

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl. 7
C07D 471/10

(11) 공개번호 10-2005-0043935
(43) 공개일자 2005년05월11일

(21) 출원번호	10-2005-7003938
(22) 출원일자	2005년03월07일
번역문 제출일자	2005년03월07일
(86) 국제출원번호	PCT/US2003/027956
국제출원출원일자	2003년09월05일

(87) 국제공개번호 WO 2004/022558
국제공개일자 2004년03월18일

(30) 우선권주장 60/409,134 2002년09월09일 미국(US)

(71) 출원인 얀센 파마슈티카 엔.브이.
벨기에 왕국 베-2340-비어세 투른호우트세베크 30

(72) 발명자 바티스타, 캐슬렌
미합중국 뉴저지 08628 에윙 사이언스 드라이브 1016

벽난, 길레스
미합중국 뉴저지 08807 브릿지워터 부르 스트리트 4
코놀리, 피터 제이.

미합중국 뉴저지 07974 뉴 프로피던스 델워크 레인 74
레이쓰, 알렌 비.

미합중국 펜실베니아 19466-1519 렌스달 그린브라이어 로드 109
보간 로스, 티나

미합중국 페널베니아 19468 로이어포드 로즈먼트 레인 101
스코트, 밀콤

미합중국 페널베니아 18969 텔포드 웰러 크리머리 로드 850
미들톤, 스티브에이.

미합중국 뉴저지 08822 플레밍顿 게이츠헤드 트라이브 2
오르시니, 마이클
미합중국 는경기 08872 소미세 네포트 폴리아스 24

미합중국 뉴저지 08873 소머셋 네흘트 플레이스 24

최규팔
최규팔

심사청구 : 없음

(54) O R L-1 수용체 매개 장애의 치료에 유용한 하이드록시 알킬 치환된 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 유도체

명세서

기술분야

관련 출원의 상호 참조

본 출원은 그의 전체로서 여기에 참조로서 포함된 2002년 9월 9일 출원된, 미국 가출원 제 60/409,134호의 이익을 주장 한다.

본 발명의 기술 분야

본 발명은 ORL-1 G-단백질 결합 수용체에 의해 매개되는 장애 및 증상의 치료에 유용한 신규한 하이드록시 알킬 치환된 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 유도체에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명의 화합물은 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매, 양극성 장애, 물질남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 친식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애(ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애(ADHD), 알츠하이머병과 같은 장애 및 증상의 치료, 개선된 인지 또는 기억 및 정서 안정화를 위해 유용하다.

배경기술

노시셉틴(nociceptin) 수용체로서 또한 알려진 ORL-1(희귀 아편유사물질 수용체) G-단백질 결합 수용체가 1994년 최초로 보고되었으며, 표준 멜타-(OP-1), 뮤-(OP-3), 및 카파-(OP-2)아편유사물질 수용체와 그의 상동성에 기초하여 발견되었다. ORL-1 G-단백질 결합 수용체는 높은 친화성을 가지며 아편유사물질에 결합하지 않는다. ORL-1의 아미노산 서열은 아편유사물질 수용체 전체에 47% 동일하며, 막통과 도메인에 64% 동일하다. (Nature, 1995, 377, 532.)

노시셉틴으로 알려진, 고도의 염기성 17개의 아미노산 펩티드인, ORL-1의 내생성 리간드는 1995년에 조절 추출물로부터 분리되었다. 그것은 마우스 뇌로 주사될 때 통증에 대한 민감성을 증가시키는 것 때문에 노시셉틴으로, N- 및 C- 말단 각각 상에 펩티드를 위치시키는 말단의 페틸알라닌(F) 및 글루타민(Q) 잔기 때문에 희귀 FQ로 명명되었다(WO97/07212).

ORL-1 수용체에의 노시셉틴의 결합은 cAMP 합성의 저해, 전압-조절 칼슘 채널의 저해, 및 포타슘 유도의 활성화를 야기한다. 생체 내에서, 노시셉틴은 통각파민 및 몰핀-유도 전통의 저해를 포함하는 이를 아편유사물질에 때때로 대항하는 다양한 약물학적 효과를 생산한다. 노시셉틴 수용체를 결실시킨 들연변이 마우스는 학습 및 기억 임무에서 더 나은 수행을 나타낸다. 이를 마우스는 또한 고통스런 자극에 대해 보통의 반응을 보인다.

