s]에 대해 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 1.2~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0534] 합성법 D

[0535] [화학식 13]

[0536] 

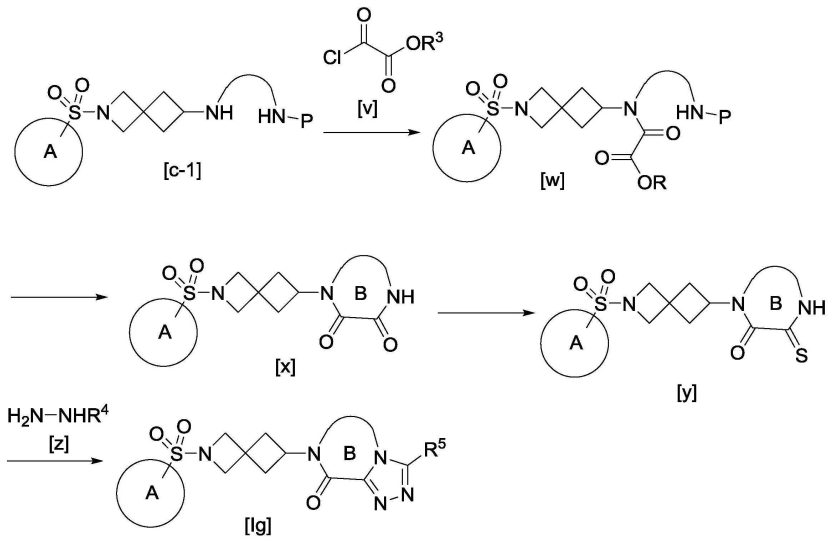
[0537] [식 중, L은 4-메틸벤젠술포네이트, 벤젠술포네이트 등의 이탈기를 나타내고, 다른 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0538] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [If]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 화합물 [t]와 화합물 [u]의 친핵성 치환 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0539] 화합물 [t]와 화합물 [u]의 친핵성 치환 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 예를 들면, 염기의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 염기로는, 수소화 나트륨과 같은 수소화 알칼리 금속류, 탄산 칼륨 등을 들 수 있다. 화합물 [u]의 사용량은, 화합물 [t]에 대해 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 1.2~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~200℃, 바람직하게는 100℃~150℃에서 실시할 수 있다.

[0540] 합성법 E

[0541] [화학식 14]

[0542] 

[0543] [식 중, P는 tert-부톡시카르보닐기, 벤질옥시카르보닐기 등의 보호기를 나타내고, R^3은 알킬기를 나타내며, R^4는 알킬기를 나타내고, R^5는 알킬기를 나타내며, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0544] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ig]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0545] 합성법 A1의 일반식 [c]로 표시되는 화합물 중, 일반식 [c-1]로 표시되는 화합물과 화합물 [v]와의 축합 반응에 의해 얻어지는 화합물 [w]의 분자내 고리화 반응을 수반하는 탈보호에 의해, 화합물 [x]를 얻는다. 이 화합물 [x]를 티오아미드화함으로써, 화합물 [y]를 얻은 후, 히드라진 유도체 [z] 또는 그의 염과의 반응에 의해 목적물 [Ig]를 제조할 수 있다.

[0546] 화합물 [c-1]과 화합물 [v]의 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0547] 화합물 [w]의 분자내 고리화 반응을 수반하는 탈보호는, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [e]의 고리화 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0548] 화합물 [y]는, 화합물 [x]를, 용매 중, 황화제의 존재하, 염기의 존재하에 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

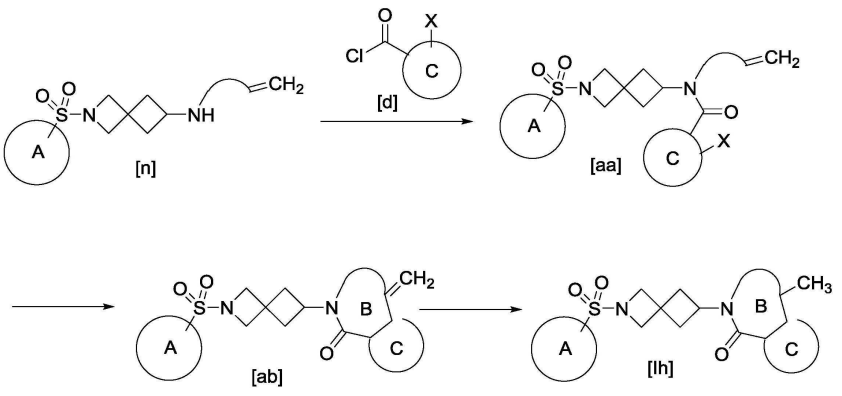
[0549] 황화제로는, 예를 들면, 로손 시약(Lawesson's reagent: 2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3,2,4-디티아디포스페탄-2,4-디술피드)을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘 등의 아민을 들 수 있다. 용매로는, 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들면, 톨루엔, 크실렌 등의 방향족 탄화수소; 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산, 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르를 들 수 있다.

[0550] 본 반응에 있어서의 황화제의 사용량은, 화합물 [x]에 대해 0.4~2.0 당량, 바람직하게는 0.5~0.7 당량이다. 염기의 사용량은, 화합물 [x]에 대해, 1.0~20 당량, 바람직하게는 2.0~7.0 당량이다. 본 반응은 50℃~180℃, 바람직하게는 80℃~130℃에서 실시할 수 있다.

[0551] 화합물 [y]와 화합물 [z] 또는 그의 염의 반응은, 예를 들면, 적당한 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하에서 실시할 수 있다. 화합물 [z]의 염으로는, 예를 들면, 염산염, 황산염 등의 무기산과의 염을 사용할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, N-메틸피롤리돈과 같은 아미드류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 메탄올과 같은 알코올류, 디메틸 술폭시드, 물, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 반응을 촉진하기 위해, 염기를 첨가해도 된다. 이러한 염기로는, 디이소프로필에틸아민, 디아자비시클로운데센, 탄산 나트륨 등을 들 수 있고, 디이소프로필에틸아민이 바람직하다. 화합물 [z] 또는 그의 염의 사용량은, 화합물 [y]에 대해 1.0~10 당량, 바람직하게는 2.0~7.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온~250℃, 바람직하게는 120℃~180℃에서 실시할 수 있다.

[0552] 합성법 F

[0553] [화학식 15]



[0554]

[0555] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0556] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ih]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0557] 화합물 [n]과 화합물 [d]의 아미드화를 행하여, 화합물 [aa]를 얻는다. 이 화합물 [aa]를 분자내 커플링 반응에 의해 고리화함으로써 화합물 [ab]로 한 후, 환원에 의해 목적물 [Ih]를 제조할 수 있다.

[0558] 우선, 화합물 [n]과 화합물 [d]의 아미드화는, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응과 마찬가

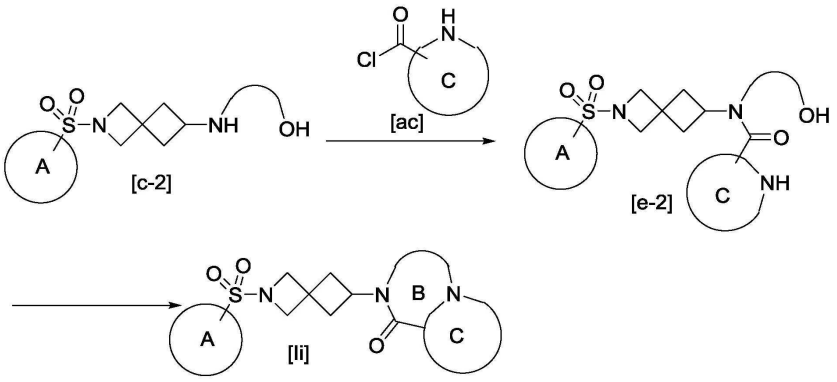
지로 하여 실시할 수 있다.

[0559] 화합물 [aa]의 분자내 커플링 반응에 의한 고리화는, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기, 포스포늄계 배위자, 팔라듐 촉매의 존재하, 물의 존재하 또는 비존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 디옥산과 같은 에테르류, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 포스포늄계 배위자로는, 예를 들면, 헥사플루오로인산 브로모트리스(피롤리디노)포스포늄(PyBROP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄(BOP) 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 트리에틸아민과 같은 아민류, 탄산 나트륨과 같은 탄산 알칼리 금속류, 인산 칼륨 등을 들 수 있다. 팔라듐 촉매로는, 예를 들면, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로리드, 테트라키스(트리페닐포스핀)디팔라듐, 초산 팔라듐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로리드 등을 들 수 있다. 상기 포스포늄계 축합제의 사용량은, 화합물 [aa]에 대해 1.0~2.0 당량, 바람직하게는 1.2~1.5 당량으로 할 수 있다. 상기 염기의 사용량은, 화합물 [aa]에 대해 2.0~6.0 당량, 바람직하게는 3.0~4.0 당량으로 할 수 있다. 상기 팔라듐 촉매의 사용량은, 화합물 [aa]에 대해 0.01~1.0 당량, 바람직하게는 0.1~0.5 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온~150℃, 바람직하게는 80℃~120℃에서 실시할 수 있다.

[0560] 화합물 [ab]의 환원 반응은, 합성법 B에서 화합물 [Id]의 제조와 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0561] 합성법 G

[0562] [화학식 16]

[0563] 

[0564] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0565] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ii]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

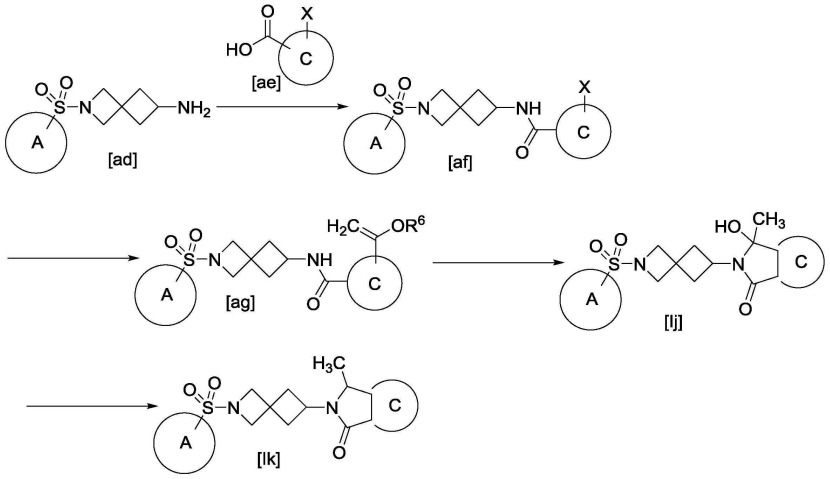
[0566] 합성법 A1의 일반식 [c]로 표시되는 화합물 중, 일반식 [c-2]로 표시되는 화합물과 화합물 [ac]의 아미드화 반응에 의해 얻어지는 화합물 [e-2]의 분자내 미츠노부 반응(Mitsunobu reaction)에 의한 고리화에 의해 목적물 [Ii]를 제조할 수 있다.

[0567] 화합물 [c-2]와 화합물 [ac]의 아미드화 반응은, 합성법 A1에서 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0568] 화합물 [e-2]의 분자내 미츠노부 반응에 의한 고리화는, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 아조디카르복시산 유도체 및 포스핀 유도체의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매는, 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 등의 에테르류, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 아조디카르복시산 유도체로는, 예를 들면, 아조디카르복시산 디에틸, 아조디카르복시산 디이소프로필 등의 아조디카르복시산 디알킬 에스테르; N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 등의 아조디카르복사미드를 들 수 있다. 포스핀 유도체로는, 예를 들면, 트리페닐포스핀 등의 트리아릴포스핀이나 트리부틸포스핀 등의 트리알킬포스핀을 들 수 있다. 아조디카르복시산 유도체의 사용량은, 화합물 [e-2]에 대해 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 2.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 포스핀 유도체의 사용량은, 화합물 [e-2]에 대해 몰비로 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 2.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~120℃, 바람직하게는 실온~80℃에서 실시할 수 있다.

[0569] 합성법 H1

[0570] [화학식 17]



[0571]

[0572] [식 중, R^6은 알킬기 등의 보호기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0573] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ij] 또는 [Ik]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0574] 화합물 [ad]와 화합물 [c-2]의 아미드화 반응에 의해 얻어지는 화합물 [af]에 대해, 커플링 반응을 행하여, 화합물 [ag]를 얻을 수 있다. 화합물 [ag]의 고리화 반응에 의해 목적물 [Ij]를 제조할 수 있다. 또한, 목적물 [Ij]에 대해 탈수 반응을 행함으로써, 목적물 [Ik]도 제조할 수 있다.

[0575] 우선, 화합물 [ad]와 화합물 [c-2]의 아미드화 반응은, 합성법 B에서 화합물 [n]과 화합물 [o]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0576] 다음으로, 화합물 [af]의 커플링 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기, 포스포늄계 배위자, 팔라듐 촉매, 유기 주석 화합물의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 디옥산과 같은 에테르류, 디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 염기로는, 예를 들면, 탄산 나트륨과 같은 탄산 알칼리 금속류, 인산 칼륨, 불화 세슘 등을 들 수 있다. 포스포늄계 배위자로는, 예를 들면 헥사플루오로인산 브로모트리스(피롤리디노)포스포늄(PyBROP), 벤조트리아졸-1-일옥시-트리스디메틸아미노포스포늄(BOP) 등을 들 수 있다. 팔라듐 촉매로는, 예를 들면, 비스(트리페닐포스핀)팔라듐 디클로리드, 테트라키스(트리페닐포스핀)디팔라듐, 초산 팔라듐, 1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센 팔라듐 디클로리드 등을 들 수 있다. 유기 주석 화합물로는, (1-에톡시에테닐)트리부틸스탄난 등을 들 수 있다. 상기 포스포늄계 축합제의 사용량은, 화합물 [af]에 대해 1.0~2.0 당량, 바람직하게는 1.2~1.5 당량으로 할 수 있다. 상기 염기의 사용량은, 화합물 [af]에 대해 2.0~6.0 당량, 바람직하게는 3.0~4.0 당량으로 할 수 있다. 상기 팔라듐 촉매의 사용량은, 화합물 [af]에 대해 0.01~1.0 당량, 바람직하게는 0.1~0.5 당량으로 할 수 있다. 상기 유기 주석 화합물의 사용량은, 화합물 [af]에 대해, 1.0~5.0 당량, 바람직하게는 1.2~2.5 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온~150℃, 바람직하게는 80℃~120℃에서 실시할 수 있다.

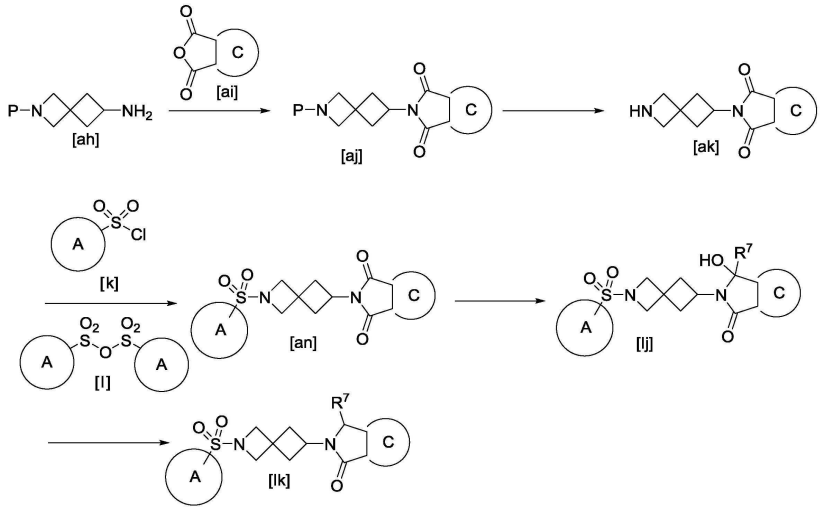
[0577] 화합물 [ag]의 고리화 반응은, 적당한 용매 중, 산으로 처리함으로써 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면 초산 에틸과 같은 에스테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 메탄올과 같은 알코올류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 산으로는, 예를 들면, 염산, 트리플루오로초산 등을 들 수 있다.

[0578] 목적물 [Ij]의 탈수 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 환원제와 Lewis 산의 존재하에 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다. 환원제로는, 예를 들면, 트리에틸실란을 들 수 있다. Lewis 산으로는, 예를 들면, 보론 트리플루오리드-에틸 에테르 착체를 들 수 있다. 환원제의 사용량은 화합물 [Ij]에 대해, 1.0~15.0 당량, 바람직하게는 1.2~7.0 당량으로 할 수 있다. 환원제의 사용량은 화합물 [Ij]에 대해, 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.2~

5.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -100℃～실온, 바람직하게는 -50℃～0℃에서 실시할 수 있다.

[0579] 합성법 H2

[0580] [화학식 18]



[0581]

[0582] [식 중, R^7은 알킬기를 나타내고, 다른 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0583] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ij] 또는 [Ik]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0584] 화합물 [ah]와 화합물 [ai]의 반응에 의해 얻어지는 화합물 [aj]에 대해, 탈보호를 행함으로써 화합물 [ak] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [ak] 또는 그의 염을 술폰아미드화함으로써, 화합물 [an]을 얻을 수 있다. 화합물 [an]에 대해, 친핵성 부가 반응를 행함으로써, 목적물 [Ij]를 제조할 수 있다. 또한, 상기 합성법 H1과 마찬가지로 목적물 [Ij]에 대해 탈수 반응을 행함으로써, 목적물 [Ik]도 제조할 수 있다.

[0585] 우선, 화합물 [ah]와 화합물 [ai]의 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기의 존재하 또는 비존재하, 딘-스타크 등을 이용하여 생성되는 물을 반응계 중으로부터 제거함으로써 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴 등을 들 수 있다. 염기로는, 트리에틸아민과 같은 아민류 등을 들 수 있다. 화합물 [ai]의 사용량은, 화합물 [ah]에 대해, 1.0～5.0 당량, 바람직하게는, 1.1～1.5 당량으로 할 수 있다. 염기의 사용량은, 화합물 [ah]에 대해, 0～5.0 당량, 바람직하게는, 0.2～1.5 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온～180℃, 바람직하게는 110℃～150℃에서 실시할 수 있다.

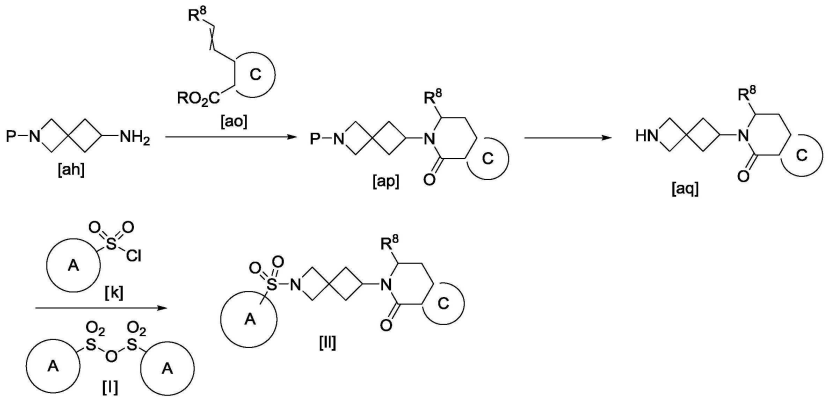
[0586] 다음으로, 화합물 [aj]의 탈보호는, 상기 합성법 A2의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0587] 화합물 [ak]의 술폰아미드화 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [j]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0588] 화합물 [an]의 친핵성 부가 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 그리냐르 시약(Grignard reagent; 유기 마그네슘 할로겐화물)의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 헥산과 같은 지방족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 그리냐르 시약의 사용량은, 화합물 [an]에 대해 1.0～10.0 당량, 바람직하게는 1.0～5.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃～실온, 바람직하게는 0℃～실온에서 실시할 수 있다.

[0589] 합성법 I

[0590] [화학식 19]



[0591]

[0592] [식 중, R^8은 메틸기 등의 알킬기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0593] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Il]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0594] 화합물 [ah]와 화합물 [ao]의 반응에 의해 얻어지는 화합물 [ap]에 대해, 탈보호를 행함으로써 화합물 [aq] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [aq] 또는 그의 염을 술폰아미드화함으로써, 목적물 [Il]을 제조할 수 있다.

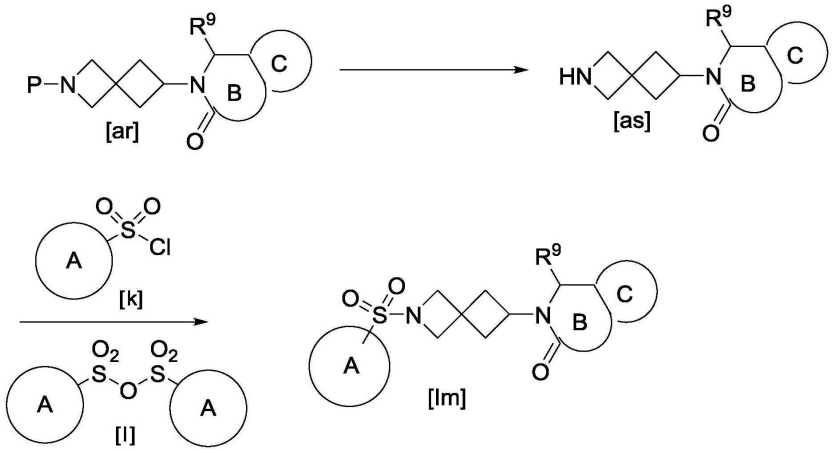
[0595] 우선, 화합물 [ah]와 화합물 [ao]의 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, N-메틸피롤리돈과 같은 아미드류, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 메탄올과 같은 알코올류, 디메틸 술폭시드 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 화합물 [ao]의 사용량은, 화합물 [ah]에 대해 0.2~5.0 당량, 바람직하게는 0.3~2.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 실온~180℃, 바람직하게는 실온~130℃에서 실시할 수 있다.

[0596] 다음으로, 화합물 [ap]의 탈보호는, 상기 합성법 A2의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0597] 화합물 [aq]의 술폰아미드화 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [j]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0598] 합성법 J

[0599] [화학식 20]



[0600]

[0601] [식 중, R^9는 메틸기 등의 알킬기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0602] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Im]으로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

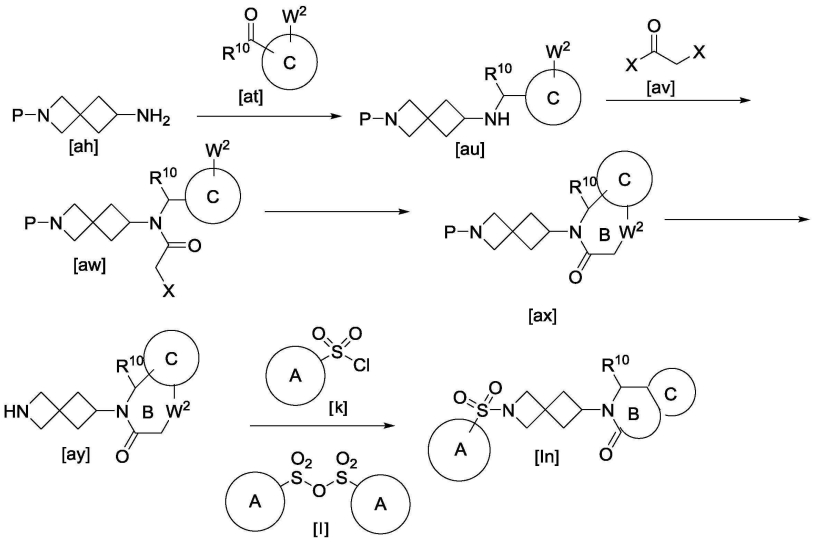
[0603] 화합물 [ar]의 탈보호를 행함으로써, 화합물 [as] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [as] 또는 그의 염을 술폰아미드화함으로써, 목적물 [Im]을 제조할 수 있다.

[0604] 우선, 화합물 [ar]의 탈보호는, 상기 합성법 A2의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0605] 다음으로, 화합물 [as]의 술폰아미드화 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [j]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0606] 합성법 K

[0607] [화학식 21]



[0608]

[0609] [식 중, R^{10}은 메틸기 등의 알킬기를 나타내고, W^2는 수산기 또는 아미노기 등을 나타내며, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0610] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [In]으로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0611] 화합물 [ah]와 화합물 [at]의 환원적 알킬화 반응을 행함으로써, 화합물 [au]를 얻을 수 있다. 화합물 [au]를 아미드화하고, 고리화함으로써, 화합물 [ax]를 얻을 수 있다. 이것의 탈보호를 행하고, 술폰아미드화를 행함으로써 목적물 [In]을 제조할 수 있다.

[0612] 우선, 화합물 [ah]와 화합물 [at]의 환원적 알킬화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0613] 다음으로, 화합물 [au]와 화합물 [av]의 아미드화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [c]와 화합물 [d]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

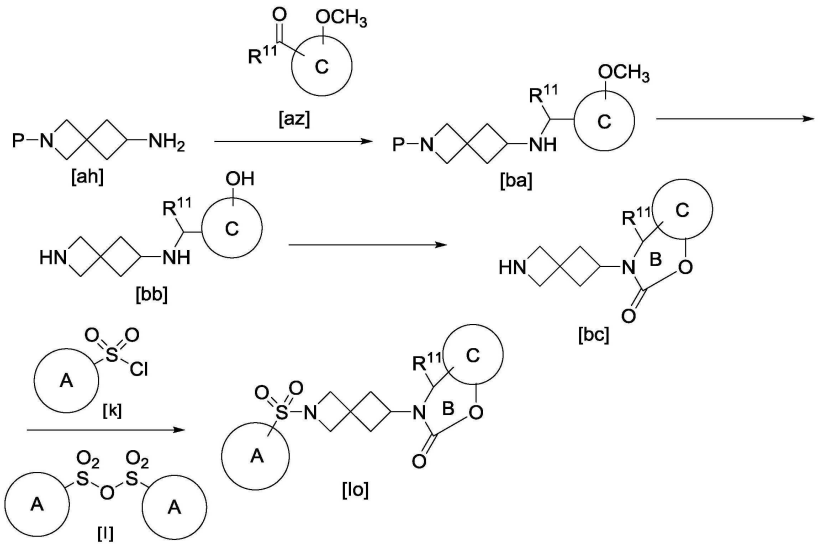
[0614] 화합물 [aw]의 고리화 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, 염기의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, N,N-디메틸포름아미드와 같은 아미드류, 아세토니트릴, 물, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. 염기로는, 수소화 나트륨과 같은 수소화 알칼리 금속류, tert-부톡시나트륨과 같은 알칼리 금속 알콕시드, 디이소프로필에틸아민과 같은 유기 아민류, 수산화 나트륨, 탄산 나트륨과 같은 탄산 알칼리 금속류 등을 들 수 있다. 염기의 사용량은, 화합물 [aw]에 대해 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -78℃~실온, 바람직하게는 0℃~실온에서 실시할 수 있다.

[0615] 화합물 [ax]의 탈보호 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0616] 화합물 [ay]의 술폰아미드화 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [j]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0617] 합성법 L

[0618] [화학식 22]



[0619]

[0620] [식 중, R^{11}은 메틸기 등의 알킬기 등을 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0621] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Io]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0622] 화합물 [ah]와 화합물 [az]의 환원적 알킬화 반응을 행함으로써, 화합물 [ba]를 얻을 수 있다. 화합물 [ba]의 탈보호를 행하여 화합물 [bb]를 얻고, 그것을 분자내 고리화함으로써, 화합물 [bc]를 얻을 수 있다. 화합물 [bc]의 술폰아미드화를 행함으로써 목적물 [Io]를 제조할 수 있다.

[0623] 우선, 화합물 [ah]와 화합물 [az]의 환원적 알킬화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

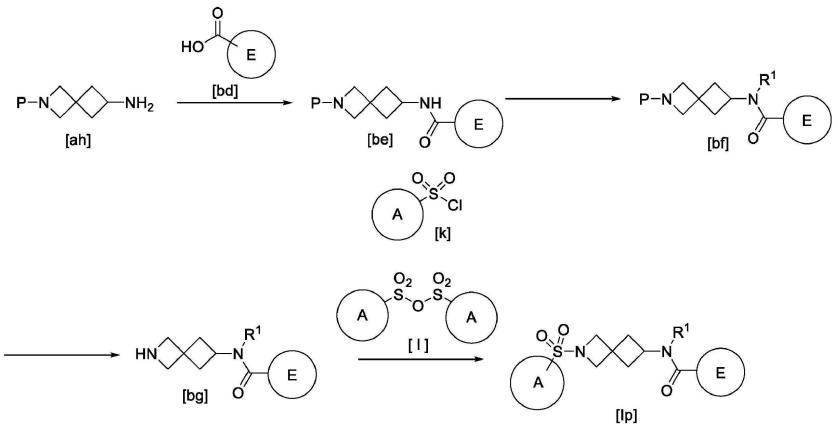
[0624] 다음으로, 화합물 [ba]의 탈보호 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중, Lewis 산의 존재하에서 실시할 수 있다. 용매로는, 본 반응에 지장이 없는 것이면 되고, 예를 들면, 1,4-디옥산, 테트라히드로푸란과 같은 에테르류, 클로로포름과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 톨루엔과 같은 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물을 들 수 있다. Lewis 산으로는, 삼브롬화 붕소 등을 들 수 있다. Lewis 산의 사용량은 화합물 [ba]에 대해, 1.0~10.0 당량, 바람직하게는 1.0~2.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, -100℃~실온, 바람직하게는 -78℃~실온에서 실시할 수 있다.

[0625] 화합물 [bb]의 분자내 고리화 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중(예를 들면 N,N-디메틸포름아미드), 염기(예를 들면 디이소프로필에틸아민)의 존재하, 카르보닐디이미다졸을 반응시킴으로써 실시할 수 있다.

[0626] 화합물 [bc]의 술폰아미드화 반응은, 상기 합성법 A2의 화합물 [j]로부터 화합물 [Ia]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0627] 합성법 M

[0628] [화학식 23]



[0629]

[0630] [식 중, P는 tert-부톡시카르보닐기 등의 보호기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0631] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ip]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0632] 화합물 [ah]와 화합물 [bd]의 아미드화 반응에 의해 얻어지는 화합물 [be]에 대해 알킬화를 행하여, 화합물 [bf]를 얻은 후, 탈보호함으로써 화합물 [bg] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [bg] 또는 그의 염을 술폰아미드화함으로써, 목적물 [Ip]를 제조할 수 있다.

[0633] 우선, 화합물 [ah]와 화합물 [bd]의 아미드화 반응은, 합성법 B에 있어서의 화합물 [n]과 화합물 [o]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

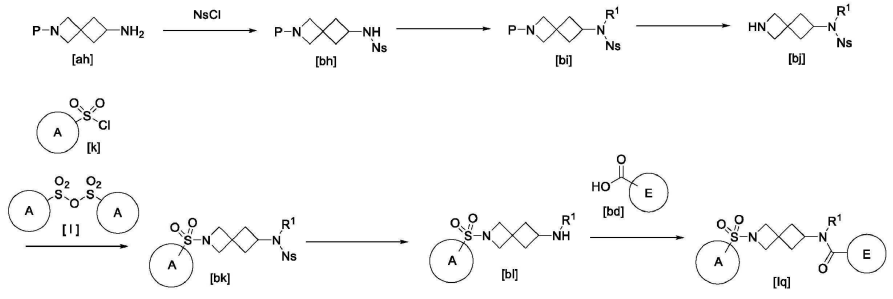
[0634] 다음으로, 화합물 [be]의 알킬화 반응은, 화합물 [be]에 대해, 알킬화제를 반응시킴으로써, N-알킬화할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 아세토니트릴 등), 염기(예를 들면 수소화 나트륨 등)의 존재하, 요오드화 메틸, 요오드화 프로필 등과 반응시킴으로써, N-알킬화할 수 있다.

[0635] 화합물 [bf]의 탈보호 반응은, 합성법 A2에 있어서의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0636] 화합물 [bg] 또는 그의 염과 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응은, 합성법 A2에 있어서의 화합물 [j]와 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0637] 합성법 N

[0638] [화학식 24]



[0639]

[0640] [식 중, Ns는 노실기(2-니트로벤젠술포닐기)를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0641] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Iq]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0642] 화합물 [ah]와 NsCl(2-니트로벤젠술포닐 클로리드)과의 반응에 의해 얻어지는 화합물 [bh]에 대해 N-알킬화를 행하여, 화합물 [bi]를 얻은 후, 탈보호함으로써 화합물 [bj] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [bj] 또는 그의 염을 술폰아미드화함으로써, 화합물 [bk]를 얻을 수 있다. 화합물 [bk]에 대해, 탈보호(탈노실화)를 행함

으로써 화합물 [bl] 또는 그의 염을 얻을 수 있다. 화합물 [bl] 또는 그의 염에 대해 화합물 [bd]와의 아미드화 반응을 행함으로써, 목적물 [Iq]를 제조할 수 있다.

[0643] 우선, 화합물 [ah]와 NsCl과의 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중(예를 들면 디클로로메탄 등), 염기(예를 들면 트리에틸아민)의 존재하에서 행할 수 있다.

[0644] 다음으로, 화합물 [bh]의 N-알킬화 반응은, 합성법 M에 있어서의 화합물 [be]로부터 화합물 [bf]로의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0645] 화합물 [bi]의 탈보호 반응은, 합성법 A2에 있어서의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0646] 화합물 [bj] 또는 그의 염과 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응은, 합성법 A2에 있어서의 화합물 [j]와 술폰산 무수물 또는 술포닐 클로리드와의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0647] 화합물 [bk]의 탈보호(탈노실화) 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중(예를 들면 N,N-디메틸포름아미드), 염기(예를 들면 수산화 리튬)의 존재하, 티올 화합물(예를 들면 메르캅토 초산)을 반응시킴으로써 실시할 수 있다.

[0648] 화합물 [bl] 또는 그의 염의 아미드화 반응은, 합성법 B에 있어서의 화합물 [n]으로부터 화합물 [o]로의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0649] 합성법 O

[0650] [화학식 25]

[0651]

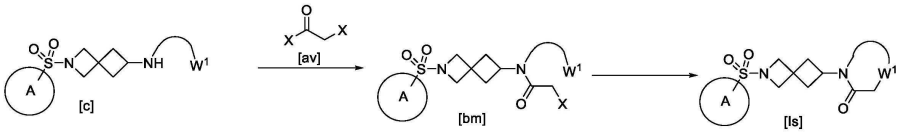
[0652] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0653] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Ir]로 표시되는 화합물은, 화합물 [c]의 분자내 고리화 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0654] 화합물 [c]의 분자내 고리화 반응은, 상법에 따라, 적당한 용매 중(예를 들면 N,N-디메틸포름아미드), 염기(예를 들면 디이소프로필에틸아민)의 존재하, 카르보닐디이미다졸을 반응시킴으로써 실시할 수 있다.

[0655] 합성법 P

[0656] [화학식 26]

[0657] 

[0658] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

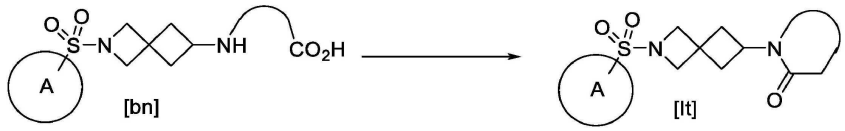
[0659] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Is]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 화합물 [c]를 아미드화하여 얻어진 화합물 [bm]을 고리화함으로써 제조할 수 있다.

[0660] 우선, 화합물 [c]와 화합물 [av]의 아미드화 반응은, 합성법 K에 있어서의 화합물 [au]와 화합물 [av]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다. 용매로는, 상기와 동일한 용매에 더하여, 클로로포름, 염화 메틸렌과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물 등을 사용해도 된다.

[0661] 화합물 [bm]의 고리화 반응은, 합성법 K에 있어서의 화합물 [aw]의 고리화 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0662] 합성법 Q

[0663] [화학식 27]

[0664] 

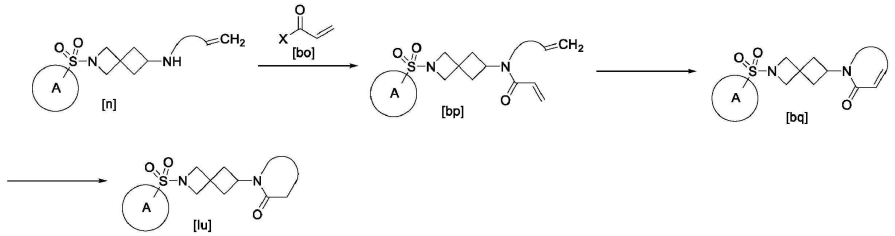
[0665] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0666] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [It]로 표시되는 화합물은, 화합물 [bn]의 분자내 축합 반응에 의해 제조할 수 있다.

[0667] 화합물 [bn]의 분자내 축합 반응은, 합성법 C에 있어서의 화합물 [s]의 분자내 축합 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0668] 합성법 R

[0669] [화학식 28]

[0670] 

[0671] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0672] 본 발명의 목적 화합물 [I] 중, 일반식 [Iu]로 표시되는 화합물은, 예를 들면, 이하와 같이 하여 제조할 수 있다.

[0673] 화합물 [n]을 아미드화하여 얻어진 화합물 [bp]의 폐환 메타세시스 반응에 의해 화합물 [bq]를 얻을 수 있다. 얻어진 화합물 [bq]를 환원함으로써 목적물 [Iu]를 제조할 수 있다.

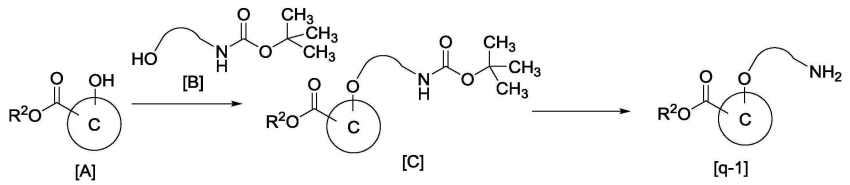
[0674] 우선, 화합물 [n]과 화합물 [bo]의 아미드화 반응은, 합성법 K에 있어서의 화합물 [au]와 화합물 [av]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다. 용매로는, 상기와 동일한 용매에 더하여, 클로로포름, 염화 메틸렌과 같은 할로겐화 지방족 탄화수소류, 또는 이들의 혼합물 등을 사용해도 된다.

[0675] 화합물 [bp]의 폐환 메타세시스 반응은, 합성법 B에 있어서의 화합물 [p]의 폐환 메타세시스 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0676] 화합물 [bq]의 환원 반응은, 합성법 B에 있어서의 화합물 [Ib]에 대한 환원 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0677] 중간체의 합성 방법 a

[0678] [화학식 29]

[0679] 

[0680] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0681] 합성법 C에 있어서 일반식 [q]로 표시되는 화합물 중, 일반식 [q-1]로 표시되는 화합물에 대해서는, 화합물 [A]와 화합물 [B]의 미츠노부 반응에 의해 얻어진 화합물 [C]의 탈보호에 의해 제조할 수 있다.

[0682] 화합물 [A]와 화합물 [B]의 미츠노부 반응은, 아조디카르복시산 유도체 및 포스핀 유도체의 존재하에서 실시할

수 있다. 용매는, 본 반응에 영향을 주지 않는 것이면 되고, 예를 들면, 테트라히드로푸란, 1,4-디옥산 등의 에테르류, 톨루엔 등의 방향족 탄화수소류, 아세토니트릴 등의 니트릴류, 또는 이들의 혼합물 등을 들 수 있다.

[0683] 아조디카르복시산 유도체로는, 예를 들면, 아조디카르복시산 디에틸, 아조디카르복시산 디이소프로필 등의 아조디카르복시산 디알킬 에스테르; N,N,N',N'-테트라메틸아조디카르복사미드 등의 아조디카르복사미드를 들 수 있다.

[0684] 포스핀 유도체로는, 예를 들면, 트리페닐포스핀 등의 트리아릴포스핀이나 트리부틸포스핀 등의 트리알킬포스핀을 들 수 있다.

[0685] 화합물 [B]의 사용량은, 화합물 [A]에 대해 1.0~15.0 당량, 바람직하게는 2.0~3.0 당량으로 할 수 있다.

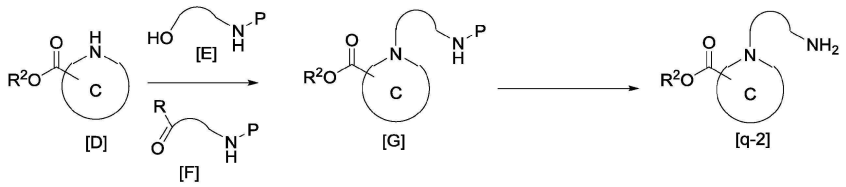
[0686] 아조디카르복시산 유도체의 사용량은, 화합물 [A]에 대해 1.0~15.0 당량, 바람직하게는 2.0~3.0 당량으로 할 수 있다.

[0687] 포스핀 유도체의 사용량은, 화합물 [A]에 대해 1.0~15.0 당량, 바람직하게는 2.0~3.0 당량으로 할 수 있다. 본 반응은, 0℃~100℃, 바람직하게는 실온에서 실시할 수 있다.

[0688] 화합물 [C]의 탈보호에 대해서는, 상기 합성법 A2의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0689] 중간체의 합성 방법 b

[0690] [화학식 30]

[0691] 

[0692] [식 중, 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0693] 합성법 C에 있어서 일반식 [q]로 표시되는 화합물 중, 일반식 [q-2]로 표시되는 화합물에 대해서는, 화합물 [D]와 화합물 [E]의 미츠노부 반응 또는 화합물 [F]와의 환원적 아미노화 반응에 의해 얻어진 화합물 [F]의 탈보호에 의해 제조할 수 있다.

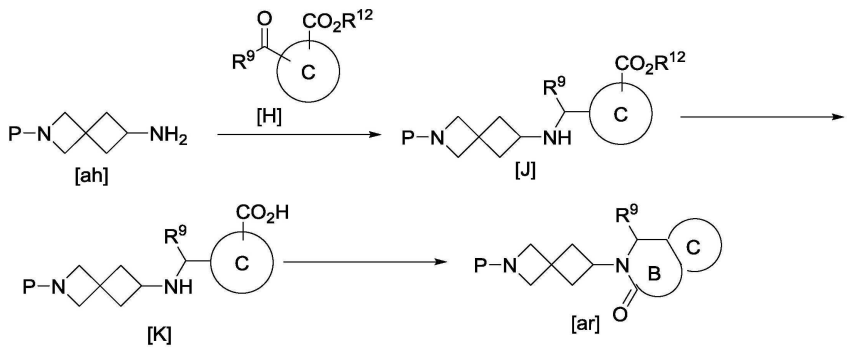
[0694] 화합물 [D]와 화합물 [E]의 미츠노부 반응은, 중간체의 합성 방법 a에 있어서의 화합물 [A]와 화합물 [B]의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0695] 화합물 [D]와 화합물 [F]의 환원적 아미노화 반응에 대해서는, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0696] 화합물 [F]의 탈보호에 대해서는, 합성법 A2에 있어서의 화합물 [i]로부터 화합물 [j]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0697] 중간체의 합성 방법 c

[0698] [화학식 31]

[0699] 

[0700] [식 중, R^{12}는 메틸기 등의 보호기를 나타내고, 그 외의 기호는 상기와 동일 의미를 나타낸다.]

[0701] 합성법 J에 있어서 일반식 [ar]로 표시되는 화합물에 대해서는, 화합물 [ah]와 화합물 [H]의 환원적 알킬화 반응에 의해 얻어진 화합물 [J]를 탈보호하여, 얻어진 화합물 [K]를 고리화 반응에 부침으로써 제조할 수 있다.

[0702] 화합물 [ah]와 화합물 [H]의 환원적 알킬화 반응은, 합성법 A1에 있어서의 화합물 [a]와 화합물 [b]의 반응과 마찬가지로 하여 실시할 수 있다.

[0703] 화합물 [J]의 탈보호 반응은, 합성법 C에 있어서의 화합물 [r]로부터 화합물 [s]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0704] 화합물 [K]의 고리화 반응은, 합성법 C에 있어서의 화합물 [s]로부터 화합물 [Ie]로의 반응과 마찬가지로 실시할 수 있다.

[0705] 상기 방법에 있어서의 원료 화합물은, 기지(旣知) 방법 및/또는 후기 실시예에 기재한 방법과 마찬가지로 하여 제조할 수 있다.

[0706] 또한, 관능기에의 보호기의 도입 및 관능기 보호기의 제거는, 기지의 방법(PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS(Theodora W. Greene, Peter G.M.Wuts저) 등)을 참조하여 실시할 수 있다.

[0707] 또, 상기 방법에 의해 제조되는 본 발명의 화합물, 및 중간체 화합물은, 또한, 후기 실시예에 기재한 방법 및/또는 기지 방법 또는 그들의 조합에 의해, 다른 목적 화합물, 또는 중간체로 구조 변환할 수 있다. 구체적으로는 이하의 방법을 들 수 있다.

[0708] (1) 할로겐 원자로부터 알킬기로의 변환

[0709] 할로겐 원자를 갖는 화합물에 대해, 예를 들면, 알킬보론산 유도체, 유기 아연 반응제와 커플링함으로써, 대응하는 알킬기로 변환할 수 있다.

[0710] (2) 할로겐 원자로부터 아실기로의 변환

[0711] 할로겐 원자를 갖는 화합물에 대해, 일반 합성법 H1에 있어서의 화합물 [af]로부터 화합물 [ag]로의 반응과 마찬가지로 실시한 후, 산 처리함으로써, 대응하는 아실기로 변환할 수 있다.

[0712] (3) 할로겐 원자로부터 아미노기로의 변환

[0713] 할로겐 원자를 갖는 화합물에 대해, 예를 들면, 아민 유도체와 팔라듐 촉매 및 배위자를 이용하여 커플링함으로써, 대응하는 아미노기로 변환할 수 있다.

[0714] (4) 할로겐 원자로부터 알콕시기, 아미노기로의 변환

[0715] 아릴 상에 할로겐 원자를 갖는 화합물에 대해, 친핵성을 갖는 화합물, 예를 들면, 나트륨 메톡시드, 아민류와 반응시킴으로써, 대응하는 알콕시기, 아미노기로 변환할 수 있다.

[0716] (5) 카르보닐기로부터 디할로겐화 알킬기로의 변환

[0717] 카르보닐기를, 예를 들면, 할로겐화제와 반응시킴으로써, 대응하는 디할로겐화 알킬기로 변환할 수 있다. 예를 들면 카르보닐기를 갖는 대응 출발 화합물을, 용매 중(예를 들면 디클로로메탄 및 에탄올 등), 할로겐화제(예를 들면 비스(2-메톡시에틸)아미노술퍼 트리플루오리드 등의 불소화제)와 반응시킴으로써, 대응하는 디할로겐화 알킬기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

[0718] (6) 히드록시기로부터 알콕시기로의 변환

[0719] 히드록시기에 대해, 알킬화제와 반응시킴으로써, 대응하는 알콕시기로 변환할 수 있다. 예를 들면 히드록시기를 갖는 대응 출발 화합물을, 용매 중(예를 들면 디클로로메탄 등), 염기(예를 들면 수소화 나트륨 등)의 존재하, 알킬화제(예를 들면 요오드화 메틸 등의 메틸화제)와 반응시킴으로써, 대응하는 알콕시기를 갖는 화합물을 제조할 수 있다.

[0720] (7) N-알킬화

[0721] 질소 함유 화합물에 대해, 알킬화제와 반응시킴으로써, N-알킬화할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 아세토니트릴 등), 염기(예를 들면 탄산 칼륨 등)의 존재하, 요오드화 메틸과 반응시킴으로써, N-알킬화할 수 있

다.

[0722] 또는, 질소 함유 화합물을 용매 중(예를 들면 디클로로메탄 등), 염기(예를 들면 N,N-디이소프로필에틸아민 등)의 존재하, 환원제(예를 들면 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 등)의 존재하, 알데히드(예를 들면 포름알데히드)와 반응시킴으로써, N-알킬화할 수 있다.

[0723] (8) N-아실화

[0724] 질소 함유 화합물에 대해, 아실화제와 반응시킴으로써, N-아실화할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 클로로포름), 염기(예를 들면 N,N-디이소프로필에틸아민)의 존재하, 아실화제(예를 들면 염화 아세틸)와 반응시킴으로써, N-아실화할 수 있다.

[0725] (9) 방향족 유도체의 할로겐화

[0726] 방향환을 갖는 화합물에 대해, 할로겐화제와 반응시킴으로써, 할로겐화할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 아세토니트릴), 할로겐화제(예를 들면 N-브로모숙신이미드)와 반응시킴으로써, 할로겐화할 수 있다.

[0727] (10) 할로겐 원자로부터 니트릴기로의 변환

[0728] 할로겐 원자를 갖는 화합물에 대해, 팔라듐 촉매하, 시안화 아연과 반응시킴으로써, 니트릴기로 변환할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 N,N-디메틸포름아미드), 팔라듐 촉매(예를 들면, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐)의 존재하, 시안화 아연과 반응시킴으로써, 니트릴기로 변환할 수 있다.

[0729] (11) 브롬으로부터 요오드로의 변환

[0730] 브롬화 아릴 화합물에 대해, 요오드화 구리를 이용함으로써, 요오드로 변환할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 1,4-디옥산), 리간드(예를 들면 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-아민)의 존재하, 요오드화 구리, 요오드화 나트륨과 반응시킴으로써, 요오드로 변환할 수 있다.

[0731] (12) 요오드로부터 트리플루오로메틸기로의 변환

[0732] 요오드화 아릴 화합물에 대해, 트리플루오로메틸화제와 반응함으로써, 트리플루오로메틸기로 변환할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 N,N-디메틸포름아미드), 오요드화 구리 존재하, 트리플루오로메틸화제(예를 들면 디플루오로(플루오로술포닐)초산 메틸)와 반응시킴으로써, 대응하는 트리플루오로메틸기로 변환할 수 있다.

[0733] (13) C-H 활성화에 의한 디플루오로메틸화

[0734] C-H 활성화가 가능한 방향족을 갖는 화합물과 디플루오로메틸화 시약을 반응시킴으로써, 디플루오로메틸체를 제조할 수 있다. 예를 들면, 용매 중(예를 들면 디메틸 술폭시드), tert-부틸 하이드로퍼옥사이드 존재하, 디플루오로메틸화 시약(예를 들면, 디플루오로메탄술핀산)과 반응함으로써, 대응하는 디플루오로메틸기로 변환할 수 있다.

[0735] 본 명세서에 있어서, THF는 테트라히드로푸란을 의미하고, DMF는 디메틸포름아미드를 의미한다. HATU는 o-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트를 의미한다.

[0736] 상기와 같이 하여 제조되는 본 발명의 화합물 또는 그 원료 화합물은, 그 유리 형태인 채로 또는 그의 염으로서 단리되고, 정제된다. 염은, 통상 이용되는 조염(造鹽) 처리에 부침으로써 제조할 수 있다. 단리 정제는, 추출, 농축, 결정화, 여과, 재결정, 각종 크로마토그래피 등의 통상의 화학적 조작을 적용하여 실시할 수 있다.

[0737] 본 발명의 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염이 부제 탄소에 의거하는 광학 이성체로서 존재하는 경우, 통상의 광학 분할 수단(예를 들면, 분별 결정법, 키랄 컬럼을 이용한 분할법)에 의해 개개의 광학 이성체로 분리할 수 있다. 또, 광학적으로 순수한 출발 물질을 이용하여, 광학 이성체를 합성할 수도 있다. 또한, 부제 보조기나 부제 촉매를 이용하여 각 반응을 입체 선택적으로 행함으로써도, 광학 이성체를 합성할 수 있다.

[0738] 본 발명의 화합물 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염으로는, 이하의 예로 한정되지 않지만, 이하의 화합물 등을 들 수 있다.

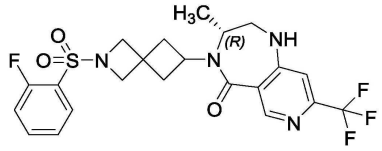
[0739] **실시예**

[0740] 1. 실시예 화합물의 조제

[0741] 실시예 1

[0742] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[4,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[0743] [화학식 32]

[0744] 

[0745] (1) 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 200mg의 염화 메틸렌 4.4mL 혼합물에, 염화 옥살릴 0.113mL, N,N-디메틸포름아미드 0.0068mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 반응 혼합물에 염화 옥살릴 0.075mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15분간 교반한 후, 감압 농축함으로써, 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드의 조(粗)생성물을 얻었다.

[0746] (2) 상기 (1)에서 얻은, 4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드의 조생성물, 아세토니트릴 2.1mL 혼합물에, N-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 200mg, 아세토니트릴 2.1mL 혼합물을 첨가한 후, 트리에틸아민 0.18mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 식염수와 클로로포름을 첨가하여 교반 후, 유기층을 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사(殘渣)를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0～10/90)에 의해 정제함으로써, N-[(2R)-2-[[4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 178mg을 황색 분말로서 얻었다.

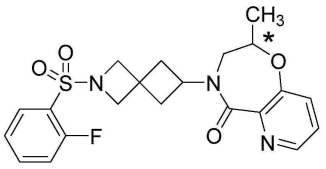
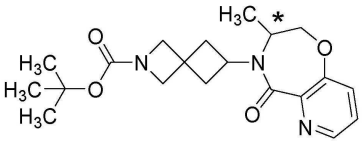
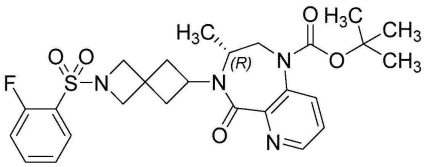
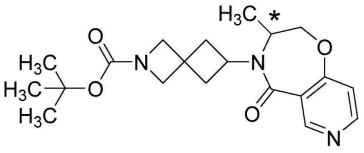
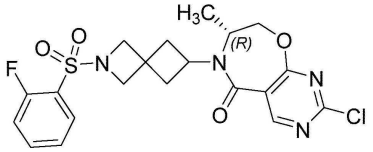
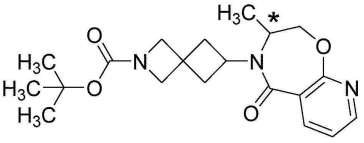
[0747] (3) 상기 (2)에서 얻은 N-[(2R)-2-[[4-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 178mg, N,N-디메틸포름아미드 1.3mL의 혼합물에, 수소화 나트륨(60%) 16.0mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 수소화 나트륨(60%) 8.5mg을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반 후, 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 107.6mg(수율 81%)을 황색 분말로서 얻었다.

[0748] MS(ESI)m/z:499$[M+H]^+$

[0749] 실시예 2～7:

[0750] 대응하는 원료 화합물을 실시예 1과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 1에 기재한 화합물을 얻었다. 단, 도표 중 *는 라세미 탄소를 나타낸다. 이하의 표에 있어서도 마찬가지이다.

[0751] [표 1]

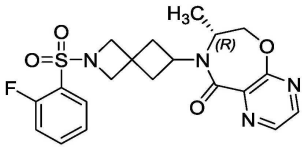
실시예	구조식	물성치 등
2	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
3	 라세미체	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
4		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
5	 라세미체	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
6		MS(ESI) m/z;467/469 [M+H]+
7	 라세미체	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+

[0752]

[0753] 실시예 8

[0754] (7R)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로피라지노[2,3-f][1,4]옥사제핀-9-온의 제조

[0755] [화학식 33]



[0756]

[0757] (1) 3-클로로피라진-2-카르복시산 432mg의 염화 메틸렌 7mL 혼합물에, 염화 옥살릴 0.280mL, N,N-디메틸포름아미드 0.020mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 감압 농축함으로써, 3-클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다.

[0758] (2) (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 307mg, 트리에틸아민

0.65mL, 아세토니트릴 5.0mL의 혼합물에, 빙랭하(氷冷下), 상기 (1)에서 얻은, 3-클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드 전량(全量), 아세토니트릴 3.0mL 혼합물을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 1N 수산화 나트륨 수용액 8.0mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 70분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 식염수와 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과 제거(濾去)하고, 여액을 감압 농축함으로써, 3-클로로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]피라진-2-카르복사미드의 조생성물 425mg을 황갈색 분말로서 얻었다.

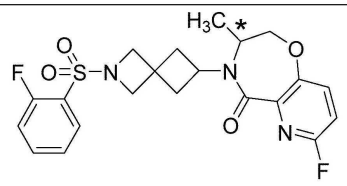
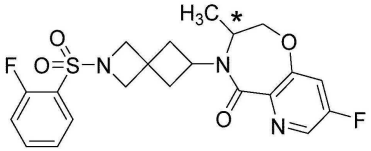
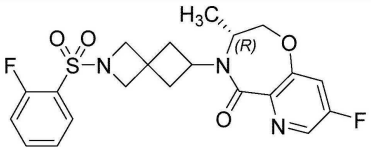
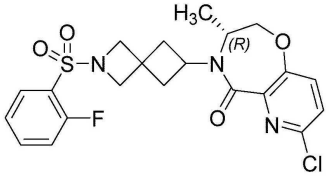
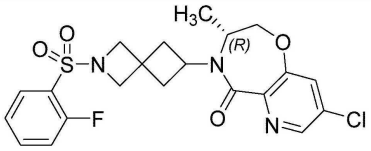
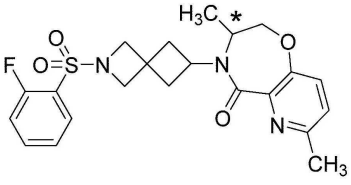
[0759] (3) 상기 (2)에서 얻은 3-클로로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]피라진-2-카르복사미드의 조생성물 425mg, N,N-디메틸포름아미드 5.0mL의 혼합물에, 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 35.3mg을 첨가하고, 빙랭하, 40분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가한 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=30/70~0/100)에 의해 정제했다. 프랙션(fraction)을 모아서 농축했을 때, 고체가 석출되었기 때문에 헥산을 첨가하여, 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 258mg(수율 2 공정 64%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0760] MS(ESI)m/z:433$[M+H]^+$

[0761] 실시예 9~39:

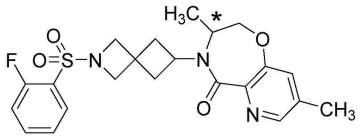
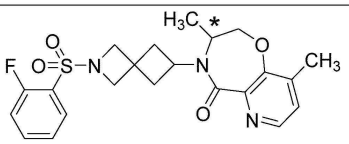
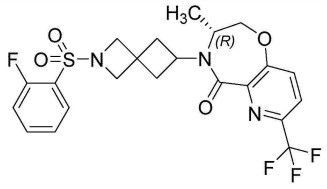
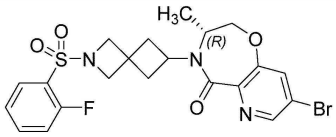
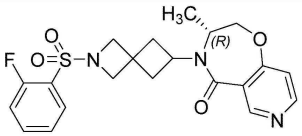
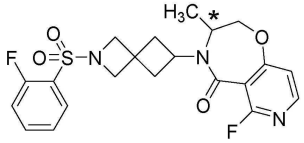
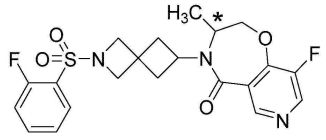
[0762] 대응하는 원료 화합물을 실시예 8과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 2에 기재한 화합물을 얻었다.

[0763] [표 2-1]

실시예	구조식	물성치 등
9	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
10	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
11		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
12		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
13		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
14	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

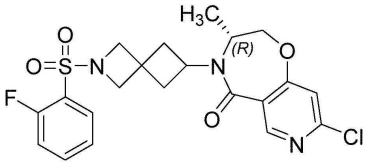
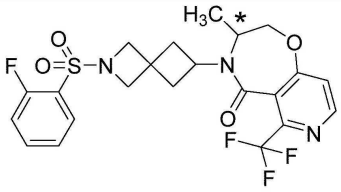
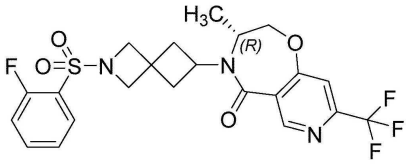
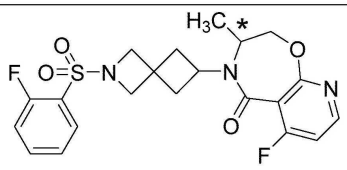
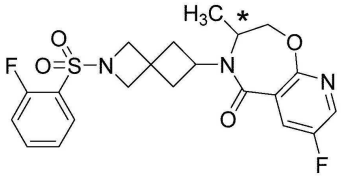
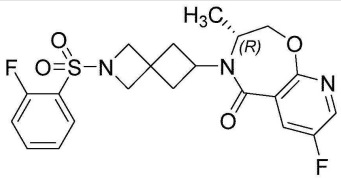
[0764]

[0765] [표 2-2]

15	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
16	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
17		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
18		MS(ESI) m/z;510/512 [M+H]+
19		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
20	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
21	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+

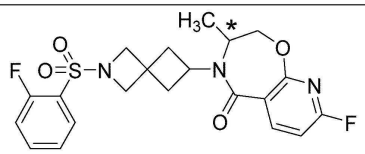
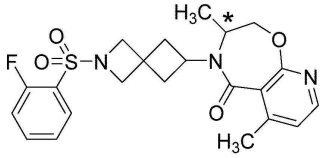
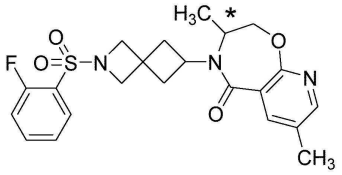
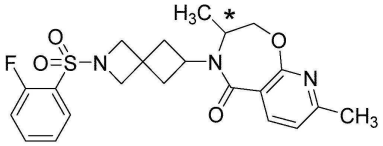
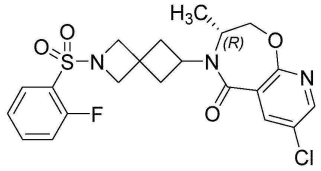
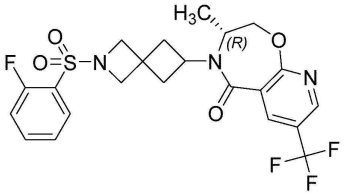
[0766]

[0767] [표 2-3]

22		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
23	 라세미체	MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
24		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
25	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
26	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
27		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+

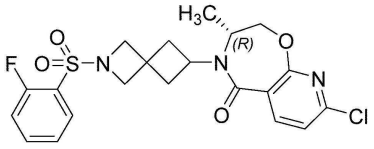
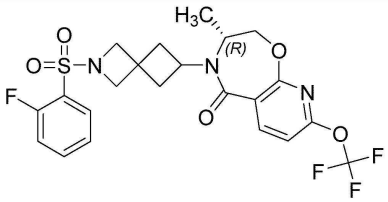
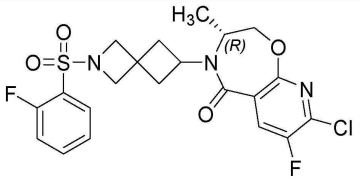
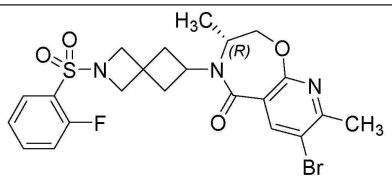
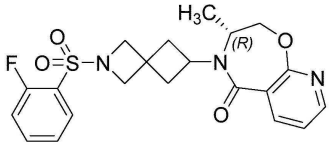
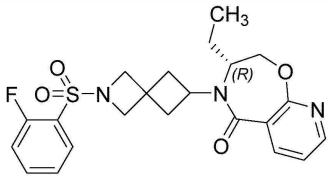
[0768]

[0769] [표 2-4]

28	 라세미체	MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
29	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
30	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
31	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
32		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
33		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

[0770]

[0771] [표 2-5]

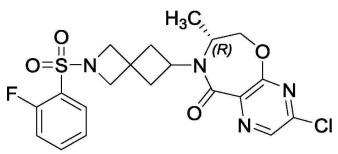
34		MS(ESI) m/z;466/468 [M+H]+
35		MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
36		MS(ESI) m/z;484/486 [M+H]+
37		MS(ESI) m/z;524/526 [M+H]+
38		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
39		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

[0772]

[0773] 실시예 40

[0774] (7R)-3-클로로-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로피라지노[2,3-f][1,4]옥사제핀-9-온의 제조

[0775] [화학식 34]



[0776]

[0777] (1) 3,5-디클로로피라진-2-카르복시산 916mg의 염화 메틸렌 16mL 혼합물에, 염화 옥살릴 0.530mL, N,N-디메틸포름아미드 0.020mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 감압 농축함으로써, 3,5-디클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다.

[0778] (2) (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 525mg, 트리에틸아민 1.20mL, 아세토니트릴 15.0mL의 혼합물에, 빙랭하, 상기 (1)에서 얻은, 3,5-디클로로피라진-2-카르보닐 클로라이드 조생성물, 아세토니트릴 5.0mL 혼합물을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 50분간 교반했다. 반응 혼합물에 1N 수산화 나트륨 수용액 13.0mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반한 후, 포화 식염수와 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로

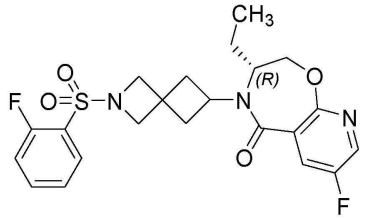
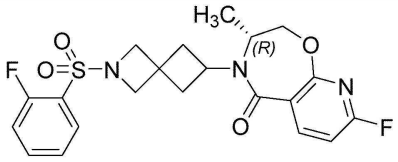
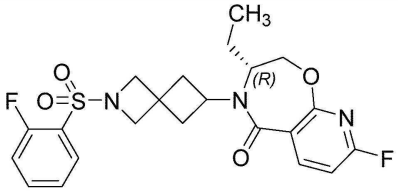
세정하고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=25/75~0/100)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 감압 농축한 후, 얻어진 잔사를, 디이소프로필 에테르:헥산=2:3의 혼합 용매 25mL로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 544mg(수율 73%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0779] MS(ESI)m/z:467/469[M+H]$^+$

[0780] 실시예 41~43:

[0781] 대응하는 원료 화합물을 실시예 40과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 3에 기재한 화합물을 얻었다.

[0782] [표 3]

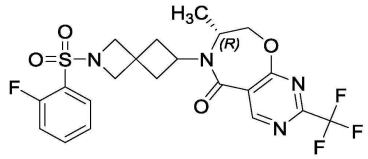
실시예	구조식	물성치 등
41		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+
42		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
43		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+

[0783]

[0784] 실시예 44

[0785] (7R)-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0786] [화학식 35]



[0787]

[0788] (1) 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카르복시산 526mg의 염화 메틸렌 8.0mL 혼합물에, 염화 옥살릴 0.300mL, N,N-디메틸포름아미드 0.006mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 3.5시간 교반한 후, 감압 농축함으로써, 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다.

[0789] (2) (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 770mg, 트리에틸아민 1.20mL, 테트라히드로푸란 6.0mL의 혼합물에, 빙랭하, 상기 (1)에서 얻은, 4-클로로-2-(트리플루오로메틸)피리미딘-5-카르보닐 클로라이드의 조생성물, 테트라히드로푸란 4.0mL 혼합물을 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2.5시간 교반한 후, 구연산 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~20/80)에 의해 정제 후, 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토

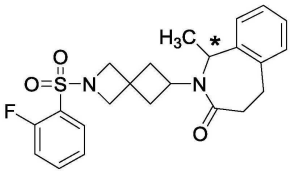
그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～25/75)함으로써, 표제 화합물 57.8mg(수율 4.9%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0790] MS(ESI)m/z:501[M+H]$^+$

[0791] 실시예 45

[0792] 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-메틸-4,5-디히드로-1H-2-벤자제핀-3-온의 제조

[0793] [화학식 36]



[0794] 라세미체

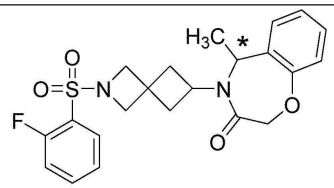
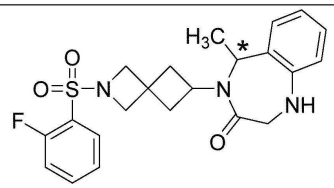
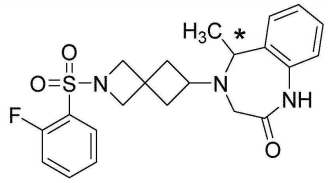
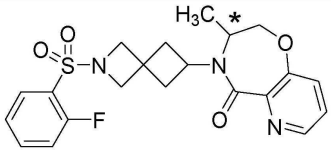
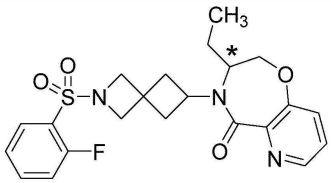
[0795] 6-(1-메틸-3-옥소-4,5-디히드로-1H-2-벤자제핀-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르바민산 tert-부틸 28.2mg, 염화 메틸렌 1mL의 혼합물에, 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 0.018mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사에, 염화 메틸렌 1mL, 2-플루오로벤젠술포닐 클로리드 23mg, 트리에틸아민 0.050mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 교반한 후, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝100/0～0/100)에 의해 정제하여, 표제 화합물 258mg(수율 2 공정 37%)을 담황색 점체(粘體)로서 얻었다.

[0796] MS(ESI)m/z:429[M+H]$^+$

[0797] 실시예 46～69:

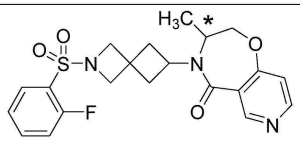
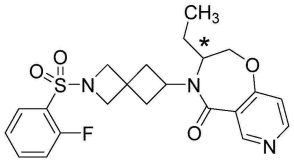
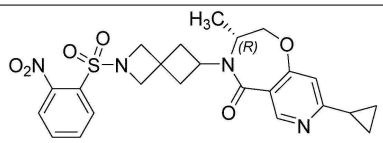
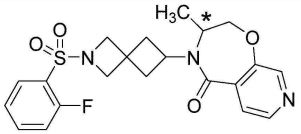
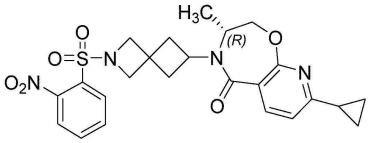
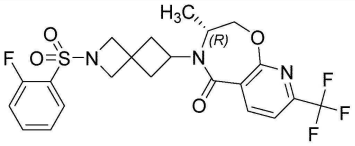
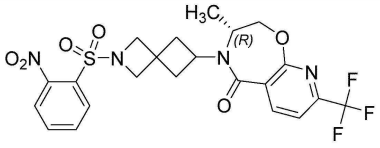
[0798] 대응하는 원료 화합물을 실시예 45와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 4에 기재한 화합물을 얻었다.

[0799] [표 4-1]

실시예	구조식	물성치 등
46	 라세미체	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
47	 라세미체	MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
48		MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
49	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
50	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

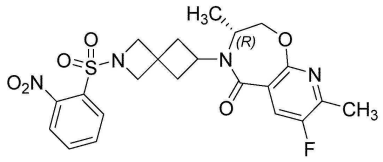
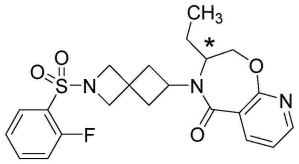
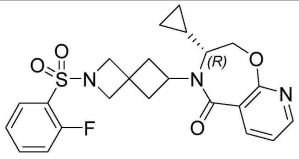
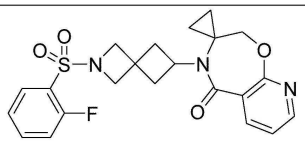
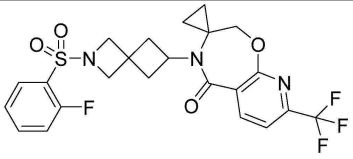
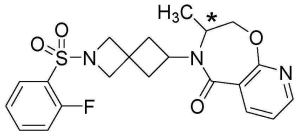
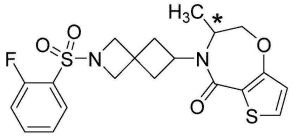
[0800]

[0801] [표 4-2]

51	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
52	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
53		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
54	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
55		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
56		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+
57		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+

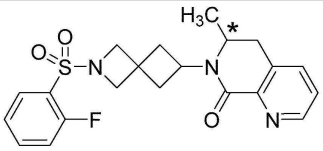
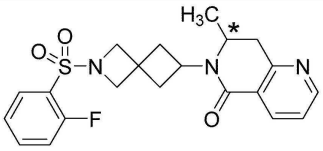
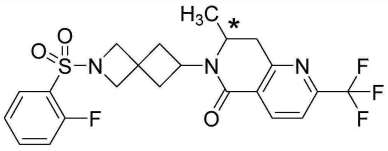
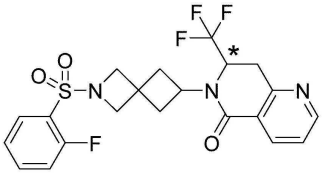
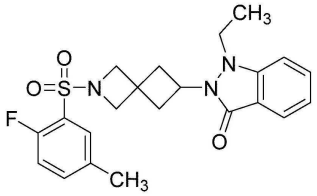
[0802]

[0803] [표 4-3]

58		MS(ESI) m/z;491 [M+H]+
59	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
60		MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
61		MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
62		MS(ESI) m/z;512 [M+H]+
63	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
64	 라세미체	MS(ESI) m/z;437 [M+H]+

[0804]

[0805] [표 4-4]

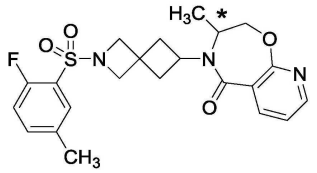
65	 라세미체	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
66	 라세미체	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
67	 라세미체	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+
68		MS(ESI) m/z;470 [M+H]+
69		MS(ESI) m/z;430 [M+H]+

[0806]

[0807] 실시예 70

[0808] 4-[2-(2-플루오로-5-메틸-페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0809] [화학식 37]



[0810] 라세미체

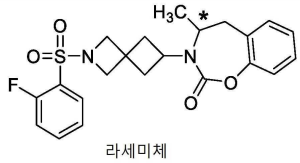
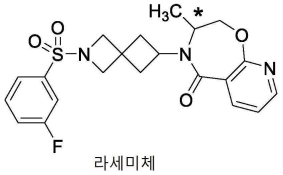
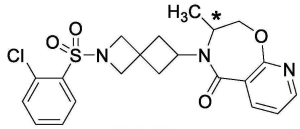
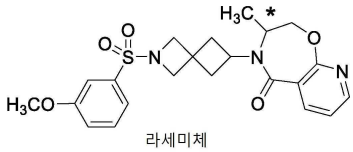
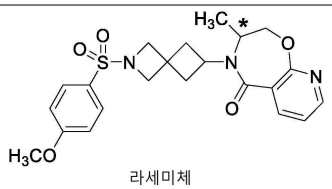
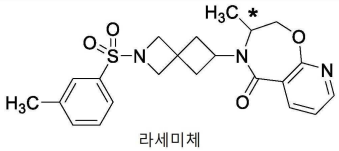
[0811] 4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 24mg, 2-플루오로-5-메틸-벤젠술포닐 클로라이드 17.7mg, N,N-디이소프로필에틸아민 0.0638mL, 클로로포름 1mL 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 농축했다. 얻어진 잔사에 디메틸 술폭시드, 메탄올을 첨가하고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=30/70~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 26.9mg(수율 69%)을 얻었다.

[0812] MS(ESI)m/z:446$[M+H]^+$

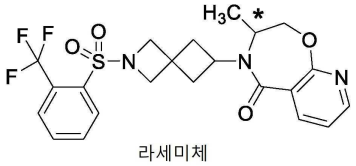
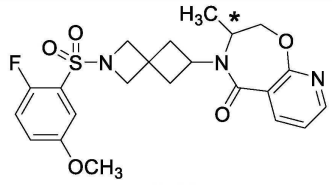
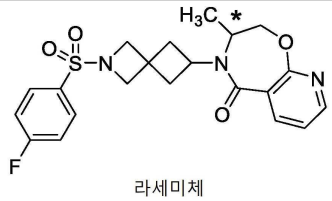
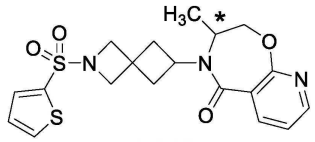
[0813] 실시예 71~81:

[0814] 대응하는 원료 화합물을 실시예 70과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 5에 기재한 화합물을 얻었다.

[0815] [표 5]

실시예	구조식	물성치 등
7 1	 라세미체	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
7 2	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
7 3	 라세미체	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
7 4	 라세미체	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
7 5	 라세미체	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+
7 6	라세미체	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
7 7	 라세미체	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+

[0816]

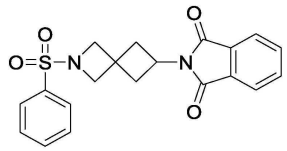
78	 라세미체	MS(ESI) m/z;482 [M+H]+
79	 라세미체	MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
80	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
81	 라세미체	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+

[0817]

[0818] 실시예 82

[0819] 2-[2-(벤젠술포닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]이소인돌린-1,3-디온의 제조

[0820] [화학식 38]

[0821] 

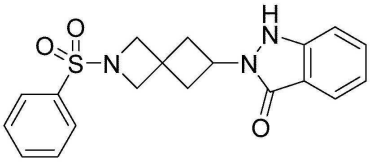
[0822] 100mL 가지 플라스크(eggplant flask)에 6-(1,3-디옥소이소인돌린-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 670mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 6.0mL를 첨가했다. 이어서 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 672mg을 첨가하고 실온하에서 30분 교반했다. 반응액을 감압하 농축함으로써 2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)이소인돌린-1,3-디온 트리플루오로메탄술폰산염의 조생성물 917mg을 무색 고체로서 얻었다. 얻어진 조생성물 917mg을 100mL 가지 플라스크에 재어 취하고, 디클로로메탄 7.0mL 및 트리에틸아민 980μL를 첨가했다. 이어서 벤젠술폰산 무수물 871mg을 첨가하고 실온하에서 20분간 교반했다. 반응액에 포화 중조수 및 초산 에틸을 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 담황색 유상물(油狀物) 0.86g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~65/35)로 정제함으로써 표제 화합물 649mg(수율 2 공정 87%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0823] MS(ESI)m/z:383$[M+H]^+$

[0824] 실시예 83:

[0825] 대응하는 원료 화합물을 실시예 82와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 6에 기재한 화합물을 얻었다.

[0826] [표 6]

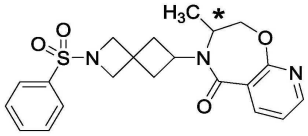
실시예	구조식	물성치 등
83		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+

[0827]

[0828] 실시예 84

[0829] 4-[2-(벤젠술포닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0830] [화학식 39]



라세미체

[0831]

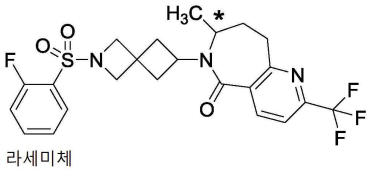
[0832] 4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 25mg, 벤젠술폰산 무수물 32.7mg, 클로로포름 1mL 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 메탄올을 첨가하고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 24.3mg(수율 64%)을 얻었다.

[0833] MS(ESI)m/z:414[M+H]$^+$

[0834] 실시예 85

[0835] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온의 제조

[0836] [화학식 40]



라세미체

[0837]

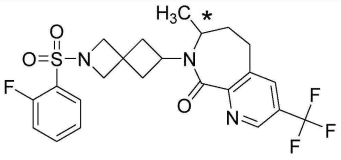
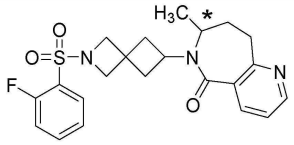
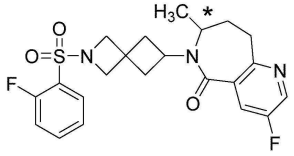
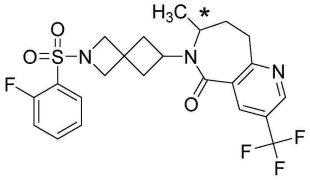
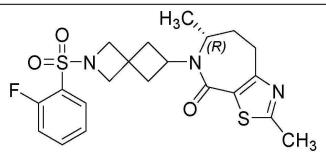
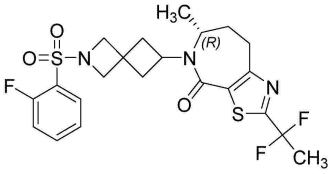
[0838] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온 175mg, 10% 팔라듐 탄소 80mg, 에탄올 6.0mL, 테트라히드로푸란 1.5mL를 재어 취하고, 수소 분위기하, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 클로로포름으로 희석한 후, 불용물을 셀라이트 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~50/50)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 160.4mg(수율 91%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0839] MS(ESI)m/z:498[M+H]$^+$

[0840] 실시예 86~108:

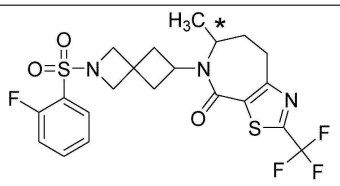
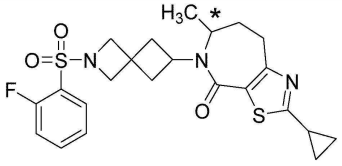
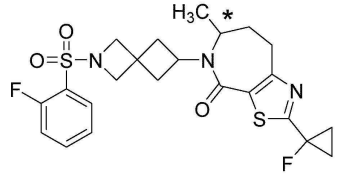
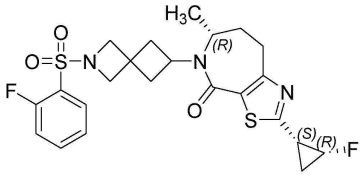
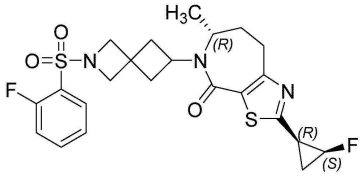
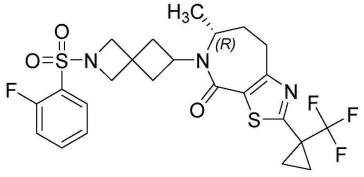
[0841] 대응하는 원료 화합물을 실시예 85와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 7에 기재한 화합물을 얻었다.

[0842] [표 7-1]

실시예	구조식	물성치 등
86	 라세미체	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
87	 라세미체	MS(ESI) m/z;430 [M+H]+
88	 라세미체	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
89	 라세미체	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
90		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
91		MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

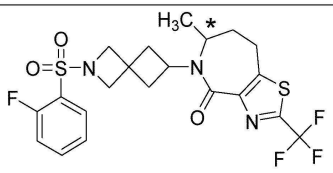
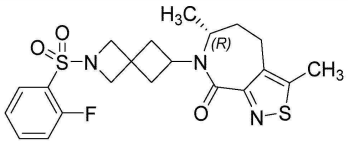
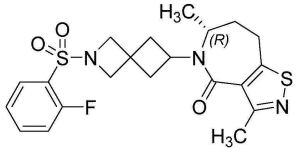
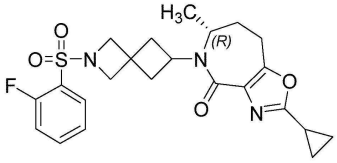
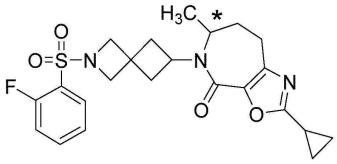
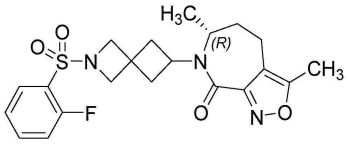
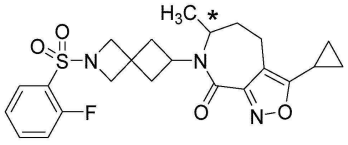
[0843]

[0844] [표 7-2]

92	 라세미체	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+
93	 라세미체	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
94	 라세미체	MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
95		MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
96		MS(ESI) m/z;494 [M+H]+
97		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+

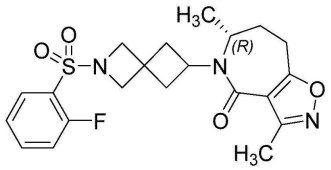
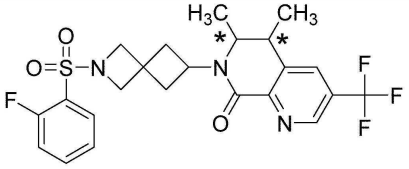
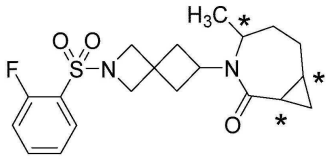
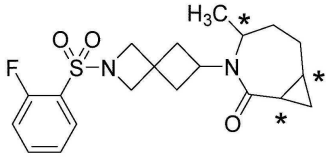
[0845]

[0846] [표 7-3]

98	 라세미체	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+
99		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
100		MS(ESI) m/z;450 [M+H]+
101		MS(ESI) m/z;460 [M+H]+
102	 라세미체	MS(ESI) m/z;460 [M+H]+
103		MS(ESI) m/z;434 [M+H]+
104		MS(ESI) m/z;460 [M+H]+

[0847]

[0848] [표 7-4]

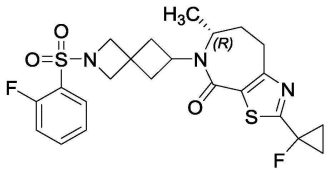
105		MS(ESI) m/z;434 [M+H]+
106	 cis, 라세미체	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
107	 상대 입체 배치(1S*, 4S*, 7R*), 라세미체	MS(ESI) m/z;393 [M+H]+
108	 상대 입체 배치(1S*, 4R*, 7R*), 라세미체	MS(ESI) m/z;393 [M+H]+

[0849]

[0850] 실시예 109

[0851] (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온

[0852] [화학식 41]

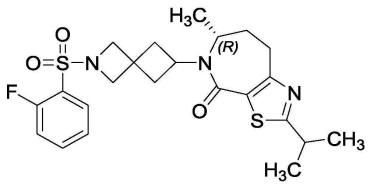


[0853]

[0854] 및 실시예 110

[0855] (6R)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-이소프로필-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온의 제조

[0856] [화학식 42]



[0857]

[0858] 100mL 가지 플라스크에 (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-

6-일]-6-메틸-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 175mg을 재어 취하고, 테트라히드로푸란 1.0mL 및 에탄올 4.0mL를 첨가하여 용해했다. 이어서 10% 팔라듐 탄소(타입 M_함수(含水)) 90.1mg을 첨가하고, 수소 분위기하 실온하에서 135분간 교반했다. 반응액에 클로로포름을 첨가하여 희석한 후, 셀라이트 여과했다. 클로로포름으로 세정 후, 여액을 감압하 농축했다. 얻어진 0.17g의 담황색 아몰퍼스상 고체를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝60/40～50/50)로 정제함으로써, (6R)-2-(1-플루오로시클로프로필)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 127mg(수율 72%)을 얻었다.

[0859] MS(ESI)m/z:494[M+H]$^+$

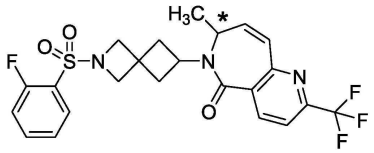
[0860] 동시에 (6R)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-이소프로필-6-메틸-7,8-디히드로-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 19.3mg(수율 11%)을 얻었다.

[0861] MS(ESI)m/z:478[M+H]$^+$

[0862] 실시예 111

[0863] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-(트리플루오로메틸)-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온의 제조

[0864] [화학식 43]



라세미체

[0865]

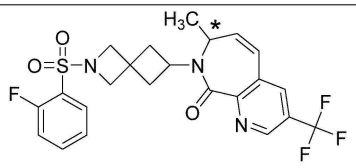
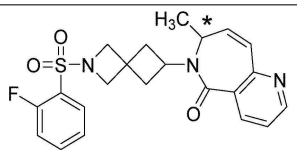
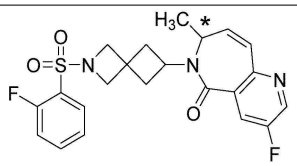
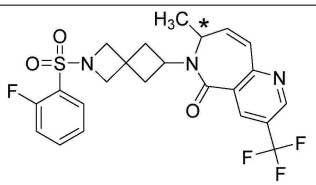
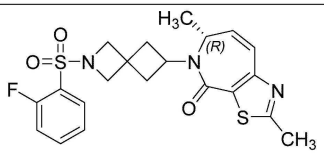
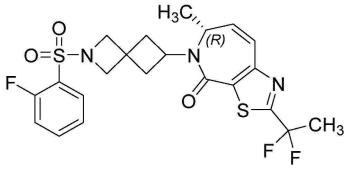
[0866] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-2-비닐-피리딘-3-카르복사미드 346mg, 제 2 세대 Grubbs 촉매 40mg, 톨루엔 6.0mL의 혼합물을 60℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 제 2 세대 Grubbs 촉매 19.8mg을 첨가하고, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 셀라이트 및 실리카 겔 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝90/10～60/40)함으로써, 표제 화합물 262.3mg을 무색 분말로서 얻었다.

[0867] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[0868] 실시예 112～132:

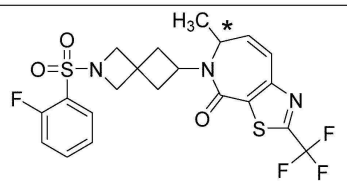
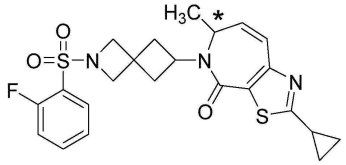
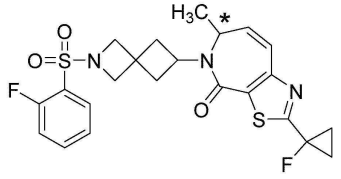
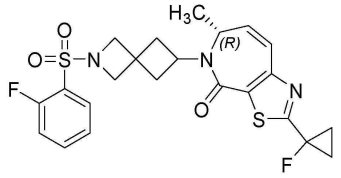
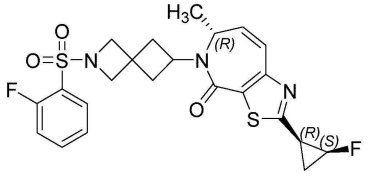
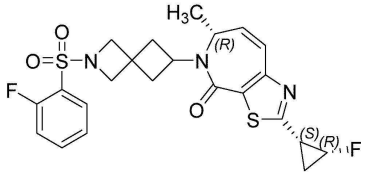
[0869] 대응하는 원료 화합물을 실시예 111과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 8에 기재한 화합물을 얻었다.

[0870] [표 8-1]

실시예	구조식	물성치 등
112	 라세미체	MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
113	 라세미체	MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
114	 라세미체	MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
115	 라세미체	MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
116		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
117		MS(ESI) m/z;498 [M+H]+

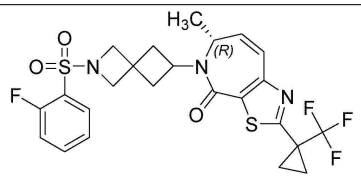
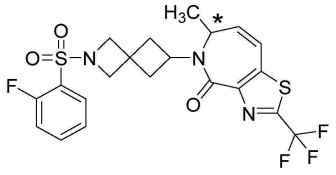
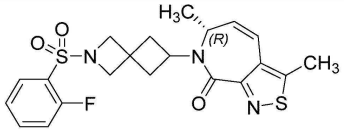
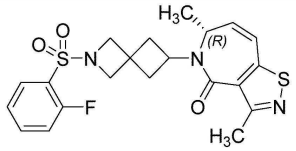
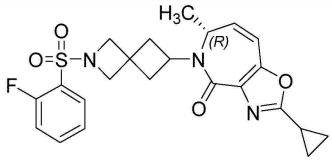
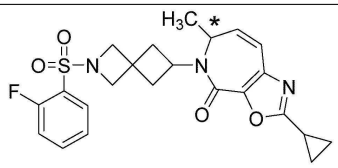
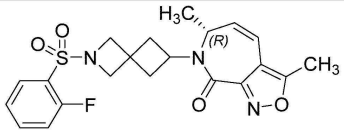
[0871]

[0872] [표 8-2]

118	 라세미체	MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
119	 라세미체	MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
120	 라세미체	MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
121		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
122		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+
123		MS(ESI) m/z;492 [M+H]+

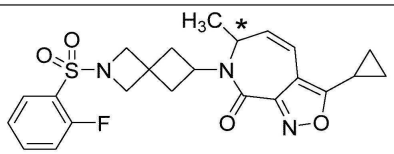
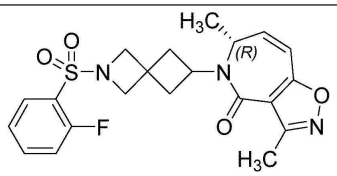
[0873]

[0874] [표 8-3]

124		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
125	 라세미체	MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
126		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
127		MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
128		MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
129	 라세미체	MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
130		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[0875]

[0876] [표 8-4]

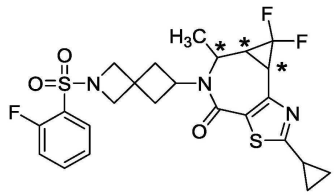
131	 라세미체	MS(ESI) m/z;458 [M+H]+
132		MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[0877]

[0878] 실시예 133

[0879] (2R*,4S*,5R*)-10-시클로프로필-3,3-디플루오로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-9-티아-6,11-디아자트리시클로[6.3.0.02.4]운데카-1(8),10-디엔-7-온의 제조

[0880] [화학식 44]



[0881] 상대 입체 배치(２Ｒ*, ４Ｓ*, ５Ｒ*)라세미체

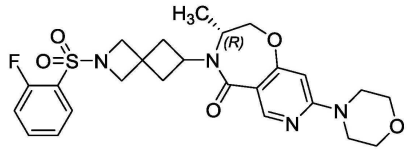
[0882] 100mL 가지 플라스크에 2-시클로프로필-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-6H-티아졸로[5,4-c]아제핀-4-온 128mg을 재어 취하고, 테트라히드로푸란 4.0mL를 첨가했다. 이어서 요오드화 나트륨 15.9mg, (트리플루오로메틸)트리메틸실란 120μL를 첨가하고, 110분간 가열 환류 교반했다. 그 후, (트리플루오로메틸)트리메틸실란 180μL를 추가 첨가하고, 150분간 가열 환류 교반했다. 다음으로, 반응액을 마이크로웨이브 반응용 5mL 시험관에 옮겨 담고, 테트라히드로푸란 1.0mL, 요오드화 나트륨 14.6mg, (트리플루오로메틸)트리메틸실란 180μL를 추가 첨가하고, 마이크로웨이브 반응 장치를 이용하여 100℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 141mg의 황갈색 점성 유상물을 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝70/30～40/60)로 정제함으로써 표제 화합물 25.9mg(수율 18%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0883] MS(ESI)m/z:524[M+H]+

[0884] 실시예 134

[0885] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-모르폴리노-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0886] [화학식 45]



[0887]

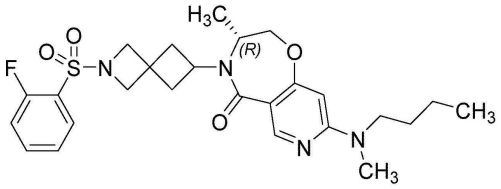
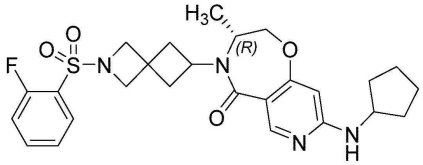
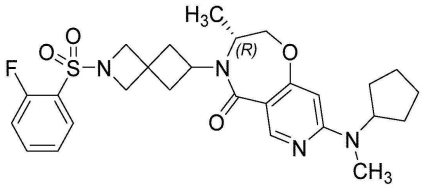
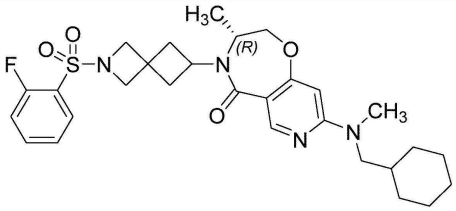
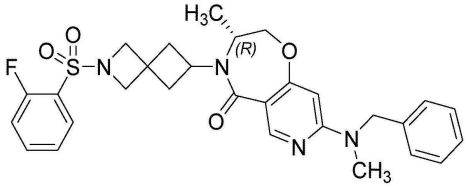
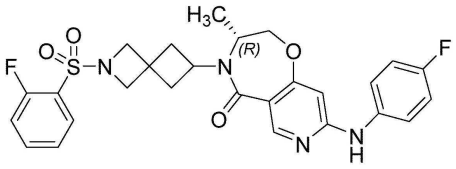
[0888] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 100mg, 모르폴린 21mg, 디시클로헥실-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 10mg, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 6mg, 나트륨 tert-부톡시드 31mg을 1,4-디옥산 1.5mL에 현탁시키고, 외온(外溫) 80℃에서 2시간 교반한 후, 외온 90℃에서 2시간 교반했다. 모르폴린 21mg을 추가하고 외온 90℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 디시클로헥실-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 10mg, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 6mg을 추가하고 외온 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 나트륨 tert-부톡시드 3mg을 추가하고, 외온 90℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액 및 클로로포름을 첨가하여 추출하고, 용매를 증류 제거(留去)하고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝70/30～40/60)로 정제 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 32mg(수율 29%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0889] MS(ESI)m/z:517[M+H]+

[0890] 실시예 135～161:

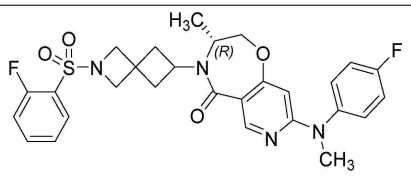
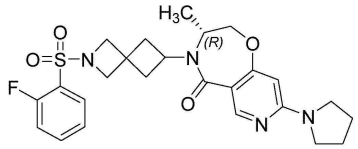
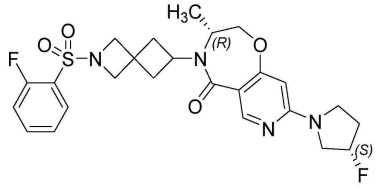
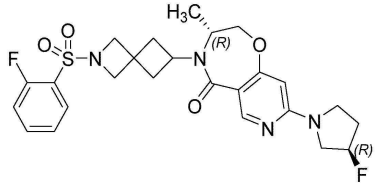
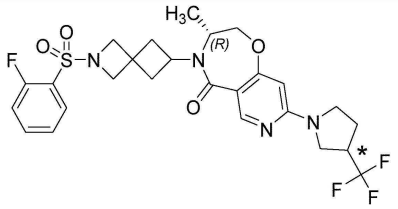
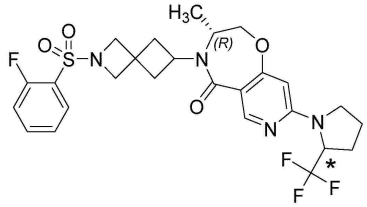
[0891] 대응하는 원료 화합물을 실시예 134와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 9에 기재한 화합물을 얻었다.

[0892] [표 9-1]

실시예	구조식	물성치 등
135		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
136		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
137		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
138		MS(ESI) m/z;557 [M+H]+
139		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
140		MS(ESI) m/z;541 [M+H]+

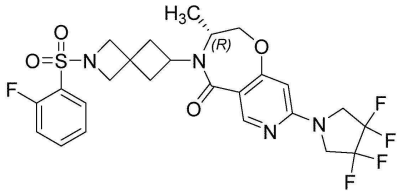
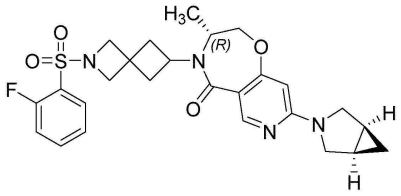
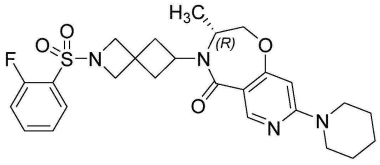
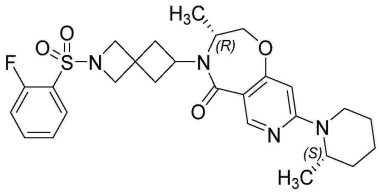
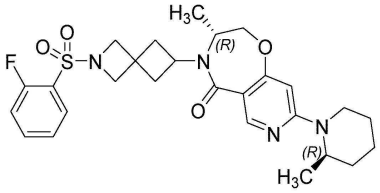
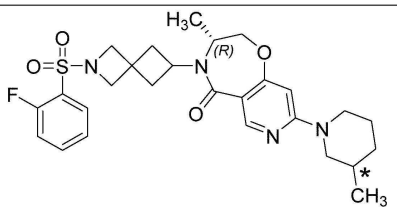
[0893]

[0894] [표 9-2]

141		MS(ESI) m/z;555 [M+H]+
142		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
143		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
144		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
145	 （３Ｒ），2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;569 [M+H]+
146	 （３Ｒ），2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;569 [M+H]+

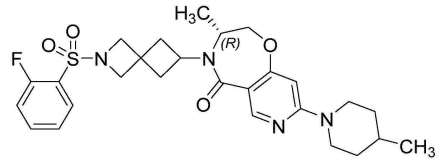
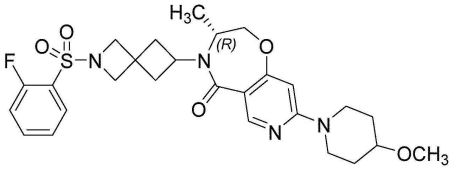
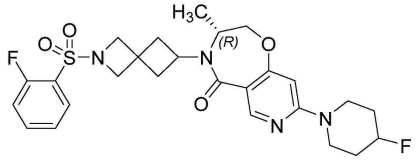
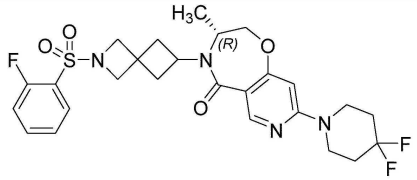
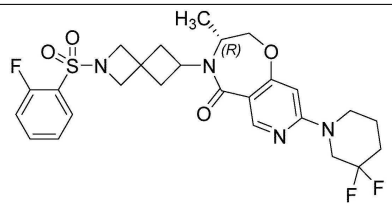
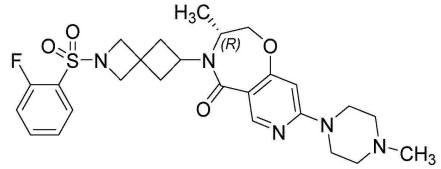
[0895]

[0896] [표 9-3]

147		MS(ESI) m/z;573 [M+H]+
148		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+
149		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
150		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
151		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
152	 （３Ｒ），2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;529 [M+H]+

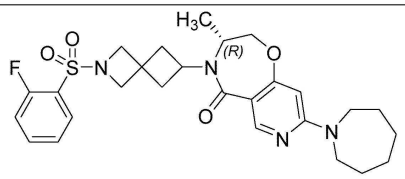
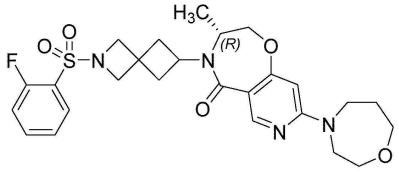
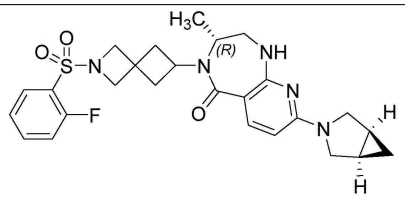
[0897]

[0898] [표 9-4]

153		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
154		MS(ESI) m/z;545 [M+H]+
155		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+
156		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
157		MS(ESI) m/z;551 [M+H]+
158		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+

[0899]

[0900] [표 9-5]

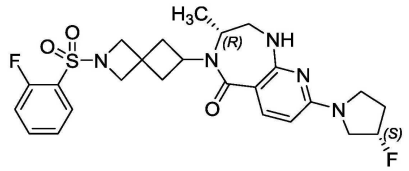
159		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
160		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
161		MS(ESI) m/z;512 [M+H]+

[0901]

[0902] 실시예 162

[0903] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[0904] [화학식 46]



[0905]

[0906] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 88mg, (3S)-3-플루오로피롤리딘 염산염 37mg, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 28mg, 디시클로헥실-[2-(2,4,6-트리이소프로필페닐)페닐]포스판 22mg, 나트륨 t-부톡시드 57mg을 1,4-디옥산 2mL에 현탁시키고, 90℃에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～20/80)로 정제했다. 이것을 재차 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피로 정제(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～30/70)함으로써 표제 화합물의 조생성물을 얻었다.