ORL-1 수용체는 뇌 및 척수를 포함하여 인체에 걸쳐 넓게 분포/나타난다. 척수에서, ORL-1 수용체는 후각(dorsal horns) 및 복측각(ventral horns) 모두에 존재하며, 전구 mRNA는 노시셉터의 제 1 구심성 신경 섬유가 끝나는 후각의 천관(superficial lamina)에서 발견되었다. 그러므로, ORL-1은 척수 내의 노시셉틴 통과에서 중요한 역할을 갖는다. 이는 i.c.v. 주사에 의해 마우스에 주어진 때 통각파민을 유도하고 운동활성을 감소시키는 노시셉틴에 대한 최근 연구에서 확인된다(Brit. J. Pharmacol. 2000, 129, 1261.)

EP 0997464에서 Ito, 등은 포유류 대상들에서 진통제 등으로서 유용한 ORL-1 수용체 작용제로서의 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 화합물을 개시한다.

PCT 공개공보 WO 01/36418에서, Hohlweg 등은, 편두통, 비-인슐린 의존성 당뇨병, 패혈증, 염증, 요실금 및/또는 혈관운동성 장애의 치료에 있어서 유용한 아편유사물질 수용체 서브타입에 높은 친화성을 갖는 트리아자스피로데칸을 개시하고 있다.

PCT 공개공보 WO00/06545에서, Tulshian 등은 노시셉틴 수용체 ORL-1에 대한 높은 친화성을 갖는 리간드 및 통증, 불안, 기침, 천식, 우울증 및 알콜 남용의 치료에 있어 유용한 노시셉틴 수용체 저해제로서의 상기 화합물의 용도를 개시하고 있다.

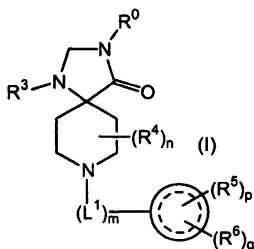
European Forum of Neuroscience 2000, Brighton, U. K., June 24-28, 2000, Poster 077.22에서 Higgins, 등은 인지증진제로서 유용한 8-[(1R,3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일]-1-페닐-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온을 개시했다.

이제 우리는 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병과 같은 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애 및 증상의 치료, 인지 또는 기억의 개선 및 정서 안정화를 위해 유용한 ORL-1 수용체의 신규한 소분자 변조제를 개시한다.

발명의 상세한 설명

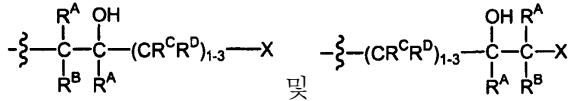
발명의 요약

본 발명은 하기 일반 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관련된다:



여기에서

R⁰은



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고,

각각 R^A 및 R^B는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각각 R^C 및 R^D는 수소, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 치환체는 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

각각 R^E는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

X는 -NR¹R², -C(O)-NR¹R², -NR¹-C(O)-R², -OR¹, -SR¹, -SOR¹, -SO₂R¹, -S-(C₂₋₄ 알킬)-NR¹-R², -S-(C₂₋₄ 알킬)-NR¹-C(O)O-C(CH₃)₃, -SO-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 및 -SO₂-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R²로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 -S-(C₂₋₄ 알킬)-NR¹R², -SO-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 또는 -SO₂-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 그룹의 알킬 부분은 카복시, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시카보닐 또는 -CONR¹R²로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

각각 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 알콕시카보닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴-C₁₋₄ 알킬, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 아르C₁₋₄ 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄ 알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, -C(O)-C₁₋₆ 알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-arC₁₋₄ 알킬, -C(O)O-헤테로아릴, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -C(O)O-사이클로알킬 및 -C(O)O-아릴, -C(O)O-arC₁₋₄ 알킬, -C(O)O-(부분적으로 불포화된 카보사이클릴), C(O)-헤테로아릴, -C(O)O-헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C₁₋₈ 알킬, 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, C(O)-C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄ 알킬, N(RE)-C(O)C(CH₃)₃, -C₁₋₄ 알킬-N(R^E)-C(O)O-C₁₋₄ 알킬 및 -N(R^E)-C(O)O-C₁₋₄ 알킬, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 아릴 치환된 헤테로아릴아미노설포닐 또는 C₁₋₆ 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