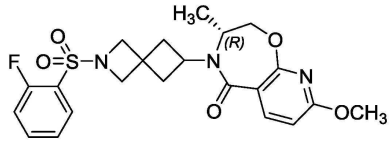
[0907] 또, 벤질 (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-[(3S)-3-플루오로피롤리딘-1-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-1-카르복실레이트를 포함하는 조생성물을 얻었다. 이것에 메탄올 2mL, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 2mL를 첨가하고, 70℃에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 앞의 컬럼 크로마토그래피에 의한 정제로 얻어진 표제 화합물의 조생성물과 합쳐서 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 13mg(수율 17%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0908] MS(ESI)m/z:518$[M+H]^+$

[0909] 실시예 163

[0910] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-메톡시-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온

[0911] [화학식 47]

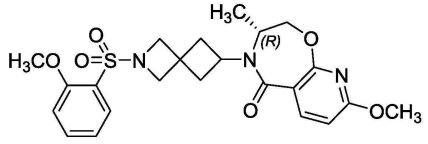


[0912]

[0913] 및 실시예 164

[0914] (3R)-8-메톡시-4-[2-(2-메톡시페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0915] [화학식 48]



[0916]

[0917] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 77.8mg을 메탄올 1.6mL에 용해시키고, 나트륨 메톡시드(5mol/L 메탄올 용액) 47.8μL를 첨가하고, 3시간 가열 환류했다. 반응 혼합물에 나트륨 메톡시드(5mol/L 메탄올 용액) 31.9μL를 추가하고,

0.5시간 가열 환류했다. 상온으로 냉각하고, 반응 혼합물을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~33/67~25/75)로 정제함으로써, (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-메톡시-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 45.7mg(수율 62%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0918] MS(ESI)m/z:462[M+H]$^+$

[0919] 동시에 (3R)-8-메톡시-4-[2-(2-메톡시페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 14.1mg(수율 19%)을 무색 분말로서 얻었다.

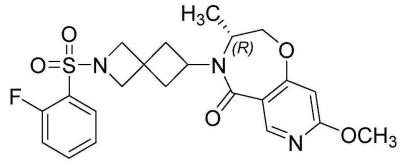
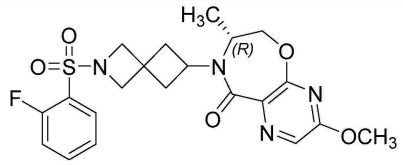
[0920] MS(ESI)m/z:474[M+H]$^+$

[0921] 실시예 165~166:

[0922] 대응하는 원료 화합물을 실시예 163 및 164와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 10에 기재한 화합물을 얻었다.

[0923] [표 10]

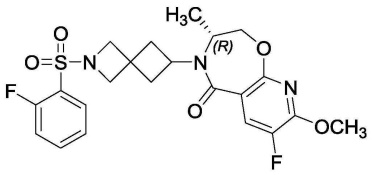
[0924]

실시예	구조식	물성치 등
165		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
166		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+

[0925] 실시예 167

[0926] (3R)-7-플루오로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-메톡시-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0927] [화학식 49]

[0928] 

[0929] (1) 50mL 가지 플라스크에 2,6-디클로로-5-플루오로-피리딘-3-카르복시산 403mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 7mL를 첨가했다. 이어서 염화 옥살릴 175μL, N,N-디메틸포름아미드 20μL를 첨가하고, 실온하에서 75분간 교반했다. 반응액을 감압하 농축함으로써 2,6-디클로로-5-플루오로-피리딘-3-카르복시산 클로리드의 조생성물을 얻었다.

[0930] (2) (1)에서 얻어진 조생성물을 50mL 가지 플라스크 중에서 아세토니트릴 9.0mL에 용해하고, (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 206mg 및 트리에틸아민 350μL를 첨가하고, 실온하에서 100분간 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 1N 수산화 나트륨 수용액 5.0mL를 첨가하고, 실온하에서 80분간 교반했다. 반응 혼합물에 초산 에틸과 포화 중조수 및 포화 식염수를 첨가하고, 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 잔사 0.40g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=65/35~30/70)로 정제함으로써, 2,6-디클로로-5-플루오로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메

틸-에틸]피리딘-3-카르복사미드 260mg(수율 2 공정 80%)을 담황색 고체로서 얻었다.

[0931] MS(ESI)m/z:520[M+H]$^+$

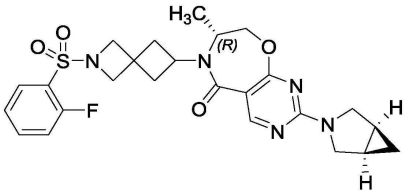
[0932] (3) 100mL 가지 플라스크에 (2)에서 얻어진 2,6-디클로로-5-플루오로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]피리딘-3-카르복사미드 259mg을 재어 취하고, N,N-디메틸포름아미드 5.0mL를 첨가했다. 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 26.0mg을 첨가하고 빙랭하 1시간 교반한 후, 수소화 나트륨(60%) 23.7mg을 추가 첨가하고, 빙랭하 45분간 교반했다. 이어서 메탄올 100μL를 첨가하고 빙랭하 15분간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액, 및 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압 하 농축했다. 얻어진 담황색 유상물 0.35g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~25/75)로 정제함으로써 104mg의 무색 유상물을 얻었다. 이것을 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)로 재차 정제함으로써 표제 화합물 76.1mg(수율 32%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0933] MS(ESI)m/z:480[M+H]$^+$

[0934] 실시예 168

[0935] (7R)-2-[(1S*,5R*)-3-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-일]-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[0936] [화학식 50]

[0937] 

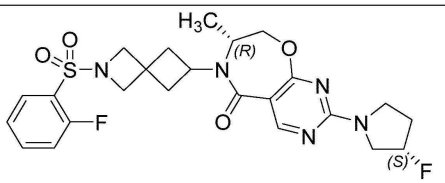
[0938] (7R)-2-클로로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 50mg, 3-아자비시클로[3.1.0]헥산 염산염 16mg, N,N-디이소프로필에틸아민 46μL를 N,N-디메틸포름아미드 1mL에 용해시키고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 42mg(수율 91%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0939] MS(ESI)m/z:514[M+H]$^+$

[0940] 실시예 169:

[0941] 대응하는 원료 화합물을 실시예 168과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 11에 기재한 화합물을 얻었다.

[0942] [표 11]

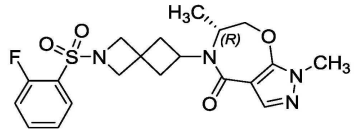
실시예	구조식	물성치 등
169		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+

[0943]

[0944] 실시예 170

[0945] (6R)-5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1,6-디메틸-6,7-디히드로피라졸로[4,3-f][1,4]옥사제핀-4-온의 제조

[0946] [화학식 51]

[0947] 

[0948] (1) 5-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]-1-메틸-피라졸-4-카르복시산 에틸 750mg의 에탄올 4.70mL 및 테트라히드로푸란 4.70mL 혼합물에, 1N 수산화 나트륨 수용액 4.70mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 70℃에서 2시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후에 용매를 감압 증류로 제거함으로써 5-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]-1-메틸-피라졸-4-카르복시산 나트륨의 조생성물을 얻었다.

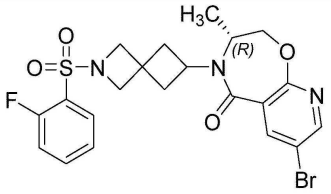
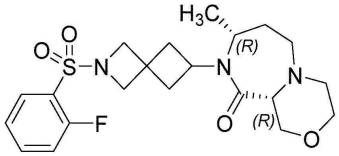
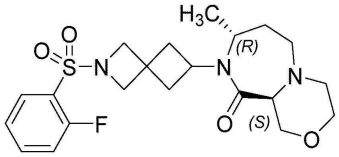
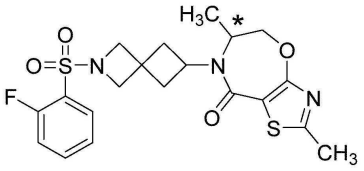
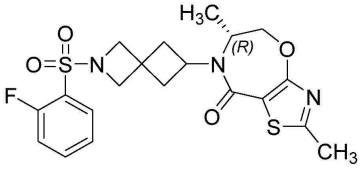
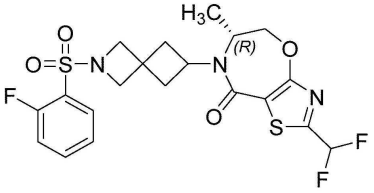
[0949] (2) 상기 (1)에서 얻은 조생성물의 N,N-디메틸포름아미드 10mL 혼합물에 HATU 890mg 및 N,N-디이소프로필에틸아민 0.410mL를 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축했을 때, 고체가 석출되었기 때문에 초산 에틸-헥산 혼합 용매(4:6)를 첨가하여, 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 301mg(수율 2 공정 44%)을 무색 분말로서 얻었다.

[0950] MS(ESI)m/z:435$[M+H]^+$

[0951] 실시예 171～233:

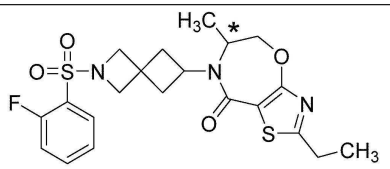
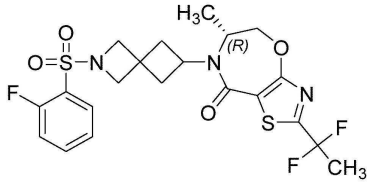
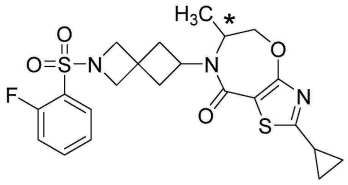
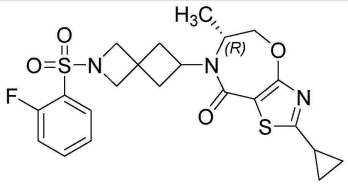
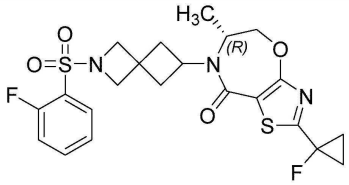
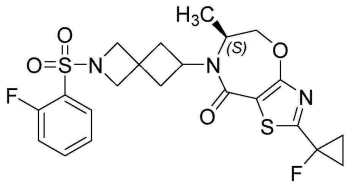
[0952] 대응하는 원료 화합물을 실시예 170과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 12에 기재한 화합물을 얻었다.

[0953] [표 12-1]

실시예	구조식	물성치 등
171		MS(ESI) m/z;510/512 [M+H]+
172		MS(ESI) m/z;438 [M+H]+
173		MS(ESI) m/z;438 [M+H]+
174	 라세미체	MS(ESI) m/z;452 [M+H]+
175		MS(ESI) m/z;452 [M+H]+
176		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+

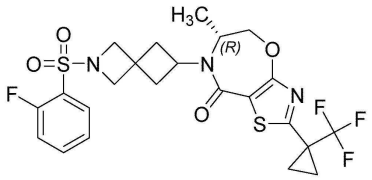
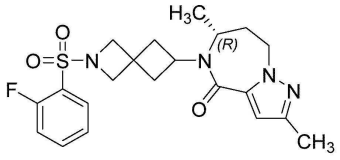
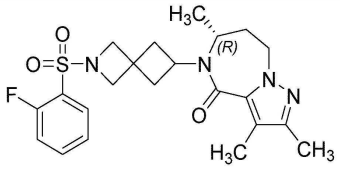
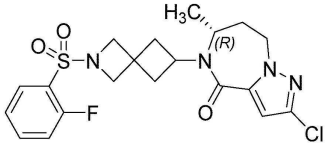
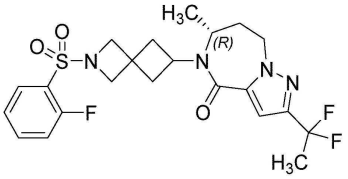
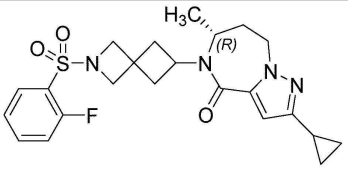
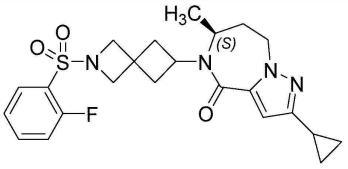
[0954]

[0955] [표 12-2]

177	 라세미체	MS(ESI) m/z;466 [M+H]+
178		MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
179	 라세미체	MS(ESI) m/z;478 [M+H]+
180		MS(ESI) m/z;478 [M+H]+
181		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
182		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+

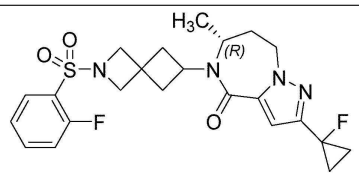
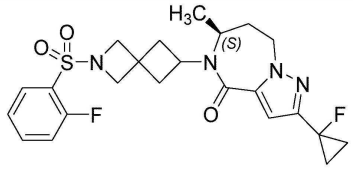
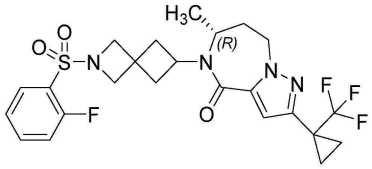
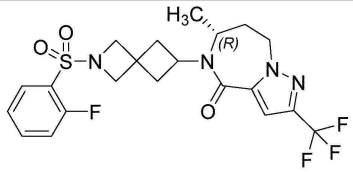
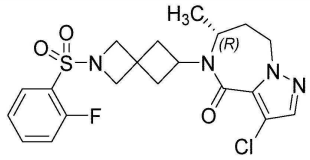
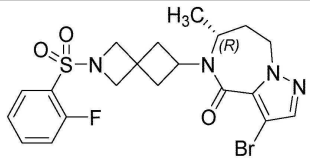
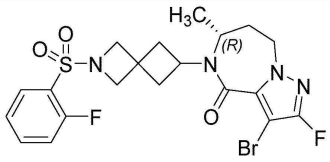
[0956]

[0957] [표 12-3]

183		MS(ESI) m/z;546 [M+H]+
184		MS(ESI) m/z;433[M+H]+
185		MS(ESI) m/z;447[M+H]+
186		MS(ESI) m/z;453[M+H]+
187		MS(ESI) m/z;483[M+H]+
188		MS(ESI) m/z;459[M+H]+
189		MS(ESI) m/z;459[M+H]+

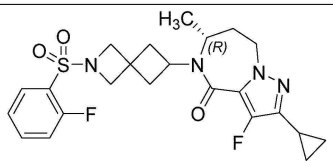
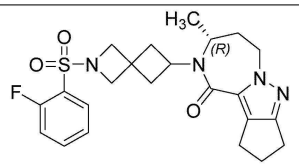
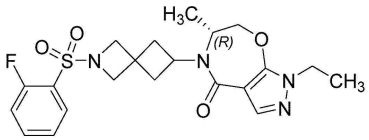
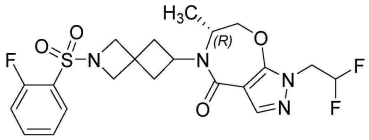
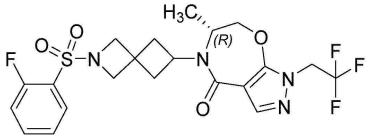
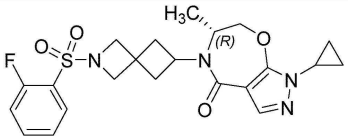
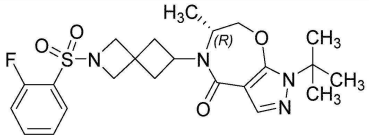
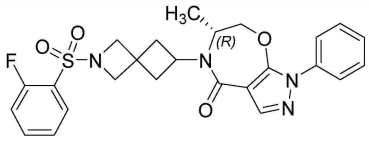
[0958]

[0959] [표 12-4]

190		MS(ESI) m/z;477[M+H]+
191		MS(ESI) m/z;477[M+H]+
192		MS(ESI) m/z;527[M+H]+
193		MS(ESI) m/z;487[M+H]+
194		MS(ESI) m/z;453/455 [M+H]+
195		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
196		MS(ESI) m/z;515/517 [M+H]+

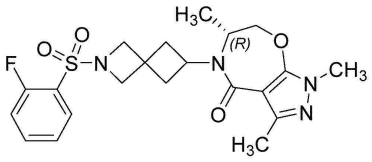
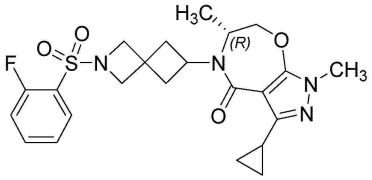
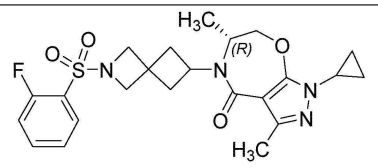
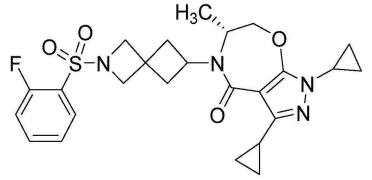
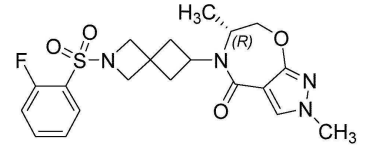
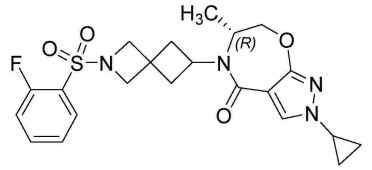
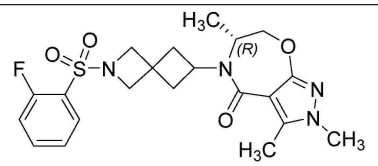
[0960]

[0961] [표 12-5]

197		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
198		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
199		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+
200		MS(ESI) m/z;485 [M+H]+
201		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
202		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+
203		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
204		MS(ESI) m/z;497 [M+H]+

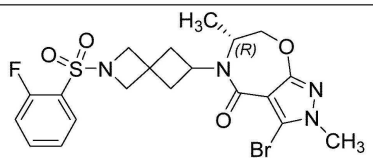
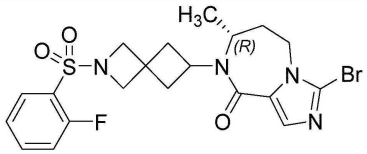
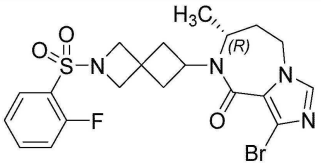
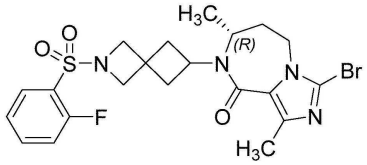
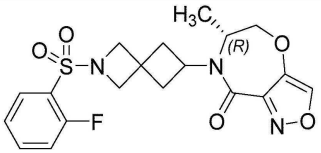
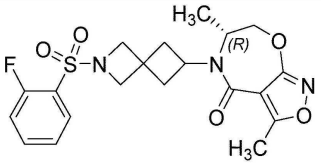
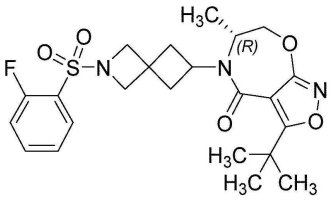
[0962]

[0963] [표 12-6]

205		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+
206		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
207		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
208		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
209		MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
210		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+
211		MS(ESI) m/z;449 [M+H]+

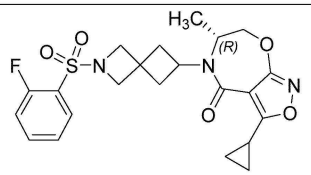
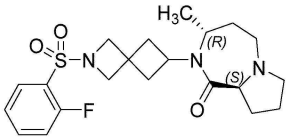
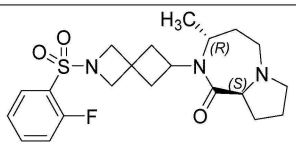
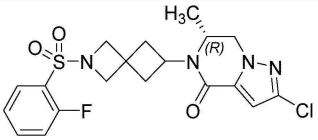
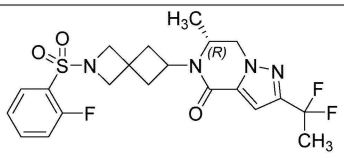
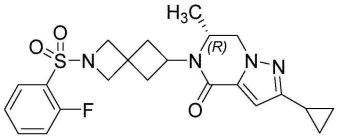
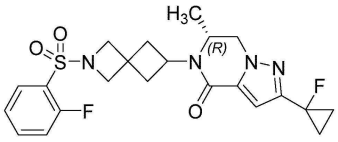
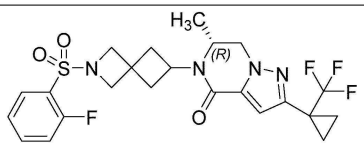
[0964]

[0965] [표 12-7]

212		MS(ESI) m/z;513/515 [M+H]+
214		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
215		MS(ESI) m/z;497/499 [M+H]+
216		MS(ESI) m/z;511/513 [M+H]+
217		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
218		MS(ESI) m/z;436 [M+H]+
219		MS(ESI) m/z;478 [M+H]+

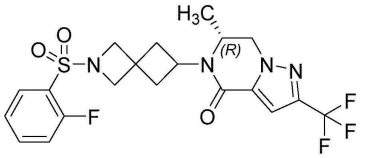
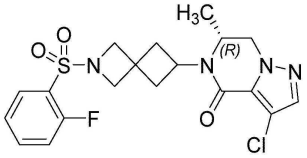
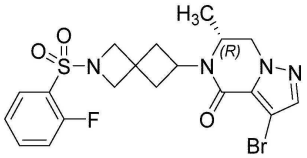
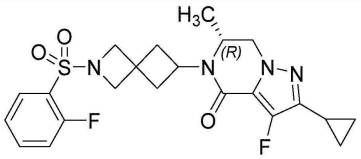
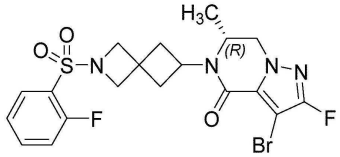
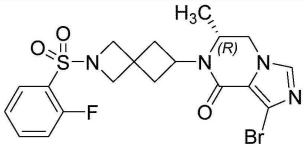
[0966]

[0967] [표 12-8]

220		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
221		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
222		MS(ESI) m/z;422 [M+H]+
223		MS(ESI) m/z;439/441 [M+H]+
224		MS(ESI) m/z;469 [M+H]+
225		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
226		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
227		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+

[0968]

[0969] [표 12-9]

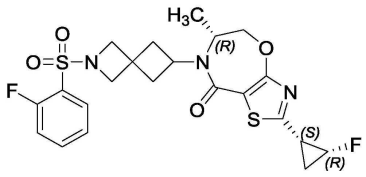
228		MS(ESI) m/z;473 [M+H]+
229		MS(ESI) m/z;439/441 [M+H]+
230		MS(ESI) m/z;483/485 [M+H]+
231		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
232		MS(ESI) m/z;501/503 [M+H]+
233		MS(ESI) m/z;483/485 [M+H]+

[0970]

[0971] 실시예 234

[0972] (6R)-2-[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온

[0973] [화학식 52]

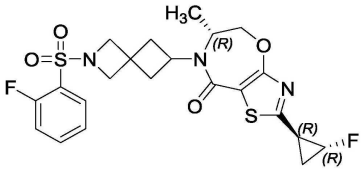


[0974]

[0975] 및 실시예 235

[0976] (6R)-2-[(1R,2R)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온의 제조

[0977] [화학식 53]



[0978]

[0979] 100mL 가지 플라스크에 2-[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로필]-4-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 390mg을 재어 취하고, 에탄올 1.5mL 및 테트라히드로푸란 2.5mL를 첨가하여 용해했다. 이어서 1N 수산화 나트륨 수용액 1.50mL를 첨가하고 실온하에서 12시간 교반했다. 반응액에 1N 염산 1.50mL를 첨가하고, 용매를 감압하 농축했다. 여기에 N,N-디메틸포름아미드 4.0mL를 첨가하고, 이어서 HATU 364mg 및 N,N-디이소프로필에틸아민 350μL를 이 순서로 첨가하고, 실온하에서 140분간 교반했다. 반응액에 초산 에틸, 포화 중조수, 및 포화 식염수를 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 0.62g의 등색(橙色) 유상물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～25/75)에 의해 정제했다. 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 고극성측(Rf～0.2)의 스폿을 모아서 농축하여 담황색 무정형 고체 125mg을 얻었다. 이것을 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 (6R)-2-[(1S,2R)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온 91.0mg(수율 2 공정 26%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0980] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

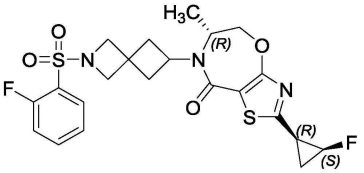
[0981] 동시에 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 있어서, 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 저극성측(Rf～0.4)의 스폿을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 (6R)-2-[(1R,2R)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온 230mg(수율 2 공정 64%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0982] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[0983] 실시예 236

[0984] (6R)-2-[(1R,2S)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온의 제조

[0985] [화학식 54]

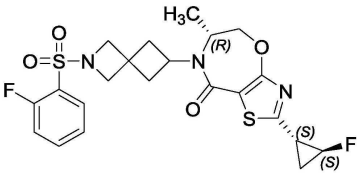


[0986]

[0987] 및 실시예 237

[0988] (6R)-2-[(1S,2S)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온의 제조

[0989] [화학식 55]



[0990]

[0991] 2-[(1R,2S)-2-플루오로시클로프로필]-4-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아

미노]프로폭시]티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 387mg을 이용하고, 실시예 234의 방법에 따라 반응을 실시함으로써 조생성물 0.58g을 등색 유상물로서 얻었다. 이것을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～25/75)에 의해 정제했다. 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 고극성측(Rf～0.3)의 스폿을 모아서 농축하여 황색 무정형 고체 174mg을 얻었다. 이것을 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 (6R)-2-[(1R,2S)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온 119mg(수율 2 공정 34%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0992] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

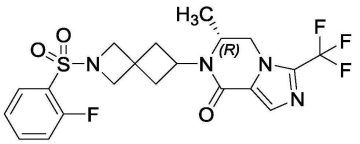
[0993] 동시에 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피에 있어서, 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 저극성측(Rf～0.5)의 스폿을 모아서 농축함으로써 표제 화합물 (6R)-2-[(1S,2S)-2-플루오로시클로프로필]-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로티아졸로[5,4-f][1,4]옥사제핀-8-온 186mg(수율 2 공정 53%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[0994] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[0995] 실시예 238

[0996] (6R)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5,6-디히드로이미다조[1,5-a]피라진-8-온의 제조

[0997] [화학식 56]

[0998] 

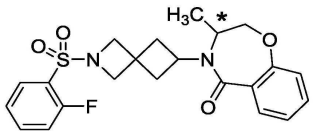
[0999] 30mL 가지 플라스크에 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-카르복시아미드 57.9mg과 트리페닐포스핀 38mg을 넣고, 톨루엔 1mL과 테트라히드로푸란 1mL에 용해시켰다. 아조디카르복시산 비스(2-메톡시에틸) 34mg을 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～10/90)에 의한 정제, 추가로 역상 HPLC 분취(分取)(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 5.3mg(수율 9.5%)을 담황색 점성 유상물로서 얻었다.

[1000] MS(ESI)m/z:473[M+H]$^+$

[1001] 실시예 239

[1002] 4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1,4-벤즈옥사제핀-5-온의 제조

[1003] [화학식 57]

[1004] 
라세미체

[1005] 3-메틸-3,4-디히드로-2H-1,4-벤즈옥사제핀-5-온 150mg을 N,N-디메틸포름아미드 5mL에 용해시키고, 수소화 나트륨(60%) 34mg을 첨가했다. [2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4-메틸벤젠술포네이트 300mg을 첨가하고, 80℃에서 2시간 교반했다. 110℃로 승온(昇溫)하고, 1시간 교반했다. 130℃로 승온하고, 10시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40～30/70)에 의해 정제 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25～55/45)로 정제함으로써 표제 화합물 7mg(수율 2%)을 무

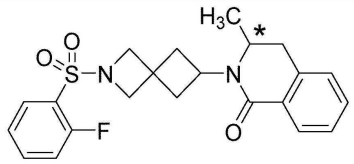
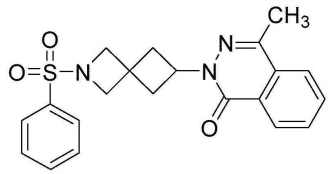
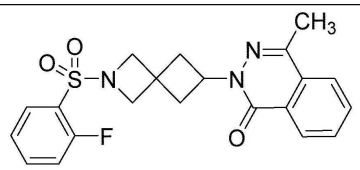
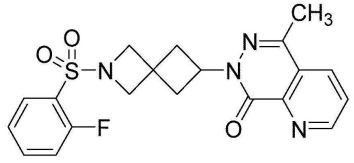
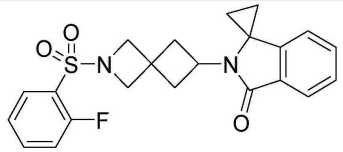
색 분말로서 얻었다.

[1006] MS(ESI)m/z:431[M+H]$^+$

[1007] 실시예 240～244:

[1008] 대응하는 원료 화합물을 실시예 239와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 13에 기재한 화합물을 얻었다.

[1009] [표 13]

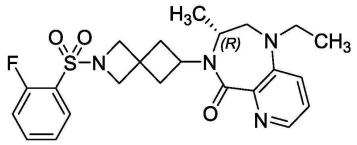
실시예	구조식	물성치 등
240		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
241		MS(ESI) m/z;396 [M+H]+
242		MS(ESI) m/z;414 [M+H]+
243		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
244		MS(ESI) m/z;413 [M+H]+

[1010]

[1011] 실시예 245

[1012] (3R)-1-에틸-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1013] [화학식 58]



[1014]

[1015] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-5-온 20mg을 디클로로메탄 1mL에 용해하고, 아세트알데히드 3.9μL를 첨가하고, 실온에서 15분간 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 16.7mg을 첨가하고 1시간 교반했다. 반응액에 아세트알데히드 26.2μL, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 19.7mg을 추가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 아세트알데히드 13.1μL, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 19.7mg을 추가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축

했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～90/10)로 정제함으로써, 표제 화합물 19.9mg(수율 93%)을 명황색(明黃色) 분말로서 얻었다.

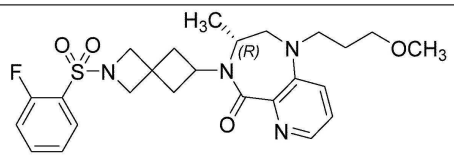
[1016] MS(ESI)m/z:459[M+H]$^+$

[1017] 실시예 246:

[1018] 대응하는 원료 화합물을 실시예 245와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 14에 기재한 화합물을 얻었다.

[1019] [표 14]

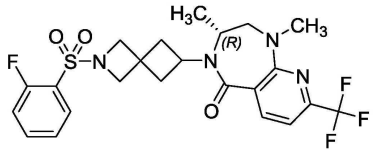
[1020]

실시예	구조식	물성치 등
246		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+

[1021] 실시예 247

[1022] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1,3-디메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1023] [화학식 59]

[1024]


[1025] 10mL 가지 플라스크에 (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온 16.2mg을 넣고, N,N-디메틸포름아미드 0.5mL에 용해시켰다. 빙랭하 수소화 나트륨 4mg, 요오도메탄 0.010mL를 첨가한 후, 실온에서 18시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액과 초산 에틸을 첨가하여 분액했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC 분취(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝50/50～20/80)로 정제함으로써, 표제 화합물 7.7mg(수율 46%)을 담황색 분말로서 얻었다.

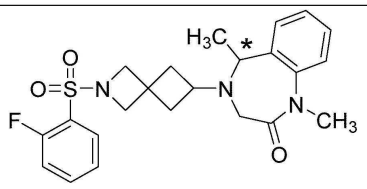
[1026] MS(ESI)m/z:513[M+H]$^+$

[1027] 실시예 248:

[1028] 대응하는 원료 화합물을 실시예 247과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 15에 기재한 화합물을 얻었다.

[1029] [표 15]

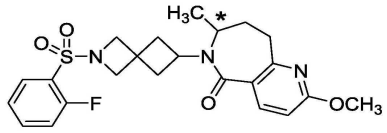
[1030]

실시예	구조식	물성치 등
248	 라세미체	MS(ESI) m/z;444 [M+H]+

[1031] 실시예 249

[1032] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-메톡시-7-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온의 제조

[1033] [화학식 60]



[1034] 라세미체

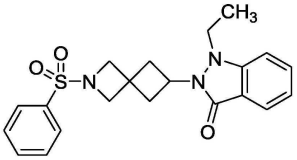
[1035] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,7,8,9-테트라히드로피리도[3,2-c]아제핀-2,5-디온 40mg을 N,N-디메틸포름아미드 1mL에 용해시키고, 수소화 나트륨(60%) 5.4mg을 첨가했다. 여기에 요오드화 메틸 11.2μL를 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)에 의해 정제함으로써 표제 화합물 36mg(수율 87%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1036] MS(ESI)m/z:460[M+H]$^+$

[1037] 실시예 250

[1038] 2-[2-벤젠술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-에틸-인다졸-3-온의 제조

[1039] [화학식 61]



[1040]

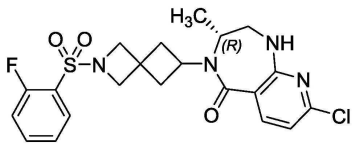
[1041] 2-[2-벤젠술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1H-인다졸-3-온 80mg을 N,N-디메틸포름아미드 2mL에 용해시키고, 탄산 칼륨 60mg과 요오드화 에틸 26.0μL를 첨가하고, 100℃에서 1.5시간 교반했다. 반응액을 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 65mg(수율 76%)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[1042] MS(ESI)m/z:398[M+H]$^+$

[1043] 실시예 251

[1044] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1045] [화학식 62]

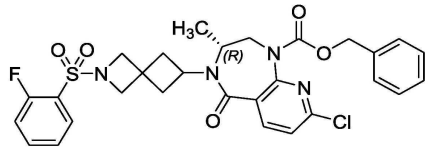


[1046]

[1047] 및 실시예 252

[1048] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-1-카르복시산 벤질의 제조

[1049] [화학식 63]

[1050] 

[1051] (1) 2,6-디클로로피리딘-3-카르복시산 430mg을 디클로로메탄 11mL에 용해하고, 염화 옥살릴 284μL를 첨가한 후, N,N-디메틸포름아미드 17.3μL를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응액을 감압 농축함으로써 2,6-디클로로피리딘-3-카르보닐 클로리드의 조생성물을 황색 점체로서 얻었다.

[1052] (2) 상기 (1)에서 얻어진 2,6-디클로로피리딘-3-카르보닐 클로리드의 조생성물을 아세토니트릴 5.4mL에 용해하고, N-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 500mg의 아세토니트릴(5.4mL) 용액을 첨가한 후, 트리에틸아민 452μL를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 클로로포름을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝100/0～20/80)로 정제함으로써, N-[(2R)-2-[(2,6-디클로로피리딘-3-카르보닐)-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 579mg을 황색 분말로서 얻었다.

[1053] (3) 상기 (2)에서 얻어진 N-[(2R)-2-[(2,6-디클로로피리딘-3-카르보닐)-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 579mg을 N,N-디메틸포름아미드 4.6mL에 용해하고, 수소화 나트륨(60%) 54.7mg을 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하여, 반응을 정지시켰다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～15/85)로 정제한 후, 재차 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～20/80)로 정제함으로써, (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온 81.1mg(2단계 수율 16%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1054] MS(ESI)m/z:465/467$[M+H]^+$

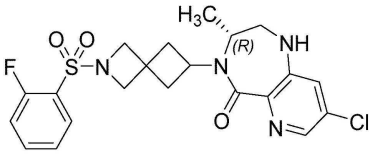
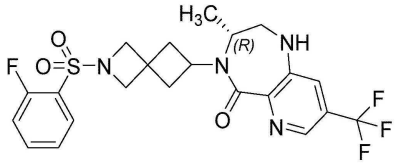
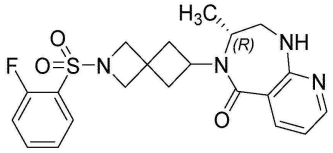
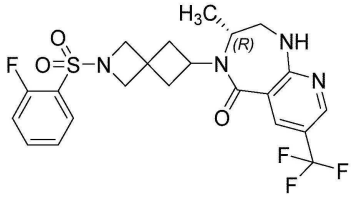
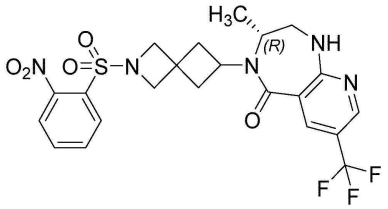
[1055] 동시에 (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로[2,3-e][1,4]디아제핀-1-카르복시산 벤질 47.6mg(2단계 수율 8.7%)을 황색 분말로서 얻었다.

[1056] MS(ESI)m/z:599/601$[M+H]^+$

[1057] 실시예 253～257:

[1058] 대응하는 원료 화합물을 실시예 251과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 16에 기재한 화합물을 얻었다.

[1059] [표 16]

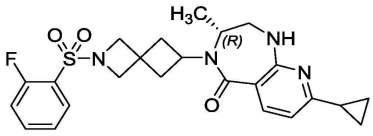
실시예	구조식	물성치 등
253		MS(ESI) m/z;465/467[M+H]+
254		MS(ESI) m/z;499[M+H]+
255		MS(ESI) m/z;431[M+H]+
256		MS(ESI) m/z;499[M+H]+
257		MS(ESI) m/z;526[M+H]+

[1060]

[1061] 실시예 258

[1062] (3R)-8-시클로프로필-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1063] [화학식 64]



[1064]

[1065] (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-1-카르복시산 벤질 45mg에 톨루엔 1mL 및 물 60μL를 첨가하고, 시클로프로필 보론산 9.7mg, 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 5.5mg, 및 인산 칼륨 47.8mg을 첨가하고 130℃에서 2시간 교반했다. 반응액에 시클로프로필 보론산 6.5mg 및 비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐(II) 디클로리드 5.5mg을 추가 첨가하고 130℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물, 클로로포름을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 메탄올 2mL에 용해하고, 1N 수산화 나트륨 수용액 0.75mL를 첨가하여 실온하에서 밤새 교반했다. 그 후 반응액에 1N 수산화 나트륨 수용액 0.38mL를 추가 첨가하고, 80℃에서 3시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 물, 클로로포름을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~20/80)로 정제했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40~30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 13.5mg(수율 2 공정 38%)을 무색 분말

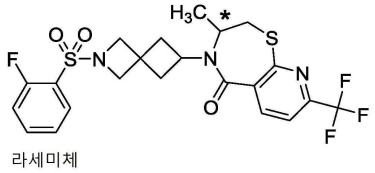
로서 얻었다.

[1066] MS(ESI)m/z:471[M+H]$^+$

[1067] 실시예 259

[1068] 4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]티아제핀-5-온의 제조

[1069] [화학식 65]

[1070] 

라세미체

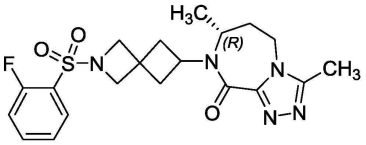
[1071] 50mL 가지 플라스크에 2-클로로-N-[2-[2-[[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필디술파닐]-1-메틸-에틸]-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시아미드 380.4mg을 넣고, 디메틸포름아미드 5mL에 용해시켰다. 빙랭하 수소화 나트륨 70mg을 첨가한 후, 실온으로 승온했다. 계속해서, 수소화 붕소 나트륨 60mg을 추가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC 분취(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40~30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 14.7mg(수율 8.3%)을 담황색 분말로서 얻었다.

[1072] MS(ESI)m/z:516[M+H]$^+$

[1073] 실시예 260

[1074] (7R)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3,7-디메틸-6,7-디히드로-5H-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a][1,4]디아제핀-9-온의 제조

[1075] [화학식 66]

[1076] 

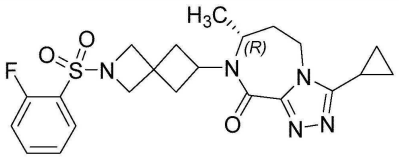
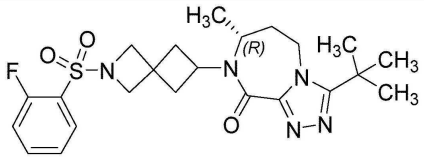
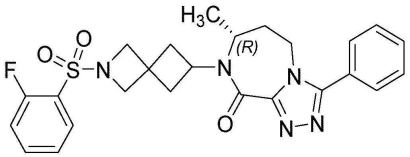
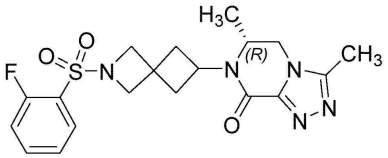
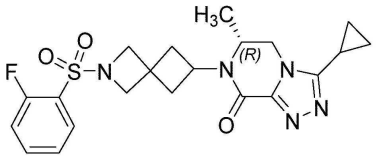
[1077] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-3-티옥소-1,4-디아제핀-2-온 60.0mg의 1-부탄올 2.00mL 혼합물에, 아세토히드라진 90.0mg을 첨가했다. 반응 혼합물을 160℃에서 6시간 교반했다. 실온까지 냉각한 후에 반응 혼합물에 물과 클로로포름을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0~95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축했을 때, 고체가 석출되었기 때문에 초산 에틸을 첨가하여, 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 23.1mg(수율 37%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1078] MS(ESI)m/z:434[M+H]$^+$

[1079] 실시예 261~265:

[1080] 대응하는 원료 화합물을 실시예 260과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 17에 기재한 화합물을 얻었다.

[1081] [표 17]

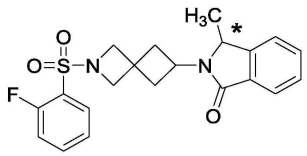
실시예	구조식	물성치 등
261		MS(ESI) m/z;460 [M+H]+
262		MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
263		MS(ESI) m/z;496 [M+H]+
264		MS(ESI) m/z;420 [M+H]+
265		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+

[1082]

[1083] 실시예 266

[1084] 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-이소인돌린-1-온의 제조

[1085] [화학식 67]



라세미체

[1086]

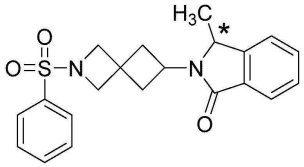
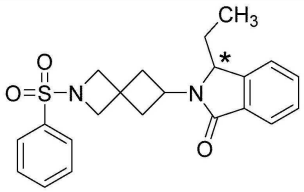
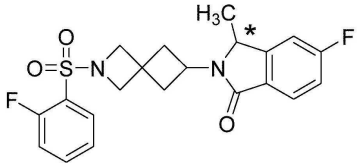
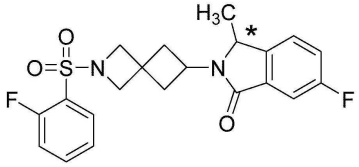
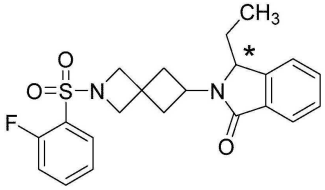
[1087] 10mL 가지 플라스크에 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-히드록시-3-메틸-이소인돌린-1-온 82.3mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 2.0mL에 용해했다. 이것을 드라이아이스-아세톤 욕(浴)(외온 -78℃)에서 냉각하고, 트리에틸실란 130μL, 이어서 보론-트리플루오리드 디에틸 에테르 착체 50μL를 첨가했다. 그 후 승온하고 빙랭하에서 40분간 교반했다. 반응액에 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 0.09g의 무색 유상물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~50/50)로 정제함으로써 표제 화합물 56.4mg(수율 71%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1088] MS(ESI)m/z:401[M+H]$^+$

[1089] 실시예 267~274:

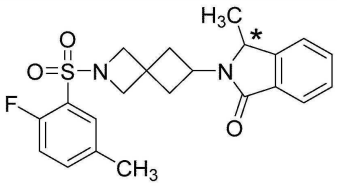
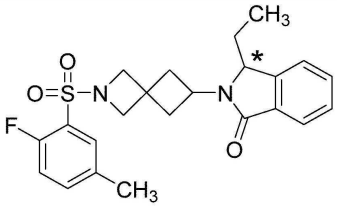
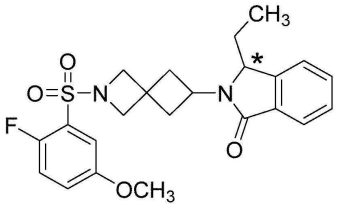
[1090] 대응하는 원료 화합물을 실시예 266과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 18에 기재한 화합물을 얻었다.

[1091] [표 18-1]

실시예	구조식	물성치 등
267	 라세미체	MS(ESI) m/z;383 [M+H]+
268	 라세미체	MS(ESI) m/z;397 [M+H]+
269	 라세미체	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+
270	 라세미체	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+
271	 라세미체	MS(ESI) m/z;415 [M+H]+

[1092]

[1093] [표 18-2]

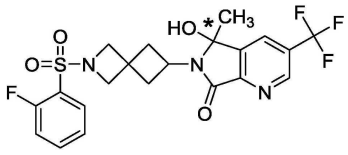
272	 라세미체	MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
273	 라세미체	MS(ESI) m/z;429 [M+H]+
274	 라세미체	MS(ESI) m/z;445 [M+H]+

[1094]

[1095] 실시예 275

[1096] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-히드록시-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤로[3,4-b]피리딘-7-온의 제조

[1097] [화학식 68]



라세미체

[1098]

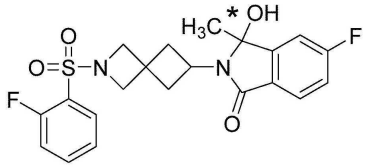
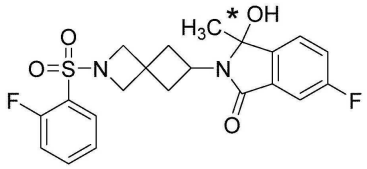
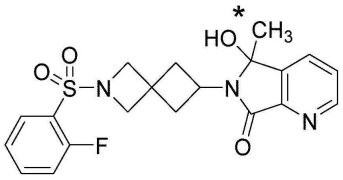
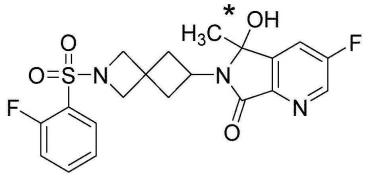
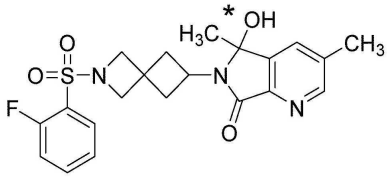
[1099] 100mL 가지 플라스크에 3-브로모-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복사미드 579mg을 재어 취하고, 1,4-디옥산 8.0mL를 첨가했다. 이어서 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 600μL 및 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 196mg을 첨가하고 질소 분위기하 100℃에서 24시간 가열 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 초산 에틸로 희석하고 셀라이트 여과했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과하고, 여액을 감압하 농축했다. 얻어진 1.41g의 황갈색 유상물을 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20～45/55)로 정제함으로써 3-(1-에톡시비닐)-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복사미드의 조생성물 455mg을 담황색 고체로서 얻었다. 얻어진 조생성물 455mg을 100mL 가지 플라스크에 재어 취하고, 테트라히드로푸란 10mL에 용해했다. 이어서 1N 염산 2.0mL를 첨가하고 실온하에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 초산 에틸 및 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 담황색 고체를 디이소프로필 에테르 20mL로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물 373mg(수율 2 공정 69%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1100] MS(ESI)m/z:486$[M+H]^+$

[1101] 실시예 276～282:

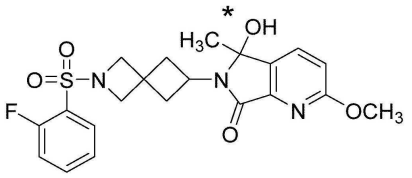
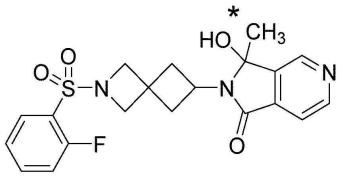
[1102] 대응하는 원료 화합물을 실시예 275와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 19에 기재한 화합물을 얻었다.

[1103] [표 19-1]

실시예	구조식	물성치 등
276	 라세미체	MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
277	 라세미체	MS(ESI) m/z;435 [M+H]+
278	 라세미체	MS(ESI) m/z;418 [M+H]+
279	 라세미체	MS(ESI) m/z;436 [M+H]+
280	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+

[1104]

[1105] [표 19-2]

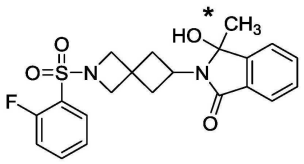
281	 라세미체	MS(ESI) m/z;448 [M+H]+
282	 라세미체	MS(ESI) m/z;418 [M+H]+

[1106]

[1107] 실시예 283

[1108] 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-히드록시-3-메틸-이소인돌린-1-온의 제조

[1109] [화학식 69]



[1110] 라세미체

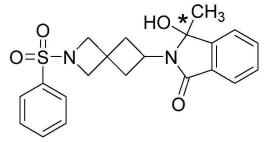
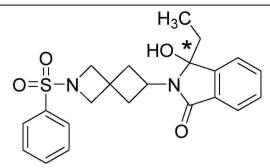
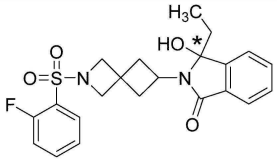
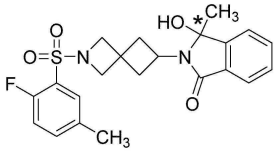
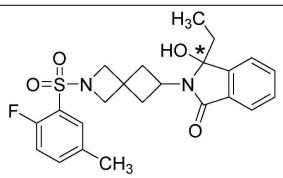
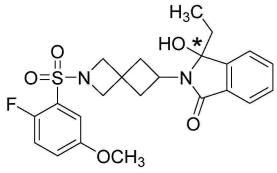
[1111] 50mL 가지 플라스크에 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]이소인돌린-1,3-디온 223mg을 재어 취하고, 테트라히드로푸란 6.0mL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 이어서 1mol/L 메틸마그네슘 브로미드 테트라히드로푸란 용액 2.0mL를 첨가하고 빙랭하 105분간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 암모늄 수용액 및 포화 식염수를 첨가했다. 초산 에틸로 추출하고, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 0.29g의 무색 고체를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25~30/70)로 정제함으로써 표제 화합물 216mg(수율 93%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1112] MS(ESI)m/z:417$[M+H]^+$

[1113] 실시예 284~289:

[1114] 대응하는 원료 화합물을 실시예 283과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 20에 기재한 화합물을 얻었다.

[1115] [표 20]

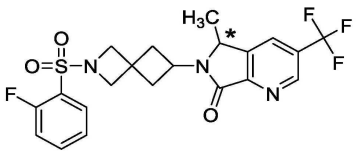
실시예	구조식	물성치 등
284	 라세미체	MS(ESI) m/z;399 [M+H]+
285	 라세미체	MS(ESI) m/z;413 [M+H]+
286		MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
287	 라세미체	MS(ESI) m/z;431 [M+H]+
288	 라세미체	MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
289		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+

[1116]

[1117] 실시예 290

[1118] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)-5H-피롤로[3,4-b]피리딘-7-온의 제조

[1119] [화학식 70]



라세미체

[1120]

[1121] 50mL 가지 플라스크에 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-히드록시-5-메틸-3-(트리플루오로메틸)피롤로[3,4-b]피리딘-7-온 321mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 6.0mL를 첨가했다. 이어서 메탄술폰산 무수물 219mg 및 트리에틸아민 500μL를 첨가하고, 실온하에서 1시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석

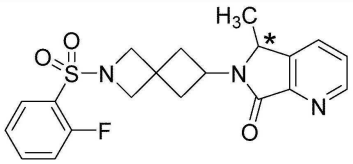
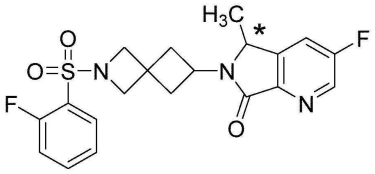
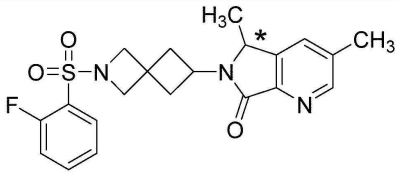
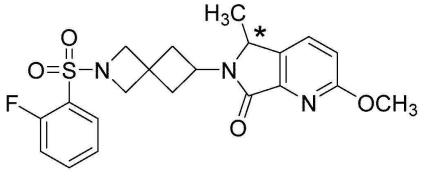
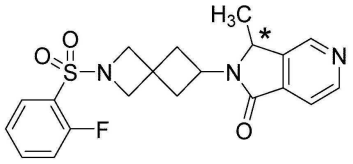
하고, 포화 중조수, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축함으로써, 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸렌-3-(트리플루오로메틸)피롤로[3,4-b]피리딘-7-온의 조생성물 327mg을 무색 고체로서 얻었다. 얻어진 조생성물 327mg을 100mL 가지 플라스크에 재어 취하고, 에탄올 8.0mL 및 테트라히드로푸란 2.0mL를 첨가했다. 이어서 5% 팔라듐/탄소(함수) 304mg을 첨가하고, 수소 분위기하 실온에서 7시간 교반했다. 반응액을 클로로포름 20mL로 희석한 후, 셀라이트 여과했다. 클로로포름 40mL로 세정 후, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 0.34g의 담황색 유상물을 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=55/45~30/70)로 정제함으로써 표제 화합물 251mg(수율 2 공정 81%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1122] MS(ESI)m/z:470[M+H]$^+$

[1123] 실시예 291~295:

[1124] 대응하는 원료 화합물을 실시예 290과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 21에 기재한 화합물을 얻었다.