다르게는 R¹ 및 R² 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R¹ 및 R²는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, 하이드록시 치환된 C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 디(C₁₋₆)알킬아미노-카보닐, C₁₋₄ 알콕시카보닐-N-(R^E)- 또는 아릴아미노-C₁₋₄ 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 폐닐 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 것이며;

R³는 아릴, 아르C₁₋₆ 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₆ 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

R⁴는 하이드록시, C₁₋₄ 알킬 및 하이드록시 치환된 C₁₋₄ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

m은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이며; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

 은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

p는 0 내지 5의 정수이며;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고,

q는 0 내지 1의 정수이며;

R^6 은 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 으로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알키닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)- SO_2- , $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R^7 은 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(RE)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

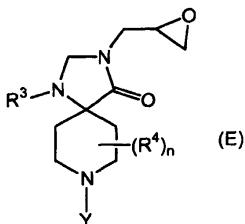
본 발명의 예시는 약제학적으로 허용되는 담체 및 상기 기술된 임의의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이다. 본 발명의 한 예는 상기 기술된 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 만들어진 약제학적 조성물이다. 본 발명의 예는 상기 기술된 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물을 만드는 방법이다.

본 발명의 예시는 치료학적 유효량의 상기 기술된 임의의 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애 및 증상을 치료하는 방법이다.

본 발명의 한 예는 치료학적 유효량의 상기 기술된 임의의 화합물 또는 약제학적 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매, 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병으로 구성되는 그룹으로 선택되는 증상의 치료, 개선된 인지 또는 기억 및 정서 안정화를 위한 방법이다.

본 발명의 또 다른 예는 그를 필요로 하는 대상에서 (a) 불안, (b) 우울증, (c) 공황, (d) 조증, (e) 치매, (f) 양극성 장애, (g) 물질 남용 (h) 신경병 통증, (i) 급성 통증, (j) 만성 통증, (k) 편두통, (l) 천식, (m) 기침, (n) 정신병, (o) 정신분열증, (p) 간질, (q) 고혈압, (r) 비만, (s) 섭식 장애, (t) 갈망, (u) 당뇨병, (v) 심장 부정맥, (w) 과민성 대장 증후군, (x) 크론병, (uy) 요실금, (z) 부신 장애, (aa) 주의력 결핍 장애 (ADD), (bb) 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), (cc) 알츠하이머병의 치료, (dd) 개선된 인지, (ee) 개선된 기억 및 (ff) 정서 안정화를 위한 의약의 제조에 있어서 여기에서 기술된 임의의 화합물의 용도이다.

본 발명은 추가로 화학식 (E)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관련된다:



여기에서

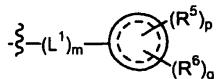
R^3 은 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

여기에서 각각 R^E 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

Y 는 수소, C_{1-4} 알킬, t -부톡시카보닐 및



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

m 은 0 내지 1의 정수이며;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이며; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

는 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

p 는 0 내지 5의 정수이고;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

q 는 0 내지 1의 정수이고;

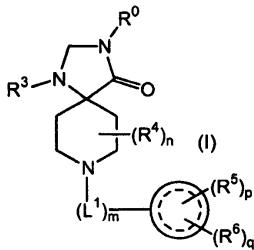
R^6 는 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알키닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)- SO_2- , $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^7 은 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 ORL-1 수용체 매개 장애 및 중상의 치료에 유용한 하이드록시 알킬 치환된 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온을 제공한다. 보다 특히, 본 발명의 화합물은 일반 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:

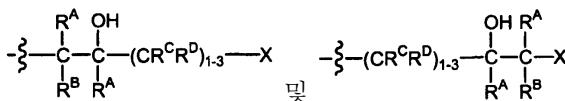


여기에서 R^0 , R^3 , n , R^4 , m , L^1 , p , R^5 , q 및 R^6 은 여기에서 정의한 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애의 치료에 유용하다. 화학식 (I)의 화합물은 추가로 부신과 관련되는 장애의 치료를 위해 유용하다.