[1125] [표 21]

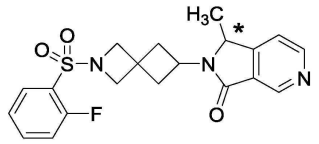
실시예	구조식	물성치 등
291	 라세미체	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+
292	 라세미체	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+
293	 라세미체	MS(ESI) m/z;416 [M+H]+
294	 라세미체	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+
295	 라세미체	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+

[1126]

[1127] 실시예 296

[1128] 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-1-메틸-1H-피롤로[3,4-c]피리딘-3-온의 제조

[1129] [화학식 71]

[1130] 

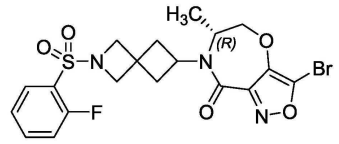
[1131] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 150mg, 4-아세틸피리딘-3-카르복시산 메틸 100mg을 테트라히드로푸란 5mL에 용해시키고, 오르토티탄 산 테트라이소프로필 473mg을 첨가하고 실온에서 14시간 교반했다. 반응액에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 471mg을 첨가하고, 50℃로 승온하고, 1시간 교반했다. 반응액을 클로로포름으로 희석하고, NH 실리카 겔을 첨가하고, 감압 농축했다. 이것을 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 155mg(수율 70%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1132] MS(ESI)m/z:402[M+H]$^+$

[1133] 실시예 297

[1134] (6R)-3-브로모-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로이소옥사졸로[3,4-f][1,4]옥사제핀-8-온의 제조

[1135] [화학식 72]

[1136] 

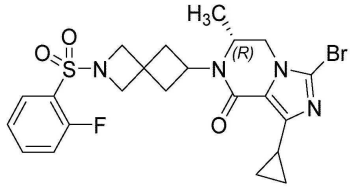
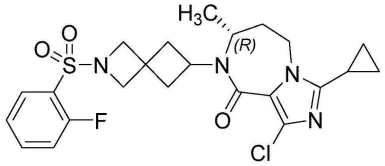
[1137] (6R)-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로이소옥사졸로[3,4-f][1,4]옥사제핀-8-온 163mg을 아세토니트릴 3mL에 용해시키고, 1-브로모피롤리딘-2,5-디온을 첨가하고 실온에서 2시간 교반했다. 추가로 50℃에서 3시간, 실온에서 15시간, 50℃에서 2시간 교반한 후, 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물과 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과했다. 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝75/25～20/80)로 정제함으로써, 표제 화합물 69mg(수율 36%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1138] MS(ESI)m/z:500/502[M+H]$^+$

[1139] 실시예 298～299:

[1140] 대응하는 원료 화합물, 시약을 실시예 297과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 22에 기재한 화합물을 얻었다.

[1141] [표 22]

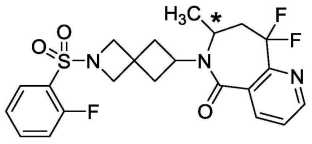
실시예	구조식	물성치 등
298		MS(ESI) m/z;523/525 [M+H]+
299		MS(ESI) m/z;493/495 [M+H]+

[1142]

[1143] 실시예 300

[1144] 9,9-디플루오로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리도[3,2-c]아제핀-5-온

[1145] [화학식 73]

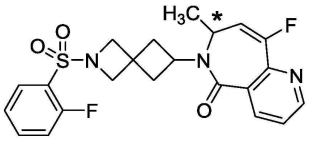


[1146] 라세미체

[1147] 및 실시예 301

[1148] 9-플루오로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온의 제조

[1149] [화학식 74]



[1150] 라세미체

[1151] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리도[3,2-c]아제핀-5,9-디온 80mg을 클로로포름 2mL에 용해시키고, 비스(2-메톡시에틸)아미노술퍼 트리플루오리드 0.166mL를 첨가했다. 50℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 수소화 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~35/65~30/70)로 정제함으로써, 9,9-디플루오로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리도[3,2-c]아제핀-5-온 34mg(수율 40%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1152] MS(ESI)m/z:466$[M+H]^+$

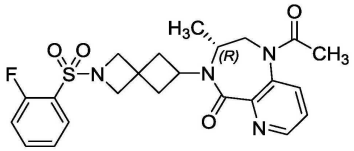
[1153] 또, 9-플루오로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온 9mg(수율 11%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1154] MS(ESI)m/z:446$[M+H]^+$

[1155] 실시예 302

[1156] (3R)-1-아세틸-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1157] [화학식 75]

[1158] 

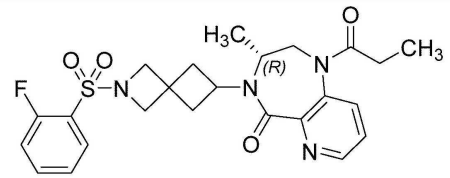
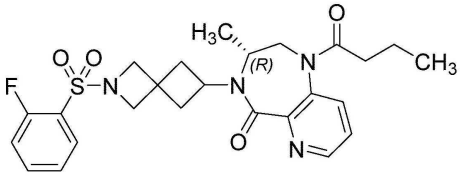
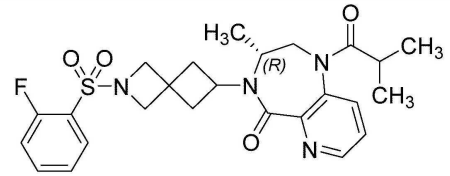
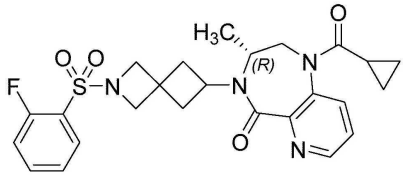
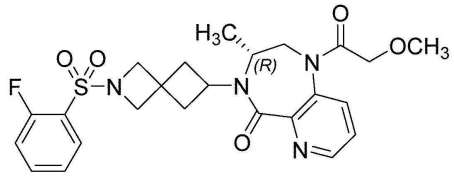
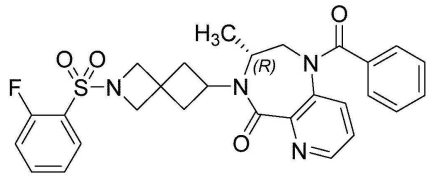
[1159] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-5-온 15mg을 클로로포름 1mL에 용해하고, N,N-디이소프로필에틸아민 18.1μL를 첨가하여 빙랭하였다. 반응 혼합물에 염화 아세틸 5.0μL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 아세틸 2.5μL를 추가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～95/5)로 정제한 후, 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～90/10)로 정제함으로써, 표제 화합물 10.7mg(수율 65%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1160] MS(ESI)m/z:473[M+H]$^+$

[1161] 실시예 303～308:

[1162] 대응하는 원료 화합물을 실시예 302와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 23에 기재한 화합물을 얻었다.

[1163] [표 23]

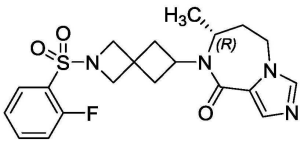
실시예	구조식	물성치 등
303		MS(ESI) m/z;487 [M+H]+
304		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
305		MS(ESI) m/z;501 [M+H]+
306		MS(ESI) m/z;499 [M+H]+
307		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
308		MS(ESI) m/z;535 [M+H]+

[1164]

[1165] 실시예 309

[1166] (7R)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온

[1167] [화학식 76]

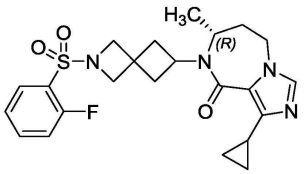


[1168]

[1169] 및 실시예 310

[1170] (7R)-1-시클로헥실-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온의 제조

[1171] [화학식 77]



[1172]

[1173] (7R)-1-브로모-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온 100mg, 시클로프로판보론산 25.9mg, 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐 14.8mg, 인산 칼륨 85.4mg을 톨루엔 2mL, 물 0.4mL에 현탁시키고, 110℃에서 7시간 교반했다.

[1174] 반응 혼합물에 시클로프로판보론산 25.9mg, 디클로로비스(트리시클로헥실포스핀)팔라듐 14.8mg, 인산 칼륨 85.4mg을 추가하고, 110℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 칼륨 시클로프로필 트리플루오로보레이트 44.6mg, 초산 팔라듐 6.8mg, 부틸디-1-아다만틸포스핀 7.2mg, 탄산 세슘 131mg을 첨가하고, 톨루엔 2mL, 물 0.3mL에 현탁시켰다. 110℃에서 8시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝70/30～40/60)로 정제 후, NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～94/6)로 정제함으로써, (7R)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온 5.4mg(수율 6.4%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1175] MS(ESI)m/z:419$[M+H]^+$

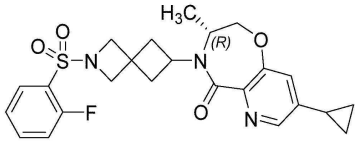
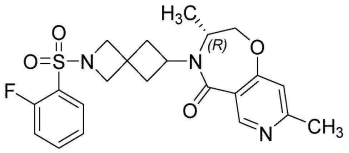
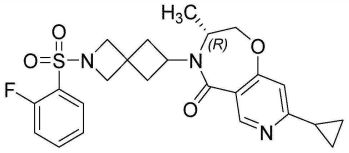
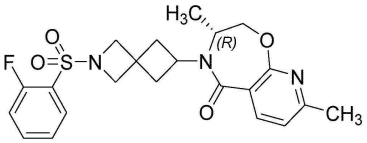
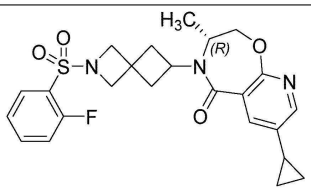
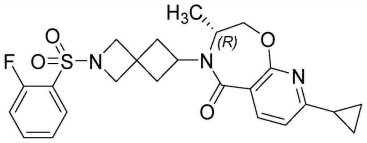
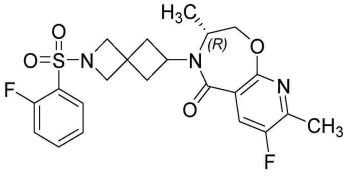
[1176] 또, 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～90/10)로 정제함으로써, (7R)-1-시클로헥실-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온 3.2mg(수율 3.5%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1177] MS(ESI)m/z:459$[M+H]^+$

[1178] 실시예 311～330:

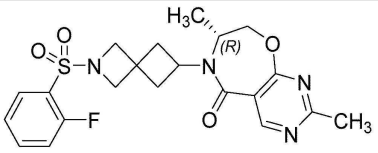
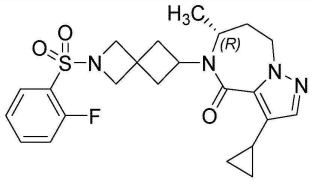
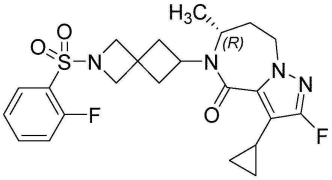
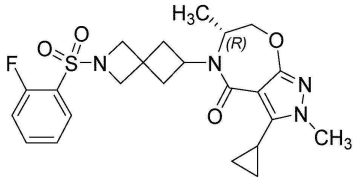
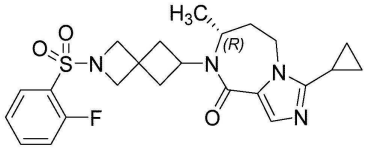
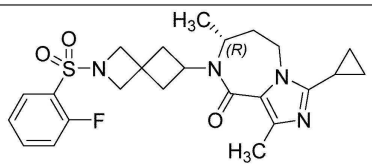
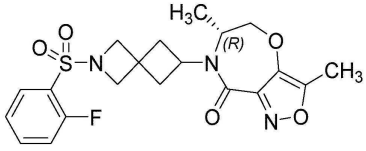
[1179] 대응하는 원료 화합물, 시약을 실시예 310과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 24에 기재한 화합물을 얻었다.

[1180] [표 24-1]

실시예	구조식	물성치 등
311		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
312		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
313		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
314		MS(ESI) m/z;446 [M+H]+
315		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
316		MS(ESI) m/z;472 [M+H]+
317		MS(ESI) m/z;464 [M+H]+

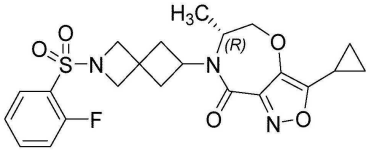
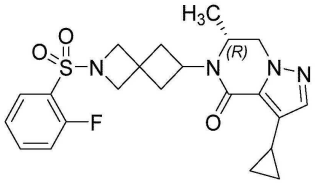
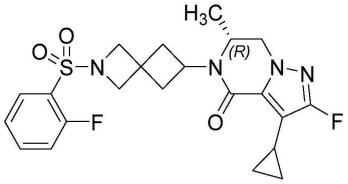
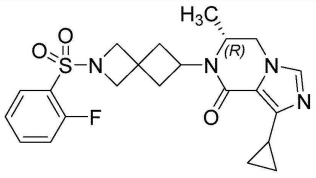
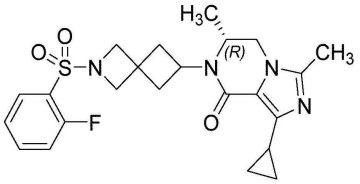
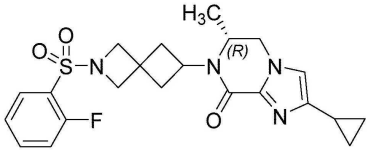
[1181]

[1182] [표 24-2]

318		MS(ESI) m/z;447 [M+H]+
319		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
320		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
321		MS(ESI) m/z;475 [M+H]+
322		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
323		MS(ESI) m/z;473 [M+H]+
324		MS(ESI) m/z;436 [M+H]+

[1183]

[1184] [표 24-3]

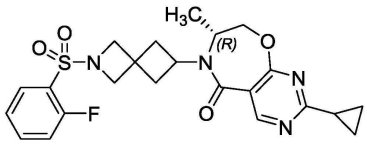
325		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
326		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
327		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
328		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+
329		MS(ESI) m/z;459 [M+H]+
330		MS(ESI) m/z;445 [M+H]+

[1185]

[1186] 실시예 331

[1187] (7R)-2-시클로프로필-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1188] [화학식 78]



[1189]

[1190] (7R)-2-클로로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미도[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 91mg, [(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 메탄술폰산염 10mg의 테트라히드로푸란 2mL의 혼합물에, 질소 분위기하, 0.5mol/L 브로모(시클로프로필)아연 테트라히드로푸란 용액 0.80mL를 첨가하고, 60℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 [(2-디시클로헥실포스피노-2',6'-비스(N,N-디메틸아미노)-1,1'-비페닐)-2-(2'-아미노-1,1'-비페닐)]팔라듐 메탄술폰산염 22mg, 0.5mol/L 브로모(시클로프로필)아연 테트라히드로푸란 용액 0.80mL를 첨가하고, 60℃에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하

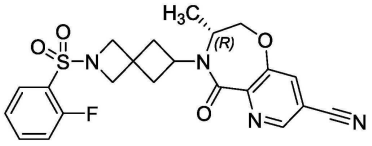
고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50～20/80)에 의해 정제한 후, 헥산-초산 에틸을 이용하여 재결정했다. 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조함으로써 표제 화합물 46mg(수율 50%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1191] MS(ESI)m/z:473[M+H]$^+$

[1192] 실시예 332

[1193] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-8-카르보니트릴의 제조

[1194] [화학식 79]

[1195] 

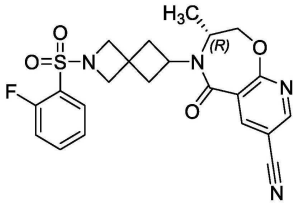
[1196] (3R)-8-브로모-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온 94mg, 시안화 아연 32mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 21mg을 디메틸포름아미드 2mL에 현탁시키고, 110℃에서 11시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과했다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사를 디메틸포름아미드 2mL에 용해시키고, 시안화 아연 97mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 42mg을 첨가하고, 120℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과했다. 여액을 농축하고, 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 염기성 HPLC 분취(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제한 후, 재차 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=100/0～90/10)로 정제함으로써, 표제 화합물 13mg(수율 15%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1197] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[1198] 실시예 333

[1199] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-7-카르보니트릴의 제조

[1200] [화학식 80]

[1201] 

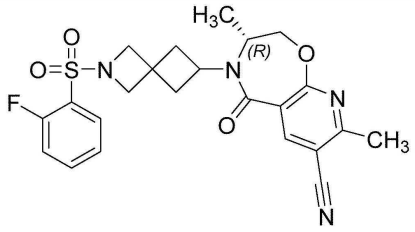
[1202] 20mL 가지 플라스크에 (3R)-7-브로모-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온 50.0mg, [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로리드 디클로로메탄 착체 16mg, 아연 5.3mg을 넣고, 디메틸포름아미드 1mL를 첨가했다. 반응 혼합물에 시안화 아연 58mg을 첨가한 후, 140℃에서 20시간 가열 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 초산 에틸을 첨가하여 분액했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC 분취(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 8.3mg(수율 19%)을 담황색 분말로서 얻었다.

[1203] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[1204] 실시예 334:

[1205] 대응하는 원료 화합물을 실시예 333과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 25에 기재한 화합물을 얻었다.

[1206] [표 25]

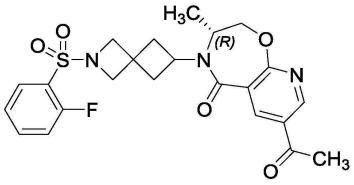
실시예	구조식	물성치 등
334		MS(ESI) m/z;471 [M+H]+

[1207]

[1208] 실시예 335

[1209] (3R)-8-아세틸-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1210] [화학식 81]



[1211]

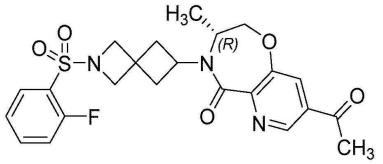
[1212] (3R)-8-브로모-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온 120mg, 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 0.119mL, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 27mg을 1,4-디옥산 3mL에 용해시키고, 100℃에서 9시간 교반했다. 실온으로 냉각 후, 반응액에 1mol/L 염산 수용액 0.5mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)에 의해 정제함으로써, 표제 화합물 26mg(수율 23%)을 황색 분말로서 얻었다.

[1213] MS(ESI)m/z:474[M+H]$^+$

[1214] 실시예 336:

[1215] 대응하는 원료 화합물을 실시예 335와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 26에 기재한 화합물을 얻었다.

[1216] [표 26]

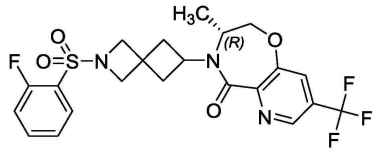
실시예	구조식	물성치 등
336		MS(ESI) m/z;474 [M+H]+

[1217]

[1218] 실시예 337

[1219] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1220] [화학식 82]



[1221]

[1222] (1) (3R)-8-브로모-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온 150mg, 요오드화 나트륨 88mg, 트랜스-N,N'-디메틸시클로헥산-1,2-디아민 84mg을 1,4-디옥산 3mL에 현탁시키고, 요오드화 구리 5.6mg을 첨가했다. 반응 혼합물을 110℃에서 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 초산 에틸로 희석하고, 불용물을 여과 제거, 여액에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하여 세정했다. 유기층을 분리하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~20/80)로 정제함으로써, (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-요오도-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온 42mg(수율 26%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1223] MS(ESI)m/z:558[M+H]$^+$

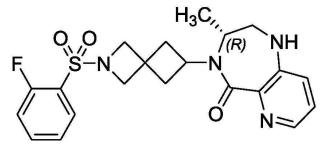
[1224] (2) 상기 (1)에서 얻어진 (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-8-요오도-3-메틸-2,3-디히드로피리도[2,3-f][1,4]옥사제핀-5-온 40mg을 N,N-디메틸포름아미드 2mL에 용해시키고, 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 69mg, 요오드화 구리 41mg을 첨가하고, 110℃에서 1시간 교반했다. 반응액에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 138mg, 요오드화 구리 82mg을 추가하고, 110℃에서 3시간 교반했다. 추가로 반응액에 메틸 2,2-디플루오로-2-(플루오로술포닐)아세테이트 138mg, 요오드화 구리 82mg을 추가하고, 110℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~25/75)로 정제함으로써, 표제 화합물 17mg(수율 47%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1225] MS(ESI)m/z:500[M+H]$^+$

[1226] 실시예 338

[1227] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로-1H-피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1228] [화학식 83]



[1229]

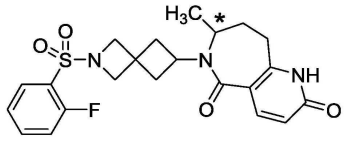
[1230] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[3,2-e][1,4]디아제핀-1-카르복시산 tert-부틸 280mg을 디클로로메탄 3mL에 용해하고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 107μL를 첨가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 메탄올에 용해하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 5분간 교반했다. 반응 혼합물에 클로로포름을 첨가하여 교반한 후에, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=97/3~90/10)로 정제함으로써, 표제 화합물 134mg(수율 59%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1231] MS(ESI)m/z:431[M+H]$^+$

[1232] 실시예 339

[1233] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,7,8,9-테트라히드로피리도[3,2-c]아제핀-2,5-디온

[1234] [화학식 84]



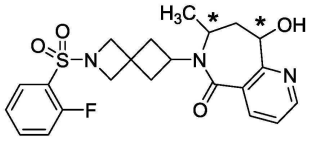
라세미체

[1235]

[1236] 및 실시예 340

[1237] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-9-히드록시-7-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온의 제조

[1238] [화학식 85]



4종의 디아스테레오머 혼합물

[1239]

[1240] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1-옥시드-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-1-이움-5-온 245mg을 무수 초산 3mL에 용해시키고, 80℃에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축하고, 얻어진 잔사를 메탄올 3mL에 용해시키고, 탄산 칼륨 91mg을 첨가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 수층을 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20～20/80, 이어서 클로로포름/메탄올=90/10)로 정제함으로써, 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,7,8,9-테트라히드로피리도[3,2-c]아제핀-2,5-디온 90mg(2단계 수율 37%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1241] MS(ESI)m/z:446$[M+H]^+$

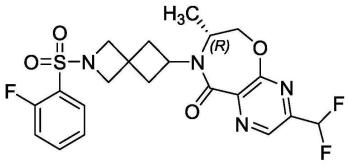
[1242] 동시에, 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-9-히드록시-7-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온 135mg(디아스테레오머 혼합비 65:35, 2단계 수율 55%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1243] MS(ESI)m/z:446$[M+H]^+$

[1244] 실시예 341

[1245] (7R)-3-(디플루오로메틸)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로피라지노[2,3-f][1,4]옥사제핀-9-온의 제조

[1246] [화학식 86]



[1247]

[1248] 50mL 가지 플라스크에 (7R)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6,7-디히드로피라지노[2,3-f][1,4]옥사제핀-9-온 150mg을 재어 취하고, 디메틸 술폭시드 2.0mL를 첨가하여 용해했다. 이어서 물 0.80mL, 비스(디플루오로메탄술핀산) 아연 250mg, 및 트리플루오로 초산 35μL를 첨가했다. 이어서 tert-부틸 히드로퍼옥시드 70% 수용액 250μL를 첨가하고 실온하에서 2시간 교반했다. 그 후 50℃에서 145분간 가열 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 비스(디플루오로메탄술핀산) 아연 226mg, 및 tert-부틸 히드로퍼옥시드 70% 수용액 200μL를 추가 첨가하고, 50℃에서 4시간 가열 교반했다. 반응액에 아황산 수소 나트륨 수용액, 포화 염화 암모늄, 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 및 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 여액을 감압하 농축했다. 얻어

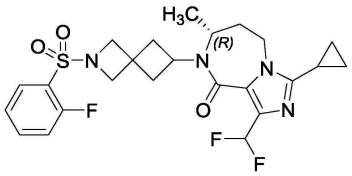
진 175mg의 담황색 유상물을 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물과 (7R)-2-(디플루오로메틸)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로피라지노[2,3-f][1,4]옥사제핀-9-온의 혼합물(함유 비율 92:8) 37.3mg(수율 21%)을 담황색 무정형 고체로서 얻었다.

[1249] MS(ESI)m/z:483[M+H]$^+$

[1250] 실시예 342

[1251] (7R)-3-시클로프로필-1-(디플루오로메틸)-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온의 제조

[1252] [화학식 87]

[1253] 

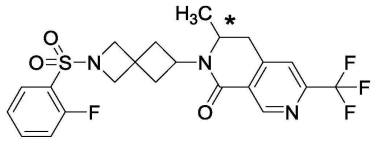
[1254] (7R)-3-시클로헥실-8-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-6,7-디히드로-5H-이미다조[1,5-a][1,4]디아제핀-9-온 125mg, 디플루오로메탄술핀산 아연 201mg을 디메틸 술폭시드 2mL에 현탁시키고, tert-부틸 하이드로퍼옥시드 0.19mL를 첨가하고 50℃에서 3시간 교반했다. 반응액에 디플루오로메탄술핀산 아연 201mg, tert-부틸 하이드로퍼옥시드 0.19mL를 추가하고, 50℃에서 3시간 교반했다. 70℃로 승온하고, 7시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 3회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0～85/15)로 정제 후, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40～30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 7mg(수율 5%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1255] MS(ESI)m/z:509[M+H]$^+$

[1256] 실시예 343

[1257] 2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로-2,7-나프티리딘-1-온의 제조

[1258] [화학식 88]

[1259] 
라세미체

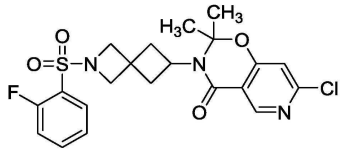
[1260] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 179mg을 에탄올 3mL에 용해시키고, 4-[(E)-프로프-1-에닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 에틸 120mg을 첨가하고, 50℃에서 4시간 교반했다. 90℃로 승온하고, 1시간 교반했다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 N-메틸피롤리돈 2mL에 용해시키고, 130℃에서 3.5시간 교반했다. 실온으로 냉각 후, 반응 혼합물에 염화 암모늄 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=67/33～33/67)로 정제함으로써, 표제 화합물 69.7mg(수율 31%)을 연한 황색 분말로서 얻었다.

[1261] MS(ESI)m/z:484[M+H]$^+$

[1262] 실시예 344

[1263] 7-클로로-3-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2,2-디메틸-피리도[3,4-e][1,3]옥사진-4-온의 제조

[1264] [화학식 89]



[1265]

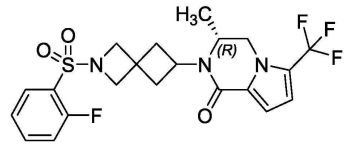
[1266] 20mL 가지 플라스크에 (3R)-8-클로로-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 121mg을 재어 취하고, N,N-디메틸포름아미드 2.0mL 및 에탄올 100μL를 첨가했다. 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 21.8mg을 첨가하고 빙랭하 50분간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액, 및 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 177mg의 무색 유상물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=65/35~35/65)로 정제함으로써 표제 화합물 11.6mg(수율 10%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1267] MS(ESI)m/z:466/468[M+H]$^+$

[1268] 실시예 345

[1269] (3R)-2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-6-(트리플루오로메틸)-3,4-디히드로피롤로[1,2-a]피라진-1-온의 제조

[1270] [화학식 90]



[1271]

[1272] (1) 1-[(2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로필]-5-(트리플루오로메틸)피롤-2-카르복시산 에틸 20mg을 디클로로메탄 1mL에 용해시키고, 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 12.2mg을 첨가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축함으로써, 1-[(2R)-2-아미노프로필]-5-(트리플루오로메틸)피롤-2-카르복시산 에틸 트리플루오로메탄술폰산염의 조생성물을 얻었다.

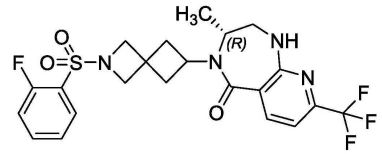
[1273] (2) 상기 (1)에서 얻은 1-[(2R)-2-아미노프로필]-5-(트리플루오로메틸)피롤-2-카르복시산 에틸 트리플루오로메탄술폰산염의 조생성물, 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-온 17.7mg을 디클로로메탄 1mL에 용해시키고, 트리에틸아민 9.2μL를 첨가했다. 여기에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 17.5mg, 초산 3.8μL를 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 에탄올 1mL에 용해시키고, 100℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 디메틸 술폭시드로 희석하고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40~30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 13mg(수율 50%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1274] MS(ESI)m/z:472[M+H]$^+$

[1275] 실시예 346

[1276] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로-1H-피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-5-온의 제조

[1277] [화학식 91]



[1278]

[1279] 10mL 가지 플라스크에 (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-5-옥소-8-(트리플루오로메틸)-2,3-디히드로피리도[2,3-e][1,4]디아제핀-1-카르복시산 t-부틸 82.1mg을 넣고, 디클로로메탄 1mL에 용해시켰다. 실온하에서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술폰산 0.030mL를 첨가하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 51.0mg(수율 76%)을 무색 분말로서 얻었다.

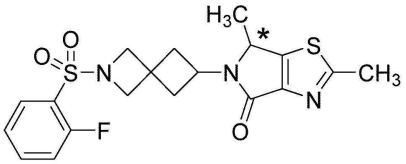
[1280] MS(ESI)m/z:499[M+H]$^+$

[1281] 실시예 347

[1282] 대응하는 원료 화합물을 실시예 170과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 27에 기재한 화합물을 얻었다.

[1283] [표 27]

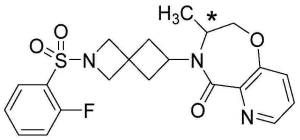
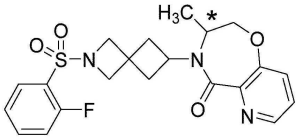
[1284]

실시예	구조식	물성치 등
347	 라세미체	MS(ESI) m/z;422 [M+H]+

[1285] 실시예 348~365:

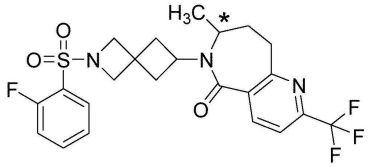
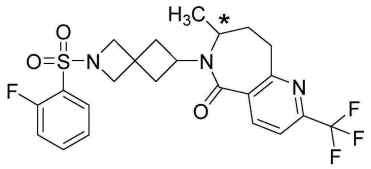
[1286] 각각의 상기 실시예에서 제조한 라세미 혼합물 또는 디아스테레오머 혼합물을 키랄 고속 액체 크로마토그래피(키랄 HPLC) 또는 키랄 초임계 유체 크로마토그래피(키랄 SFC)로 분할함으로써, 하기 표 28에 기재한 화합물을 얻었다.

[1287] [표 28-1]

실시예	물성치 등	구조식
		분석 조건 등
348	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+	 단일의 에난티오머
		컬럼 : DAICEL CHIRALPAK IG-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (70/30/0.1) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : UV 291nm 유지 시간(분) : 9.194
349	MS(ESI) m/z;432 [M+H]+	 실시예 348과 반대의 단일의 에난티오머
		컬럼 : DAICEL CHIRALPAK IG-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (70/30/0.1) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : UV 291nm 유지 시간(분) : 12.863

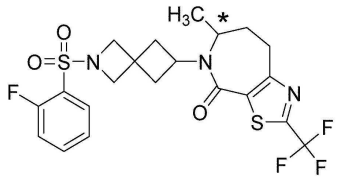
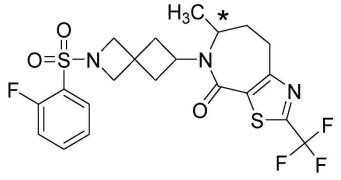
[1288]

[1289] [표 28-2]

３５０	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 ：CHIRALPAK IF－3（４．６×１５０ｍｍ） 이동상 ：메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 （９５／５／０．１） 유속：０．５ｍＬ／ｍｉｎ 온도：２５℃ 해석 채널 ：PDA ２６７．０ｎｍ 유지 시간(분) ：９．７８８
３５１	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+	 실시예 350과 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 ：CHIRALPAK IF－3（４．６×１５０ｍｍ） 이동상 ：메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 （９５／５／０．１） 유속：０．５ｍＬ／ｍｉｎ 온도：２５℃ 해석 채널 ：PDA ２６７．０ｎｍ 유지 시간(분) ：１２．３６０

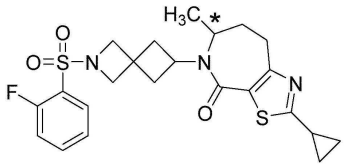
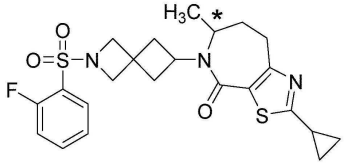
[1290]

[1291] [표 28-3]

352	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (90/10/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 267.0nm 유지 시간(분) : 9.984
353	MS(ESI) m/z;504 [M+H]+	 실시예 352와 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (90/10/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 267.0nm 유지 시간(분) : 13.213

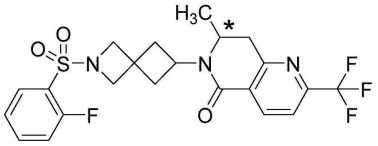
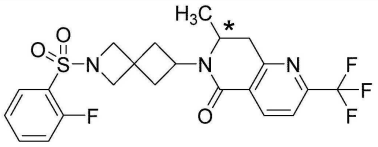
[1292]

[1293] [표 28-4]

354	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 이동상 : 에탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (93/7/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 274.0nm 유지 시간(분) : 11.335
355	MS(ESI) m/z;476 [M+H]+	 실시예 354와 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IE-3 (4.6×150mm) 이동상 : 에탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (93/7/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 274.0nm 유지 시간(분) : 13.297

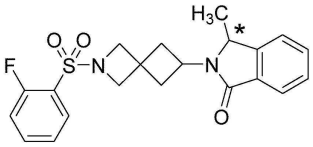
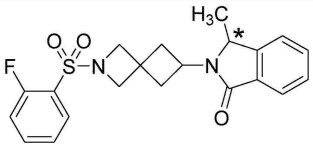
[1294]

[1295] [표 28-5]

356	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (90/10/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 275.0nm 유지 시간(분) : 12.122
357	MS(ESI) m/z;484 [M+H]+	 실시예 351과 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IG-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메탄올/아세토니트릴/디에틸아민 (90/10/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 275.0nm 유지 시간(분) : 8.444

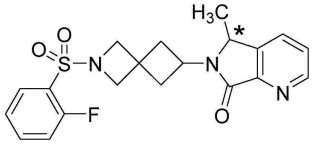
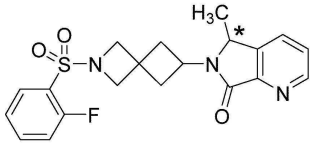
[1296]

[1297] [표 28-6]

358	MS(ESI) m/z;401 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IA-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 헥산/에탄올 (40/60) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 11.844
359	MS(ESI) m/z;401 [M+H]+	 실시예 358과 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IA-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 헥산/에탄올 (40/60) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 13.789

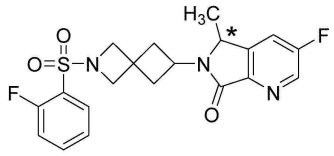
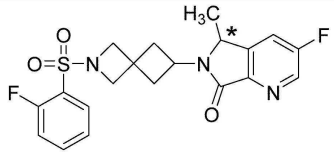
[1298]

[1299] [표 28-7]

360	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (50/50/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 12.161
361	MS(ESI) m/z;402 [M+H]+	 실시예 360과 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (50/50/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 13.783

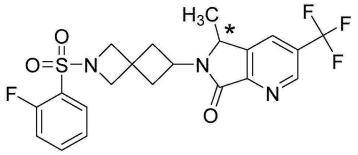
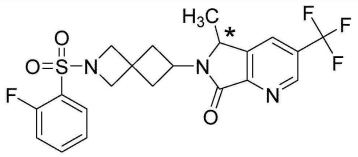
[1300]

[1301] [표 28-8]

362	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (60/40/0.1) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 12.326
363	MS(ESI) m/z;420 [M+H]+	 실시예 362와 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IC-3 (3 μm, 4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/메탄올/디에틸아민 (60/40/0.1) 유속: 0.5mL/min 온도: 25℃ 해석 채널 : 200~400nm 유지 시간(분) : 13.974

[1302]

[1303] [표 28-9]

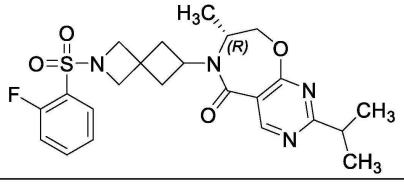
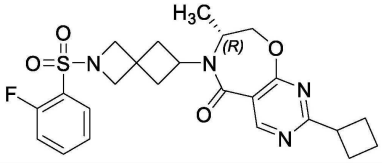
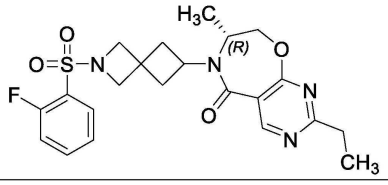
364	MS(ESI) m/z;470 [M+H]+	 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IA-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/에탄올/디에틸아민 (85/15/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 274.0nm 유지 시간(분) : 9.513
365	MS(ESI) m/z;470 [M+H]+	 실시예 364와 반대의 단일의 에난티오머 컬럼 : CHIRALPAK IA-3 (4.6×150mm) 이동상 : 메틸 tert-부틸 에테르/에탄올/디에틸아민 (85/15/0.1) 유속 : 0.5mL/min 온도 : 25℃ 해석 채널 : PDA 274.0nm 유지 시간(분) : 12.288

[1304]

[1305] 실시예 366~368:

[1306] 대응하는 원료 화합물을 실시예 1과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 29에 기재한 화합물을 얻었다.

[1307] [표 29]

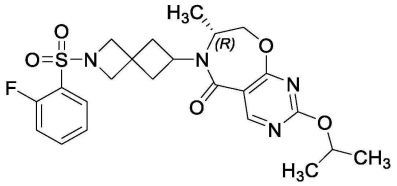
실시예	구조식	물성치 등
366		MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
367		MS(ESI) m/z;487 [M+H]+
368		MS(ESI) m/z;461 [M+H]+

[1308]

[1309] 실시예 369

[1310] (7R)-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-프로판-2-일옥시-7,8-디히드로피리미드[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1311] [화학식 92]



[1312]

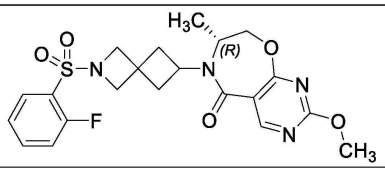
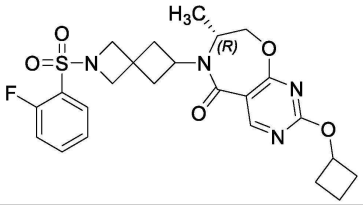
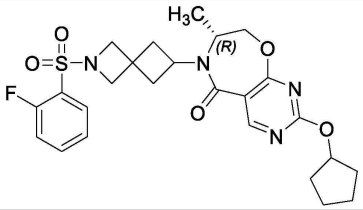
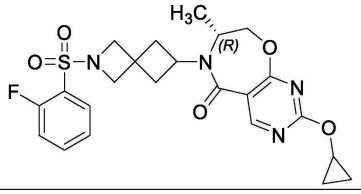
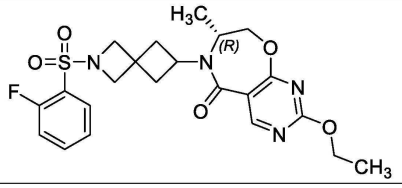
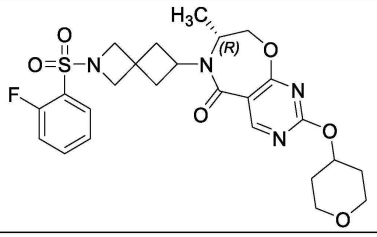
[1313] (7R)-2-클로로-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리미드[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 80mg을 N,N-디메틸포름아미드 1.7mL에 용해시키고, 빙랭하, 2-프로판올 26.2μL, 수소화나트륨(60%) 13.7mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가한 후, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40~20/80)로 정제함으로써, (7R)-6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-2-프로판-2-일옥시-7,8-디히드로피리미드[5,4-f][1,4]옥사제핀-5-온 34mg(수율 40%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1314] MS(ESI)m/z:491$[M+H]^+$

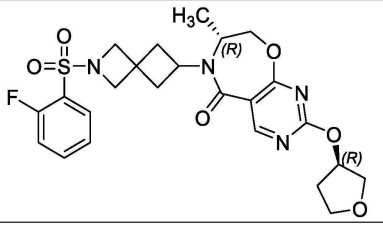
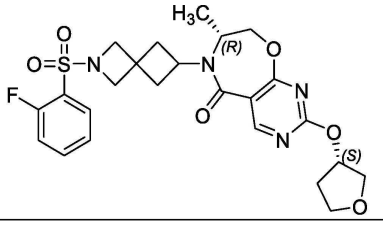
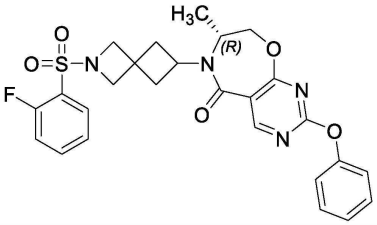
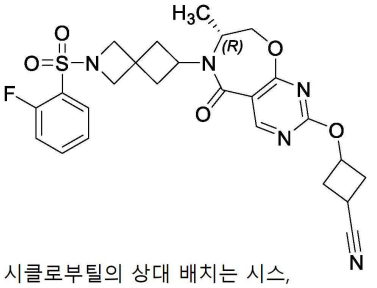
[1315] 실시예 370~379:

[1316] 대응하는 원료 화합물을 실시예 369와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 30에 기재한 화합물을 얻었다.

[1317] [표 30]

실시예	구조식	물성치 등
370		MS(ESI) m/z;463 [M+H]+
371		MS(ESI) m/z;503 [M+H]+
372		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
373		MS(ESI) m/z;489 [M+H]+
374		MS(ESI) m/z;477 [M+H]+
375		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+

[1318]

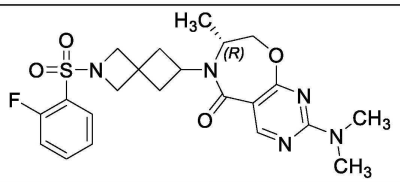
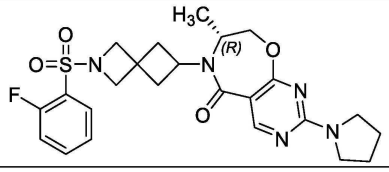
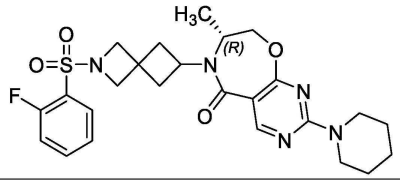
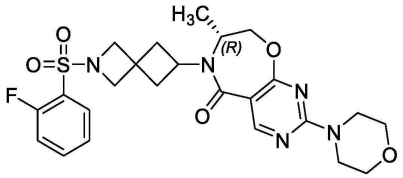
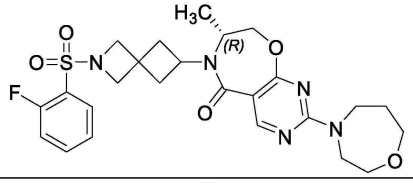
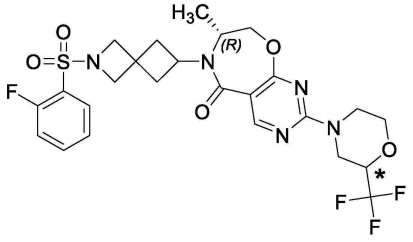
376		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
377		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
378		MS(ESI) m/z;525 [M+H]+
379	 시클로부틸의 상대 배치는 시스, 트랜스의 혼합물	MS(ESI) m/z;528 [M+H]+

[1319]

[1320] 실시예 380～412:

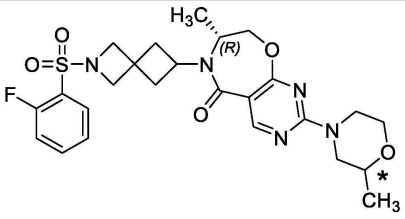
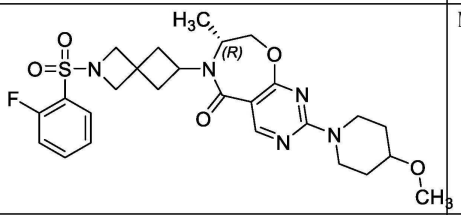
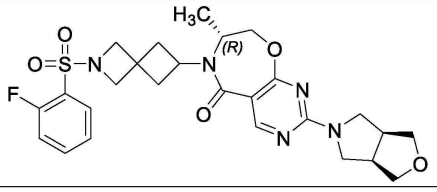
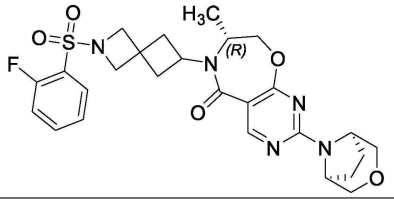
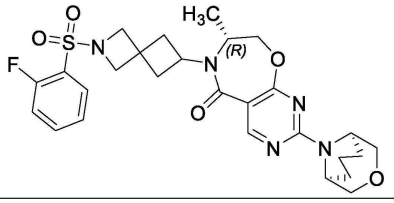
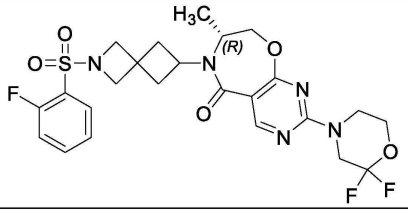
[1321] 대응하는 원료 화합물을 실시예 168과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 31에 기재한 화합물을 얻었다.

[1322] [표 31]

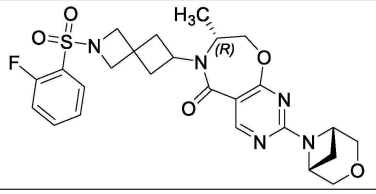
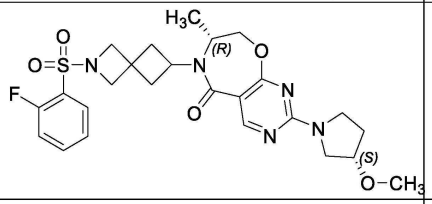
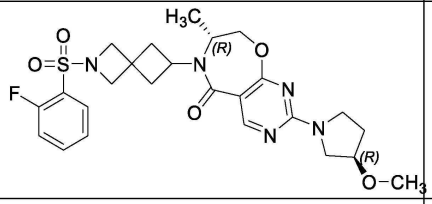
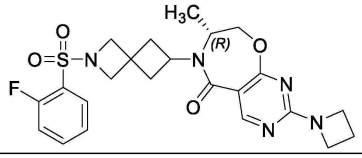
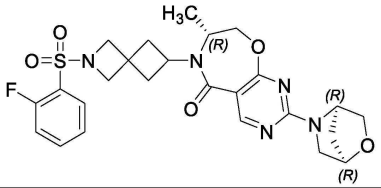
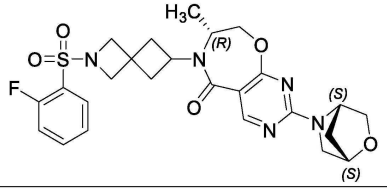
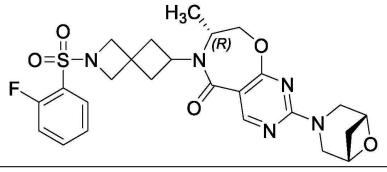
실시예	구조식	물성치 등
380		MS(ESI) m/z;476 [M+H]+
381		MS(ESI) m/z;502 [M+H]+
382		MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
383		MS(ESI) m/z;518 [M+H]+
384		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
385	 (3R), 2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;586 [M+H]+

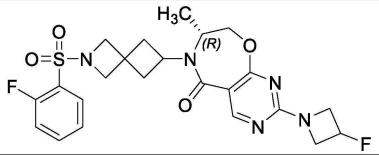
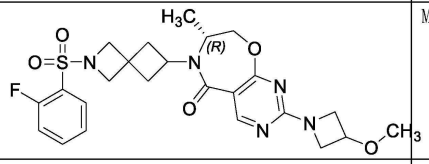
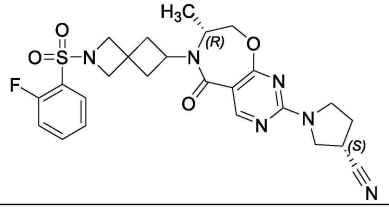
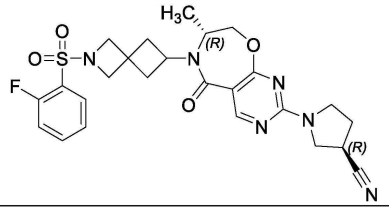
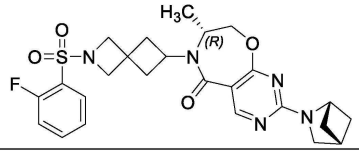
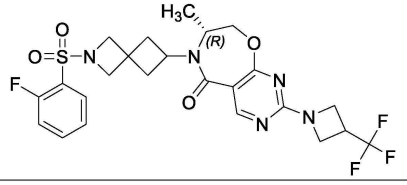
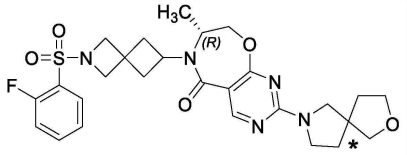
[1323]

[1324]

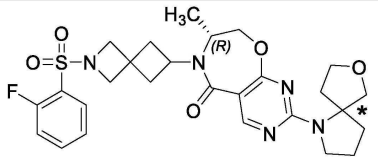
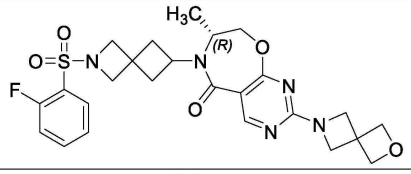
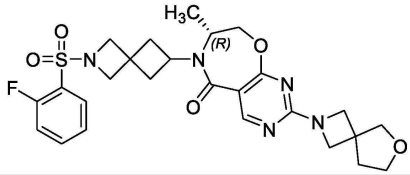
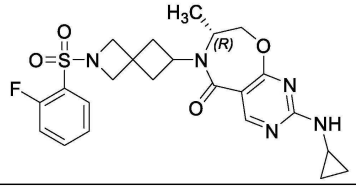
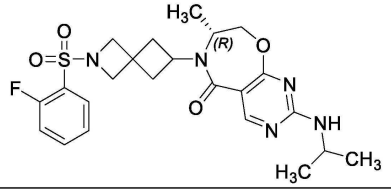
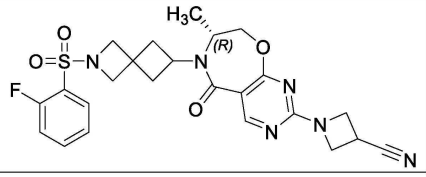
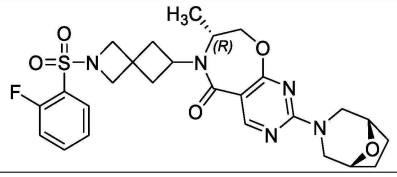
386	 (3R), 2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
387		MS(ESI) m/z;546 [M+H]+
388		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
389		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
390		MS(ESI) m/z;558.5 [M+H]+
391		MS(ESI) m/z;554 [M+H]+

[1325]

392		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
393		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
394		MS(ESI) m/z;532 [M+H]+
395		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+
396		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
397		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
398		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+

399		MS(ESI) m/z;506 [M+H]+
400		MS(ESI) m/z;517 [M+H]+
401		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+
402		MS(ESI) m/z;527 [M+H]+
403		MS(ESI) m/z;514 [M+H]+
404		MS(ESI) m/z;556 [M+H]+
405	 (3R), 2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;558 [M+H]+

[1326]

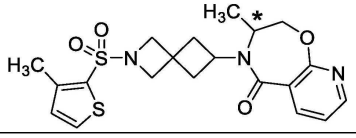
406	 (3R), 2종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;558 [M+H]+
407		MS(ESI) m/z;530 [M+H]+
408		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
409		MS(ESI) m/z;488 [M+H]+
410		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
411		MS(ESI) m/z;513 [M+H]+
412		MS(ESI) m/z;544 [M+H]+

[1327]

[1328] 실시예 413

[1329] 대응하는 원료 화합물을 실시예 70과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 32에 기재한 화합물을 얻었다.