보다 특히, 화학식 (I)의 화합물은 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매, 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망(cravings), 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병의 치료, 개선된 인지 또는 기억 및 정서 안정화를 위해 유용하다. 바람직하게는, 화학식 (I)의 화합물은 불안, 우울증, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 기침, 고혈압, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군 및 크론병의 치료에 유용하다.

본 발명의 구체예는

R^0 은



로 구성되는 그룹으로부터 선택되며,

각각 R^A 및 R^B 가 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각각 R^C 및 R^D 가 수소, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 치환체는 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고; 각각 R^E 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

X 는 $-NR^1R^2$, $-C(O)-NR^1R^2$, $-NR^1-C(O)-R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-SOR^1$, $-SO_2R^1$, $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$, $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$, $-SO-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 및 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1-R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$, $-SO-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 또는 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 그룹의 알킬 부분은 카복시, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐 또는 $-CONR^1R^2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

각각 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 아르 C_{1-4} 알콕시, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-\text{아릴}$, $-C(O)-arC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-\text{헤테로아릴}$ 및 $-C(O)-\text{헤테로사이클로알킬}$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C_{1-8} 알킬, 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $C(O)-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, $N(R^E)_2$, $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 알킬, $N(R^E)-C(O)C(CH_3)_3$, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 아릴 치환된 헤테로아릴아미노설포닐 또는 C_{1-6} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

다르게는 R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자에 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 아릴,

아르C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬, 디(C₁₋₆)알킬아미노-카보닐, t-부톡시카보닐 또는 아릴아미노-C₁₋₄알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 트리플루오로메틸 에틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂ 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 것이며;

R³는 아릴, 아르C₁₋₆알킬 및 헤�테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₄알킬 또는 헤�테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

R⁴는 하이드록시, C₁₋₄알킬 및 하이드록시 치환된 C₁₋₄알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

m은 0 내지 1의 정수이고;

L¹은 C₁₋₆알킬 및 C₃₋₆알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 C₃₋₆알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이고; 여기에서 C₁₋₆알킬 또는 C₃₋₄알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C₁₋₆알킬, 플루오르화된 C₁₋₆알킬 또는 C₁₋₆알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

p는 0 내지 5의 정수이고;

R⁵는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 니트로, 시아노, NR¹R², 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁₋₄알콕시카보닐, -SO-NR¹R², -SO₂-NR¹R² 및 -C(O)-NR¹R²로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

q는 0 내지 1의 정수이고;

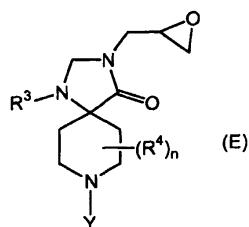
R⁶은 -(L²)₀₋₁-R⁷로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

L²는 -C₁₋₄알킬-, -C₂₋₄알케닐-, -C₂₋₆알키닐-, -O-, -S-, -NH-, -N(C₁₋₄알킬)-, -C₁₋₆알킬-O-, -C₁₋₆알킬-S-, -O-C₁₋₆알킬-, -S-C₁₋₆알킬-, -O-C₂₋₆알킬-O-, -S-C₂₋₆알킬-S-, -SO₂-, -SO₂NH-, -SO₂N(C₁₋₄알킬)-, -NH-SO₂-, -N(C₁₋₄알킬)-SO₂-, -C(O)-O- 및 -O-C(O)-로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R⁷는 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 부분적으로 포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C₁₋₆알킬, C₁₋₆알콕시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁₋₄알콕시카보닐, -SO₂-N(R^E)₂ 및 -C(O)-N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 한 구체예는 화학식 (E)의 화합물의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:



여기에서

R^3 , n , R^4 , 및 Y 는 여기에서 정의된 바와 같다. 화학식 (E)의 화합물은 화학식 (I)의 화합물의 제조에서의 중간체로서 유용하다.

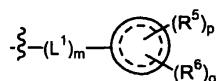
본 발명의 한 구체예는

R^3 가 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고 ; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며 ; 여기에서 각각 R^E 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고 ;

n 은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며 ;

Y 는 수소, C_{1-4} 알킬, t -부톡시카보닐 및



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

m 은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되며 ; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이고 ; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며 ;



은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고 ;

p 는 0 내지 5의 정수이며;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고 ;

q 는 0 내지 1의 정수이며;

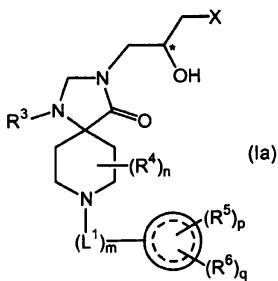
R^6 은 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고 ;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알키닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)- SO_2- , $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며 ;

R^7 는 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고 ; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되는,

화학식 (E)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 구체예는 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:



여기에서 X , R^3 , n , R^4 , m , L^1 , p , R^5 , q 및 R^6 는 여기에서 정의한 바와 같다. 화학식 (I)의 화합물은 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애의 치료에 있어서 유용하다.

본 발명의 구체예는 ORL-1 수용체에의 화합물의 결합이 μ 아편유사물질 (OP-3) 수용체에 대한 화합물의 결합에 비해 10배 이상 큰 화학식 (I)의 화합물이다. 본 발명의 다른 구체예는 ORL-1 수용체에의 화합물의 결합이 μ 아편유사물질 (OP-3) 수용체에 대한 화합물의 결합에 비해 100배 이상, 바람직하게는 500배 이상, 보다 바람직하게는 1000배 이상 큰 화학식 (I)의 화합물이다.

본 발명의 한 구체예는 ORL-1 수용체에 대한 화합물의 측정된 IC_{50} 이 약 100 nM 이하, 바람직하게는 약 50nM 이하인 화학식 (I)의 화합물이다. 본 발명의 다른 구체예는 ORL-1 수용체에 대한 화합물의 측정된 K_i 가 약 100 nM 이하, 바람직하게는 약 50nM 이하인 화학식 (I)의 화합물이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^0 은 $\begin{array}{c} R^A \quad OH \\ \delta - C - C - (CR^C R^D)_{1-3} - X \\ | \quad | \\ R^B \quad R^A \end{array}$ 이다. 본 발명의 다른 구체예에서, R^0 은 $\begin{array}{c} OH \quad R^A \\ \delta - (CR^C R^D)_{1-3} - C - C - X \\ | \quad | \\ R^A \quad R^B \end{array}$ 이다. 바람직하게는 R^0 은 $\begin{array}{c} OH \\ \delta - CH_2 - CH - CH_2 - X \end{array}$ 및 $\begin{array}{c} OH \\ \delta - (CH_2)_2 - CH - CH_2 - X \end{array}$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는 R^0 은 $\begin{array}{c} OH \\ \delta - CH_2 - CH - CH_2 - X \end{array}$ 이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^0 은 $\begin{array}{c} OH \\ \delta - (CH_2)_{1-2} - CH - CH_2 - NR^1 R^2 \end{array}$ 이다. 바람직하게는 R^0 은 $\begin{array}{c} OH \\ \delta - CH_2 - CH - CH_2 - NR^1 R^2 \end{array}$ 이다.

본 발명의 한 구체예에서, $\begin{array}{c} OH \quad R^A \\ \delta - (CR^C R^D)_{1-3} - C - C - X \\ | \quad | \\ R^A \quad R^B \end{array}$ 그룹 상의 하이드록시 그룹은 R 스테레오-배위로 존재한다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, $\begin{array}{c} OH \quad R^A \\ \delta - (CR^C R^D)_{1-3} - C - C - X \\ | \quad | \\ R^A \quad R^B \end{array}$ 상의 하이드록시 그룹은 S 스테레오-배위로 존재한다.

본 발명의 한 구체예에서, R^A 및 R^B 는 각각 수소, 메틸 및 에틸로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 R^A 및 R^B 는 각각 수소이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^C 및 R^D 는 각각 수소 및 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고, 바람직하게는 R^C 및 R^D 는 각각 수소이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R^E 는 수소, 메틸 및 에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며, 바람직하게는 R^E 는 수소이다.