[1330] [표 32]

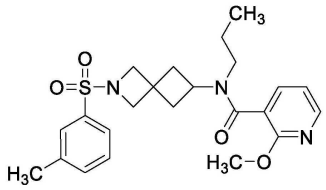
413		MS(ESI) m/z;434 [M+H]+

[1331]

[1332] 실시예 414

[1333] 2-메톡시-N-[2-(3-메틸페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-프로필피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1334] [화학식 93]

[1335] 

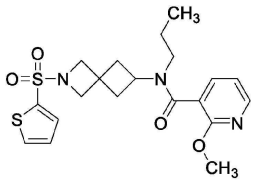
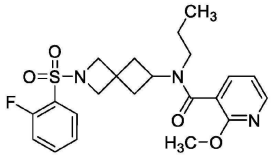
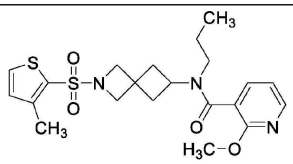
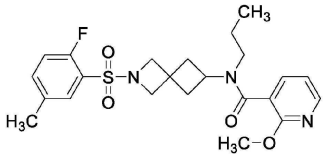
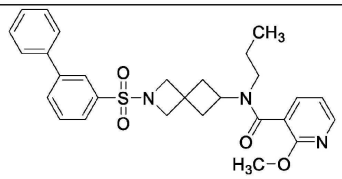
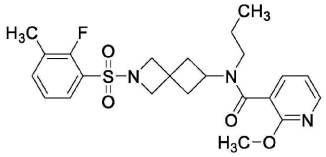
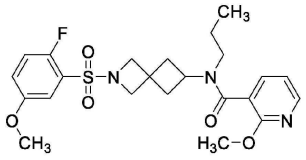
[1336] N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메톡시-N-프로필피리딘-3-카르복사미드 50mg의 염화 메틸렌 1.5mL 혼합물에, 3-메틸벤젠술포닐 클로라이드 0.0376mL 및 트리에틸아민 0.072mL를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 메탄올에 희석하고, 1M 염산을 첨가하여 중화한 후, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40~30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 51.4mg(수율 67.1%)을 무색 점체로서 얻었다.

[1337] MS(ESI)m/z:444[M+H]$^+$

[1338] 실시예 415~421

[1339] 대응하는 원료 화합물을 실시예 414와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 33에 기재한 화합물을 얻었다.

[1340] [표 33]

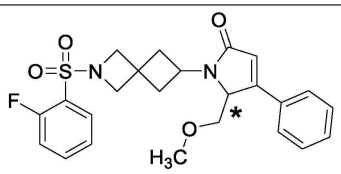
실시예	구조식	물성치 등
415		MS(ESI) m/z; 436 [M+H]+
416		MS(ESI) m/z; 448 [M+H]+
417		MS(ESI) m/z; 450 [M+H]+
418		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
419		MS(ESI) m/z; 506 [M+H]+
420		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
421		MS(ESI) m/z; 478 [M+H]+

[1341]

[1342] 실시예 422

[1343] 대응하는 원료 화합물을 실시예 45와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 34에 기재한 화합물을 얻었다.

[1344] [표 34]

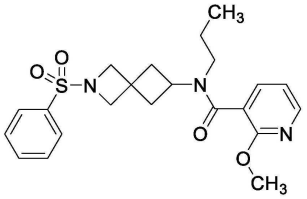
실시예	구조식	물성치 등
422	 라세미체	MS(ESI) m/z; 457 [M+H]+

[1345]

[1346] 실시예 423

[1347] N-[2-(벤젠술포닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-메톡시-N-프로필피리딘-3-카르복사미드의 제조

[1348] [화학식 94]

[1349] 

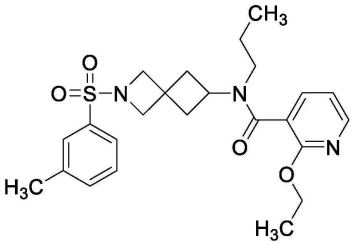
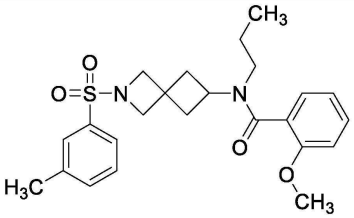
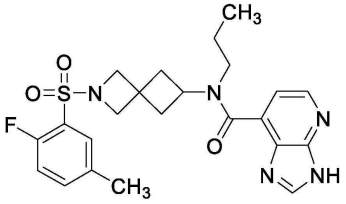
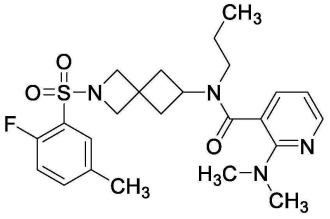
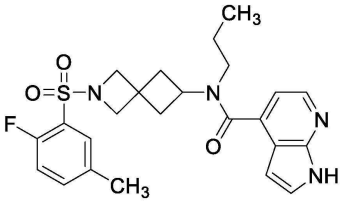
[1350] 2-(벤젠술포닐)-N-프로필-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 74.8mg 및 2-메톡시피리딘-3-카르복시산 55.0mg의 N,N-디메틸포름아미드 1.0mL 혼합물에, HATU 133mg 및 디이소프로필에틸아민 150μL를 첨가하고, 실온에서 1시간 45분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출하고, 유기층을 농축했다. 얻어진 잔사를, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40～30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 94.6mg(수율 87%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1351] MS(ESI)m/z:430$[M+H]^+$

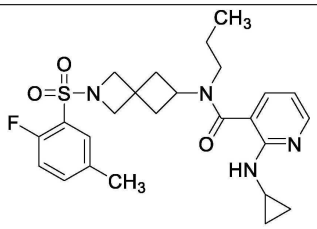
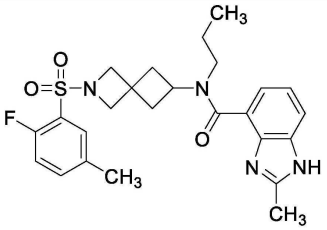
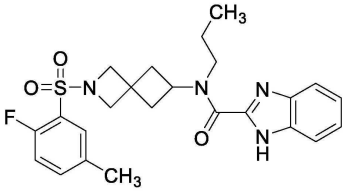
[1352] 실시예 424～431

[1353] 대응하는 원료 화합물을 실시예 423과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 35에 기재한 화합물을 얻었다.

[1354] [표 35]

실시예	구조식	물성치 등
424		MS(ESI) m/z; 458 [M+H]+
425		MS(ESI) m/z; 443 [M+H]+
426		MS(ESI) m/z; 472 [M+H]+
427		MS(ESI) m/z; 475 [M+H]+
428		MS(ESI) m/z; 471 [M+H]+

[1355]

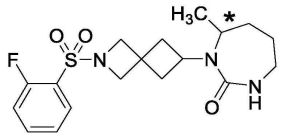
429		MS(ESI) m/z; 487 [M+H]+
430		MS(ESI) m/z; 485 [M+H]+
431		MS(ESI) m/z; 471 [M+H]+

[1356]

[1357] 실시예 432

[1358] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,3-디아제판-2-온의 제조

[1359] [화학식 95]



라세미체

[1360]

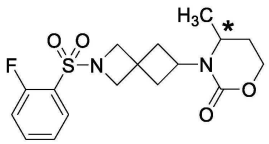
[1361] 4-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]펜탄-1,4-디아민 30mg의 N,N-디메틸포름아미드 0.42mL 용액에, 디이소프로필에틸아민 0.044mL 및 카르보닐디이미다졸 15.1mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 혼합물에 카르보닐디이미다졸 9.6mg을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=80/20~50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 5.3mg(수율 16%)을 무색 분체로서 얻었다.

[1362] MS(ESI)m/z:382$[M+H]^+$

[1363] 실시예 433

[1364] 3-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4-메틸-1,3-옥사지난-2-온의 제조

[1365] [화학식 96]



라세미체

[1366]

[1367] (1) 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 100mg 및 4-히드록시-2-부타논 48.9mg의 염화 메틸렌 1.85mL 혼합물에, 초산 0.021mL 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 133.3mg을 첨가하고, 실온에서 1시간

교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축함으로써, 3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부탄-1-올의 조생성물을 얻었다.

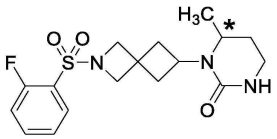
[1368] (2) 상기 (1)에서 얻어진 3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부탄-1-올의 조생성물의 염화 메틸렌 1.85mL 용액에 트리에틸아민 0.154mL 및 카르보닐디이미다졸 120mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 디메틸아미노피리딘 9.0mg을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～98/2)로 정제함으로써, 표제 화합물 115mg(2단계 수율 78%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1369] MS(ESI)m/z:369[M+H]$^+$

[1370] 실시예 434

[1371] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-1,3-디아지난-2-온의 제조

[1372] [화학식 97]



[1373] 라세미체

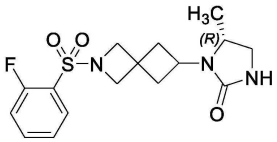
[1374] N-[3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부틸]카르바민산 벤질 250mg, 카르보닐디이미다졸 133mg 및 트리에틸아민 0.20mL의 테트라히드로푸란 2.4mL 혼합물에 10% 팔라듐 탄소 50mg을 첨가하고, 수소 분위기하, 실온에서 1시간 30분간 교반했다. 반응계 내를 질소 치환한 후, 카르보닐디이미다졸 133mg 및 트리에틸아민 0.20mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 염화 메틸렌 3.2mL 및 트리에틸아민 0.067mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 2일간 정치(靜置)했다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝80/20～50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 155mg(수율 87%)을 무색 분체로서 얻었다.

[1375] MS(ESI)m/z:368[M+H]$^+$

[1376] 실시예 435

[1377] (5R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸이미다졸리딘-2-온의 제조

[1378] [화학식 98]



[1379]

[1380] (1) N-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]카르바민산 벤질 200mg의 테트라히드로푸란 혼합물에 10% 팔라듐 탄소를 20mg 첨가하고, 수소 분위기하, 실온에서 1시간 교반했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써, (2R)-N2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로판-1,2-디아민의 조생성물을 얻었다.

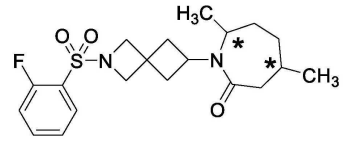
[1381] (2) 상기 (1)에서 얻어진 (2R)-N2-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]프로판-1,2-디아민의 조생성물에, 염화 메틸렌 4.3mL, 트리에틸아민 0.18mL 및 카르보닐디이미다졸 140mg을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 디메틸아미노피리딘 2.6mg을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～95/5)로 정제함으로써, 표제 화합물 122mg(수율 76%)을 무색 점체로서 얻었다.

[1382] MS(ESI)m/z:354[M+H]$^+$

[1383] 실시예 436

[1384] (4R*,7S*)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4,7-디메틸아제판-2-온

[1385] [화학식 99]

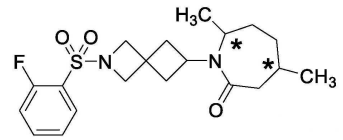
[1386] 

[1387] 및

[1388] 실시예 437

[1389] (4R*,7R*)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4,7-디메틸아제판-2-온의 제조

[1390] [화학식 100]

[1391] 

[1392] (1) 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 100mg, 3-메틸-6-옥소헵탄산 87.8mg의 염화 메틸렌 1.85mL 혼합물에 초산 0.021mL 및 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 133.3mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 메탄올을 첨가하고 교반한 후, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=90/10~60/40)로 정제함으로써, 6-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]-3-메틸-헵탄산의 디아스테레오머 혼합물로서 얻었다.

[1393] (2) 상기 (1)에서 얻어진 6-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]-3-메틸-헵탄산의 디아스테레오머 혼합물을 실시예 423과 마찬가지로 하여 처리해, 디아스테레오머를 분리함으로써 표제 화합물을 얻었다.

[1394] 실시예 436 (4R*,7S*)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4,7-디메틸아제판-2-온 40mg(2단계 수율 39%)

[1395] MS(ESI)m/z:395[M+H]$^+$

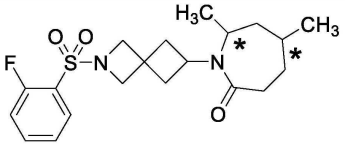
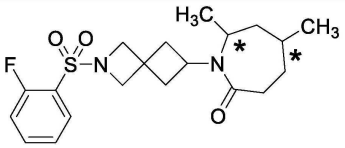
[1396] 실시예 437 (4R*,7R*)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4,7-디메틸아제판-2-온 47.3mg(2단계 수율 46%)

[1397] MS(ESI)m/z:395[M+H]$^+$

[1398] 실시예 438~439

[1399] 대응하는 원료 화합물을 실시예 436 및 437과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 36에 기재한 화합물을 얻었다.

[1400] [표 36]

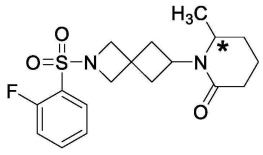
실시예	구조식	물성치 등
438	 트랜스 라세미체	MS(ESI) m/z; 395 [M+H]+
439	 시스 라세미체	MS(ESI) m/z; 395 [M+H]+

[1401]

[1402] 실시예 440

[1403] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸피페리딘-2-온의 제조

[1404] [화학식 101]


라세미체

[1405]

[1406] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 161mg 및 아세토니트릴 3.0mL 혼합물에, 5-옥소헥산산 에틸 0.15mL, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 190mg 및 초산 0.025mL를 첨가하고, 실온에서 16시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 추가로 밤새 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 초산 에틸을 첨가했다. 유기상을 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 포화 식염수로 순차 세정했다. 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 120mg(수율 55%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1407] MS(ESI)m/z:367[M+H]$^+$

[1408] 실시예 441

[1409] 4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸티오모르폴린-3-온의 제조

[1410] [화학식 102]

라세미체

[1411]

[1412] (1) 2-[2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필술파닐]초산 에틸 430mg, 테트라히드로푸란 2.0mL 및 에탄올 2.0mL 혼합물에 1M 수산화 나트륨 수용액 1.5mL를 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산 1.5mL를 첨가하고, 감압 농축함으로써, 2-[2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필술파닐]초산의 조생성물을 얻었다.

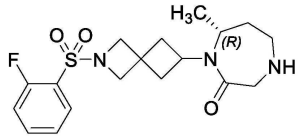
[1413] (2) 상기 (1)에서 얻어진 조생성물을 실시예 423과 마찬가지로 하여 처리해, 표제 화합물 352mg(수율 92%) 무색 점체로서 얻었다.

[1414] MS(ESI)m/z:385[M+H]$^+$

[1415] 실시예 442

[1416] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온의 제조

[1417] [화학식 103]

[1418] 

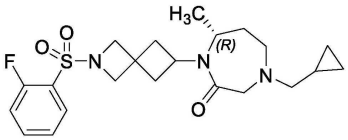
[1419] tert-부틸 (5R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-3-옥소-1,4-디아제판-1-카르복실레이트 1.39g 및 염화 메틸렌 13.4mL의 혼합물에 트리메틸실릴 트리플루오로메탄술포네이트 0.55mL를 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축한 후, 잔사에 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 클로로포름을 첨가하여 교반했다. 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=100/0~90/10)로 정제함으로써, 표제 화합물 729mg(수율 71%)을 무색 분체로서 얻었다.

[1420] MS(ESI)m/z:382[M+H]$^+$

[1421] 실시예 443

[1422] (7R)-4-(시클로프로필메틸)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온의 제조

[1423] [화학식 104]

[1424] 

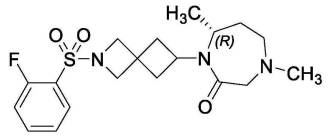
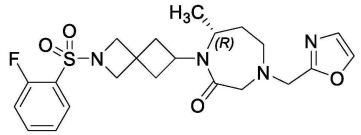
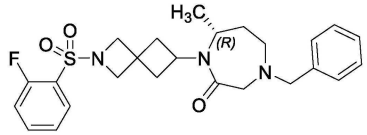
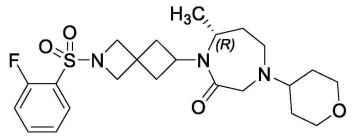
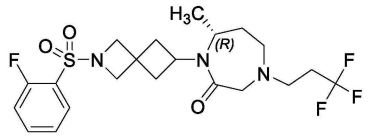
[1425] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온 15mg, 시클로프로판카르복시알데히드 3.58mg, 초산 2.3μL 및 염화 메틸렌 0.2mL의 혼합물을 실온에서 10분간 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 12.5mg을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 염화 메틸렌 1mL와 포화 탄산수소 나트륨 수용액 1mL를 첨가하여 교반한 후, 유기상을 Phase-separator®로 분리하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 12.5mg(수율 73%)을 얻었다.

[1426] MS(ESI)m/z:436[M+H]$^+$

[1427] 실시예 444~448

[1428] 대응하는 원료 화합물을 실시예 443과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 37에 기재한 화합물을 얻었다.

[1429] [표 37]

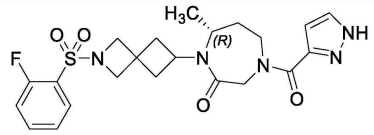
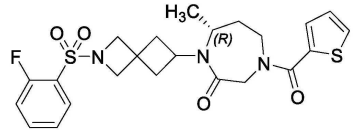
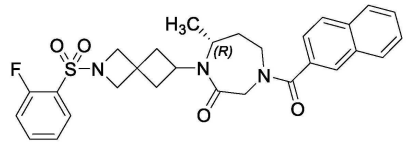
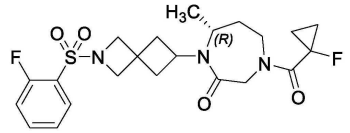
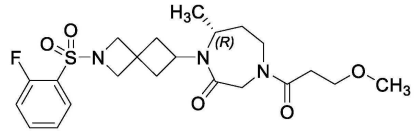
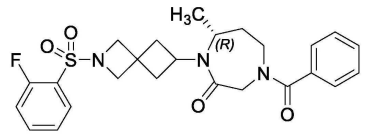
실시예	구조식	물성치 등
444		MS(ESI) m/z; 396 [M+H]+
445		MS(ESI) m/z; 463 [M+H]+
446		MS(ESI) m/z; 472 [M+H]+
447		MS(ESI) m/z; 466 [M+H]+
448		MS(ESI) m/z; 478 [M+H]+

[1430]

[1431] 실시예 449～454

[1432] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온과 대응하는 시약을 이용하고, 실시예 423과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 38에 기재한 화합물을 얻었다.

[1433] [표 38]

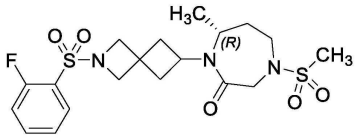
실시예	구조식	물성치 등
449		MS(ESI) m/z; 476 [M+H]+
450		MS(ESI) m/z; 492 [M+H]+
451		MS(ESI) m/z; 536 [M+H]+
452		MS(ESI) m/z; 468 [M+H]+
453		MS(ESI) m/z; 468 [M+H]+
454		MS(ESI) m/z; 486 [M+H]+

[1434]

[1435] 실시예 455

[1436] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-4-메틸술포닐-1,4-디아제판-2-온의 제조

[1437] [화학식 105]



[1438]

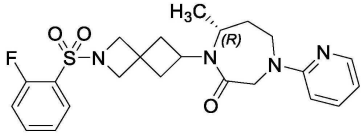
[1439] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온 15mg, 디이소프로필에틸아민 0.02mL 및 염화 메틸렌 0.4mL의 혼합물에 메탄술폰산 무수물 13.7mg을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물 및 클로로포름을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 17.4mg(수율 96%)을 무색 분체로서 얻었다.

[1440] MS(ESI)m/z:460$[M+H]^+$

[1441] 실시예 456

[1442] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-4-피리딘-2-일-1,4-디아제판-2-온의 제조

[1443] [화학식 106]



[1444]

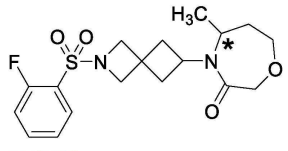
[1445] 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 1.8mg, 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸륨 클로리드 1.7mg, 나트륨 t-부톡시드 6.6mg 및 1,4-디옥산 1mL 혼합물에, (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2-온 15mg 및 2-브로모피리딘 18.6mg을 첨가하고, 실온에서 3시간 교반한 후, 4시간 가열 환류했다. 반응 혼합물에 2-브로모피리딘 18.6mg, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐 1.8mg 및 1,3-비스(2,6-디이소프로필페닐)이미다졸륨 클로리드 1.7mg을 첨가하고, 3시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 물 및 클로로포름을 첨가하여 교반했다. 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0～0/100)로 정제한 후, 재차 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=60/40～30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 7.5mg(수율 42%)을 무색 분체로서 얻었다.

[1446] MS(ESI)m/z:459[M+H]$^+$

[1447] 실시예 457

[1448] 4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-1,4-옥사제판-3-온의 제조

[1449] [화학식 107]



[1450] 라세미체

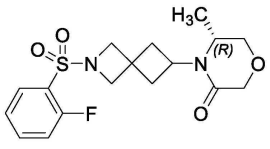
[1451] 2-클로로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(4-히드록시부탄-2-일)아세트아미드 80mg 및 N,N-디메틸포름아미드 0.95mL의 혼합물에 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 8.4mg을 첨가하고, 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기상을 물, 포화 식염수로 세정하고, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30～40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 2.6mg(수율 3.6%)을 담황색 점체로서 얻었다.

[1452] MS(ESI)m/z:383[M+H]$^+$

[1453] 실시예 458

[1454] (5R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸모르폴린-3-온의 제조

[1455] [화학식 108]



[1456]

[1457] (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 50mg, 트리에틸아민 75μL 및 테트라히드로푸란 1.5mL 혼합물에 2-클로로아세틸 클로리드 38μL를 적하(滴下)하고, 1시간 20분간 교반했다. 반응 혼합물에 28% 나트륨 메톡시드 메탄올 용액 90μL를 첨가하고, 2시간 교반한 후, 28% 나트륨 메톡시드 메탄올 용액 50μL를 첨가하고 밤새 교반했다. 재차 28% 나트륨 메톡시드 메탄올 용액 50μL를 첨가하고, 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 1M 염산에 의해 중화하고, 클로로포름을 첨가하고 교반했다. 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=80/20～50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 29.4mg(수율 52%)을 황색 고체로서 얻

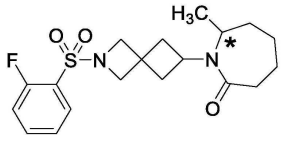
었다.

[1458] MS(ESI)m/z:369[M+H]$^+$

[1459] 실시예 459

[1460] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸아제판-2-온의 제조

[1461] [화학식 109]

[1462] 

라세미체

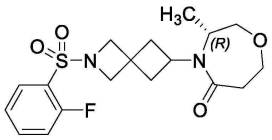
[1463] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-아제핀-7-온을 이용하고, 실시예 85와 마찬가지로 하여 처리함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[1464] MS(ESI)m/z:381[M+H]$^+$

[1465] 실시예 460

[1466] (3R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-3-메틸-1,4-옥사제판-5-온의 제조

[1467] [화학식 110]

[1468] 

[1469] 3-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]프로판산 tert-부틸을 실시예 442, 실시예 423의 순으로 마찬가지로 하여 처리함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

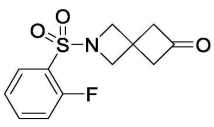
[1470] MS(ESI)m/z:383[M+H]$^+$

[1471] 상기 실시예 화합물을 제조함에 있어서, 원료 화합물 및 중간체로는, 시판의 시약, 또는 그들 시약으로부터 기존의 수법 및 그에 준하는 방법으로 화학 수식(修飾)한 화합물을 이용할 수 있다. 또, 이하의 참고예에 기재한 화합물을 이용하여 제조할 수 있다.

[1472] 참고예 1

[1473] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-온의 제조

[1474] [화학식 111]

[1475] 

[1476] 6-옥소-2-아자스피로[3.3]-헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 27.0g을 디클로로메탄 250mL에 용해시키고, 빙랭하 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 24.7mL를 5분에 걸쳐 적하했다. 실온으로 승온하고 0.5시간 교반했다(반응액 1). 2-플루오로벤젠술포닐 클로리드 24.9g을 디클로로메탄 250mL에 용해시키고, 빙랭하 트리에틸아민 35.5mL를 첨가했다. 여기에 전술의 반응액 1을 10분에 걸쳐 적하했다. 그 후 실온으로 승온하고, 1시간 교반했다. 반응액을 농축하여, 용매량을 절반으로 했다. 유기층에 1N 수산화 나트륨 수용액을 첨가하여 2회 세정하고, 계속해서 1N 염산으로 2회 세정했다. 재차 1N 수산화 나트륨 수용액으로 1회 세정했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 헥산/초산 에틸로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시킴으로써 표제 화합물 24.8g(수율 72%)을 갈색 분말로서 얻었

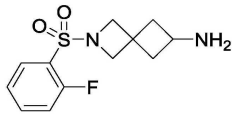
다.

[1477] MS(ESI)m/z:270[M+H]$^+$

[1478] 참고예 2

[1479] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민의 제조

[1480] [화학식 112]

[1481] 

[1482] (1) 200mL 가지 플라스크에 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 3.17g을 재어 취하고, 디클로로메탄 50mL 및 트리에틸아민 3.5mL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 이어서 2-니트로벤젠술포닐 클로리드 4.03g을 첨가하고, 실온하에서 15시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 실온하에서 5분간 교반했다. 반응액에 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매 및 포화 식염수를 첨가하고 유기층을 추출했다. 수층을 재차, 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매로 추출하고 유기층을 혼합했다. 유기층을 합쳐서 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 무색 고체 5.66g에 초산 에틸:헥산=1:5 혼합 용매 60mL를 첨가하여 현탁시킨 후, 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조함으로써 6-[(2-니트로페닐)술포닐아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 5.45g(수율 92%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1483] MS(ESI)m/z:396[M-H]$^-$

[1484] (2) 200mL 가지 플라스크에 상기 (1)에서 얻어진 6-[(2-니트로페닐)술포닐아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 5.45g을 재어 취하고, 디클로로메탄 45mL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 이어서 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 3.4mL를 첨가하고, 그 후 실온하에서 80분간 교반했다. 반응 용액을 감압하 농축함으로써 N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-니트로-벤젠술폰아미드 트리플루오로메탄술폰산염 8.07g(수율 88%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[1485] MS(ESI)m/z:298[M+H]$^+$

[1486] (3) 200mL 가지 플라스크에 상기 (2)에서 얻어진 N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-니트로-벤젠술폰아미드 트리플루오로메탄술폰산염 8.07g을 재어 취하고 염화 메틸렌 60mL 및 트리에틸아민 5.0mL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 이어서 2-플루오로벤젠술포닐 클로리드 3.19g을 첨가하고, 빙랭하에서 105분간 교반했다. 그 후, 트리에틸아민 2.5mL 및 2-플루오로벤젠술포닐 클로리드 0.50g을 추가 첨가하고, 실온하에서 15시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 여액을 감압하 농축했다. 얻어진 다색(茶色) 고체 7.33g을 클로로포름 25mL에 현탁시킨 후, 고체를 여과하여 취하고, 클로로포름 5mL로 세정 후, 감압 건조함으로써 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-벤젠술폰아미드 2.54g을 무색 분말로서 얻었다. 여과하여 취한 후 모액(母液)을 감압하 농축하고, 얻어진 다색 고체를 클로로포름 6mL에 현탁시킨 후, 고체를 여과하여 취하고, 클로로포름 4mL로 세정 후, 감압 건조함으로써 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-벤젠술폰아미드 1.57g을 무색 분말로서 얻었다. 여과하여 취한 후의 모액을 감압하 농축하고, 얻어진 다색 유상물 3.15g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50～15/85)로 정제하여 담황색 고체 1.72g을 얻었다. 이것을 클로로포름:헥산=1:1 혼합 용매 12mL에 현탁시킨 후, 고체를 여과하여 취하고, 헥산으로 세정 후, 감압 건조함으로써 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-벤젠술폰아미드 1.39g을 무색 고체로서 얻었다. N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-벤젠술폰아미드의 총 취득량은 5.49g이었다.

[1487] MS(ESI)m/z:456[M+H]$^+$

[1488] (4) 100mL 가지 플라스크에 상기 (3)에서 얻어진 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-벤젠술폰아미드 1.38g을 재어 취하고, 아세토니트릴 17mL를 첨가했다. 이어서 탄산 세슘 1.48g 및 4-에

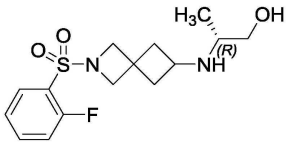
틸티오페놀 500μL를 첨가하고 실온하에서 80분간 교반했다. 그 후, 4-에틸티오페놀 200μL를 추가 첨가하고, 실온하에서 4시간 교반했다. 반응액에 물 및 1mol/L 염산 15mL를 첨가하여 pH～2로 했다. 여기에 헥산을 첨가하고, 수층을 추출했다. 유기층에 재차 물을 첨가하고, 수층을 추출했다. 수층을 합치고, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 16mL 및 포화 중조수를 첨가하여 pH～9로 한 후, 클로로포름(100mL×2회)으로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 불용물을 여과, 용액을 감압하 농축함으로써 표제 화합물 770mg(수율 94%)을 황색 유상물로서 얻었다.

[1489] MS(ESI)m/z:271[M+H]$^+$

[1490] 참고예 3

[1491] (2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올의 제조

[1492] [화학식 113]

[1493] 

[1494] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-온 24.8g을 디클로로메탄 300mL에 용해시키고, (2R)-2-아미노프로판-1-올 8.98g, 초산 5.26mL를 첨가했다. 빙랭하, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 39.0g을 4회로 나누어 천천히 첨가했다. 실온으로 승온하고, 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 1N 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고, 여액을 감압 농축했다(조생성물 1). 한편, 수층에 염화 나트륨을 첨가하여 포화시키고, 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후, 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써 표제 화합물 5.37g(수율 18%)을 연한 황색 분말로서 얻었다.

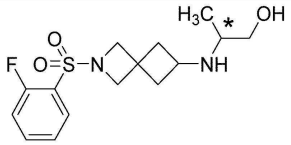
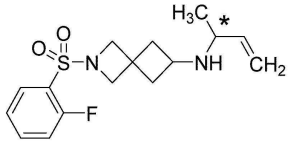
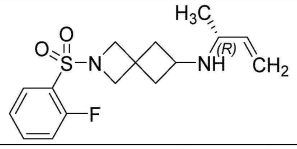
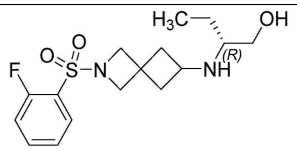
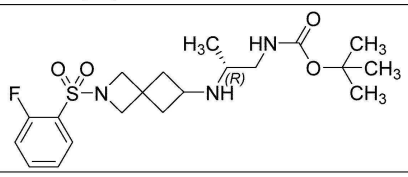
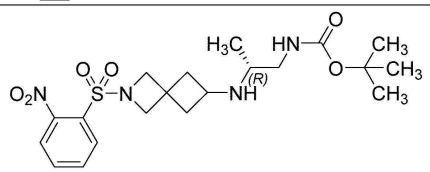
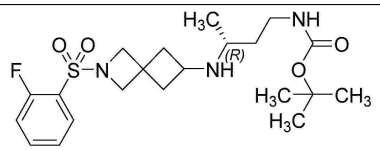
[1495] 이 결정을 조생성물 1에 첨가하여 결정화시키고, 헥산/초산 에틸로 현탁 세정, 생성된 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시킴으로써 표제 화합물 17.2g(수율 57%)을 백색 분말로서 얻었다. 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～92/8)로 정제하고, 프랙션을 모아서 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 헥산/초산 에틸로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취하고, 감압 건조시킴으로써 표제 화합물 3.66g(수율 12%)을 백색 분말로서 얻었다.

[1496] MS(ESI)m/z:329[M+H]$^+$

[1497] 참고예 4～27:

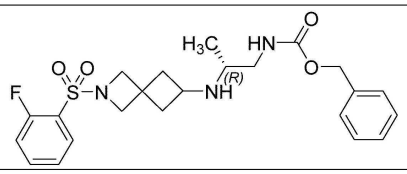
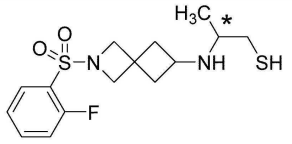
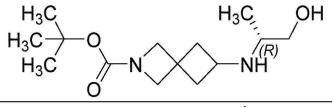
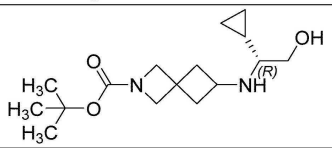
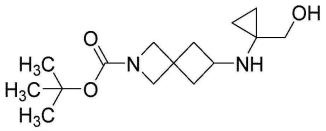
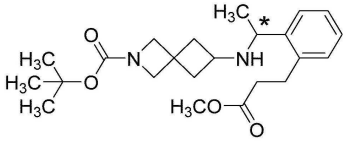
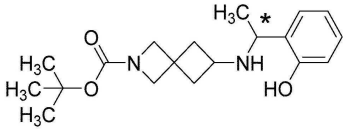
[1498] 대응하는 원료 화합물을 참고예 3과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 39에 기재한 화합물을 얻었다.

[1499] [표 39-1]

참고예	구조식	물성치 등
4	 라세미체	MS(ESI) m/z;329 [M+H]+
5	 라세미체	MS(ESI) m/z;325 [M+H]+
6		MS(ESI) m/z;325 [M+H]+
7		MS(ESI) m/z;343 [M+H]+
8		MS(ESI) m/z;428 [M+H]+
9		MS(ESI) m/z;455 [M]+
10		MS(ESI) m/z;442 [M+H]+

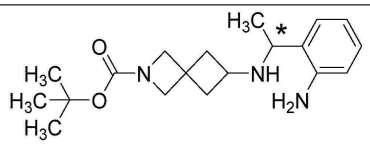
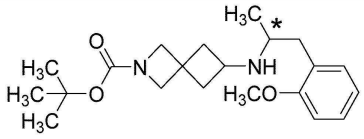
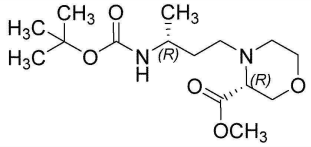
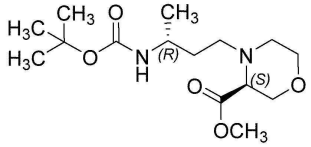
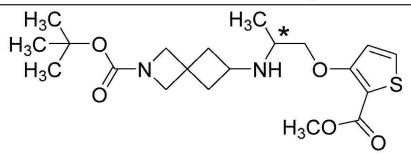
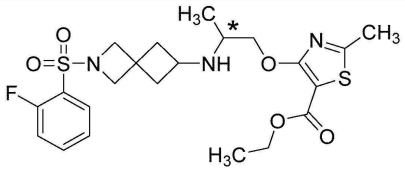
[1500]

[1501] [표 39-2]

11		MS(ESI) m/z;462 [M+H]+
12	 라세미체	MS(ESI) m/z;345 [M+H]+
13		MS(ESI) m/z;271 [M+H]+
14		MS(ESI) m/z;297 [M+H]+
15		MS(ESI) m/z;283 [M+H]+
16	 라세미체	MS(ESI) m/z;403 [M+H]+
17	 라세미체	MS(ESI) m/z;333 [M+H]+

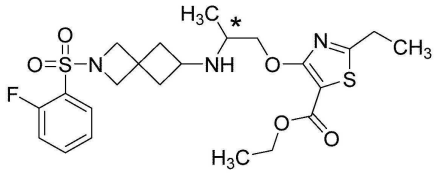
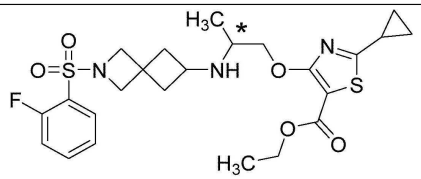
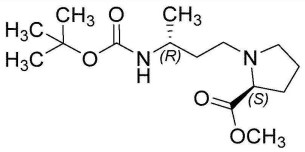
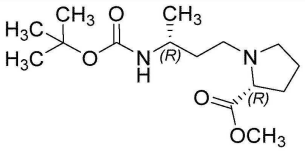
[1502]

[1503] [표 39-3]

18	 라세미체	MS(ESI) m/z;332 [M+H]+
19	 라세미체	MS(ESI) m/z;361 [M+H]+
20		MS(ESI) m/z;317 [M+H]+
21		MS(ESI) m/z;317 [M+H]+
22	 라세미체	MS(ESI) m/z;411 [M+H]+
23	 라세미체	MS(ESI) m/z;498 [M+H]+

[1504]

[1505] [표 39-4]

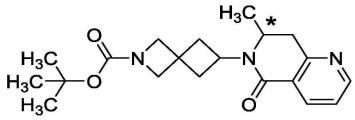
24	 라세미체	MS(ESI) m/z;512 [M+H]+
25	 라세미체	MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
26		MS(ESI) m/z;301 [M+H]+
27		MS(ESI) m/z;301 [M+H]+

[1506]

[1507] 참고예 28

[1508] 6-(7-메틸-5-옥소-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸의 제조

[1509] [화학식 114]



[1510] 라세미체

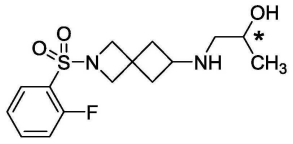
[1511] 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 180mg, 2-아세토닐피리딘-3-카르복시산 tert-부틸 155mg(순도 39 mass%, 불순물로서 7-메틸피라노[4,3-b]피리딘-5-온을 포함한다), 초산 0.1mL를 디클로로메탄 3mL에 용해시키고, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 124mg을 첨가하고, 실온에서 20시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 아세토니트릴 3mL에 용해시키고, 50℃에서 1시간 교반했다. 80℃로 승온하고, 11시간 교반했다. 반응액을 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 22mg(수율 21%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[1512] MS(ESI)m/z:358$[M+H]^+$

[1513] 참고예 29

[1514] 1-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-2-올의 제조

[1515] [화학식 115]



[1516] 라세미체

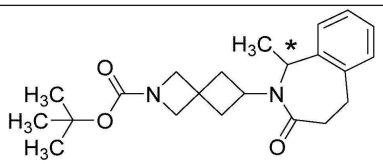
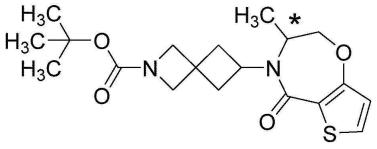
[1517] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 300mg을 테트라히드로푸란 1mL에 용해시키고, 프로필렌 옥시드 155μL를 첨가하고 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 프로필렌 옥시드 466μL를 추가하고, 60℃에서 15시간 교반했다. 반응액에 프로필렌 옥시드 311μL를 추가하고, 60℃에서 2시간 교반했다. 반응액을 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=80/20~50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 168mg(수율 46%)을 무색 점성 화합물로서 얻었다.

[1518] MS(ESI)m/z:329[M+H]$^+$

[1519] 참고예 30~31:

[1520] 대응하는 원료를 이용하고 실시예 170과 마찬가지로 처리하여, 하기 표 40에 기재한 화합물을 얻었다.

[1521] [표 40]

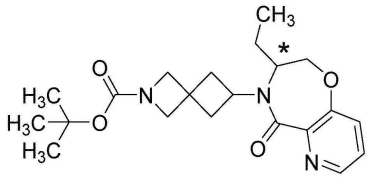
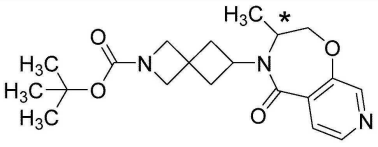
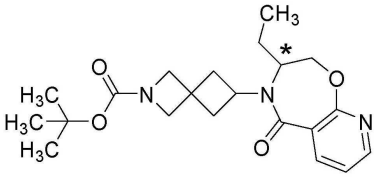
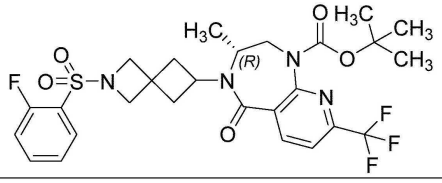
참고예	구조식	물성치 등
30	 라세미체	MS(ESI) m/z;315 [M-tBu+H]+
31	 라세미체	MS(ESI) m/z;379 [M+H]+

[1522]

[1523] 참고예 32~35:

[1524] 대응하는 원료를 이용하고 실시예 1과 마찬가지로 처리하여, 하기 표 41에 기재한 화합물을 얻었다.

[1525] [표 41]

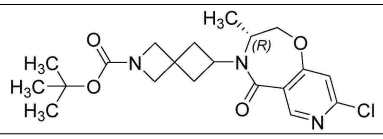
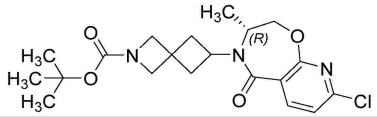
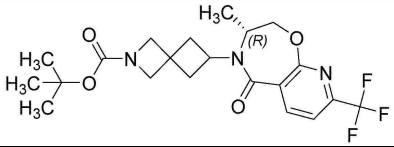
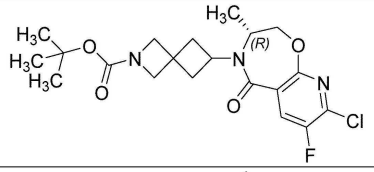
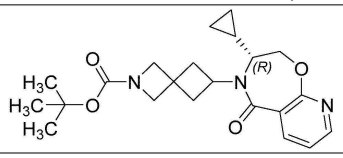
참고예	구조식	물성치 등
32		MS(ESI) m/z;388 [M+H]+
33	 라세미체	MS(ESI) m/z;374 [M+H]+
34	 라세미체	MS(ESI) m/z;388 [M+H]+
35		MS(ESI) m/z;599[M+H]+

[1526]

[1527] 참고예 36~40:

[1528] 대응하는 원료를 이용하고 실시예 8과 마찬가지로 처리하여, 하기 표 42에 기재한 화합물을 얻었다.

[1529] [표 42]

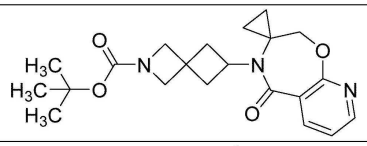
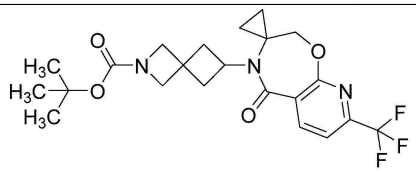
참고예	구조식	물성치 등
36		MS(ESI) m/z;408/410 [M+H]+
37		MS(ESI) m/z;352/354 [M-tBu+H]+
38		MS(ESI) m/z;442 [M+H]+
39		MS(ESI) m/z;370/372 [M-tBu+H]+
40		MS(ESI) m/z;400 [M +H]+

[1530]

[1531] 참고예 41~42:

[1532] 대응하는 원료를 이용하고 실시예 44와 마찬가지로 처리하여, 하기 표 43에 기재한 화합물을 얻었다.

[1533] [표 43]

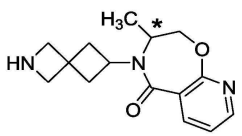
참고예	구조식	물성치 등
41		MS(ESI) m/z;386 [M+H]+
42		MS(ESI) m/z;398 [M-tBu+H]+

[1534]

[1535] 참고예 43

[1536] 4-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-3-메틸-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-5-온의 제조

[1537] [화학식 116]



라세미체

[1538]

[1539] 6-(3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 1.36g을 디클로로메탄 17mL에 용해하고, 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 0.710mL를 첨가하고, 실온

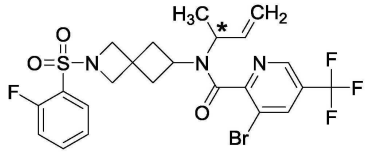
에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디에틸 에테르로 현탁 세정하고, 여액을 제거하고, 잔사를 감압 건조했다. 이것을 물에 용해하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 15분간 교반한 후, 클로로포름, 메탄올 혼합 용액으로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축, 건조함으로써, 표제 화합물 864mg(수율 95%)을 황색 유상물로서 얻었다.

[1540] MS(ESI)m/z:274[M+H]$^+$

[1541] 참고예 44

[1542] 3-브로모-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복사미드의 제조

[1543] [화학식 117]



[1544] 라세미체

[1545] (1) 30mL 가지 플라스크에 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산 410mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 6.0mL를 첨가했다. 이것을 빙랭하 교반하고, 염화 옥살릴 200μL 및 N,N-디메틸포름아미드 10μL를 첨가하고, 실온에서 50분간 교반했다. 반응액을 감압 농축함으로써 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산 클로리드의 조생성물을 황색 유상물로서 얻었다.

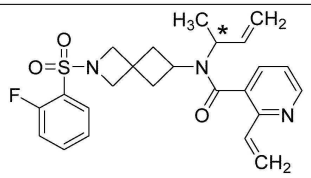
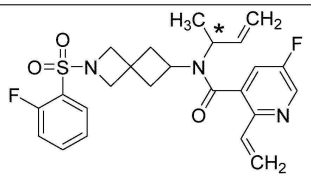
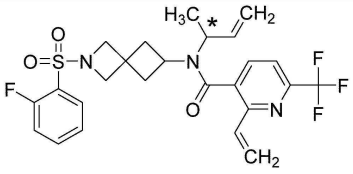
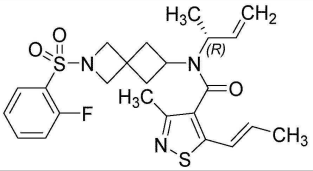
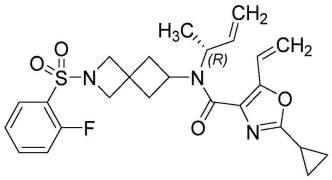
[1546] (2) 10mL 가지 플라스크에 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-(1-메틸알릴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 459mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 6.0mL 및 트리에틸아민 800μL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 거기에, 상기 (1)에서 얻어진 3-브로모-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복시산 클로리드의 조생성물 전량을 디클로로메탄 4.0mL에 녹인 용액을 첨가하고, 빙랭하에서 30분간, 그 후 실온하에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 식염수를 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압 농축했다. 얻어진 등색 유상물 0.84g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~55/45)로 정제함으로써 표제 화합물 707mg(수율 87%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1547] MS(ESI)m/z:576/578[M+H]$^+$

[1548] 참고예 45~52:

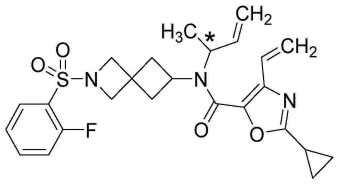
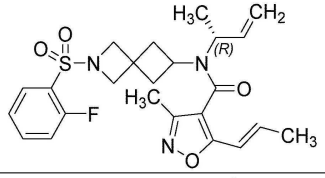
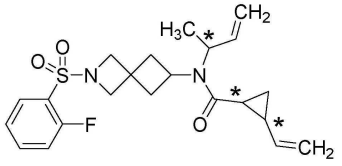
[1549] 대응하는 원료 화합물을 참고예 44와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 44에 기재한 화합물을 얻었다.

[1550] [표 44-1]

참고예	구조식	물성치 등
45	 라세미체	MS(ESI) m/z;456 [M+H]+
46	 라세미체	MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
47	 라세미체	MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
48		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
49		MS(ESI) m/z;486 [M+H]+

[1551]

[1552] [표 44-2]

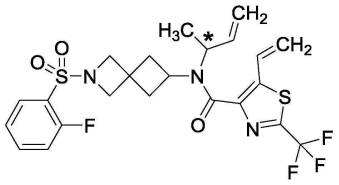
50	 라세미체	MS(ESI) m/z;486 [M+H]+
51		MS(ESI) m/z;474 [M+H]+
52	 시클로프로판의 상대 배치 (1S*, 2S*), 4종의 디아스테레오머 혼합물	MS(ESI) m/z;419 [M+H]+

[1553]

[1554] 참고예 53

[1555] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르복사미드의 제조

[1556] [화학식 118]



[1557] 라세미체

[1558] (1) 2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르복시산 에틸 106mg을 에탄올 3mL와 테트라히드로푸란 3mL에 용해시키고, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 0.842mL를 첨가하여 실온에서 20분 교반했다. 반응 혼합물에 1mol/L 수산화 나트륨 수용액을 첨가하고 초산 에틸-헥산으로 역추출(逆抽出)했다. 유기층을 1mol/L 수산화 나트륨 수용액으로 세정하고, 합친 수층을 6mol/L 염산 수용액으로 산성으로 한 후, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르복시산 25.5mg(수율 27%)을 백색 분말로서 얻었다.

[1559] (2) 상기 (1)에서 얻은 2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르복시산 25.5mg을 톨루엔 공비(共沸) 후, 디클로로메탄 2mL에 용해시키고, 염화 옥살릴 24.2μL와 N,N-디메틸포름아미드 8μL를 첨가하여 20분 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하여 2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르보닐 클로리드의 조생성물을 얻었다.

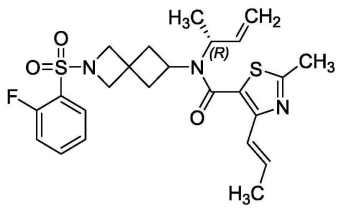
[1560] (3) 상기 (2)에서 얻은 2-(트리플루오로메틸)-5-비닐-티아졸-4-카르보닐 클로리드의 조생성물을 디클로로메탄 3mL에 용해시키고, 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-(1-메틸알릴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 46.3mg과 트리에틸아민 79.4μL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-(1-메틸알릴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 50mg을 추가하고, 실온에서 30분 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 디클로로메탄으로 추출했다. 유기층을 염화 암모늄 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25~67/33)로 정제함으로써, 표제 화합물 21.4mg(2단계 수율 35%)을 연한 황색 유상물로서 얻었다.

[1561] MS(ESI)m/z:530[M+H]$^+$

[1562] 참고예 54

[1563] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-메틸-N-[(1R)-1-메틸알릴]-4-[(E)-프로프-1-에닐]티아졸-5-카르복시아미드의 제조

[1564] [화학식 119]

[1565] 

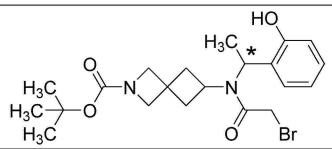
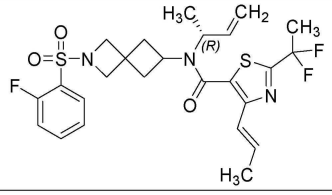
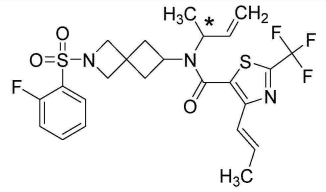
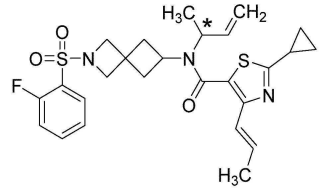
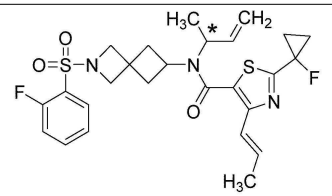
[1566] 50mL 가지 플라스크에 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-[(1R)-메틸알릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 214mg 및 2-메틸-4-[(E)-프로프-1-에닐]티아졸-5-카르복시산 138mg을 재어 취하고, 디메틸포름아미드 4.0mL를 첨가했다. 이어서 HATU 337mg 및 트리에틸아민 0.3mL를 첨가하고 실온하 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소나트륨 수용액, 및 헥산/초산 에틸(1:1)의 혼합 용매를 첨가하고, 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조시켰다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 259mg(수율 80%)을 담등색 점성 유상물로서 얻었다.