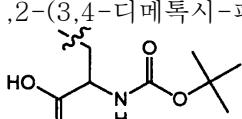
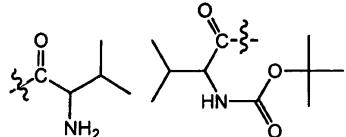
본 발명의 한 구체예에서, X 는 $-NR^1 R^2$, $-C(O)-NR^1 R^2$, $-NR^1-C(O)-R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-SO-R^1$, $-SO_2 R^1$, $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1 R^2$, $-SO-(C_{1-4} 알킬)-NR^1 R^2$, $-SO_2-(C_{1-4} 알킬)-NR^1 R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 여기에서 $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1 R^2$, $-S-(C_{1-4} 알킬)-NR^1 R^2$ 또는 $-SO_2-(C_{1-4} 알킬)-NR^1 R^2$ 그룹의 알킬 부분은 C_{1-4} 알킬, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는, X 는 $-NR^1 R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$, $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1 R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고, 여기에서 $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1 R^2$ 또는 $-S-(C_{2-4} 알킬)-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$ 그룹의 알킬 부분은 카복시 또는 C_{1-4} 알콕시카보닐 그룹으로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, X 는 $-NR^1 R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-S-CH_2 CH(CO_2 H)-NH-C(O)-CH_3$ 및 $-S-CH_2 CH(CO_2 H)-NH-C(O)O-C(CH_3)_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 더 바람직하게는, X 는 $-NR^1 R^2$, $-SR^1$ 및 $-S-CH_2 CH(CO_2 H)-NH-C(O)-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R¹은 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴-알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-알킬, 사이클로알킬-알킬, C(O)-C₁₋₄알킬 및 -C(O)-헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독으로 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 폐닐, 폐녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-폐닐-피라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

바람직하게는, 본 발명의 한 구체예에서, R¹은 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴-알킬, 헤테로사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, C(O)-C₁₋₄알킬 및 -C(O)-헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 폐닐, 폐녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-폐닐-피라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

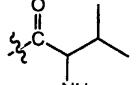
본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시카보닐 및 C(O)-C₁₋₄알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬 또는 아릴 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬 또는 N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는, R¹은 수소, C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬 및 C(O)-C₁₋₄알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬 또는 아릴 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬 또는 N(R^E)-C(O)OC(CH₃)₃로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 아미노-n-프로필, 디메틸아미노에틸, 벤질, 폐닐에틸, 4-메틸-벤질,

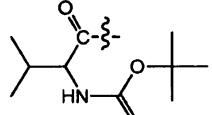


, 2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸, 3-메틸페닐, 2-아미노-2-메톡시카보닐-에틸 및

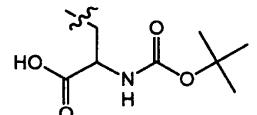
로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 바람



직하게는, R¹은 수소, 메틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질, 4-메틸-벤질,

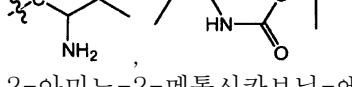


, 2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸, 3-메틸페닐, 2-아미노-2-메톡시카보닐-에틸 및



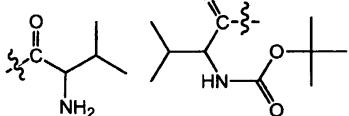
로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질, 폐닐에틸,



, 3-메틸-페닐, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 에톡시-카보닐-메틸, 디메틸아미노-에틸 및

2-아미노-2-메톡시카보닐-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, R¹은 수소, 메틸, n-프로필, n-