[1567] MS(ESI)m/z:490[M+H]$^+$

[1568] 참고예 55~74:

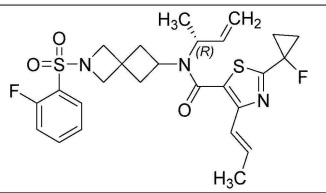
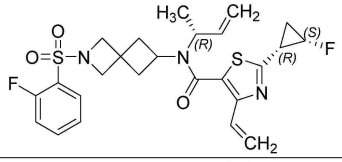
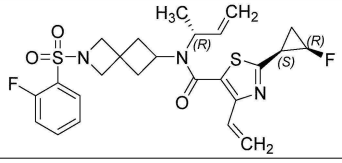
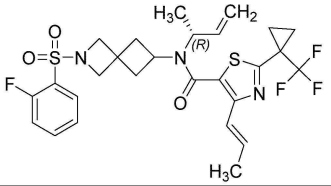
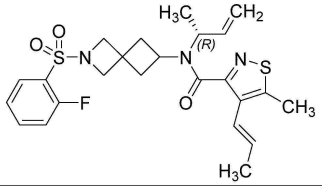
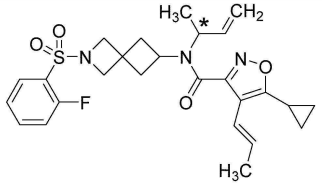
[1569] 대응하는 원료 화합물을 참고예 54와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 45에 기재한 화합물을 얻었다.

[1570] [표 45-1]

참고예	구조식	물성치
55		MS(ESI) m/z;397/399 [M-tBu+H]+
56		MS(ESI) m/z;540 [M+H]+
57	 라세미체	MS(ESI) m/z;544 [M+H]+
58	 라세미체	MS(ESI) m/z;516 [M+H]+
59	 라세미체	MS(ESI) m/z;534 [M+H]+

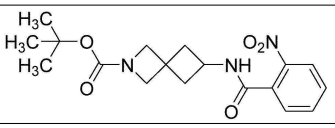
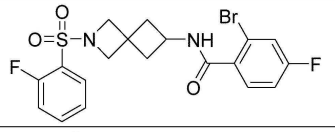
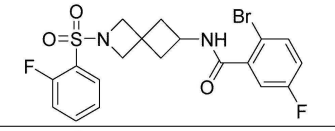
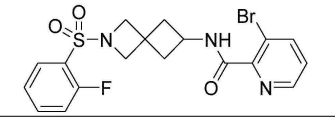
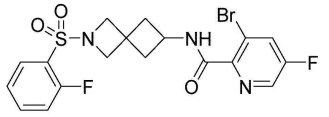
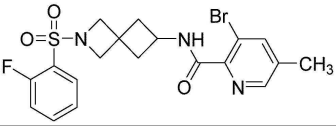
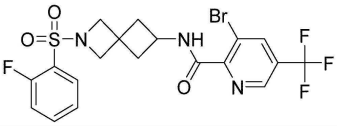
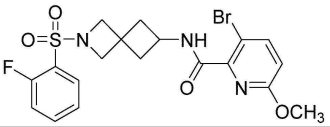
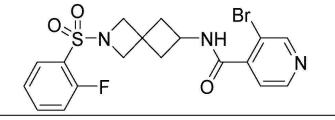
[1571]

[1572] [표 45-2]

60		MS(ESI) m/z;534 [M+H]+
61		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+
62		MS(ESI) m/z;520 [M+H]+
63		MS(ESI) m/z;584 [M+H]+
64		MS(ESI) m/z;490 [M+H]+
65	 라세미체	MS(ESI) m/z;500 [M+H]+

[1573]

[1574] [표 45-3]

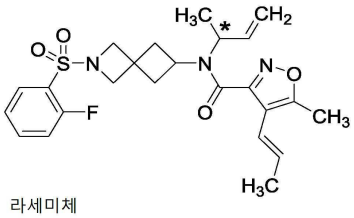
66		MS(ESI) m/z;262 [M-Boc+H]+
67		MS(ESI) m/z;471/473 [M+H]+
68		MS(ESI) m/z;471/473 [M+H]+
69		MS(ESI) m/z;454/456 [M+H]+
70		MS(ESI) m/z;472/474 [M+H]+
71		MS(ESI) m/z;468/470 [M+H]+
72		MS(ESI) m/z;522/524 [M+H]+
73		MS(ESI) m/z;484/486 [M+H]+
74		MS(ESI) m/z;454/456 [M+H]+

[1575]

[1576] 참고예 75

[1577] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-N-[(1R)-1-메틸알릴]-4-[(E)-프로펜-1-일]이소옥사졸-3-카르복사미드의 제조

[1578] [화학식 120]



라세미체

[1579]

[1580] (1) 4-브로모-5-메틸-이소옥사졸-3-카르복시산 메틸 500mg, 칼륨 트리플루오로-[(E)-프로펜-1-일]보로나이드 504mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 263mg, 2mol/L 탄산 나트륨 수용액 2.27mL를 1,4-디옥산 8mL에 현탁시키고, 100℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 1mol/L 염산 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 5-메틸-4-[(E)-프로프-1-에닐]이소옥사졸-3-카르복시산 메틸의 조생성물을 얻었다.

[1581] (2) 상기 (1)에서 얻은 5-메틸-4-[(E)-프로프-1-에닐]이소옥사졸-3-카르복시산 메틸의 조생성물을 테트라히드로

푸란 3mL, 메탄올 3mL에 용해시키고, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 3mL를 첨가하고 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 초산 에틸을 첨가하여 추출했다. 수층에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하여 산성으로 하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과했다. 여액을 감압 농축함으로써, 5-메틸-4-[(E)-프로펜-1-일]이소옥사졸-3-카르복시산의 조생성물을 얻었다.

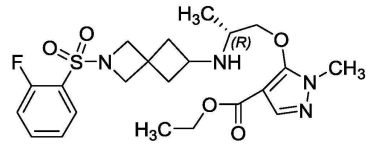
[1582] (3) 상기 (2)에서 얻은 5-메틸-4-[(E)-프로펜-1-일]이소옥사졸-3-카르복시산의 조생성물을 N,N-디메틸포름아미드 5mL에 용해시키고, 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-[(1R)-1-메틸알릴]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 600mg, O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로인산염(HATU) 1.04g, N,N-디이소프로필에틸아민 0.472mL를 첨가하고 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25~50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 346mg(수율 32%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1583] MS(ESI)m/z:474[M+H]$^+$

[1584] 참고예 76

[1585] 에틸 5-[(2R)-2[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]-1-메틸-피라졸-4-카르복실레이트의 제조

[1586] [화학식 121]

[1587] 

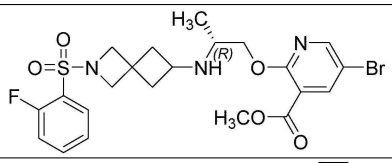
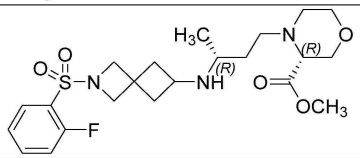
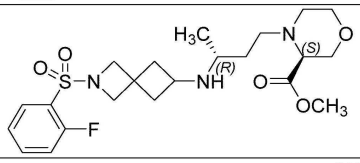
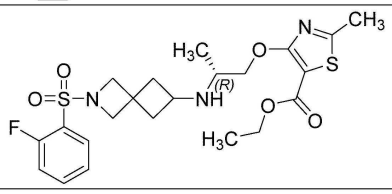
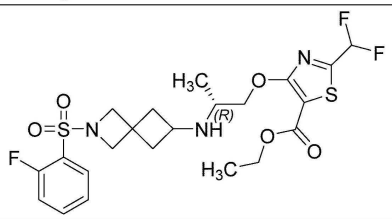
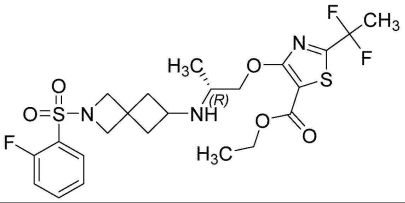
[1588] 에틸 5-[(2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로폭시]-1-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 577mg의 디클로로메탄 6.00mL 혼합물에 실온에서 트리플루오로메틸 술폰산 트리메틸실릴 0.410mL를 첨가하고, 그대로 30분간 교반한 후에 용매를 가열 감압 증류로 제거했다. 잔사의 디클로로메탄 6.00mL 혼합물에 실온에서 트리에틸아민 0.320mL, 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-온 570mg, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 560mg 및 초산 0.110mL를 차례로 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물에 수욕(水浴) 중에서 포화 탄산수소 나트륨 수용액 20mL를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 클로로포름을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=100/0~95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 750mg(수율 89%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1589] MS(ESI)m/z:481[M+H]$^+$

[1590] 참고예 77~138:

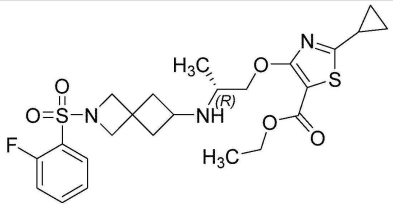
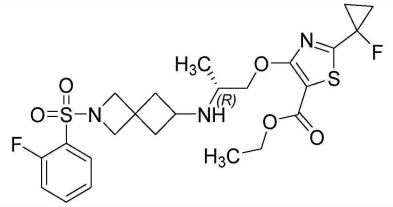
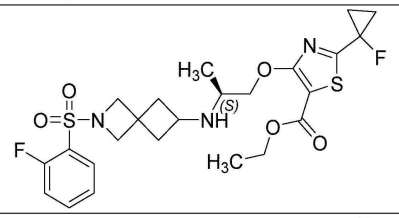
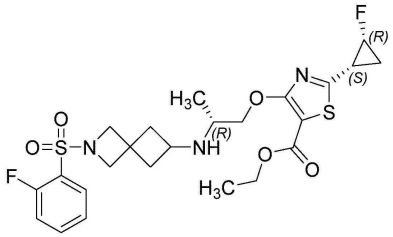
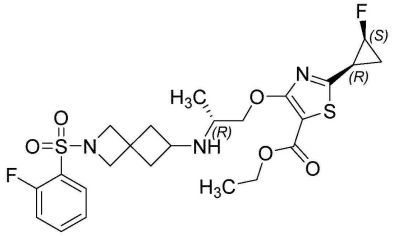
[1591] 대응하는 원료 화합물을 참고예 76과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 46에 기재한 화합물을 얻었다.

[1592] [표 46-1]

참고예	구조식	물성치 등
77		MS(ESI) m/z;542/544 [M+H]+
78		MS(ESI) m/z;470 [M+H]+
79		MS(ESI) m/z;470 [M+H]+
80		MS(ESI) m/z;498 [M+H]+
81		MS(ESI) m/z;534 [M+H]+
82		MS(ESI) m/z;548 [M+H]+

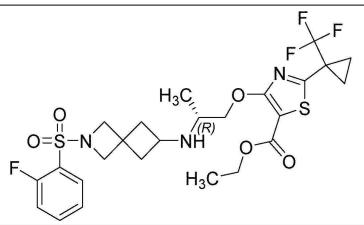
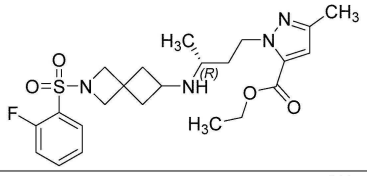
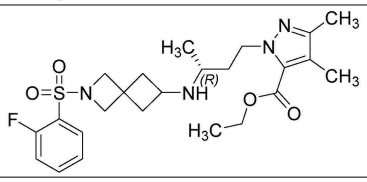
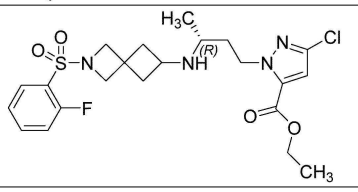
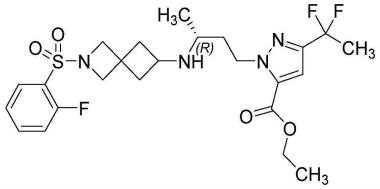
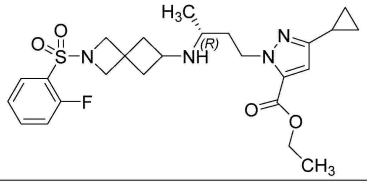
[1593]

[1594] [표 46-2]

83		MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
84		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
85		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
86		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+
87		MS(ESI) m/z;542 [M+H]+

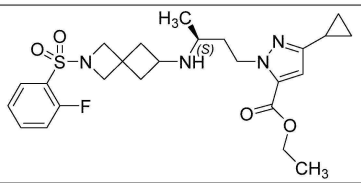
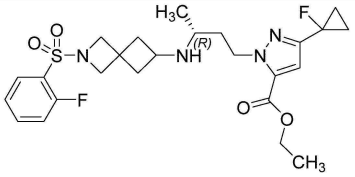
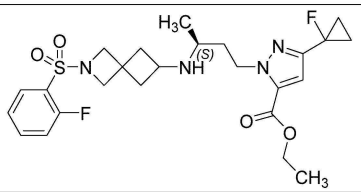
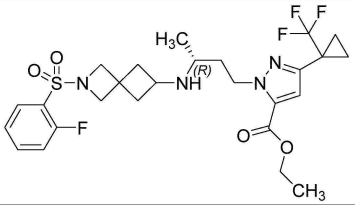
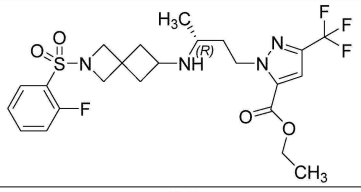
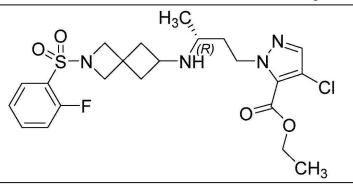
[1595]

[1596] [표 46-3]

88		MS(ESI) m/z;592 [M+H]+
89		MS(ESI) m/z;479 [M+H]+
90		MS(ESI) m/z;493 [M+H]+
91		MS(ESI) m/z;499/501 [M+H]+
92		MS(ESI) m/z;529 [M+H]+
93		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+

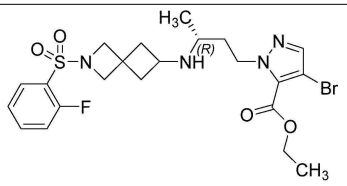
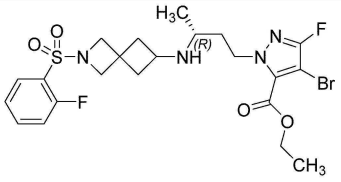
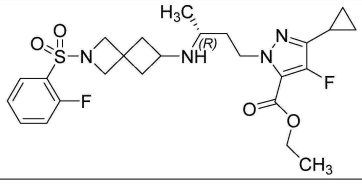
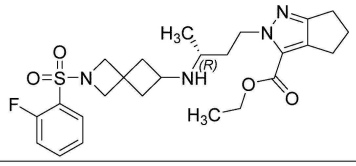
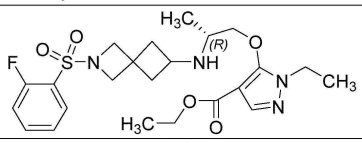
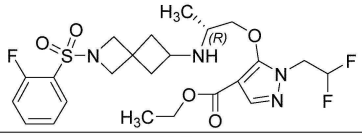
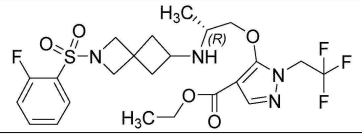
[1597]

[1598] [표 46-4]

94		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+
95		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
96		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
97		MS(ESI) m/z;573 [M+H]+
98		MS(ESI) m/z;533 [M+H]+
99		MS(ESI) m/z;499/501 [M+H]+

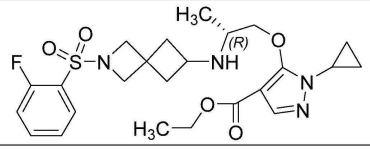
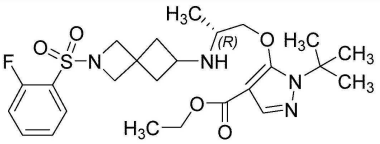
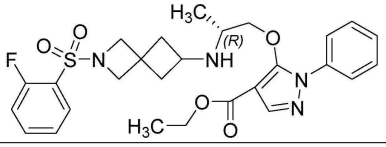
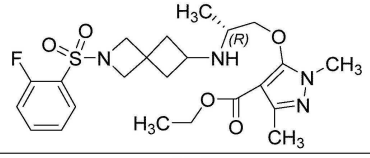
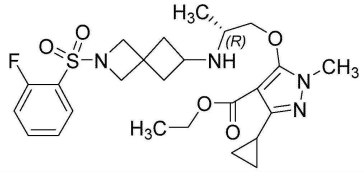
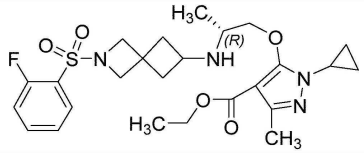
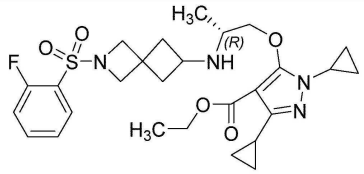
[1599]

[1600] [표 46-5]

100		MS(ESI) m/z;543/545 [M+H]+
101		MS(ESI) m/z;561/563 [M+H]+
102		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
103		MS(ESI) m/z;505 [M+H]+
104		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
105		MS(ESI) m/z;531 [M+H]+
106		MS(ESI) m/z;549 [M+H]+

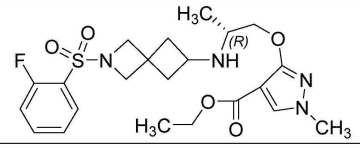
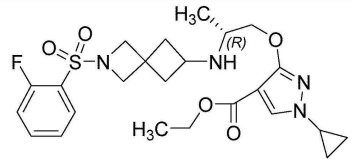
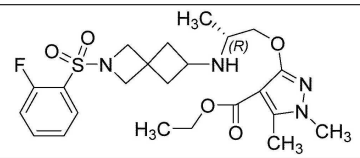
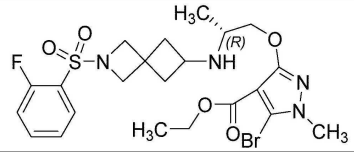
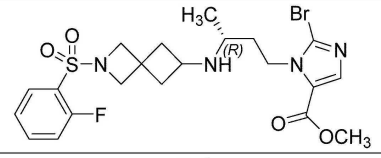
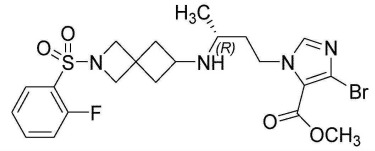
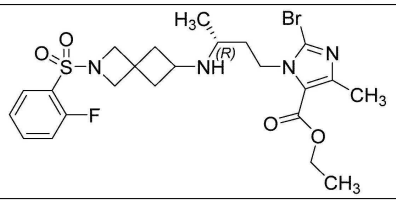
[1601]

[1602] [표 46-6]

107		MS(ESI) m/z;507 [M+H]+
108		MS(ESI) m/z;523 [M+H]+
109		MS(ESI) m/z;543 [M+H]+
110		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
111		MS(ESI) m/z;521 [M+H]+
112		MS(ESI) m/z;521 [M+H]+
113		MS(ESI) m/z;547 [M+H]+

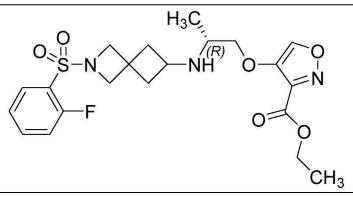
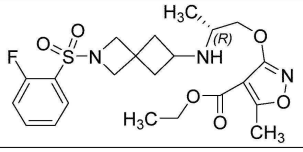
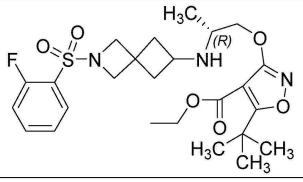
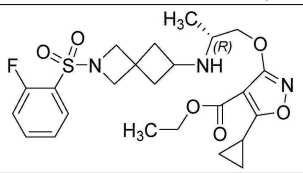
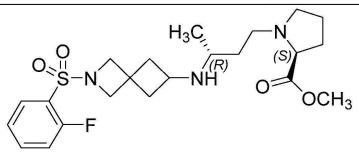
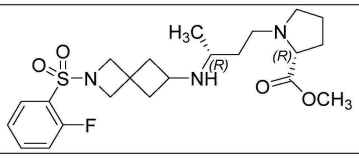
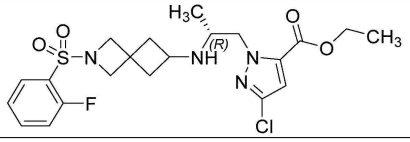
[1603]

[1604] [표 46-7]

114		MS(ESI) m/z;481 [M+H]+
115		MS(ESI) m/z;507 [M+H]+
116		MS(ESI) m/z;495 [M+H]+
117		MS(ESI) m/z;559/561 [M+H]+
118		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+
119		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+
120		MS(ESI) m/z;557/559 [M+H]+

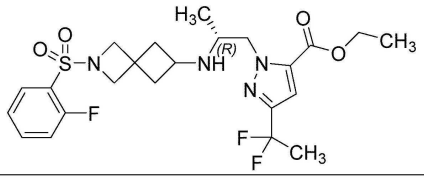
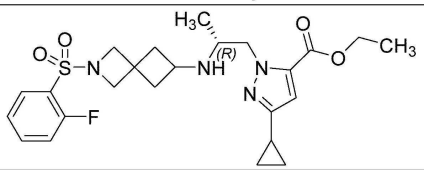
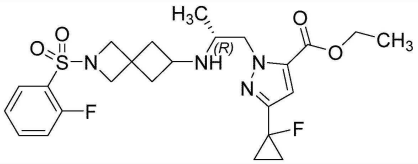
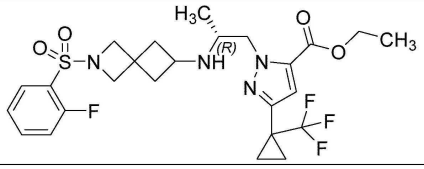
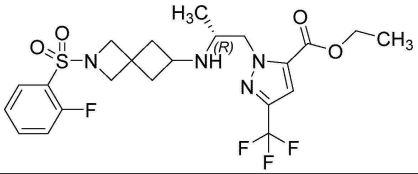
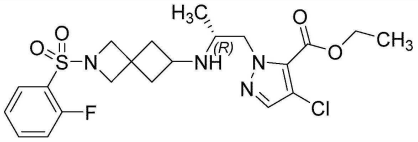
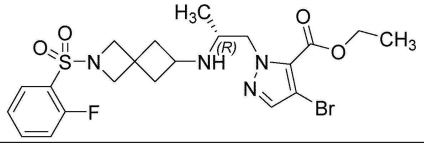
[1605]

[1606] [표 46-8]

121		MS(ESI) m/z;468 [M+H]+
122		MS(ESI) m/z;482 [M+H]+
123		MS(ESI) m/z;524 [M+H]+
124		MS(ESI) m/z;508 [M+H]+
125		MS(ESI) m/z;454 [M+H]+
126		MS(ESI) m/z;454 [M+H]+
127		MS(ESI) m/z;485/487 [M+H]+

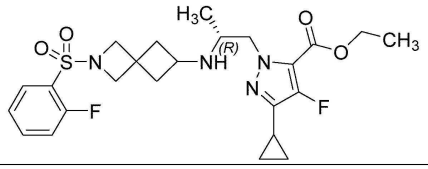
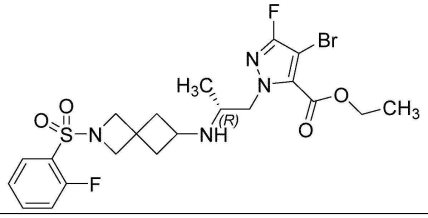
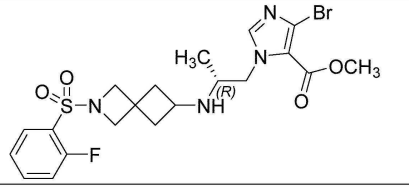
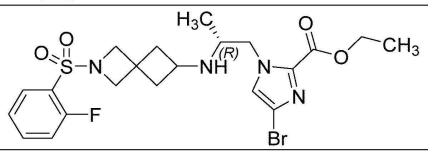
[1607]

[1608] [표 46-9]

128		MS(ESI) m/z;515 [M+H]+
129		MS(ESI) m/z;491 [M+H]+
130		MS(ESI) m/z;509 [M+H]+
131		MS(ESI) m/z;559 [M+H]+
132		MS(ESI) m/z;519 [M+H]+
133		MS(ESI) m/z;485/487 [M+H]+
134		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+

[1609]

[1610] [표 46-10]

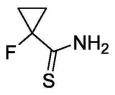
135		MS(ESI) m/z;509 [M+H]+
136		MS(ESI) m/z;547/549 [M+H]+
137		MS(ESI) m/z;515/517 [M+H]+
138		MS(ESI) m/z;529/531 [M+H]+

[1611]

[1612] 참고예 139

[1613] 1-플루오로시클로프로판카르보티오아미드의 제조

[1614] [화학식 122]

[1615] 

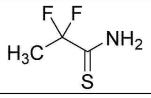
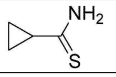
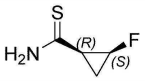
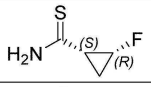
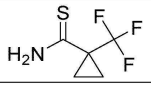
[1616] 300mL 가지 플라스크에 1-플루오로시클로프로판카르복사미드 2.33g 및 로손 시약 6.56g을 재어 취하고, 테트라히드로푸란 50mL를 첨가했다. 이것을 3시간 가열 환류 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 초산 에틸 및 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 유기층을 추출했다. 수층을 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정한 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압 농축했다. 얻어진 5.84g의 황색 유상물을 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=85/15~60/40)로 정제함으로써 표제 화합물 2.28g(수율 85%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1617] MS(ESI)m/z:120$[M+H]^+$

[1618] 참고예 140~144:

[1619] 대응하는 원료 화합물을 참고예 139와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 47에 기재한 화합물을 얻었다.

[1620] [표 47]

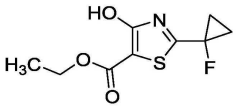
참고예	구조식	물성치 등
140		MS(ESI) m/z;124 [M-H]-
141		MS(ESI) m/z;102 [M+H]+
142		MS(ESI) m/z;118 [M-H]-
143		MS(ESI) m/z;120 [M+H]+
144		MS(ESI) m/z;170 [M+H]+

[1621]

[1622] 참고예 145

[1623] 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-히드록시-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르의 제조

[1624] [화학식 123]



[1625]

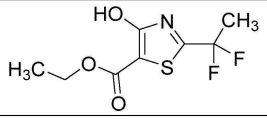
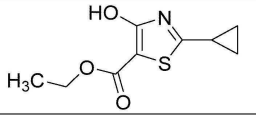
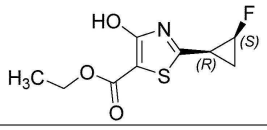
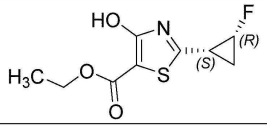
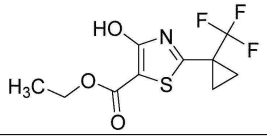
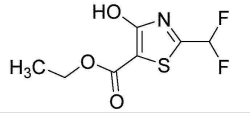
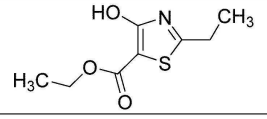
[1626] 200mL 가지 플라스크에 1-플루오로시클로프로판카르보티오아미드 1.25g을 재어 취하고, 톨루엔 20mL 및 브로모말론산 디에틸 에스테르 1.84mL를 첨가했다. 이어서 피리딘 2.5mL를 첨가하고 실온하에서 5분간 교반한 후, 100℃에서 6시간 30분간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 구연산 수용액을 첨가하여 pH~4로 하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압 농축했다. 얻어진 2.40g의 등색 유상물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=85/15~50/50)로 정제함으로써 표제 화합물 839mg(수율 35%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1627] MS(ESI)m/z:232$[M+H]^+$

[1628] 참고예 146~152:

[1629] 대응하는 원료 화합물을 참고예 145와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 48에 기재한 화합물을 얻었다.

[1630] [표 48]

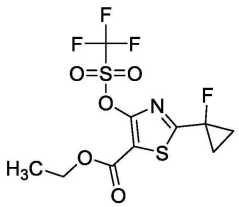
참고예	구조식	물성치 등
146		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
147		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
148		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
149		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
150		MS(ESI) m/z;282 [M+H]+
151		MS(ESI) m/z;224 [M+H]+
152		MS(ESI) m/z;202 [M+H]+

[1631]

[1632] 참고예 153

[1633] 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르의 제조

[1634] [화학식 124]



[1635]

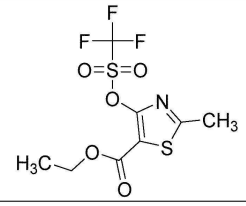
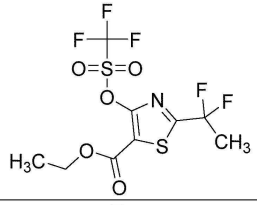
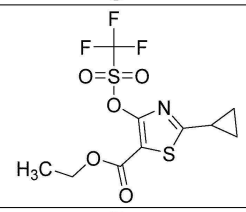
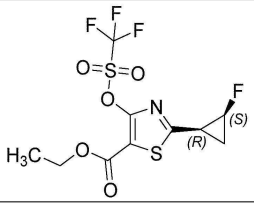
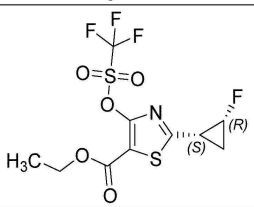
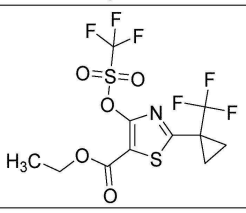
[1636] 100mL 가지 플라스크에 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-히드록시-티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 764mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 15mL 및 피리딘 1.20mL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 이어서 트리플루오로메탄술폰산 무수물 1.00mL를 첨가하고, 실온하에서 3시간 교반했다. 반응액을 재차 빙랭하고, 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가했다. 추가로 물을 첨가하여 희석한 후, 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 황색 유상물 1.31g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=95/5~80/20)로 정제함으로써 표제 화합물 1.02g(수율 85%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1637] MS(ESI)m/z:364$[M+H]^+$

[1638] 참고예 154~159:

[1639] 대응하는 원료 화합물을 참고예 153과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 49에 기재한 화합물을 얻었다.

[1640] [표 49]

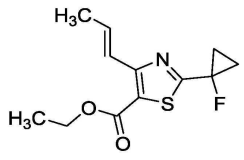
참고예	구조식	물성치 등
154		MS(ESI) m/z;320 [M+H]+
155		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
156		MS(ESI) m/z;346 [M+H]+
157		MS(ESI) m/z;364 [M+H]+
158		MS(ESI) m/z;364 [M+H]+
159		MS(ESI) m/z;414 [M+H]+

[1641]

[1642] 참고예 160

[1643] 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-[(E)-프로프-1-에닐]티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르의 제조

[1644] [화학식 125]



[1645]

[1646] 100mL 가지 플라스크에 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 1.01g을 재어 취하고, 1,4-디옥산 12mL를 첨가했다. 이어서 칼륨 (E)-프로페닐-1-트리플루오로보레이트 644mg, 테트라키스 트리페닐포스핀 팔라듐 378mg 및 2mol/L 탄산 나트륨 수용액 3.50mL를 첨가하고 100℃에서 75분간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 초산 에틸, 및 포화 식염수를 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다.

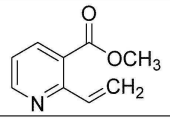
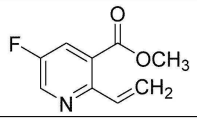
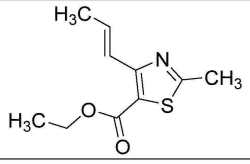
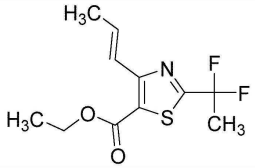
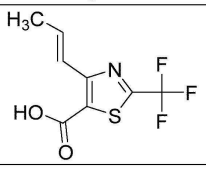
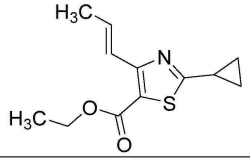
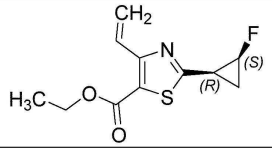
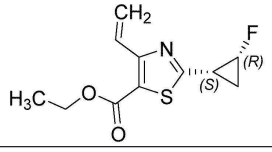
얻어진 등색 유상물 1.02g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~80/20)로 정제함으로써 표제 화합물 671mg(수율 95%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1647] MS(ESI)m/z:256[M+H]$^+$

[1648] 참고예 161~184:

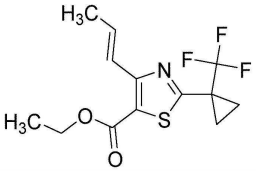
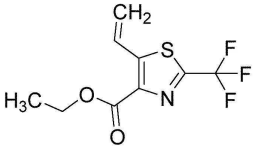
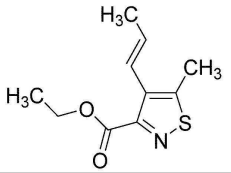
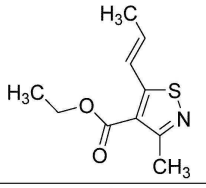
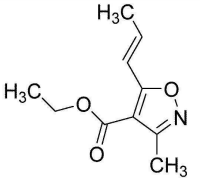
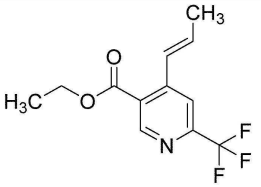
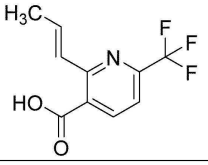
[1649] 대응하는 원료 화합물을 참고예 160과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 50에 기재한 화합물을 얻었다.

[1650] [표 50-1]

참고예	구조식	물성치 등
161		MS(ESI) m/z;164 [M+H]+
162		MS(ESI) m/z;182 [M+H]+
163		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
164		MS(ESI) m/z;262 [M+H]+
165		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
166		MS(ESI) m/z;238 [M+H]+
167		MS(ESI) m/z;242 [M+H]+
168		MS(ESI) m/z;242 [M+H]+

[1651]

[1652] [표 50-2]

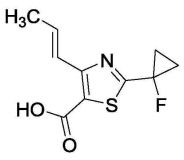
169		MS(ESI) m/z;306 [M+H]+
170		MS(ESI) m/z;252 [M+H]+
180		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
181		MS(ESI) m/z;212 [M+H]+
182		MS(ESI) m/z;196 [M+H]+
183		MS(ESI) m/z;260 [M+H]+
184		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+

[1653]

[1654] 참고예 185

[1655] 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-[(E)-프로프-1-에닐]티아졸-5-카르복시산의 제조

[1656] [화학식 126]



[1657]

[1658] 100mL 가지 플라스크에 2-(1-플루오로시클로프로필)-4-[(E)-프로프-1-에닐]티아졸-5-카르복시산 에틸 에스테르 665mg을 재어 취하고, 메탄올 7.0mL 및 테트라히드로푸란 3.0mL를 첨가했다. 이어서 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 6.0mL를 첨가하고, 실온하에서 150분간 교반했다. 반응액에 1mol/L 염산 6.0mL를 첨가하고, 에바포레이터로 약 10mL 용매를 증류 제거한 후, 1mol/L 염산 2.0mL 및 물을 첨가하여 pH~4로 했다. 석출한 고체를 여과하여 취하고, 물로 세정 후, 감압 건조함으로써 표제 화합물 591mg(수율 100%)을 무색 분말로서 얻었다.

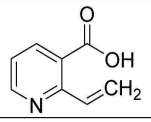
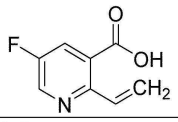
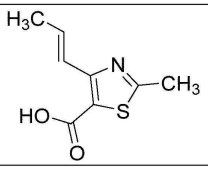
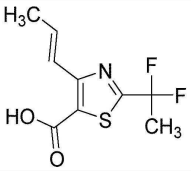
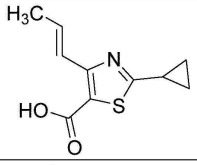
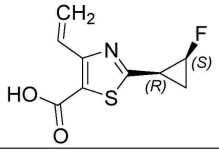
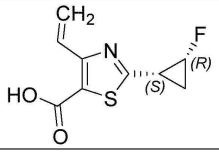
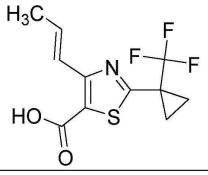
[1659] MS(ESI)m/z:228[M+H]$^+$

[1660] 참고예 186~198:

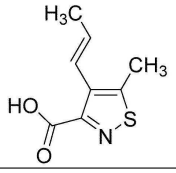
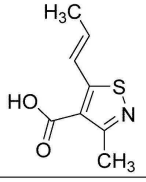
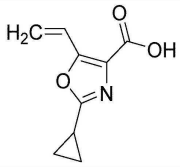
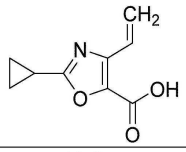
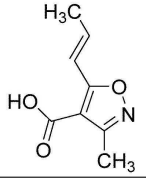
[1661] 대응하는 원료 화합물을 참고예 185와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 51에 기재한 화합물을 얻었다.

[1662] [표 51-1]

[1663]

참고예	구조식	물성치 등
186		MS(ESI) m/z;150 [M+H]+
187		MS(ESI) m/z;168 [M+H]+
188		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
189		MS(ESI) m/z;234 [M+H]+
190		MS(ESI) m/z;210 [M+H]+
191		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
192		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
193		MS(ESI) m/z;278 [M+H]+

[1664] [표 51-2]

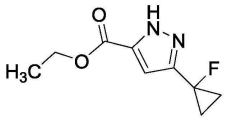
194		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
195		MS(ESI) m/z;184 [M+H]+
196		MS(ESI) m/z;180 [M+H]+
197		MS(ESI) m/z;180 [M+H]+
198		MS(ESI) m/z;168 [M+H]+

[1665]

[1666] 참고예 199

[1667] 에틸 3-(1-플루오로시클로프로필)-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[1668] [화학식 127]



[1669]

[1670] (1) 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 1.18g을 테트라히드로푸란 20mL에 현탁시키고, 1-(1-플루오로시클로프로필)에타논 1500mg을 적하하여 첨가했다. 빙랭하 0.5시간 교반했다. 반응액에 빙랭하 옥살산 디에틸 4.39g을 첨가했다. 실온으로 승온하고, 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 수층에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=85/15~60/40)로 정제함으로써, 에틸 4-(1-플루오로시클로프로필)-2,4-디옥소-부타노에이트 2.70g(수율 91%)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[1671] MS(ESI)m/z:203$[M+H]^+$

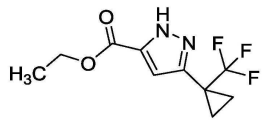
[1672] (2) 상기 (1)에서 얻은 에틸 4-(1-플루오로시클로프로필)-2,4-디옥소-부타노에이트 2.70g을 에탄올 30mL에 용해시키고, 히드라진 일수화물 661mg을 첨가했다. 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축하여 용액량을 1/3 정도로 하고, 물을 첨가하여 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~45/55)로 정제함으로써, 표제 화합물 1.99g(수율 76%)을 연한 황색 분말로서 얻었다.

[1673] MS(ESI)m/z:199$[M+H]^+$

[1674] 참고예 200

[1675] 에틸 3-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[1676] [화학식 128]



[1677]

[1678] (1) N-메톡시-N-메틸-1-(트리플루오로메틸)시클로프로판카르복사미드 1000mg을 테트라히드로푸란 10mL에 용해시키고, 빙랭하 메틸마그네슘 브로미드(3mol/L 디에틸 에테르 용액) 5.07mL를 적하하여 첨가했다. 실온으로 승온하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고 디에틸 에테르로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 350Mbar에서 감압 농축했다. 용액이 소량 남는 곳에서 농축을 멈춰서, 1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)]에타논의 조생성물을 얻었다.

[1679] (2) 수소화 나트륨(60%) 406mg을 테트라히드로푸란 15mL에 현탁시키고, 빙랭하, 상기 (1)에서 제조한 1-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필)]에타논의 조생성물을 첨가했다. 그대로 0.5시간 교반했다. 반응액에 빙랭하 옥살산 디에틸1.11g을 첨가했다. 실온으로 승온하고, 1.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 에틸 2,4-디옥소-4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]부타노에이트의 조생성물을 얻었다.

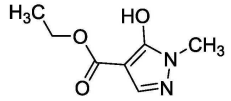
[1680] (3) 상기 (2)에서 얻은 에틸 2,4-디옥소-4-[1-(트리플루오로메틸)시클로프로필]부타노에이트의 조생성물을 에탄올 10mL에 용해시키고, 히드라진 일수화물 254mg을 첨가하고, 50℃에서 0.5시간 교반했다. 불용물을 여과 제거 후, 여액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~65/35)로 정제함으로써, 표제 화합물 330mg(3단계 수율 26%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1681] MS(ESI)m/z:249[M+H]$^+$

[1682] 참고예 201

[1683] 5-히드록시-1-메틸-피라졸-4-카르복시산 에틸의 제조

[1684] [화학식 129]



[1685]

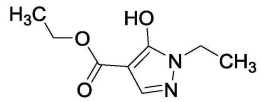
[1686] 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트 3.00g의 에탄올 15.0mL 혼합물에 메틸 히드라진 710mg을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 2시간 교반하고, 추가로 3시간 가열 환류했다. 실온까지 방랭(放冷) 후, 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0~95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 364mg(수율 15%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1687] MS(ESI)m/z:171[M+H]$^+$

[1688] 참고예 202

[1689] 1-에틸-5-히드록시-피라졸-4-카르복시산 에틸의 제조

[1690] [화학식 130]



[1691]

[1692] 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트 3.00g의 에탄올 30.0mL 혼합물에 에틸 히드라진 920mg을 0℃에서 첨가하고 그

대로 1시간 교반했다. 추가로 1시간 가열 환류했다. 실온까지 방랭한 후에 탄산 칼륨 2.30g을 첨가하고 1시간 가열 환류했다. 실온까지 방랭 후에 1N 염산을 사용하여 중화하고, 반응 혼합물에 물과 클로로포름을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 IPE로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 630mg(수율 25%)을 무색 분말로서 얻었다.

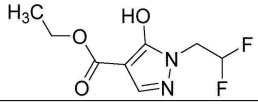
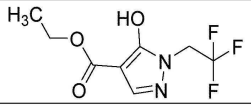
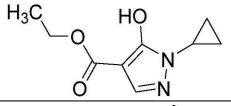
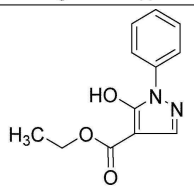
[1693] MS(ESI)m/z:185[M+H]$^+$

[1694] 참고예 203~206:

[1695] 대응하는 원료 화합물을 참고예 202와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 52에 기재한 화합물을 얻었다.

[1696] [표 52]

[1697]

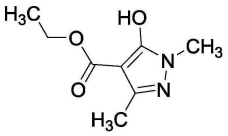
참고예	구조식	물성치 등
203		MS(ESI) m/z;221 [M+H]+
204		MS(ESI) m/z;239 [M+H]+
205		MS(ESI) m/z;197 [M+H]+
206		MS(ESI) m/z;233 [M+H]+

[1698] 참고예 207

[1699] 5-히드록시-1,3-디메틸-피라졸-4-카르복시산 에틸의 제조

[1700] [화학식 131]

[1701]



[1702] (1) 에틸 말로네이트 15.0g의 아세토니트릴 150mL 혼합물에 실온에서 염화 마그네슘 9.00g을 첨가했다. 0℃로 냉각하고 트리에틸아민 19.0g을 수회로 나누어 첨가했다. 0℃에서 15분간 교반한 후, 염화 아세틸 7.70g을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 0℃로 냉각하고 6N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g(수율 99%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1703] (2) 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g의 DMF 200mL의 혼합물에 실온에서 탄산 칼륨 16.7g을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 실온에서 황산 디메틸 18.6g을 첨가하고 3일간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액(100mL)을 첨가했다. 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~70/30)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 21.4g(수율 66%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1704] (3) 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 3.00g의 에탄올 15.0mL 혼합물에 0℃에서 메틸 히드라진 660mg을 첨가했다. 실온에서 2시간 동안 교반하고, 추가로 3시간 가열 환류했다. 실온까지 방랭 후, 감압 농축했다. 잔사를 초산 에틸로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 756mg(수율 32%)을 무색 분말로서 얻었다.

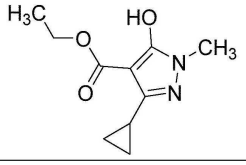
[1705] MS(ESI)m/z:185[M+H]$^+$

[1706] 참고예 208:

[1707] 대응하는 원료 화합물을 참고예 207과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 53에 기재한 화합물을 얻었다.

[1708] [표 53]

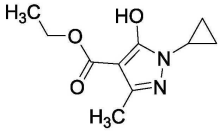
[1709]

참고예	구조식	물성치 등
208		MS(ESI) m/z;211 [M+H]+

[1710] 참고예 209

[1711] 1-시클로프로필-5-히드록시-3-메틸-피라졸-4-카르복시산 에틸

[1712] [화학식 132]

[1713] 

[1714] (1) 디에틸 말로네이트 15.0g의 아세토니트릴 150mL 혼합물에 실온에서 염화 마그네슘 9.00g을 첨가했다. 0℃로 냉각하고 트리에틸아민 19.0g을 수회로 나누어 첨가했다. 0℃에서 15분간 교반한 후, 염화 아세틸 7.70g을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 0℃로 냉각하고 6N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g(수율 99%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1715] (2) 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g의 DMF 200mL의 혼합물에 실온에서 탄산 칼륨 16.7g을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 실온에서 황산 디메틸 18.6g을 첨가하고 3일간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액(100mL)을 첨가했다. 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~70/30)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 21.4g(수율 66%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1716] (3) 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 2.00g의 에탄올 20.0mL 혼합물에 실온에서 20% 나트륨 에톡시드 에탄올 용액 10.6g 및 시클로프로필 히드라진 염산염 1.13g을 첨가하고, 100℃에서 1시간 가열 교반했다. 0℃로 냉각하고 1N 염산을 첨가하여 염산 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 디이소프로필 에테르로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 183mg(수율 10%)을 담황색 분말로서 얻었다.

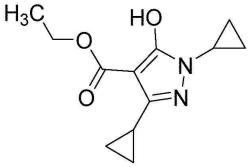
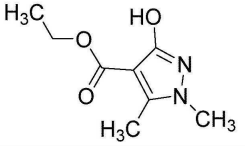
[1717] MS(ESI)m/z:211[M+H]$^+$

[1718] 참고예 210~211:

[1719] 대응하는 원료 화합물을 참고예 209와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 54에 기재한 화합물을 얻었다.

[1720] [표 54]

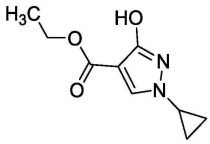
[1721]

참고예	구조식	물성치 등
210		MS(ESI) m/z;237 [M+H]+
211		MS(ESI) m/z;185 [M+H]+

[1722] 참고예 212

[1723] 에틸 1-시클로프로필-3-히드록시-피라졸-4-카르복실레이트

[1724] [화학식 133]

[1725] 

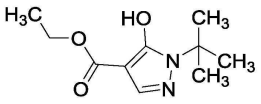
[1726] 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트 1.00g의 에탄올 10.0mL 혼합물에 실온에서 20% 나트륨 에톡시드 에탄올 용액 4.80g 및 시클로프로필 히드라진 염산염 500mg을 첨가하고, 100℃에서 30분간 가열 교반했다. 0℃로 냉각하고 1N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 잔사를 디이소프로필 에테르로 현탁 세정하고, 고체를 여과하여 취했다. 얻어진 고체를 감압 건조함으로써, 표제 화합물 312mg(수율 34%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1727] MS(ESI)m/z:197$[M+H]^+$

[1728] 참고예 213

[1729] 에틸 1-tert-부틸-5-히드록시-피라졸-4-카르복실레이트

[1730] [화학식 134]

[1731] 

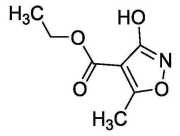
[1732] 디에틸 에톡시메틸렌 말로네이트 3.00g의 에탄올 15.0mL 혼합물에 t-부틸히드라진 염산염 1.90g 및 탄산 칼륨 7.70g을 0℃에서 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 추가로 1시간 가열 환류했다. 실온까지 방랭 후, 용매를 가열 감압 증류로 제거했다. 잔사에 DMF 30.0mL 및 탄산 칼륨 3.90g을 첨가하고, 100℃에서 1시간 교반했다. 계속해서 180℃에서 1시간 가열 교반했다. 실온까지 방랭 후에 1N 염산을 사용하여 중화하고, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~70/30)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 1.71g(수율 58%)을 다색 유상물로서 얻었다.

[1733] MS(ESI)m/z:213$[M+H]^+$

[1734] 참고예 214

[1735] 에틸 3-히드록시-5-메틸-이소옥사졸-4-카르복실레이트

[1736] [화학식 135]

[1737] 

[1738] (1) 디에틸 말로네이트 15.0g의 아세토니트릴 150mL 혼합물에 실온에서 염화 마그네슘 9.00g을 첨가했다. 0℃로 냉각하고 트리에틸아민 19.0g을 수회로 나누어 첨가했다. 0℃에서 15분간 교반한 후, 염화 아세틸 7.70g을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 0℃로 냉각하고 6N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g(수율 99%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1739] (2) 디에틸 2-아세틸프로판디오에이트 18.8g의 DMF 200mL의 혼합물에 실온에서 탄산 칼륨 16.7g을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 실온에서 황산 디메틸 18.6g을 첨가하고 3일간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화암모늄 수용액(100mL)을 첨가했다. 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~70/30)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 21.4g(수율 66%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1740] (3) 디에틸 2-(1-에톡시에틸리덴)프로판디오에이트 2.00g의 에탄올 20.0mL 혼합물에 실온에서 20% 나트륨 에톡시드 에탄올 용액 9.20g 및 히드록실아민 염산염 850mg을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 0℃로 냉각하고 1N 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 반응 혼합물에 물과 초산 에틸을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0~95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 720mg(수율 48%)을 담황색 고체로서 얻었다.

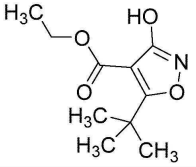
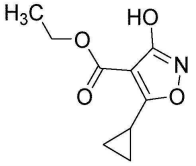
[1741] MS(ESI)m/z:172$[M+H]^+$

[1742] 참고예 215~216:

[1743] 대응하는 원료 화합물을 참고예 214와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 55에 기재한 화합물을 얻었다.

[1744] [표 55]

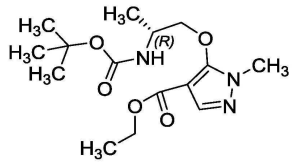
[1745]

참고예	구조식	물성치 등
215		MS(ESI) m/z;214 [M+H]+
216		MS(ESI) m/z;198 [M+H]+

[1746] 참고예 217

[1747] 에틸 5-[(2R)-2-(tert-부톡시카르보닐아미노)프로폭시]-1-메틸-피라졸-4-카르복실레이트의 제조

[1748] [화학식 136]



[1749]

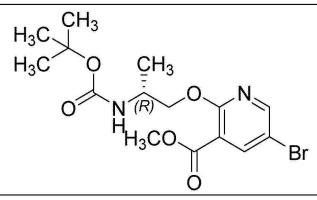
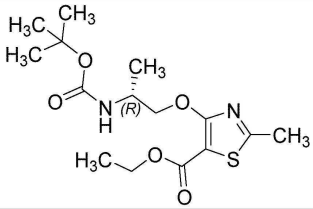
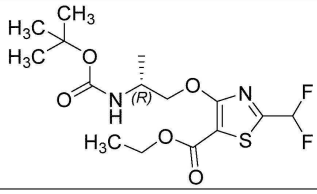
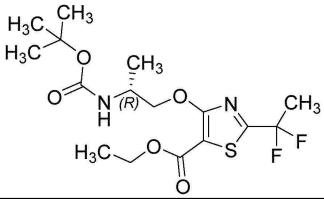
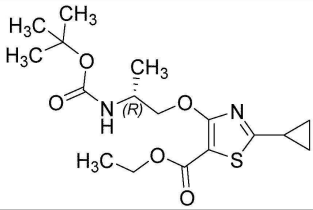
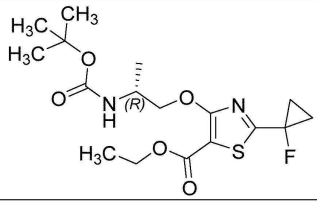
[1750] 에틸 5-히드록시-1-메틸-피라졸-4-카르복실레이트 300mg의 테트라히드로푸란 6.00mL 혼합물에, tert-부틸 N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]카바메이트 380mg 및 트리페닐포스핀 930mg을 실온에서 첨가했다. 추가로 디에틸 아조디카르복실레이트의 2.2 몰/L 톨루엔 용액 1.60mL를 실온에서 첨가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 교반했다. 여액을 감압 농축하고, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~50/50)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 883mg(수율 153%, 혼합물)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1751] MS(ESI)m/z:328$[M+H]^+$

[1752] 참고예 218~286:

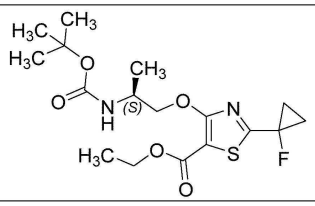
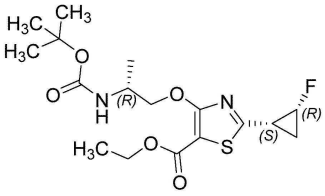
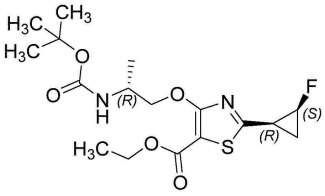
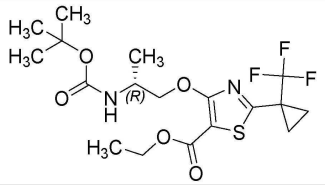
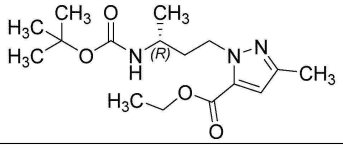
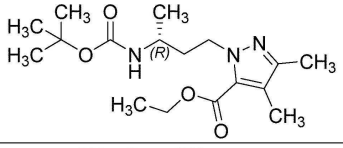
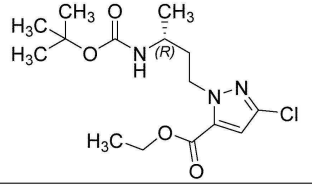
[1753] 대응하는 원료 화합물을 참고예 217과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 56에 기재한 화합물을 얻었다.

[1754] [표 56-1]

참고예	구조식	물성치 등
218		MS(ESI) m/z;289/291 [M-Boc+H]+
219		MS(ESI) m/z;345 [M+H]+
220		MS(ESI) m/z;281 [M-Boc+H]+
221		MS(ESI) m/z;295 [M-Boc+H]+
222		MS(ESI) m/z;371 [M+H]+
223		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+

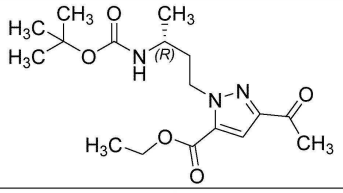
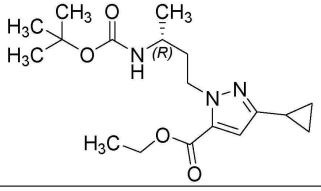
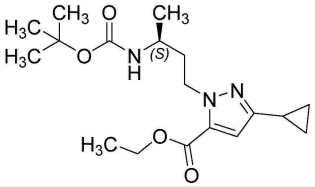
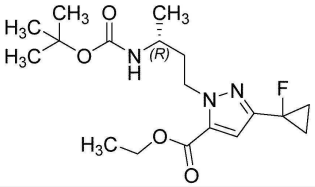
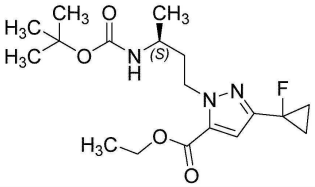
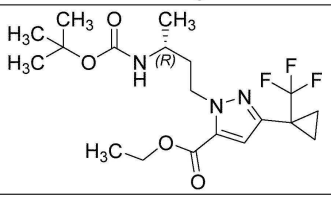
[1755]

[1756] [표 56-2]

224		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
225		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
226		MS(ESI) m/z;389 [M+H]+
227		MS(ESI) m/z;439 [M+H]+
228		MS(ESI) m/z;326 [M+H]+
229		MS(ESI) m/z;340 [M+H]+
230		MS(ESI) m/z;246/248 [M-Boc+H]+

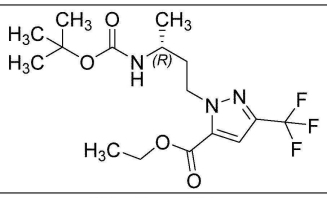
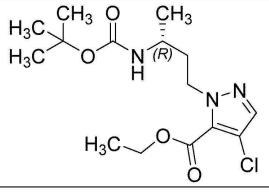
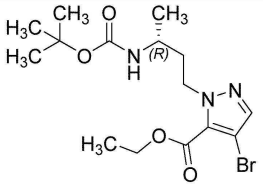
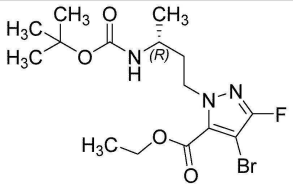
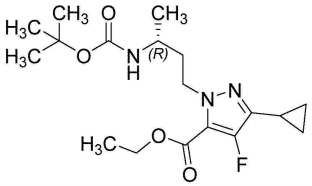
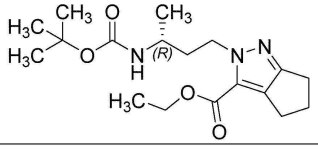
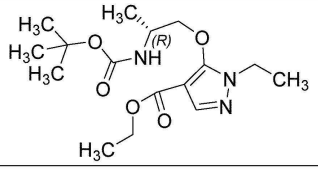
[1757]

[1758] [표 56-3]

231		MS(ESI) m/z;298 [M-tBu+H]+
232		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
233		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
234		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
235		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
236		MS(ESI) m/z;420 [M+H]+

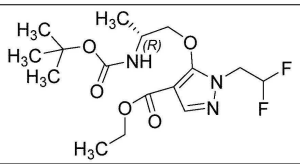
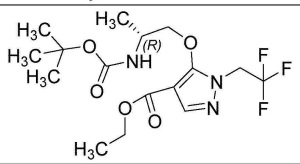
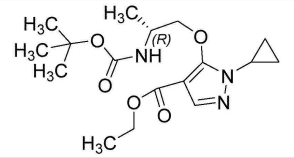
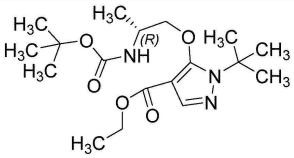
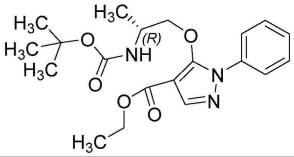
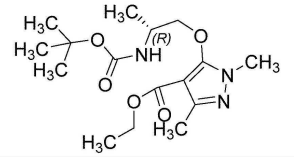
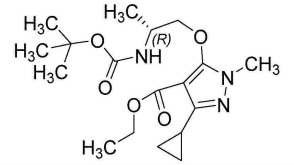
[1759]

[1760] [표 56-4]

237		MS(ESI) m/z;280 [M-Boc+H]+
238		MS(ESI) m/z;346/348 [M+H]+
239		MS(ESI) m/z;290/292 [M-Boc+H]+
240		MS(ESI) m/z;308/310 [M-Boc+H]+
241		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
243		MS(ESI) m/z;352 [M+H]+
244		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+

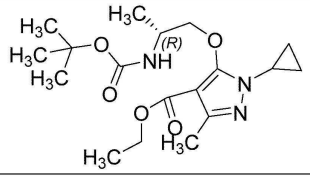
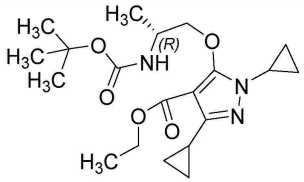
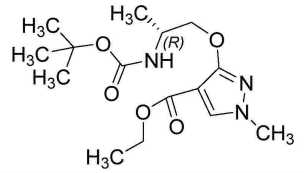
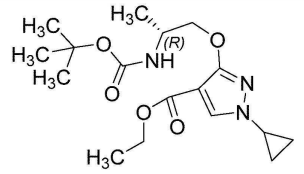
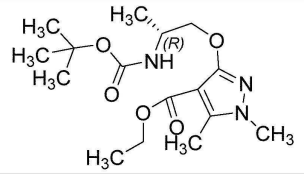
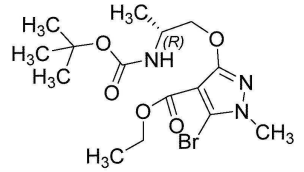
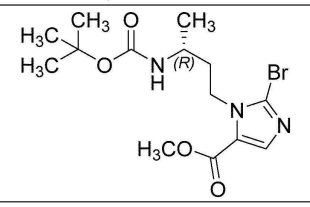
[1761]

[1762] [표 56-5]

245		MS(ESI) m/z;378 [M+H]+
246		MS(ESI) m/z;396 [M+H]+
247		MS(ESI) m/z;354 [M+H]+
248		MS(ESI) m/z;370 [M+H]+
249		MS(ESI) m/z;390 [M+H]+
250		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+
251		MS(ESI) m/z;368 [M+H]+

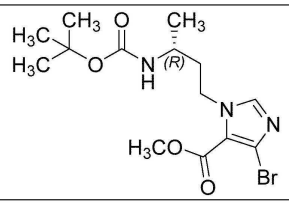
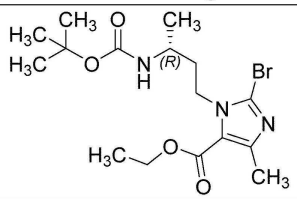
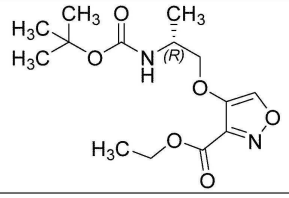
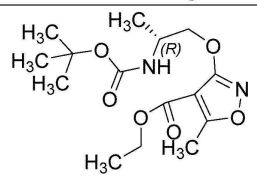
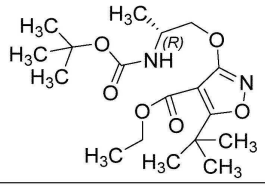
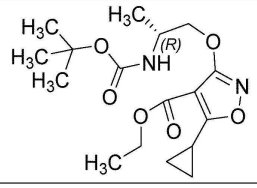
[1763]

[1764] [표 56-6]

252		MS(ESI) m/z;368 [M+H]+
253		MS(ESI) m/z;394 [M+H]+
254		MS(ESI) m/z;328 [M+H]+
255		MS(ESI) m/z;354 [M+H]+
256		MS(ESI) m/z;342 [M+H]+
257		MS(ESI) m/z;406/408 [M+H]+
258		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+

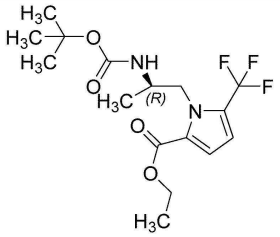
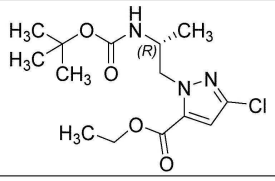
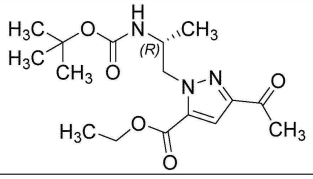
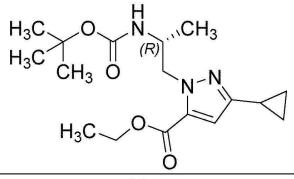
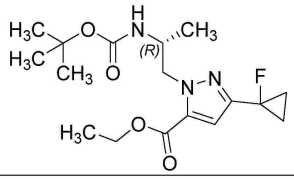
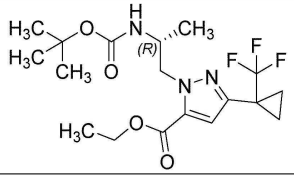
[1765]

[1766] [표 56-7]

259		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+
260		MS(ESI) m/z;404/406 [M+H]+
270		MS(ESI) m/z;215 [M-Boc+H]+
271		MS(ESI) m/z;329 [M+H]+
272		MS(ESI) m/z;371 [M+H]+
273		MS(ESI) m/z;355 [M+H]+

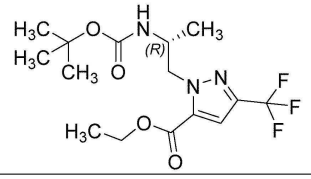
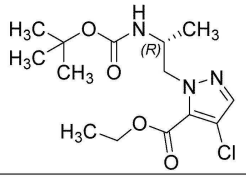
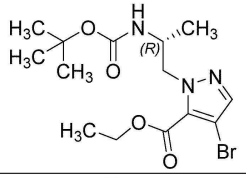
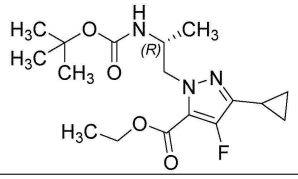
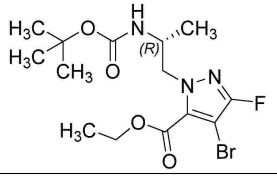
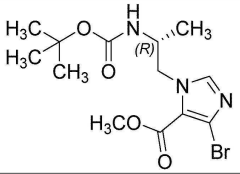
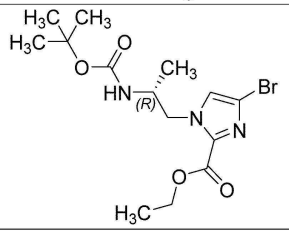
[1767]

[1768] [표 56-8]

274		MS(ESI) m/z;265 [M-Boc+H]+
275		MS(ESI) m/z;232/234 [M-Boc+H]+
276		MS(ESI) m/z;240 [M-Boc+H]+
277		MS(ESI) m/z;338 [M+H]+
278		MS(ESI) m/z;356 [M+H]+
279		MS(ESI) m/z;306 [M-Boc+H]+

[1769]

[1770] [표 56-9]

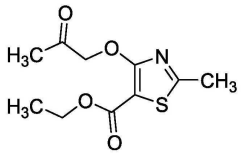
280		MS(ESI) m/z;266 [M-Boc+H]+
281		MS(ESI) m/z;332/334 [M+H]+
282		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+
283		MS(ESI) m/z;356 [M+H]+
284		MS(ESI) m/z;294/296 [M-Boc+H]+
285		MS(ESI) m/z;362/364 [M+H]+
286		MS(ESI) m/z;376/378 [M+H]+

[1771]

[1772] 참고예 287

[1773] 4-아세토닐옥시-2-메틸-티아졸-5-카르복시산 에틸의 제조

[1774] [화학식 137]



[1775]

[1776] 50mL 가지 플라스크에 4-히드록시-2-메틸-티아졸-5-카르복시산 에틸 484mg을 재어 취하고, N,N-디메틸포름아미드 5.0mL를 첨가했다. 이어서 수소화 나트륨(60%) 109mg을 첨가하고 실온하에서 5분간 교반했다. 이어서 클로로아세톤 300μL를 첨가하고 실온하에서 20분간 교반했다. 그 후 50℃에서 160분간 교반했다. 반응액에 초산 에틸 및 포화 식염수를 첨가하고, 유기층을 추출했다. 수층을 재차 초산 에틸로 추출하고, 유기층을 혼합했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축

했다. 얻어진 1.38g의 다색 유상물을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝70/30～30/70)로 정제함으로써 표제 화합물 225mg(수율 36%)을 황색 고체로서 얻었다.

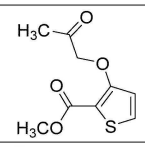
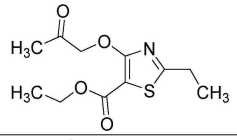
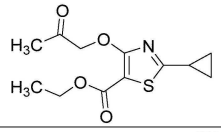
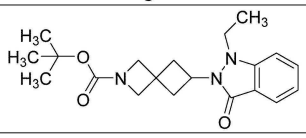
[1777] MS(ESI)m/z:244[M+H]$^+$

[1778] 참고예 288～291:

[1779] 대응하는 원료 화합물을 참고예 287과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 57에 기재한 화합물을 얻었다.

[1780] [표 57]

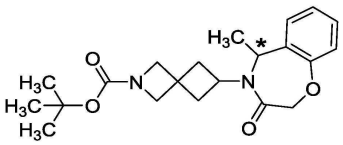
[1781]

참고예	구조식	물성치 등
288		MS(ESI) m/z;215 [M+H]+
289		MS(ESI) m/z;258 [M+H]+
290		MS(ESI) m/z;270 [M+H]+
291		MS(ESI) m/z;358 [M+H]+

[1782] 참고예 292

[1783] 6-(5-메틸-3-옥소-5H-1,4-벤즈옥사제핀-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸의 제조

[1784] [화학식 138]



라세미체

[1785]

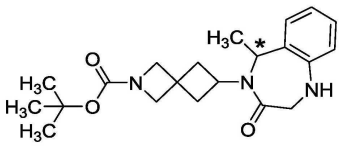
[1786] 6-[(2-브로모아세틸)-[1-(2-히드록시페닐)에틸]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸 63.9mg 탄산 칼륨 55mg의 아세토니트릴 1.5mL 혼합물을 95℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝80/20～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 38.9mg(수율 78%)을 무색 무정형 고체로서 얻었다.

[1787] MS(ESI)m/z:373[M+H]$^+$

[1788] 참고예 293

[1789] tert-부틸 6-(5-메틸-3-옥소-2,5-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-4-일)-2-아자스피로[3.3]-헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[1790] [화학식 139]



라세미체

[1791]

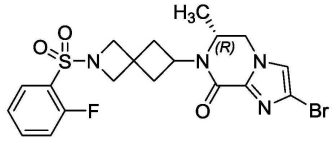
[1792] tert-부틸 6-[(2-브로모아세틸)-[1-[2-[(2-브로모아세틸)아미노]페닐]에틸]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 44.6mg을 4N 수산화 나트륨 수용액 1mL, 테트라히드로푸란 0.5mL에 녹이고, 60℃에서 30분, 실온에서 15시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 2.7mg(수율 8.3%)을 담황색 점성 유상물로서 얻었다.

[1793] MS(ESI)m/z:316[M-tBu+H]$^+$

[1794] 참고예 294

[1795] (6R)-2-브로모-7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5,6-디히드로이미다조[1,2-a]피라진-8-온의 제조

[1796] [화학식 140]



[1797]

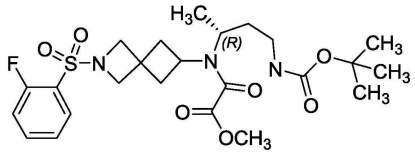
[1798] 에틸 4-브로모-1-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필]이미다졸-2-카르복실레이트 100mg을 1,2-디클로로에탄 2mL에 용해시키고, 트리메틸알루미늄(1mol/L 헥산 용액) 378μL를 첨가했다. 70℃에서 4시간 교반했다. 반응액에 트리메틸알루미늄(1mol/L 헥산 용액) 756μL를 추가하고, 70℃에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 로셸염(Rochelle salt) 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=40/60～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 18mg(수율 20%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[1799] MS(ESI)m/z:483/485[M+H]$^+$

[1800] 참고예 295

[1801] 메틸 2-[[(1R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-프로필]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]-2-옥소-아세테이트의 제조

[1802] [화학식 141]



[1803]

[1804] tert-부틸 N-[(3R)-3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부틸]카바메이트 2.00g의 디클로로메탄 20.0mL 혼합물에 실온에서 트리에틸아민 0.760mL 및 메틸 옥살릴 클로라이드 0.46mL를 첨가하고, 그대로 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물과 클로로포름을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～50/50)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 2.18g(수율 91%)을

무색 아몰퍼스로서 얻었다.

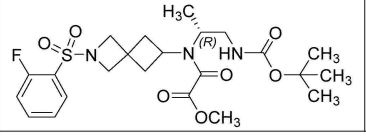
[1805] MS(ESI)m/z:528[M+H]+

[1806] 참고예 296:

[1807] 대응하는 원료 화합물을 참고예 295와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 58에 기재한 화합물을 얻었다.

[1808] [표 58]

[1809]

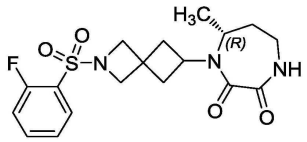
참고예	구조식	물성치 등
296		MS(ESI) m/z;514 [M+H]+

[1810] 참고예 297

[1811] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)]-7-메틸-1,4-디아제판-2,3-디온의 제조

[1812] [화학식 142]

[1813]



[1814] 메틸 2-[[(1R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)-1-메틸-프로필]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자비시클로[3.3]헵탄-6-일]아미노]-2-옥소-아세테이트 2.18g의 디클로로메탄 20.0mL 혼합물에 실온에서 트리플루오로메탄술폰산 트리메틸실릴 0.880mL를 첨가하고, 그대로 30분간 교반한 후에 용매를 가열 감압 증류로 제거했다. 얻어진 잔사에 염화 메틸렌 20.0mL를 첨가한 후, 실온에서 트리에틸아민 2.30mL를 첨가하고, 1시간 가열 환류했다. 실온까지 냉각한 후, 1N 염산을 첨가하여 중화했다. 클로로포름을 첨가하여 분액하고, 수층으로부터 재차 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 용매를 가열 감압 증류로 제거하고, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=100/0~95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 837mg(수율 51%)을 무색 분체로서 얻었다.

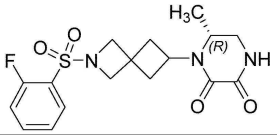
[1815] MS(ESI)m/z:396[M+H]+

[1816] 참고예 298:

[1817] 대응하는 원료 화합물을 참고예 297과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 59에 기재한 화합물을 얻었다.

[1818] [표 59]

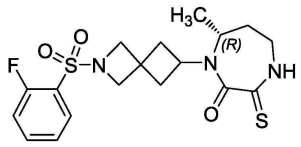
[1819]

참고예	구조식	물성치 등
298		MS(ESI) m/z;382 [M+H]+

[1820] 참고예 299

[1821] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-3-티옥소-1,4-디아제판-2-온의 제조

[1822] [화학식 143]



[1823]

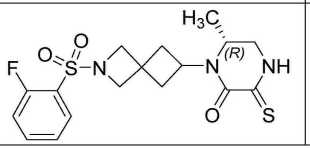
[1824] (7R)-1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1,4-디아제판-2,3-디온 810mg의 테트라히드로푸란 20.0mL 혼합물에 실온에서 로손 시약 420mg을 첨가하고, 80℃에서 1시간 가열 교반했다. 실온까지 냉각한 후에 테트라히드로푸란 60.0mL 및 로손 시약 420mg을 추가하고, 80℃에서 3시간 가열 교반했다. 실온까지 냉각한 후에 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올＝100/0～95/5)에 의해 정제했다. 프랙션을 모아서 농축함으로써, 표제 화합물 413mg(수율 49%)을 황색 유상물로서 얻었다.

[1825] MS(ESI)m/z:412[M+H]$^+$

[1826] 참고예 300:

[1827] 대응하는 원료 화합물을 참고예 299와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 60에 기재한 화합물을 얻었다.

[1828] [표 60]

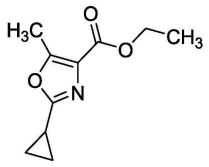
참고예	구조식	물성치 등
300		MS(ESI) m/z;398 [M+H]+

[1829]

[1830] 참고예 301

[1831] 에틸 2-시클로프로필-5-메틸-옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[1832] [화학식 144]



[1833]

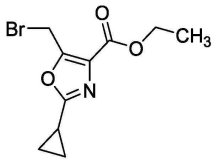
[1834] 200mL 가지 플라스크에 트리페닐포스핀 2.71g, 요오드 2.62g, 트리에틸아민 2.87mL를 넣고, 디클로로메탄 25mL에 용해시켰다(용액 (1)). 100mL 가지 플라스크에 에틸 2-(시클로프로판카르보닐아미노)-3-옥소-부타노에이트 1.10g을 넣고, 디클로로메탄 25mL에 용해시키고, 빙랭하 용액 (1)을 적하한 후, 실온으로 승온, 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물을 농축한 후, 초산 에틸을 첨가하고 불용물을 셀라이트로 여과했다. 여액을 10% 아황산 수소 나트륨 수용액, 포화 식염수로 세정하고, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝90/10～55/45)로 정제함으로써, 표제 화합물 592mg(수율 59%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1835] MS(ESI)m/z:196[M+H]$^+$

[1836] 참고예 302

[1837] 에틸 5-(브로모메틸)-2-시클로프로필-옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[1838] [화학식 145]



[1839]

[1840] 10mL 가지 플라스크에 에틸 2-시클로프로필-5-메틸-옥사졸-4-카르복실레이트 592mg을 넣고, 사염화 탄소 15mL에 용해시켰다. N-브로모숙신이미드 701mg, 2,2'-아조비스(2-메틸프로피오니트릴) 50mg을 넣은 후, 105℃에서 24시간 가열 환류했다. 실온으로 방랭한 후, 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출하고, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~60/40)로 정제함으로써, 표제 화합물 940mg(수율 113%)을 갈색 점체로서 얻었다.

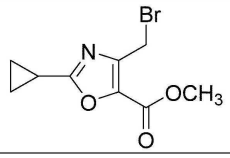
[1841] MS(ESI)m/z:274/276[M+H]$^+$

[1842] 참고예 303:

[1843] 대응하는 원료 화합물을 참고예 302와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 61에 기재한 화합물을 얻었다.

[1844] [표 61]

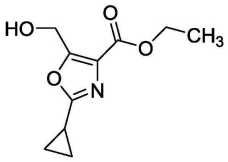
[1845]

참고예	구조식	물성치 등
303		MS(ESI) m/z;260/262 [M+H]+

[1846] 참고예 304

[1847] 에틸 2-시클로프로필-5-(히드록시메틸)옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[1848] [화학식 146]



[1849]

[1850] (1) 100mL 가지 플라스크에 에틸 5-(브로모메틸)-2-시클로프로필-옥사졸-4-카르복실레이트 940mg을 넣고, 디메틸포름아미드 10mL에 용해시켰다. 포름산 나트륨 700mg을 첨가하고 80℃에서 15시간 가열 교반했다. 실온하에서 방랭하고, 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물과 포화 식염수로 세정하고, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~40/60)로 정제함으로써, 에틸 2-시클로프로필-5-(포르밀옥시메틸)옥사졸-4-카르복실레이트 581mg(수율 71%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1851] MS(ESI)m/z:240[M+H]$^+$

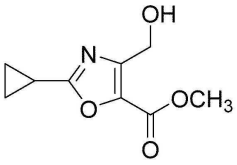
[1852] (2) 50mL 가지 플라스크에 에틸 2-시클로프로필-5-(포르밀옥시메틸)옥사졸-4-카르복실레이트 581mg을 넣고, 에탄올 10mL에 용해시킨 후, 18시간 가열 환류했다. 실온으로 되돌린 후, 탄산 칼륨 670mg을 첨가하고, 실온에서 120시간 교반했다. 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=95/5~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 504mg(수율 98%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1853] MS(ESI)m/z:212[M+H]$^+$

[1854] 참고예 305:

[1855] 대응하는 원료 화합물을 참고예 304와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 62에 기재한 화합물을 얻었다.

[1856] [표 62]

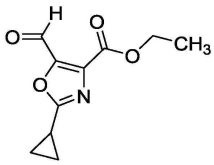
참고예	구조식	물성치 등
305		MS(ESI) m/z;198 [M+H]+

[1857]

[1858] 참고예 306

[1859] 에틸 2-시클로프로필-5-포르밀-옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[1860] [화학식 147]



[1861]

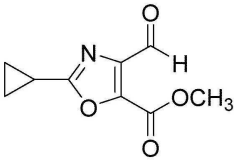
[1862] 50mL 가지 플라스크에 에틸 2-시클로프로필-5-(히드록시메틸)옥사졸-4-카르복실레이트 504mg을 넣고, 디클로로메탄 15mL에 용해시켰다. 빙랭하 데스·마틴 시약(Dess-Martin reagent) 1250mg을 첨가한 후, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 클로로포름으로 추출하고, 유기층을 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~60/40)로 정제함으로써, 표제 화합물 448mg(수율 90%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1863] MS(ESI)m/z:210$[M+H]^+$

[1864] 참고예 307:

[1865] 대응하는 원료 화합물을 참고예 306과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 63에 기재한 화합물을 얻었다.

[1866] [표 63]

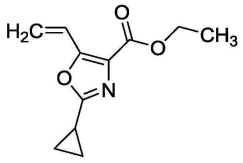
참고예	구조식	물성치 등
307		MS(ESI) m/z;196 [M+H]+

[1867]

[1868] 참고예 308

[1869] 에틸 2-시클로프로필-5-비닐-옥사졸-4-카르복실레이트의 제조

[1870] [화학식 148]



[1871]

[1872] 50mL 가지 플라스크에 메틸트리페닐포스피늄 브로미드 410mg을 넣고, 테트라히드로푸란 5mL에 용해시켰다. 빙

랭하, 1.55M n-부틸 리튬 헥산 용액 0.75mL를 첨가한 후, 실온으로 승온하고 0.5시간 교반했다. 다시 빙랭하로 냉각 후, 에틸 2-시클로프로필-5-포르밀-옥사졸-4-카르복실레이트 156mg의 테트라히드로푸란 5mL 용액을 적하하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~75/25)로 정제함으로써, 표제 화합물 49.9mg(수율 32%)을 무색 유상물로서 얻었다.

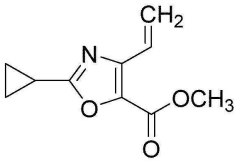
[1873] MS(ESI)m/z:208[M+H]$^+$

[1874] 참고예 309:

[1875] 대응하는 원료 화합물을 참고예 308과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 64에 기재한 화합물을 얻었다.

[1876] [표 64]

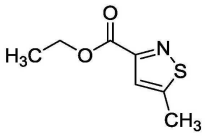
[1877]

참고예	구조식	물성치 등
309		MS(ESI) m/z;194 [M+H]+

[1878] 참고예 310

[1879] 에틸 5-메틸이소티아졸-3-카르복실레이트의 제조

[1880] [화학식 149]

[1881] 

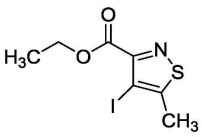
[1882] 5-메틸이소티아졸-3-카르복시산 500mg, 황산 18.7μL를 에탄올 6mL에 용해시키고, 80℃에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후에 NH 실리카 겔 패드 상에 통과시켜 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물 516mg(수율 86%)을 갈색 유상물로서 얻었다.

[1883] MS(ESI)m/z:172[M+H]$^+$

[1884] 참고예 311

[1885] 에틸 4-요오도-5-메틸-이소티아졸-3-카르복실레이트의 제조

[1886] [화학식 150]

[1887] 

[1888] 에틸 5-메틸이소티아졸-3-카르복실레이트 510mg을 트리플루오로 초산 8mL에 현탁시키고, N-요오도숙신이미드 1005mg을 첨가하고, 실온에서 23시간 교반했다. N-요오도숙신이미드 1005mg을 추가하고, 실온에서 22시간 교반했다. 추가로 50℃로 승온하고, 7시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축하고, 얻어진 잔사에 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 초산 에틸을 첨가하여 분액했다. 유기층을 티오 황산 나트륨 수용액과 포화 식염수로 순차 세정한 후, 황산 마그네슘으로 건조, 여과, 농축함으로써, 표제 화합물 940mg(수율 97%)을 갈색 분말로서 얻었다.

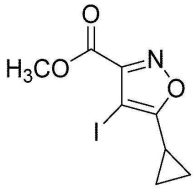
[1889] MS(ESI)m/z:298[M+H]$^+$

[1890] 참고예 312:

[1891] 대응하는 원료 화합물을 참고예 311과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 65에 기재한 화합물을 얻었다.

[1892] [표 65]

[1893]

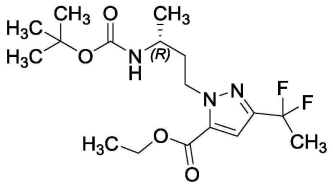
참고예	구조식	물성치 등
312		MS(ESI) m/z;294 [M+H]+

[1894] 참고예 313

[1895] 에틸 2-[(3R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)부틸]-5-(1,1-디플루오로에틸)피라졸-3-카르복실레이트의 제조

[1896] [화학식 151]

[1897]



[1898] 에틸 5-아세틸-2-[(3R)-3-(tert-부톡시카르보닐아미노)부틸]피라졸-3-카르복실레이트 1002mg을 클로로포름 7mL에 용해시키고, 빙랭하 디에틸아미노술퍼 트리플루오리드 7.43mL를 적하하여 첨가했다. 실온으로 승온하고, 69시간 교반했다. 반응 혼합물에 클로로포름 50mL를 첨가하여 희석했다. 이것을 빙랭, 교반하, 포화 탄산수소나트륨 수용액 100mL 중에 적하하여 퀜치(quench)했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=85/15~70/30)로 정제함으로써, 표제 화합물 343mg(수율 32%)을 갈색 분말로서 얻었다.

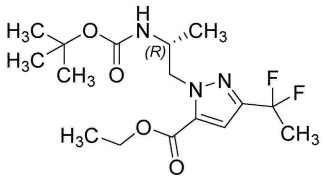
[1899] MS(ESI)m/z:276[M-Boc+H]$^+$

[1900] 참고예 314:

[1901] 대응하는 원료 화합물을 참고예 313과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 66에 기재한 화합물을 얻었다.

[1902] [표 66]

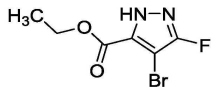
[1903]

참고예	구조식	물성치 등
314		MS(ESI) m/z;262 [M-Boc+H]+

[1904] 참고예 315

[1905] 에틸 4-브로모-3-플루오로-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[1906] [화학식 152]



[1907]

[1908] 에틸 4-브로모-1H-피라졸-5-카르복실레이트 800mg을 아세토니트릴 15mL에 현탁시키고, 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) 1533mg을 첨가하고, 70℃에서 7시간 교반했다. 반응액에 1-클로로메틸-4-플루오로-1,4-디아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 비스(테트라플루오로보레이트) 1533mg을 추가하고, 70℃에서 14시간 교반했다. 반응액에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 초산 에틸을 첨가하고, 현탁 세정, Phase-separator®로 여과했다. 여액을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=85/15~70/30)로 정제함으로써, 표제 화합물 32mg(수율 5%)을 무색 분말로서 얻었다.

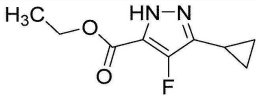
[1909] MS(ESI)m/z:235/237[M-H]$^-$

[1910] 참고예 316:

[1911] 대응하는 원료 화합물을 참고예 315와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 67에 기재한 화합물을 얻었다.

[1912] [표 67]

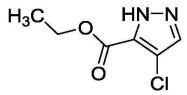
[1913]

참고예	구조식	물성치 등
316		MS(ESI) m/z;199 [M+H]+

[1914] 참고예 317

[1915] 에틸 4-클로로-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[1916] [화학식 153]



[1917]

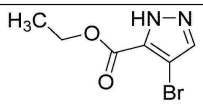
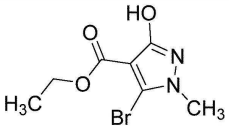
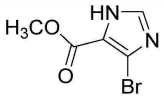
[1918] 에틸 1H-피라졸-5-카르복실레이트 1000mg을 아세토니트릴 20mL에 현탁시키고, N-클로로숙신이미드 953mg을 첨가하고 실온에서 16시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물 1269mg(수율 102%, 소량의 불순물을 포함한다)을 무색 분말로서 얻었다.

[1919] MS(ESI)m/z:175/177[M+H]$^+$

[1920] 참고예 318~320:

[1921] 대응하는 원료 화합물, 시약을 참고예 317과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 68에 기재한 화합물을 얻었다.

[1922] [표 68]

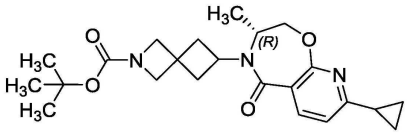
참고예	구조식	물성치 등
318		MS(ESI) m/z;219/221 [M+H]+
319		MS(ESI) m/z;249/251 [M+H]+
320		MS(ESI) m/z;205/207 [M+H]+

[1923]

[1924] 참고예 321

[1925] tert-부틸 6-[(3R)-8-시클로프로필-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-4-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[1926] [화학식 154]



[1927]

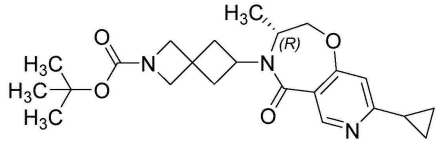
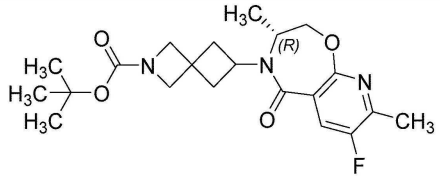
[1928] 50 mL 가지 플라스크에 tert-부틸 6-[(3R)-8-클로로-3-메틸-5-옥소-2,3-디히드로피리도[3,2-f][1,4]옥사제핀-4-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 483.6mg, 시클로프로판 보론산 153mg을 넣고, 톨루엔 10mL, 1.26 mol/L 인산 칼륨 수용액 3mL에 용해시켰다. 디클로로(트리시클로헥실포스핀)팔라듐 100mg을 첨가하고, 130℃에서 1.3시간 가열 환류했다. 반응액에 시클로프로판 보론산 153mg과 디클로로(트리시클로헥실포스핀)팔라듐 100mg을 추가하고, 130℃에서 1.3시간 가열 환류했다. 반응액에 시클로프로판 보론산 153mg과 디클로로(트리시클로헥실포스핀)팔라듐 100mg을 추가하고, 130℃에서 1시간 가열 환류했다. 반응액에 물 30mL를 첨가하고, 클로로포름 30mL로 3회 추출, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~35/65)로 정제함으로써, 표제 화합물 262mg(수율 54%)을 회색 분말로서 얻었다.

[1929] MS(ESI)m/z:414$[M+H]^+$

[1930] 참고예 322~323:

[1931] 대응하는 원료 화합물을 참고예 321과 마찬가지로 하여 처리해 하기 표 69에 기재한 화합물을 얻었다.

[1932] [표 69]

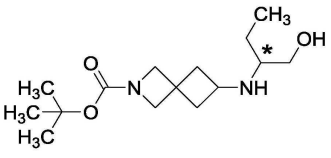
참고예	구조식	물성치 등
322		MS(ESI) m/z;414 [M+H]+
323		MS(ESI) m/z;406 [M+H]+

[1933]

[1934] 참고예 324

[1935] tert-부틸 6-[1-(히드록시메틸)프로필아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[1936] [화학식 155]



라세미체

[1937]

[1938] (1) tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 800mg, N,N-디이소프로필에틸아민 0.978mL를 테트라히드로푸란 8mL에 용해시키고, 메틸 2-브로모부타노에이트 1023mg을 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 50℃로 승온하고, 7시간 교반했다. 추가로 8시간 가열 환류했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50～0/100)로 정제함으로써, tert-부틸 6-(1-메톡시카르보닐프로필아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 935mg을 황색 점체로서 얻었다.

[1939] MS(ESI)m/z:313$[M+H]^+$

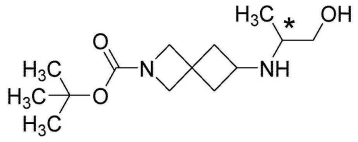
[1940] (2) tert-부틸 6-(1-메톡시카르보닐프로필아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 930mg을 테트라히드로푸란 10mL, 에탄올 5mL에 용해시키고, 나트륨 보로히드리드 338mg, 염화 칼슘 991mg을 첨가하고 실온에서 17시간 교반했다. 60℃로 승온하고, 6시간 교반했다. 반응액에 나트륨 보로히드리드 225mg, 염화 칼슘 661mg을 추가하고, 60℃에서 1시간 교반했다. 반응액을 실온으로 냉각하고 클로로포름으로 희석, 불용물을 셀라이트 여과하고, 여액에 물을 첨가하고 클로로포름으로 2회 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물 920mg(수율 109%, 불순물을 포함한다)을 황색 유상물로서 얻었다.

[1941] MS(ESI)m/z:285$[M+H]^+$

[1942] 참고예 325:

[1943] 대응하는 원료 화합물을 참고예 324와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 70에 기재한 화합물을 얻었다.

[1944] [표 70]

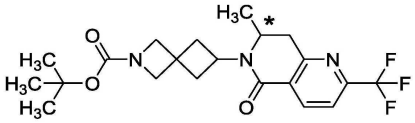
참고예	구조식	물성치 등
325	 라세미체	MS(ESI) m/z;271 [M+H]+

[1945]

[1946] 참고예 326

[1947] tert-부틸 6-[7-메틸-5-옥소-2-(트리플루오로메틸)-7,8-디히드로-1,6-나프티리딘-6-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[1948] [화학식 156]


라세미체

[1949]

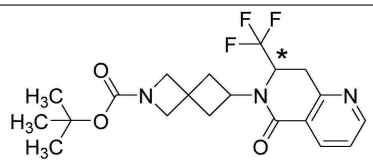
[1950] tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 139mg, 메틸 2-[(E)-프로프-1-에닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트 80mg을 메탄올 2mL에 용해시키고, 50℃에서 21시간 교반했다. 용매를 에탄올 1mL로 치환하고, 80℃에서 17시간 교반했다. 반응액을 농축, 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30~50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 126mg(수율 91%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1951] MS(ESI)m/z:370[M-tBu+H]$^+$

[1952] 참고예 327:

[1953] 대응하는 원료 화합물을 참고예 326과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 71에 기재한 화합물을 얻었다.

[1954] [표 71]

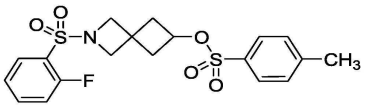
참고예	구조식	물성치 등
327	 라세미체	MS(ESI) m/z;412 [M+H]+

[1955]

[1956] 참고예 328

[1957] [2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4-메틸벤젠술포네이트의 제조

[1958] [화학식 157]



[1959]

[1960] (1) 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 염산염 1500mg을 디클로로메탄 15mL에 현탁시키고, 트리에틸아민 2.79mL를 첨

가했다. 여기에 2-플루오로벤젠술포닐 클로리드 1951mg의 디클로로메탄(5mL) 용액을 빙랭하 첨가하고, 그대로 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올＝100/0～94/6)로 정제함으로써, 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 2178mg(수율 80%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[1961] MS(ESI)m/z:272[M+H]$^+$

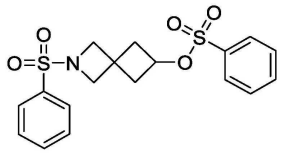
[1962] (2) 상기 (1)에서 얻어진 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 2175mg, 트리에틸아민 2.23mL, 디메틸아미노피리딘 98mg을 디클로로메탄 25mL에 용해시키고, 4-메틸벤젠술포닐 클로리드 1681mg을 첨가하고, 실온에서 24시간 교반했다. 반응액에 트리에틸아민 0.67mL, 4-메틸벤젠술포닐 클로리드 459mg을 추가하고, 실온에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝80/20～60/40)로 정제함으로써 표제 화합물 2984mg(수율 86%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1963] MS(ESI)m/z:426[M+H]$^+$

[1964] 참고예 329

[1965] [2-(벤젠술포닐)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]벤젠술포네이트의 제조

[1966] [화학식 158]

[1967] 

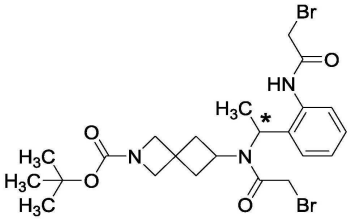
[1968] 50mL 가지 플라스크에 2-아자스피로[3.3]헵탄-6-올 염산염 504mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 12mL 및 트리에틸아민 2.0mL를 첨가했다. 반응액을 빙랭하, 벤젠술폰산 무수물 2.48g을 첨가하고 50분간 교반했다. 이어서 4-디메틸아미노피리딘 32.5mg을 첨가하고 빙랭하 100분간 교반했다. 반응액에 트리에틸아민 500μL 및 벤젠술폰산 무수물 525mg을 추가 첨가하고, 그 후 실온하에서 14시간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 등색 유상물 1.51g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝85/15～55/45)로 정제함으로써 표제 화합물 1.24g(수율 94%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[1969] MS(ESI)m/z:394[M+H]$^+$

[1970] 참고예 330

[1971] tert-부틸 6-[(2-브로모아세틸)-[1-[2-[(2-브로모아세틸)아미노]페닐]에틸]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

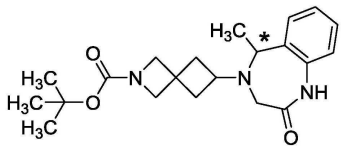
[1972] [화학식 159]

[1973] 

[1974] 및 참고예 331

[1975] tert-부틸 6-(5-메틸-2-옥소-3,5-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[1976] [화학식 160]

[1977] 

[1978] 20mL 가지 플라스크에 tert-부틸 6-[1-(2-아미노페닐)에틸아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 117.3mg, 트리에틸아민 0.069mL를 넣고, 디클로로메탄 2mL에 용해시켰다. 빙랭하 2-브로모아세틸 브로미드 0.030mL를 첨가한 후, 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 클로로포름을 첨가하여 분액했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=90/10~0/100)로 정제함으로써, tert-부틸 6-[(2-브로모아세틸)-[1-[2-[(2-브로모아세틸)아미노]페닐]에틸]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 44.6mg(수율 23.8%)을 담황색 점성 유상물로서 얻었다.

[1979] MS(ESI)m/z:516/518/520[M-tBu+H]$^+$

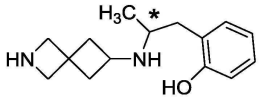
[1980] 또, tert-부틸 6-(5-메틸-2-옥소-3,5-디히드로-1H-1,4-벤조디아제핀-4-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 29.7mg(수율 24.4%)을 백색 분말로서 얻었다.

[1981] MS(ESI)m/z:372[M+H]$^+$

[1982] 참고예 332

[1983] 2-[2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일아미노)프로필]페놀의 제조

[1984] [화학식 161]

[1985] 

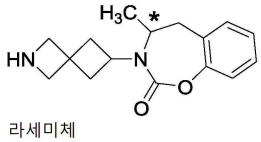
[1986] tert-부틸 6-[[2-(2-메톡시페닐)-1-메틸-에틸]아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 513mg을 디클로로메탄 6mL에 용해시키고, -78℃에서 1M 삼브롬화 붕소 디클로로메탄 용액 1.54mL를 첨가한 후, 0℃로 승온하고, 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 포화 식염수를 첨가하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축함으로써, 표제 화합물 174mg(수율 50%)을 무색 분말로서 얻었다.

[1987] MS(ESI)m/z:247[M+H]$^+$

[1988] 참고예 333

[1989] 3-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-4-메틸-4,5-디히드로-1,3-벤즈옥사제핀-2-온의 제조

[1990] [화학식 162]

[1991] 
라세미체

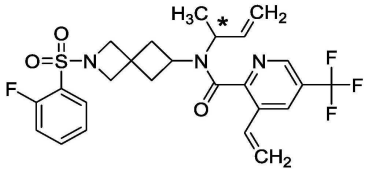
[1992] 50mL 가지 플라스크에 2-[2-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일아미노)프로필]페놀 174mg을 넣고, 테트라히드로푸란 5mL에 용해시켰다. 1,1'-카르보디이미다졸 343mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 1N 수산화 나트륨 수용액 5mL를 첨가하고, 잠시 교반했다. 클로로포름으로 추출한 후, 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축함으로써, 표제 화합물 146mg(수율 76%)을 담황색 점성 유상물로서 얻었다.

[1993] MS(ESI)m/z:273[M+H]$^+$

[1994] 참고예 334

[1995] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)-3-비닐-피리딘-2-카르복사미드의 제조

[1996] [화학식 163]



[1997]

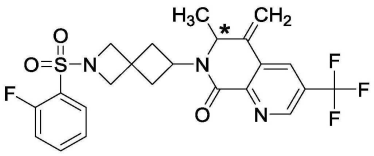
[1998] 100mL 가지 플라스크에 3-브로모-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-2-카르복사미드 704mg 및 2,4,6-트리비닐보록신-피리딘 착체 352mg을 재어 취하고, 1,4-디옥산 8.0mL를 첨가했다. 이어서 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 178mg 및 2mol/L 탄산 나트륨 수용액 1.50mL를 첨가하고 100℃에서 4시간 교반했다. 반응액에 초산 에틸, 및 포화 식염수를 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 등색 유상물 967mg을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～25/75)로 정제하고, 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 Rf치 0.8의 피크를 회수함으로써 표제 화합물 232mg(수율 36%)을 무색 고체로서 얻었다.

[1999] MS(ESI)m/z:524[M+H]$^+$

[2000] 참고예 335

[2001] 7-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-메틸-5-메틸렌-3-(트리플루오로메틸)-6H-1,7-나프티리딘-8-온의 제조

[2002] [화학식 164]



[2003]

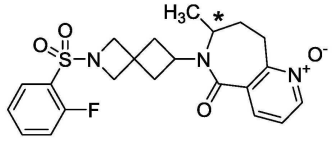
[2004] 참고예 334에서 행한 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～25/75)에 있어서, 박층 크로마토그래피(용매:헥산/초산 에틸=1:2)로 Rf치 0.3의 피크를 회수함으로써 표제 화합물 382mg(수율 63%)을 무색 분말로서 얻었다.

[2005] MS(ESI)m/z:496[M+H]$^+$

[2006] 참고예 336

[2007] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-1-옥시드-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-1-이움-5-온의 제조

[2008] [화학식 165]



[2009] 라세미체

[2010] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온 465mg을 디클로로메탄 6mL에 용해시키고, 메타클로로과안식향산(약 30% 함수) 280mg을 첨가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 포

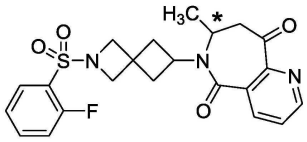
화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～92/8)로 정제함으로써, 표제 화합물 458mg(수율 95%)을 무색 분말로서 얻었다.

[2011] MS(ESI)m/z:446[M+H]$^+$

[2012] 참고예 337

[2013] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-7-메틸-7,8-디히드로피리도[3,2-c]아제핀-5,9-디온의 제조

[2014] [화학식 166]



[2015] 라세미체

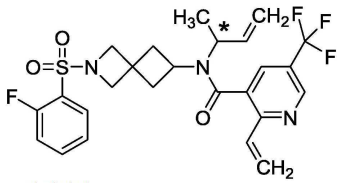
[2016] 6-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-9-히드록시-7-메틸-8,9-디히드로-7H-피리도[3,2-c]아제핀-5-온 148mg을 디클로로메탄 3mL에 용해시키고, 데스·마틴 시약 207mg을 첨가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～0/100)로 정제 후, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴＝80/20～50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 117mg(수율 81%)을 무색 분말로서 얻었다.

[2017] MS(ESI)m/z:444[M+H]$^+$

[2018] 참고예 338

[2019] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)-2-비닐-피리딘-3-카르복사미드

[2020] [화학식 167]



[2021] 라세미체

[2022] (1) 30mL 가지 플라스크에 5-(트리플루오로메틸)-2-비닐-피리딘-3-카르복시산 299mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 6.0mL를 첨가했다. 이것을 빙랭하 교반하고, 염화 옥살릴 180μL 및 N,N-디메틸포름아미드 10μL를 첨가하고, 실온하에서 50분간 교반했다. 반응액을 감압하 농축함으로써 2-(2-클로로에틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 클로리드의 조생성물을 심적색(deep red) 유상물로서 얻었다.