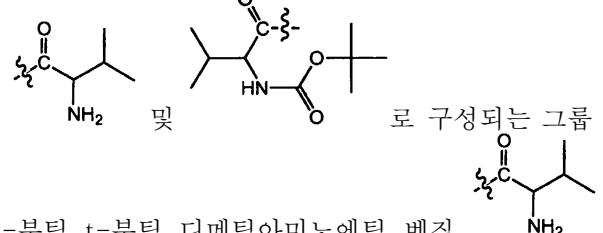
,

,

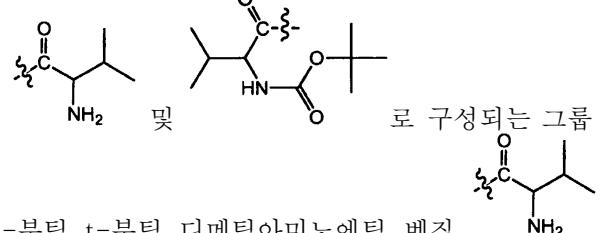
, 3-메틸-페닐 및 2-아미노-2-메톡시카보닐-에틸

로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

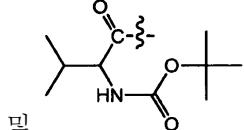
본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질, 페닐에틸, 2-



(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 디메틸아미노-에틸, 에톡시-카보닐-메틸,



으로부터 선택된다. 바람직하게는, R¹은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질,



로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

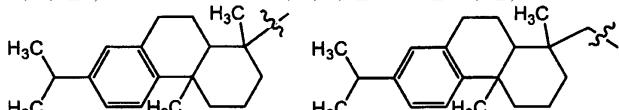
본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, t-부톡시카보닐, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 1-(3,4-디메톡시페닐)-n-에틸 및 아미노-n-프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R¹은 수소, t-부톡시카보닐 및 아미노-n-프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴-C₁₋₄알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-arC₁₋₄알킬, -C(O)-헤테로아릴, -C(O)-헤테로사이클로알킬, -C(O)-사이클로알킬 및 C(OO)-C₁₋₄-알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, (CH₃)₃COC(O)-N(R^E)-C₁₋₄-알킬, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 페녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-페닐 치환된 헤테로아릴-아미노설포닐, -C(O)-C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는, R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄알킬, -C(O)-C₁₋₄알킬, -C(O)-아릴, -C(O)-arC₁₋₄알킬, -C(O)-헤테로아릴 및 -C(O)-헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, (CH₃)₃COC(O)-N(R^E)-C₁₋₄알킬, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 페녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-페닐 치환된 헤테로아릴-아미노설포닐, -C(O)-C₁₋₄알킬 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴-C₁₋₄알킬, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 사이클로알킬-C₁₋₄알킬, -C(O)arC₁₋₄알킬, -C(O)-헤테로아릴, -C(OO)-사이클로알킬 및 -C(O)O-C₁₋₄알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, (CH₃)₃COC(O)-N(R^E)-C₁₋₄알킬, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 페녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-페닐-파라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는, R²는 수소, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 아르C₁₋₄알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴-C₁₋₄알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 사이클로알킬-C₁₋₄알킬, 사이클로알킬-알킬 및 -C(O)-헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C₁₋₄알킬, 아릴, 아르C₁₋₄알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, C₁₋₄알콕시카보닐, N(R^E)₂, N(R^E)₂-C₁₋₄알킬, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 페닐, 페녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-페닐-파라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C₁₋₄알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다.

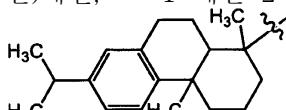
본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 카복시-메틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, t-부톡시카보닐아미노-에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, t-부톡시카보닐아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-페리딜)-n-프로필, t-부톡시카보닐, 사이클로프로필, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-아미노페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-파라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-사이클

로 헥실페닐, 4-(아미노에틸)페닐, 4-(t-부톡시카보닐아미노-에틸)-페닐, -CH(CH₃)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질), 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)벤질, 4-(디메틸아미노)벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸)에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, (2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸르-2-일)메틸, 2-파리딜, 3-파리딜, 4-파리딜, 2-파리딜-메틸, 3-파리딜-메틸, 4-파리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-파리딜), 2-(5-브로모파리딜), 2-(4,6-디메틸-파리딜), 2-(5-메틸-파리딜), 3-(6-메톡시-파리딜), 6-메틸티오-2-파리딜-카보닐, 티에닐-메틸, 2-티에닐에틸, 4-파리디닐, 1-나프틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 1-페닐-2-(t-부톡시카보닐)에틸, -C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-페닐, -C(O)-O-(2-이소프로필-5-메틸-사이클로헥실), 1-(4-에톡시카보닐-파리딜), 2-(3H-이미다졸-4-일)에틸, 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 2-푸릴-메틸,