[2023] (2) 30mL 가지 플라스크에 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-(1-메틸알릴)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 237mg을 재어 취하고, 디클로로메탄 4.0mL 및 트리에틸아민 500μL를 첨가하고 빙랭하 교반했다. 거기에, 상기 (1)에서 얻어진 2-(2-클로로에틸)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 클로리드의 조생성물 전량을 디클로로메탄 3.0mL에 녹인 용액을 첨가하고, 빙랭하에서 30분간 교반했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 실온하에서 15분간 교반한 후, 초산 에틸:헥산＝1:1 혼합 용매를 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 심적색 유상물 0.46g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝85/15～55/45)로 정제함으로써 2-(2-클로로에틸)-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복사미드와 N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-5-(트리플루오로메틸)-2-비닐-피리딘-3-카르복사미드를 포함하는 혼합물 258mg을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2024] MS(ESI)m/z:560,524[M+H]$^+$

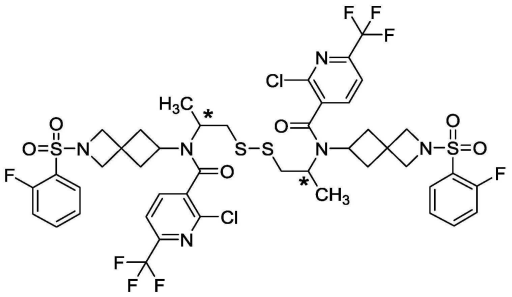
[2025] (3) 상기 (2)에서 얻어진 혼합물을 100mL 가지 플라스크에 넣고, 테트라히드로푸란 4.0mL를 첨가하여 용해했다. 이어서 N,N-디이소프로필에틸아민 800μL를 첨가하고 실온하에서 17시간 교반했다. 반응액을 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매로 희석한 후, 물, 묽은 구연산 수용액, 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축함으로써 표제 화합물 261mg(수율 3 공정 68%)을 담황색 유상물로서 얻었다.

[2026] MS(ESI)m/z:524[M+H]$^+$

[2027] 참고예 339

[2028] 2-클로로-N-[2-[2-[[2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐]-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로필디술파닐]-1-메틸-에틸]-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시아미드의 제조

[2029] [화학식 168]



[2030] 4종의 디아스테레오머 혼합물

[2031] (1) 20mL 가지 플라스크에 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 500mg을 넣고, 디클로로메탄 6mL에 용해시켰다. 염화 옥살릴 0.23mL, 디메틸포름아미드 0.020mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응액을 농축함으로써, 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다.

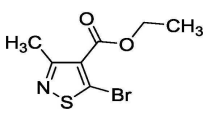
[2032] (2) 상기 (1)에서 얻어진 2-클로로-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 아세토니트릴 2mL에 용해시킨 후, 2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-티올 335mg의 아세토니트릴 용액 8mL, 트리에틸아민 0.33mL를 첨가했다. 실온에서 2.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액과 초산 에틸을 첨가하여 분액했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=80/20~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 380mg(수율 37%)을 백색 분말로서 얻었다.

[2033] MS(ESI)m/z:1101/1103[M+H]$^+$

[2034] 참고예 340

[2035] 에틸 5-브로모-3-메틸-이소티아졸-4-카르복실레이트의 제조

[2036] [화학식 169]



[2037]

[2038] 에틸 5-아미노-3-메틸-이소티아졸-4-카르복실레이트 500mg을 48% 브롬화 수소산 수용액 2mL, 아세토니트릴 3mL에 현탁시켰다. 빙랭하, 아질산 나트륨 277mg을 천천히 첨가했다. 계속해서 브롬화 구리(I) 385mg의 48% 브롬화 수소산 수용액 2mL를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 50℃로 승온하고 1시간 교반한 후, 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 아질산 나트륨 370mg을 천천히 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=95/5~80/20)로 정제함으로써, 표

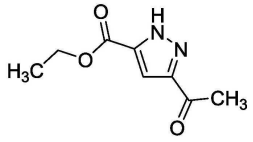
제 화합물 630mg(수율 94%)을 무색 점체로서 얻었다.

[2039] MS(ESI)m/z:250/252[M+H]$^+$

[2040] 참고예 341

[2041] 에틸 3-아세틸-1H-피라졸-5-카르복실레이트의 제조

[2042] [화학식 170]

[2043] 

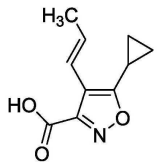
[2044] 3-부틴-2-온 3000mg을 디에틸 에테르 70mL에 용해시키고, 에틸 2-디아조아세테이트 4600mg의 디에틸 에테르(30mL) 용액을 적하하여 첨가했다. 실온에서 1시간 교반했다. 외온 50℃로 승온하고, 3시간 가열 환류했다. 용매가 휘발되고, 목적물이 석출되어 있었다. 감압 건조시킴으로써, 표제 화합물 5361mg(수율 73%)을 연한 황색 분말로서 얻었다.

[2045] MS(ESI)m/z:183[M+H]$^+$

[2046] 참고예 342

[2047] 5-시클로프로필-4-[(E)-프로프-1-에닐]이소옥사졸-3-카르복시산의 제조

[2048] [화학식 171]

[2049] 

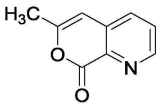
[2050] 에틸 2-메틸-4-(트리플루오로메틸술포닐옥시)티아졸-5-카르복실레이트 500mg, 칼륨 트리플루오로-[(E)-프로프-1-에닐]보레이트 403mg, 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 197mg, 2M 탄산 나트륨 수용액 2mL를 1,4-디옥산 8mL에 현탁시키고, 110℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 수층은 수층(1)로서 보존하고, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 테트라히드로푸란 2mL, 메탄올 2mL에 용해시키고, 1N 수산화 나트륨 수용액 2mL를 첨가하고 실온에서 1시간 교반했다. 반응액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 수층에 앞의 수층(1)을 합치고, 1N 염산을 첨가하여 산성으로 하고, 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 합쳐 황산 마그네슘으로 건조 후, 여과, 농축함으로써, 표제 화합물을 갈색 점체로서 얻었다.

[2051] MS(ESI)m/z:194[M+H]$^+$

[2052] 참고예 343

[2053] 6-메틸피라노[3,4-b]피리딘-8-온의 제조

[2054] [화학식 172]

[2055] 

[2056] 3-브로모피리딘-2-카르복시산 2000mg, 펜탄-2,4-디온 1487mg, 요오드화 구리 189mg, 인산 칼륨 4203mg을 N,N-디메틸포름아미드 15mL에 현탁시키고, 120℃에서 6시간 교반했다. 반응 혼합물에 물, 초산 에틸을 첨가하고 셀라이트 여과하고, 수층과 유기층을 분리 후, 수층으로부터 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 합쳐 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~0/100)로 정제, 목적물만 포함하는 프랙션을 농축했다. N,N-디메틸포름아미드를 많이

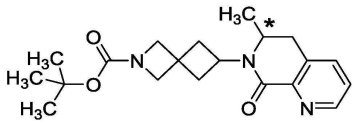
포함하므로, 초산 에틸에 용해시키고, 물을 첨가하여 세정했다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물 187mg을 갈색 분말로서 얻었다. 목적물을 포함하는 그 외의 프랙션을 농축, 얻어진 잔사를 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 97mg을 황색 분말로서 얻었다. 아울러서 표제 화합물 284mg(수율 18%)을 얻었다.

[2057] MS(ESI)m/z:162[M+H]$^+$

[2058] 참고예 344

[2059] tert-부틸 6-(6-메틸-8-옥소-5,6-디히드로-1,7-나프티리딘-7-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2060] [화학식 173]



[2061] 라세미체

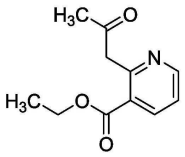
[2062] 6-메틸피라노[3,4-b]피리딘-8-온 100mg을 메탄올 2mL에 용해시키고, tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 132mg을 첨가하고, 실온에서 16시간 교반했다. 50℃로 승온하고, 3시간 교반했다. 반응액을 실온으로 식히고, 나트륨 보로히드리드 47mg을 첨가했다. 50℃에서 1시간 교반했다. 용매를 에탄올 2mL로 치환하고, 80℃로 승온, 16시간 교반했다. 용매를 N,N-디메틸포름아미드 2mL로 치환하고, 120℃로 승온, 7시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 클로로포름으로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 디메틸 술폭시드에 용해시키고, 역상 HPLC(용매: 10mM 탄산 암모늄 수용액/아세토니트릴=70/30~40/60)에 의해 정제 후, 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올=100/0~95/5)로 정제함으로써, 표제 화합물 22mg(수율 10%)을 연한 황색 유상물로서 얻었다.

[2063] MS(ESI)m/z:358[M+H]$^+$

[2064] 참고예 345

[2065] 에틸 2-아세토닐피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[2066] [화학식 174]



[2067]

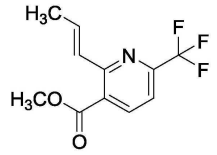
[2068] 에틸 2-클로로피리딘-3-카르복실레이트 1000mg, 아세톤 20mL, 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 493mg, 2-(디시클로헥실포스피노)-2'-메틸비페닐 393mg, 인산 칼륨 3.43g을 테트라히드로푸란 10mL에 현탁시키고, 질소 분위기하 4시간 가열 환류했다. 반응액에 트리스(디벤질리덴아세톤) 디팔라듐 247mg, 2-(디시클로헥실포스피노)-2'-메틸비페닐 196mg을 추가하고, 질소 분위기하 16시간 가열 환류했다. 반응액의 불용물을 규조토에 의해 여과 제거한 후, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40~40/60)로 정제함으로써, 표제 화합물 163mg(순도 39%, 수율 6%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[2069] MS(ESI)m/z:208[M+H]$^+$

[2070] 참고예 346

[2071] 메틸 2-[(E)-프로프-1-에닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[2072] [화학식 175]



[2073]

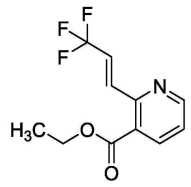
[2074] 2-[(E)-프로프-1-에닐]-6-(트리플루오로메틸)피리딘-3-카르복시산 410mg(순도 56%)을 아세토니트릴 5mL에 용해시키고, 탄산 칼륨 206mg, 요오드화 메틸 92.7μL를 첨가하고 실온에서 15시간 교반했다. 반응액에 탄산 칼륨 275mg, 요오드화 메틸 124μL를 추가하고, 실온에서 7시간 교반했다. 반응액에 탄산 칼륨 412mg, 요오드화 메틸 185μL를 추가하고, 실온에서 17시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=95/5~85/15)로 정제함으로써, 표제 화합물 187mg(수율 77%)을 무색 점체로서 얻었다.

[2075] MS(ESI)m/z:246[M+H]$^+$

[2076] 참고예 347

[2077] 에틸 2-[(E)-3,3,3-트리플루오로프로프-1-에닐]피리딘-3-카르복실레이트의 제조

[2078] [화학식 176]



[2079]

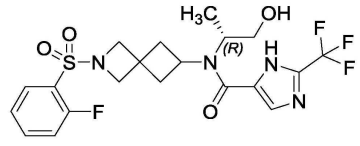
[2080] 에틸 2-비닐피리딘-3-카르복실레이트 150mg, 3,3-디메틸-1-(트리플루오로메틸)-1,2-벤지오독솔 559mg, 테트라키스(아세토니트릴) 구리(I) 헥사플루오로인산염 63mg, 디아자비시클로운데센 0.255mL를 N,N-디메틸포름아미드 3mL에 용해시키고, 60℃에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=98/2~88/12)로 정제함으로써, 표제 화합물 70mg(수율 34%)을 무색 분말로서 얻었다.

[2081] MS(ESI)m/z:246[M+H]$^+$

[2082] 참고예 348

[2083] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸-]-2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-카르복시아미드의 제조

[2084] [화학식 177]



[2085]

[2086] (1) 30mL 가지 플라스크에 2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-카르복시산 260.2mg을 넣고, 디메틸포름아미드 0.020mL, 디클로로메탄 6mL에 용해시켰다. 염화 옥살릴 0.30mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 교반한 후, 반응 용매를 농축함으로써, 2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 얻었다.

[2087] (2) 상기 (1)에서 얻은 2-(트리플루오로메틸)-1H-이미다졸-5-카르보닐 클로라이드의 조생성물을 아세토니트릴 4mL에 녹인 후, (2R)-2[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로판-1-올 150mg의 아세토니트릴 용액 4mL, 트리에틸아민 0.60mL를 첨가했다. 실온에서 1.5시간 교반한 후, 1N 수산화 나트륨 수용

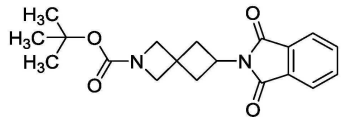
액 6mL를 첨가하고, 추가로 실온에서 2시간 교반했다. 1N 염산을 첨가하고 pH=8인 지점에서 클로로포름으로 추출, pH=7인 지점에서 초산 에틸로 추출, pH=6인 지점에서 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 모아서 포화 식염수로 세정하고, 여과, 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0~92/8)로 정제함으로써, 표제 화합물 57.9mg(수율 8.3%)을 무색 무정형물로서 얻었다.

[2088] MS(ESI)m/z:491[M+H]$^+$

[2089] 참고예 349

[2090] tert-부틸 6-(1,3-디옥소인돌린-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트

[2091] [화학식 178]

[2092] 

[2093] 100mL 가지 플라스크에 tert-부틸 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 462mg 및 무수 프탈산 374mg을 재어 취하고, 톨루엔 10mL 및 트리에틸아민 100μL를 첨가하고, 딘-스타크 추출 장치 설치하에서 160분간 가열 환류했다. 그 후, 무수 프탈산 127mg 및 트리에틸아민 100μL를 추가 첨가하고, 계속해서 150분간 가열 환류했다. 반응액을 실온까지 냉각한 후, 초산 에틸 및 포화 식염수를 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 무색 유상물 1.14g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~75/25)로 정제함으로써 표제 화합물 673mg(수율 90%)을 무색 분말로서 얻었다.

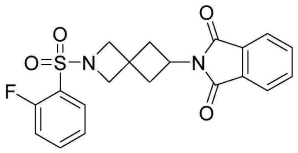
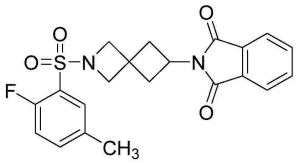
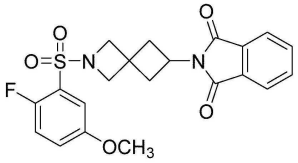
[2094] MS(ESI)m/z:287[M-tBu+H]$^+$

[2095] 참고예 350~352:

[2096] 대응하는 원료 화합물을 실시예 45와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 72에 기재한 화합물을 얻었다.

[2097] [표 72]

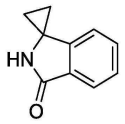
[2098]

참고예	구조식	물성치 등
350		MS(ESI) m/z;401 [M+H]+
351		MS(ESI) m/z;415 [M+H]+
352		MS(ESI) m/z;431 [M+H]+

[2099] 참고예 353

[2100] 스피로[시클로프로판-1,3'-이소인돌린]-1'-온의 제조

[2101] [화학식 179]



[2102]

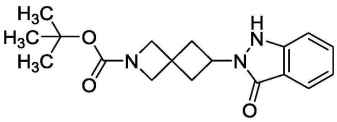
[2103] 메틸 2-시아노벤조에이트 640mg을 디에틸 에테르 20mL에 용해시키고, 오르토티탄산 테트라이소프로필 1.3mL를 첨가했다. 여기에 에틸마그네슘 브로미드(1mol/L 테트라히드로푸란 용액) 7.94mL를 5분에 걸쳐 적하하면서 첨가했다. 실온에서 4시간 교반했다. 반응 혼합물에 에틸마그네슘 브로미드(1mol/L 테트라히드로푸란 용액) 1.99mL를 적하하여 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응액에 에틸마그네슘 브로미드(1mol/L 테트라히드로푸란 용액) 1.99mL를 적하하여 첨가하고, 실온에서 0.5시간 교반했다. 반응 혼합물에 1mol/L 염산 수용액을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올＝100/0～92/8)로 정제함으로써, 표제 화합물 213mg(수율 34%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[2104] MS(ESI)m/z:160[M+H]$^+$

[2105] 참고예 354

[2106] tert-부틸 6-(3-옥소-1H-인다졸-2-일)-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-카르복실레이트의 제조

[2107] [화학식 180]



[2108]

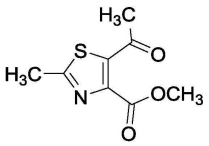
[2109] tert-부틸 6-[(2-니트로벤조일)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 590mg을 에탄올 5mL에 현탁시키고, 아연 263mg, 1mol/L 수산화 나트륨 수용액 4.02mL를 첨가하고 41시간 가열 환류했다. 반응 혼합물을 셀라이트 여과하고, 여액에 물을 첨가하고 초산 에틸로 추출했다. 수층에 목적물이 남아 있으므로 테트라히드로푸란으로 재차 추출, 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조 후에 여과하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝50/50～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 253mg(수율 57%)을 갈색 분말로서 얻었다.

[2110] MS(ESI)m/z:330[M+H]$^+$

[2111] 참고예 355

[2112] 5-아세틸-2-메틸-티아졸-4-카르복시산 메틸의 제조

[2113] [화학식 181]



[2114]

[2115] 50mL 가지 플라스크에 5-브로모-2-메틸-티아졸-4-카르복시산 메틸 992mg을 재어 취하고, 1,4-디옥산 15mL를 첨가했다. 질소 분위기하, 트리부틸(1-에톡시비닐)주석 2.20mL 및 테트라키스트리페닐포스핀 팔라듐 378mg을 첨가하고 110℃에서 7시간 교반했다. 반응액을 실온까지 냉각하고, 초산 에틸로 희석했다. 이것을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 다색 유상물 3.66g을 테트라히드로푸란 25mL에 용해하고, 1mol/L 염산 10mL를 첨가하고 실온하에서 140분간 교반했다. 반응액을 초산 에틸로 희석하고, 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고 유기층을 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 다색 유상물 3.59g을 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝80/20～40/60)로 정제함으로써 표제 화합물 501mg(수율 60%)을 황색 유상물로서 얻었다.

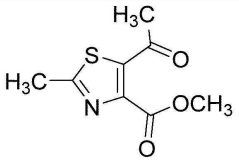
[2116] MS(ESI)m/z:200[M+H]$^+$

[2117] 참고예 356:

[2118] 대응하는 원료 화합물을 참고예 355와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 73에 기재한 화합물을 얻었다.

[2119] [표 73]

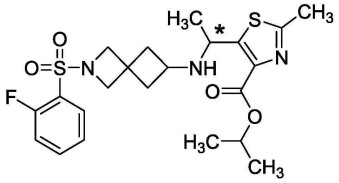
[2120]

참고예	구조식	물성치 등
356		MS(ESI) m/z;200 [M+H]+

[2121] 참고예 357

[2122] 5-[1-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]에틸]-2-메틸-티아졸-4-카르복시산 이소프로필 에스테르의 제조

[2123] [화학식 182]

[2124] 

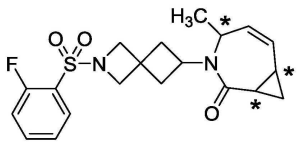
[2125] 30mL 가지 플라스크에 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 148mg 및 5-아세틸-2-메틸-티아졸-4-카르복시산 메틸 에스테르 133mg을 재어 취하고, 테트라히드로푸란 5.0mL를 첨가했다. 이어서 티탄 테트라이소프로폭시드 480μL를 첨가하고 실온하에서 4시간 30분간 교반했다. 이어서, 반응액에 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 426mg을 첨가하고 60℃에서 1시간, 추가로 75℃에서 2시간 교반했다. 그 후 실온하에서 하룻밤 방치했다. 반응액에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정 후, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과한 후, 용액을 감압하 농축했다. 얻어진 담황색 유상물 302mg을 NH 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=60/40～25/75)로 정제함으로써 표제 화합물과 5-[1-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]에틸]-2-메틸-티아졸-4-카르복시산 메틸 에스테르의 혼합물 241mg(이소프로필 에스테르:메틸 에스테르=78:22)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2126] MS(ESI)m/z:482,454[M+H]$^+$

[2127] 참고예 358

[2128] 5-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-4-메틸-5-아자비시클로[5.1.0]옥트-2-엔-6-온의 제조

[2129] [화학식 183]

[2130] 

[2131] 시클로프로판 부분의 입체 배치 시스, 4종의 디아스테레오머 혼합물

[2132] (1S*,2S*)-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(1-메틸알릴)-2-비닐-시클로프로판카르복사미드 65mg을 디클로로에탄 7.8mL에 용해하고, 제 2 세대 Hoveyda-Grubbs 촉매 9.7mg을 첨가하고, 실온에

서 밤새 교반했다. 반응액에 제 2 세대 Hoveyda-Grubbs 촉매 19.5mg을 추가하고, 70℃에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=0/100)로 정제 후, 재차 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 43.6mg(수율 72%)을 갈색 유상물로서 얻었다.

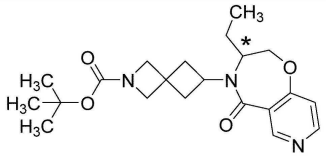
[2133] MS(ESI)m/z:391[M+H]$^+$

[2134] 참고예 359:

[2135] 대응하는 원료 화합물을 실시예 1과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 74에 기재한 화합물을 얻었다.

[2136] [표 74]

[2137]

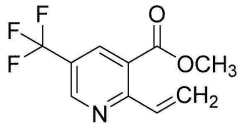
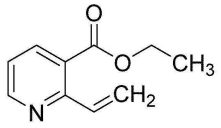
참고예	구조식	물성치 등
359		MS(ESI) m/z;388 [M+H]+

[2138] 참고예 360~361:

[2139] 대응하는 원료 화합물을 참고예 160과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 75에 기재한 화합물을 얻었다.

[2140] [표 75]

[2141]

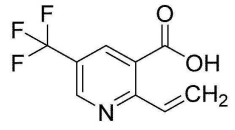
참고예	구조식	물성치 등
360		MS(ESI) m/z;232 [M+H]+
361		MS(ESI) m/z;178 [M+H]+

[2142] 참고예 362:

[2143] 대응하는 원료 화합물을 참고예 185와 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 76에 기재한 화합물을 얻었다.

[2144] [표 76]

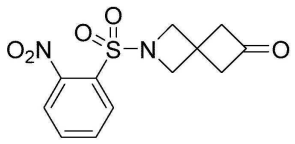
[2145]

참고예	구조식	물성치 등
362		MS(ESI) m/z;218 [M+H]+

[2146] 참고예 363:

[2147] 대응하는 원료 화합물을 참고예 1과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 77에 기재한 화합물을 얻었다.

[2148] [표 77]

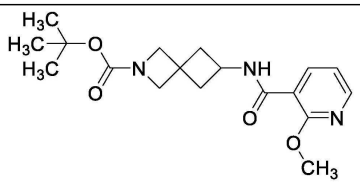
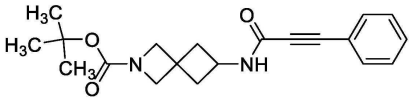
참고예	구조식	물성치 등
363		MS(ESI) m/z;297 [M]+

[2149]

[2150] 참고예 364~365

[2151] 6-아미노-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복시산 tert-부틸과 대응하는 화합물을 이용하고, 실시예 423과 마찬가지로 하여 처리함으로써, 하기 표 78에 기재한 화합물을 얻었다.

[2152] [표 78]

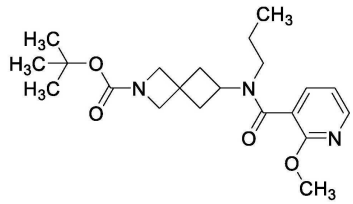
참고예	구조식	물성치 등
364		MS(ESI) m/z; 348 [M+H]+
365		MS(ESI) m/z; 340 [M+H]+ (APCI)

[2153]

[2154] 참고예 366

[2155] tert-부틸 6-[(2-메톡시피리딘-3-카르보닐)-프로필아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2156] [화학식 184]



[2157]

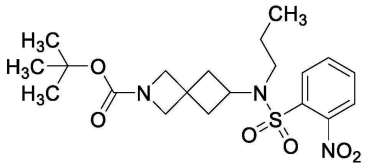
[2158] tert-부틸 6-[(2-메톡시피리딘-3-카르보닐)아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 1.68g 및 N,N-디메틸포름아미드 15mL 혼합물에, 수소화 나트륨(60%) 240mg을 첨가하고, 실온에서 10분간 교반했다. 반응 혼합물에 1-요오도프로판 1.0mL를 첨가하고, 실온에서 2시간 교반했다. 반응 혼합물에 수소화 나트륨(60%) 218mg 및 1-요오도프로판 1.0mL를 첨가하고, 2시간 교반했다. 반응 혼합물을 초산 에틸:헥산=1:1 혼합 용매(80mL)로 희석하고, 물을 첨가했다. 유기층을 분리하고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=75/25~25/75)로 정제함으로써, 표제 화합물1.70g(수율 90%)을 무색 고체로서 얻었다.

[2159] MS(ESI)m/z:390$[M+H]^+$

[2160] 참고예 367

[2161] 대응하는 원료 화합물을 이용하고, 참고예 366과 마찬가지로 하여 처리해 하기 표 79에 기재한 화합물을 얻었다.

[2162] [표 79]

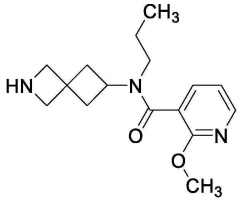
참고예	구조식	물성치 등
367		MS(ESI) m/z; 340 [M-Boc+H]+

[2163]

[2164] 참고예 368

[2165] N-(2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일)-2-메톡시-N-프로필피리딘-3-카르복사미드의 제조

[2166] [화학식 185]



[2167]

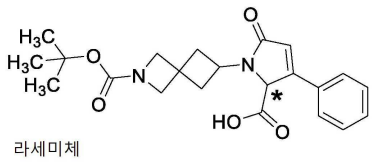
[2168] tert-부틸 6-[(2-메톡시피리딘-3-카르보닐)-프로필아미노]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트를 이용하고, 실시예 442와 마찬가지로 하여 처리해 표제 화합물을 얻었다.

[2169] MS(ESI)m/z:290[M+H]$^+$

[2170] 참고예 369

[2171] 1-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-옥소-3-페닐-2H-피롤-2-카르복시산의 제조

[2172] [화학식 186]



라세미체

[2173]

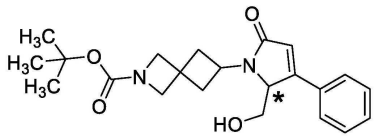
[2174] tert-부틸 6-(3-페닐프로프-2-인오일아미노)-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 652mg 및 N,N-디메틸포름아미드 20mL 혼합물에 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 230mg, 브로모 초산 메틸 0.272mL를 차례로 첨가하고, 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물에 포화 염화 암모늄 수용액을 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 수층에 1M 염산을 첨가하여 산성으로 한 후, 초산 에틸로 2번 추출했다. 모든 유기층을 합치고 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써, 표제 화합물의 조생성물 648mg(수율 85%)을 담황색 분체로서 얻었다.

[2175] MS(APCI)m/z:399[M+H]$^+$

[2176] 참고예 370

[2177] tert-부틸 6-[2-(히드록시메틸)-5-옥소-3-페닐-2H-피롤-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2178] [화학식 187]



라세미체

[2179]

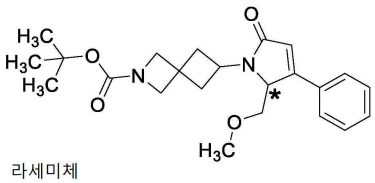
[2180] 1-[2-[(2-메틸프로판-2-일)옥시카르보닐]-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-옥소-3-페닐-2H-피롤-2-카르복시산 200mg, 트리에틸아민 0.105mL 및 테트라히드로푸란 5mL 혼합물에 클로로포름산 에틸 0.058mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 수소화 붕소 나트륨 50mg 및 메탄올 5mL를 첨가하고, 실온에서 1시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 염산을 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=40/60～0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 112g(수율 58%)을 황색 분체로서 얻었다.

[2181] MS(ESI)m/z:385[M+H]$^+$

[2182] 참고예 371

[2183] tert-부틸 6-[2-(메톡시메틸)-5-옥소-3-페닐-2H-피롤-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트의 제조

[2184] [화학식 188]



라세미체

[2185]

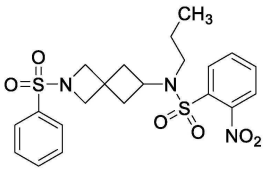
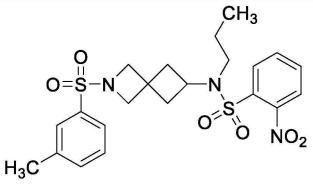
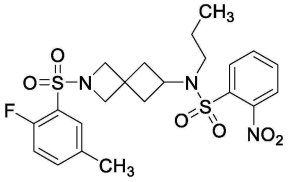
[2186] tert-부틸 6-[2-(히드록시메틸)-5-옥소-3-페닐-2H-피롤-1-일]-2-아자스피로[3.3]헵탄-2-카르복실레이트 112mg, 요오드화 메틸 0.054mL 및 N,N-디메틸포름아미드 3mL 혼합물에, 빙랭하, 수소화 나트륨(60%) 21mg을 첨가하고, 실온으로 승온하면서 40분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 2번 추출했다. 유기층을 합치고, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=70/30～30/70)로 정제함으로써, 표제 화합물 103g(수율 78%)을 담황색 점체로서 얻었다.

[2187] MS(ESI)m/z:399[M+H]$^+$

[2188] 참고예 372～374

[2189] 대응하는 화합물을 이용하고, 실시예 45 또는 실시예 82와 마찬가지로 하여 처리함으로써, 하기 표 80에 기재한 화합물을 얻었다.

[2190] [표 80]

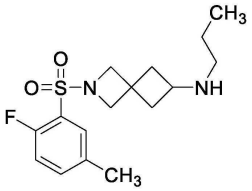
참고예	구조식	물성치 등
372		MS(ESI) m/z; 480 [M+H]+
373		MS(ESI) m/z; 494 [M+H]+
374		MS(ESI) m/z; 512 [M+H]+

[2191]

[2192] 참고예 375

[2193] 2-(2-플루오로-5-메틸페닐)술포닐-N-프로필-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민의 제조

[2194] [화학식 189]



[2195]

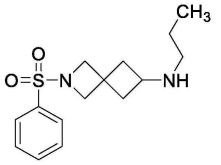
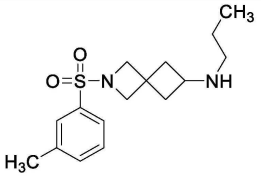
[2196] N-[2-(2-플루오로-5-메틸페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-니트로-N-프로필벤젠술폰아미드 446mg 및 N,N-디메틸포름아미드 8mL 혼합물에, 메르캅토 초산 241mg, 수산화 리튬 일수화물 220mg을 순차 첨가하고, 실온에서 3시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액 및 초산 에틸을 첨가하여 분액했다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 황산 나트륨으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 클로로포름/메탄올=100/0~92/8)로 정제함으로써, 표제 화합물 270mg(수율 95%)을 담황색 점체로서 얻었다.

[2197] MS(ESI)m/z:327$[M+H]^+$

[2198] 참고예 376~377

[2199] 대응하는 원료 화합물을 이용하고, 참고예 375와 마찬가지로 하여 처리해 하기 표 81에 기재한 화합물을 얻었다.

[2200] [표 81]

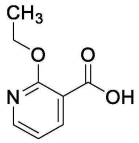
참고예	구조식	물성치 등
376		MS(ESI) m/z; 295 [M+H]+
377		MS(ESI) m/z; 309 [M+H]+

[2201]

[2202] 참고예 378

[2203] 2-에톡시피리딘-3-카르복시산의 제조

[2204] [화학식 190]



[2205]

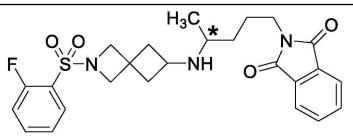
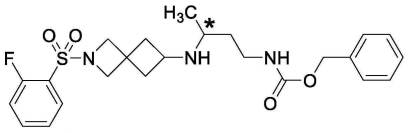
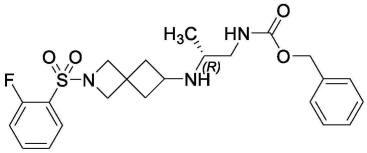
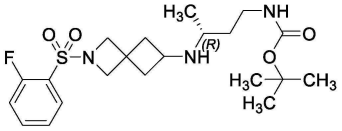
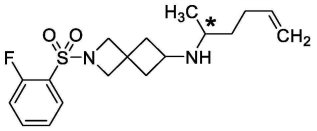
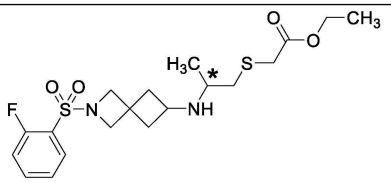
[2206] 2-클로로피리딘-3-카르복시산 706mg 및 에탄올 20mL 혼합물을 빙랭하 교반하고, 수소화 나트륨(60%) 291mg을 분할하여 첨가하고, 4시간 가열 환류했다. 반응 혼합물에 디메틸 술폭사이드 4mL를 첨가하고, 90℃에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 실온으로 되돌리고, 염산, 포화 탄산수소 나트륨 수용액에 의해 pH를 4~5로 한 후, 포화 식염수를 첨가했다. 클로로포름으로 3회 추출했다. 유기층을 합치고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 역상 HPLC(용매: 0.05% 트리플루오로 초산-물/0.05% 트리플루오로 초산-아세토니트릴=80/20~75/25)로 정제함으로써, 표제 화합물 368mg(수율 49%)을 무색 고체로서 얻었다.

[2207] MS(ESI)m/z:168$[M+H]^+$

[2208] 참고예 379~384

[2209] 대응하는 원료 화합물을 참고예 3과 마찬가지로 하여 처리해, 하기 표 82에 기재한 화합물을 얻었다.

[2210] [표 82]

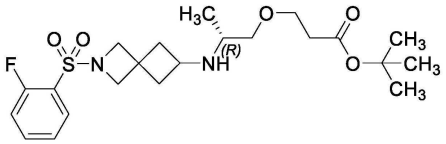
참고예	구조식	물성치 등
379	 라세미체	MS(ESI) m/z; 486 [M+H]+
380	 라세미체	MS(ESI) m/z; 476 [M+H]+
381		MS(ESI) m/z; 462 [M+H]+
382		MS(ESI) m/z; 442 [M+H]+
383	 라세미체	MS(ESI) m/z; 353 [M+H]+
384	 라세미체	MS(ESI) m/z; 431 [M+H]+

[2211]

[2212] 참고예 385

[2213] 3-[(2R)-2-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]프로폭시]프로판산 tert-부틸의 제조

[2214] [화학식 191]



[2215]

[2216] (1) 3-[(2R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)프로폭시]프로판산 tert-부틸 230mg, 10% 팔라듐 탄소 80mg 및 테트라히드로푸란 5mL 혼합물을 수소 분위기하 실온에서 3시간 교반했다. 계 내를 질소 치환하고, 교반한 후, 여과에 의해 불용물을 제거하고, 여액을 감압 농축함으로써, 3-[(2R)-2-아미노프로폭시]프로판산 tert-부틸의 조생성물을 얻었다.

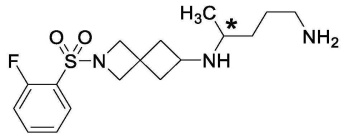
[2217] (2) 상기 3-[(2R)-2-아미노프로폭시]프로판산 tert-부틸의 조생성물과 대응하는 화합물을 이용하고, 참고예 3과 마찬가지로 하여 처리함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[2218] MS(ESI)m/z:457[M+H]$^+$

[2219] 참고예 386

[2220] 4-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]펜탄-1,4-디아민의 제조

[2221] [화학식 192]



[2222] 라세미체

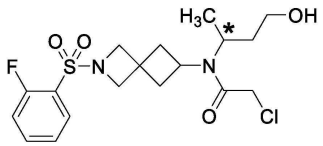
[2223] 2-[4-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]펜틸]이소인돌-1,3-디온 459mg 및 메탄올 4.4mL 혼합물에 히드라진 일수화물 48.9mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 히드라진 일수화물 111mg을 첨가하고, 40℃에서 3시간 교반한 후, 밤새 정치했다. 반응 혼합물에 1M 염산, 클로로포름을 첨가하고, 교반한 후, 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사에 1M 염산을 첨가하고, 클로로포름으로 2회 추출했다. 수층을 1M 수산화 나트륨 수용액에 의해 pH>10으로 한 후, 클로로포름을 첨가하고 교반했다. 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축함으로써, 표제 화합물 311mg(수율 98%)을 담황색 점체로서 얻었다.

[2224] MS(ESI)m/z:356[M+H]$^+$

[2225] 참고예 387

[2226] 2-클로로-N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-(4-히드록시부탄-2-일)아세트아미드의 제조

[2227] [화학식 193]



[2228] 라세미체

[2229] (1) 2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 200mg, 4-히드록시-2-부타논 84.7mg 및 염화 메틸렌 3.7mL 혼합물에 초산 0.042mL를 첨가하고, 실온에서 10분간 교반한 후, 나트륨 트리아세톡시보로히드리드 235mg을 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액을 첨가하고, 교반한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축함으로써, 3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부탄-1-올의 조생성물을 무색 점체로서 얻었다.

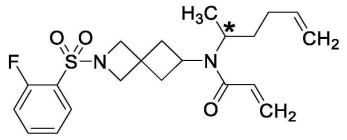
[2230] (2) 상기 (1)에서 얻어진 3-[[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부탄-1-올의 조생성물 및 아세토니트릴 3.7mL의 혼합물에, 트리에틸아민 0.309mL, 클로로아세틸 클로리드 0.177mL를 순차 첨가하고, 실온에서 1시간 교반했다. 반응 혼합물에 1M 수산화 나트륨 수용액 3.7mL를 첨가하고, 실온에서 5시간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 포화 식염수로 세정한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=50/50~0/100)로 정제함으로써, 표제 화합물 285mg(수율 92%)을 담황색 점체로서 얻었다.

[2231] MS(ESI)m/z:419/421[M+H]$^+$

[2232] 참고예 388

[2233] N-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-N-헥사-5-엔-2-일프로프-2-엔아미드의 제조

[2234] [화학식 194]



라세미체

[2235]

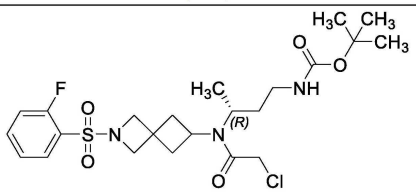
[2236] 2-(2-플루오로페닐)술포닐-N-헥사-5-엔-2-일-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-아민 170mg 및 클로로포름 4.8mL 혼합물에 트리에틸아민 0.201mL, 염화 아크릴로일 87.3mg을 순차 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 포화 탄산수소 나트륨 수용액, 클로로포름을 첨가하여 교반한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸＝100/0～20/80)로 정제함으로써, 표제 화합물 187mg(수율 95%)을 무색 점체로서 얻었다.

[2237] MS(ESI)m/z:407[M+H]$^+$

[2238] 참고예 389

[2239] 대응하는 원료 화합물, 시약을 이용하고, 참고예 388과 마찬가지로 하여 처리함으로써, 하기 표 83에 기재한 화합물을 얻었다.

[2240] [표 83]

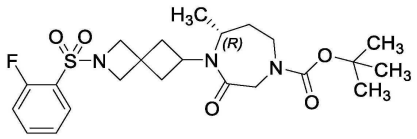
참고예	구조식	물성치 등
389		MS(ESI) m/z; 518/520 [M+H]+

[2241]

[2242] 참고예 390

[2243] tert-부틸 (5R)-4-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-5-메틸-3-옥소-1,4-디아제판-1-카르복실레이트의 제조

[2244] [화학식 195]



[2245]

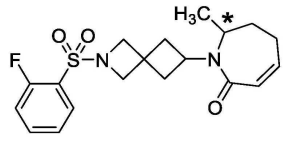
[2246] tert-부틸 N-[(3R)-3-[(2-클로로아세틸)-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]아미노]부틸]카르바메이트 1.76g 및 N,N-디메틸포름아미드 17mL의 혼합물에 수소화 나트륨(60%) 177mg을 첨가하고, 실온에서 30분간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 차례로 세정한 후, 유기층을 Phase-separator®로 분리하고, 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 초산 에틸/메탄올＝100/0～95/5)로 정제함으로써, 표제 화합물 1.39g(수율 79%)을 무색 분말로서 얻었다.

[2247] MS(ESI)m/z:482[M+H]$^+$

[2248] 참고예 391

[2249] 1-[2-(2-플루오로페닐)술포닐-2-아자스피로[3.3]헵탄-6-일]-2-메틸-3,4-디히드로-2H-아제핀-7-온의 제조

[2250] [화학식 196]



[2251] 라세미체

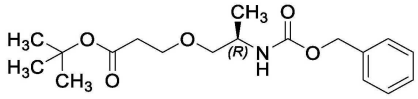
[2252] 대응하는 원료 화합물을 참고예 358과 마찬가지로 하여 처리함으로써, 표제 화합물을 얻었다.

[2253] MS(ESI)m/z:379[M+H]$^+$

[2254] 참고예 392

[2255] 3-[(2R)-2-(벤질옥시카르보닐아미노)프로폭시]프로판산 tert-부틸의 제조

[2256] [화학식 197]



[2257]

[2258] N-[(1R)-2-히드록시-1-메틸-에틸]카르바민산 벤질 500mg, 탄산 세슘 1.01g 및 테트라히드로푸란 12mL의 혼합물에, 아크릴산 tert-부틸 0.70mL를 첨가하고, 실온에서 2일간 교반했다. 반응 혼합물에 물을 첨가하고, 초산 에틸로 추출했다. 유기층을 물, 포화 식염수로 세정하고, 황산 마그네슘으로 건조했다. 불용물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 감압 농축했다. 얻어진 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용매: 헥산/초산 에틸=100/0~50/50)로 정제함으로써, 표제 화합물 239mg(수율 30%)을 무색 유상물로서 얻었다.

[2259] MS(ESI)m/z:338[M+H]$^+$

[2260] 2. TRH-DE 저해 시험

[2261] <실험 방법>

[2262] 시험 화합물:

[2263] 상기 실시예 「1. 실시예 화합물의 조제」에 기재한 화합물을, TRH-DE 저해 시험에 이용했다.

[2264] 방법:

[2265] 화합물의 효소 저해 활성은, 효소 반응의 생성물 Cyclo(His-Pro) 양을, 삼중 사중극자 질량 분석계(API4000, SCIEX 제조)를 연결시킨 RapidFire RF 365 HTMS 시스템(애질런트 테크놀로지 제조)으로 측정함으로써 평가했다.

[2266] 인간 TRH-DE를 일과성 발현시킨 Expi 293 세포로부터 조제한 막 획분을 효소로서 이용했다. 막 획분을 반응 버퍼(50mM 인산 나트륨(pH 7.4), 25mM NaCl, 0.01% Triton X-100, 200μM N-ehtylmaleimide, 200μM bacitracin)에 4μg/ml로 현탁하고, 각 농도의 시험 화합물과 혼합했다. 기질인 10μM TRH(Glp-His-Pro-NH2)를 첨가하고, 실온에서 2시간 반응시켰다. 내부 표준으로서 안정 동위체 Cyclo(His-Pro)(13C5:15N)를 1μM 함유한 동량의 아세토니트릴:메탄올 용액(1:1)에서 반응을 정지시키고, 원심분리 후에 상청을 회수했다.

[2267] RapidFire RF 365 HTMS 시스템에서, 상청의 일부를 흡인하고, Graphic Carbon 컬럼(애질런트 테크놀로지 제조)에 버퍼 A(물, 0.09% 포름산, 0.01% 트리플루오로 초산)로 로드하고, 초순수(超純水), 이어서 아세토니트릴로 세정했다. 컬럼의 내용물을 버퍼 B(80% 아세토니트릴, 0.09% 포름산, 0.01% 트리플루오로 초산)로 용출하고, 질량 분석계에 주입하여 분석했다. 생성물 Cyclo(His-Pro) 및 내부 표준 Cyclo(His-Pro)(13C5:15N)은, 각 이온을 Q1/Q3 트랜지션 m/z 234.9부터 109.8, 및 m/z 240.9부터 109.6으로 검출했다. ESI 전압은 5500V, 온도는 650℃로 설정했다.

[2268] 저해율의 산출에는, 생성물량을 내부 표준량으로 나누어 보정한 Ratio 값을 이용했다. 저해율(%)은, % Inhibition={1-(샘플의 Ratio 값-블랭크의 Ratio 값)/(컨트롤의 Ratio 값-블랭크의 Ratio 값)}×100에 의해 산출했다. IC50 값은 16점에서의 농도 반응성 시험으로부터 산출했다. 결과를 하기 표 84에 나타낸다.

[2269] <실험 결과>

[2270] [표 84-1]

실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)
1	0.002	56	0.008	109	0.003	160	0.001	212	0.023
2	1.011	57	0.253	110	0.004	161	0.001	214	0.011
6	0.013	58	0.180	111	0.060	162	0.002	215	0.026
8	0.013	59	0.033	112	0.032	163	0.008	216	0.046
9	0.014	60	0.049	113	0.026	165	0.002	217	0.035
10	0.012	61	0.653	114	0.061	166	0.005	218	0.037
11	0.004	62	0.393	115	0.083	167	0.016	219	0.038
12	0.009	63	0.022	116	0.116	168	0.002	220	0.012
13	0.002	64	0.010	117	0.046	169	0.001	221	0.988
14	0.024	65	0.027	118	0.025	170	0.007	222	0.449
15	0.007	66	0.031	119	0.013	171	0.007	223	0.018
16	0.020	67	0.077	120	0.011	172	0.110	224	0.041
17	0.008	68	0.120	121	0.021	174	0.019	225	0.011
18	0.001	69	0.066	122	0.015	175	0.012	226	0.016
19	0.002	70	0.025	123	0.015	176	0.013	227	0.009
20	0.017	71	0.126	124	0.017	177	0.018	228	0.048
21	0.016	72	0.841	126	0.024	178	0.012	229	0.033
22	0.002	73	0.092	127	0.021	179	0.007	230	0.019
23	0.068	74	0.918	128	0.224	180	0.004	231	0.013
24	0.003	75	0.120	129	0.021	181	0.006	232	0.021
25	0.054	76	0.566	130	0.136	182	0.154	233	0.031
26	0.033	77	0.324	131	0.032	183	0.005	234	0.004
27	0.014	78	2.331	132	0.131	184	0.016	235	0.003
28	0.023	79	0.040	133	0.004	185	0.024	236	0.002
29	0.050	80	0.295	134	0.002	186	0.021	237	0.003
30	0.015	81	0.670	135	0.001	187	0.020	238	0.357
31	0.009	84	0.085	136	0.001	188	0.008	239	0.011
32	0.003	85	0.132	137	0.001	189	0.068	240	0.014
33	0.015	86	0.060	138	0.001	190	0.011	241	0.616
34	0.008	87	0.049	139	0.002	191	0.086	242	0.655
35	0.007	88	0.147	140	0.001	192	0.009	243	0.436
36	0.021	89	0.286	141	0.001	193	0.025	244	0.042
37	0.006	90	0.023	142	0.001	194	0.036	245	0.002
38	0.012	91	0.008	143	0.001	195	0.035	246	0.022
39	0.020	92	0.012	144	0.001	196	0.015	247	0.002
40	0.005	93	0.004	145	0.001	197	0.013	248	0.731
41	0.070	94	0.004	146	0.001	198	0.014	249	0.112
42	0.009	95	0.004	147	0.001	199	0.021	250	0.214
43	0.032	96	0.002	148	<0.001	200	0.019	251	0.001
44	0.014	97	0.003	149	0.001	201	0.020	253	0.008
45	0.214	98	0.021	150	0.001	202	0.019	254	0.002
46	0.129	99	0.016	151	0.001	203	0.034	255	0.007
47	0.544	100	0.016	152	0.001	204	0.034	256	0.003
49	0.006	101	0.014	153	0.001	205	0.014	257	0.061
50	0.019	102	0.006	154	0.002	206	0.005	258	0.001
51	0.008	103	0.010	155	0.001	207	0.011	259	0.152
52	0.022	104	0.014	156	0.002	208	0.014	260	0.097
53	0.042	105	0.014	157	0.001	209	0.022	261	0.028
54	0.014	106	0.014	158	0.006	210	0.021	262	0.091
55	0.054	107	0.018	159	0.001	211	0.013	263	0.032

[2271]

[2272] [표 84-2]

실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)	실시예	IC50(μM)
264	0.459	314	0.009	369	0.008	419	0.685
265	0.287	315	0.003	370	0.008	420	0.701
266	0.092	316	0.002	371	0.005	421	0.480
267	0.664	317	0.003	372	0.004	422	0.218
268	0.108	318	0.009	373	0.005	423	0.974
269	0.134	319	0.022	374	0.008	424	0.795
270	0.189	320	0.072	375	0.011	425	0.860
271	0.024	321	0.074	376	0.021	426	0.095
272	0.101	322	0.007	377	0.014	427	0.052
273	0.063	323	0.103	378	0.010	428	0.014
274	0.151	324	0.037	379	0.010	429	0.014
275	0.042	325	0.017	380	0.003	430	0.048
276	0.074	326	0.004	381	0.002	431	0.347
277	0.102	327	0.006	382	0.004	432	0.344
278	0.146	328	0.014	383	0.011	433	0.868
279	0.112	329	0.067	384	0.005	434	0.279
280	0.089	330	0.019	385	0.013	435	0.492
281	0.120	331	0.003	386	0.013	436	0.033
282	0.124	332	0.004	387	0.004	437	0.292
283	0.067	333	0.018	388	0.004	438	0.126
284	0.537	334	0.018	389	0.012	439	0.124
285	0.955	335	0.008	390	0.011	440	0.199
286	0.213	336	0.002	391	0.004	441	0.247
287	0.090	337	0.002	392	0.003	442	0.551
288	0.336	338	0.004	393	0.003	443	0.157
289	0.338	339	0.078	394	0.004	444	0.789
290	0.104	341	0.005	395	0.003	445	0.216
291	0.215	342	0.050	396	0.005	446	0.171
292	0.154	343	0.018	397	0.007	447	0.403
293	0.121	344	0.075	398	0.002	448	0.474
294	0.118	345	0.167	399	0.005	449	0.065
295	0.355	346	0.002	400	0.009	450	0.081
296	0.419	347	0.185	401	0.002	451	0.076
297	0.018	348	0.005	402	0.003	452	0.088
298	0.025	349	0.507	403	0.003	453	0.348
299	0.033	350	0.294	404	0.004	454	0.070
300	0.168	351	0.121	405	0.003	455	0.291
301	0.091	352	0.011	406	0.006	456	0.090
302	0.047	353	0.066	407	0.005	457	0.171
303	0.082	354	0.002	408	0.004	458	0.280
304	1.070	355	0.017	409	0.004	459	0.176
305	0.062	356	0.044	410	0.005	460	0.424
306	0.056	358	0.089	411	0.008		
307	0.285	359	0.454	412	0.016		
308	0.655	360	0.086	413	0.183		
309	0.032	362	0.182	414	0.618		
310	0.041	365	0.160	415	0.847		
311	0.001	366	0.008	416	0.676		
312	0.002	367	0.008	417	0.690		
313	0.001	368	0.013	418	0.075		

[2273]

[2274] **산업상 이용가능성**

[2275] 본 발명의 화합물 [I], [II], [III] 또는 [IV] 또는 그의 약리적으로 허용할 수 있는 염은, TRH-DE의 저해 활성을 갖는 점에서, 척수 소뇌 변성증, 동통, 수면 장애 또는 그 외의 신경계 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상과 같은 중추 TRH 농도의 상승에 의해 개선될 수 있는 각종 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예방 또는 치료, 또는 이들 질환 및/또는 그것에 수반하는 증상의 예후 개선을 위한 의약으로서 유용하다.

[2276] 일본국 특허출원 2021-177933(출원일: 2021년 10월 29일)의 개시는 그 전체가 참조에 의해 본 명세서에 도입된다.

[2277] 본 명세서에 기재된 모든 문헌, 특허출원, 및 기술 규격은, 개개의 문헌, 특허출원, 및 기술 규격이 참조에 의해 도입되는 것이 구체적이고 또한 개개에 기록된 경우와 동일한 정도로 본 명세서에 참조에 의해 도입된다.