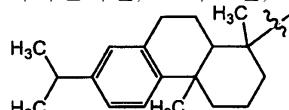
로 헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸-2-(2-파리딜)-에틸, 2-(6-플루오로-2-인돌릴)에틸 및 2-페닐-사이클로프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

바람직하게는, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 카복시-메틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2,-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-파리딜)-n-프로필, 페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-(1-페닐-파라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-사이클로헥실페닐, 4-(아미노에틸)페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)벤질, 4-(디메틸아미노)벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸릴)에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, (2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸르-2-일)메틸, 2-파리딜, 3-파리딜, 4-파리딜, 2-파리딜-메틸, 3-파리딜-메틸, 4-파리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-파리딜), 2-(5-브로모파리딜), 2-(4,6-디메틸-파리딜), 2-(5-메틸-파리딜), 3-(6-메톡시-파리딜), 6-메틸티오-2-파리딜-카보닐, 티에닐-메틸, 2-티에닐에틸, 4-파리디닐, 1-나프틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 1-페닐-2-(t-부ток시카보닐)에틸, 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 2-푸릴-메틸,



, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸-2-(2-파리딜)-에틸, 2-(6-플루오로-2-인돌릴)에틸 및 2-페닐-사이클로프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

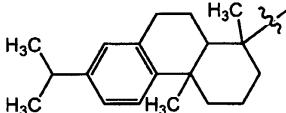
본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2,-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-파리딜)-n-프로필, 사이클로프로필, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 2-아미노페닐, 4-(t-부ток시카보닐아미노-에틸)-페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-파라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸릴)에틸, 아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸르릴)메틸, 2-파리딜, 3-파리딜, 4-파리딜, 2-파리딜-메틸, 3-파리딜-메틸, 4-파리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-파리딜), 2-(5-브로모파리딜), 2-(4,6-디메틸-파리딜), 2-(5-메틸-파리딜), 3-(6-메톡시-파리딜), 티에닐-메틸, 2-티에닐에틸, 1-나프틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-



메틸렌디옥시페닐)에틸, 2-푸릴-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸-2-(2-파리딜)-에틸, 2-(6-플루오로-2-인돌릴)에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

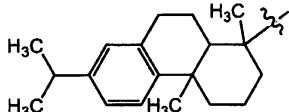
더욱 바람직하게는, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2,-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-파리딜)-n-프로필, 페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-파라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질,

3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 2,5-디플루오로벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)-벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸릴)에틸, 아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸릴)메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜-메틸, 3-피리딜-메틸, 4-피리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-피리딜), 2-(5-브로모피리딜), 2-(4,6-디메틸-피리딜), 2-(5-메틸-피리딜), 3-(6-메톡시-피리딜), 티에닐메틸, 1-나프틸-메틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 2-푸릴-메틸, H₃C



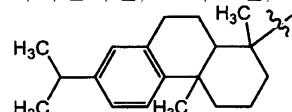
2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2-페녹시-에틸 및 2-(6-플루오로-2-인돌릴)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시카보닐-메틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-피리딜)-n-프로필, 사이클로프로필, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 2-아미노페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-(t-부톡시카보닐아미노-에틸)-페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-피라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 2,5-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)-벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸릴)에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸릴)메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜-메틸, 3-피리딜-메틸, 4-피리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-피리딜), 2-(5-브로모피리딜), 2-(4,6-디메틸-피리딜), 2-(5-메틸-피리딜), 3-(6-메톡시-피리딜), 티에닐메틸, 2-티에닐에틸, 1-나프틸-메틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 2-푸릴-메틸, H₃C



2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸 및 2-페녹시-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

바람직하게는, R²는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-피리딜)-n-프로필, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-피라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 2,5-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-이미다졸릴)에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸릴)메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜-메틸, 3-피리딜-메틸, 4-피리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-피리딜), 2-(5-브로모피리딜), 2-(4,6-디메틸-피리딜), 2-(5-메틸-피리딜), 3-(6-메톡시-피리딜), 티에닐메틸, 2-티에닐에틸, 1-나프틸-메틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 2-푸릴-메틸, H₃C



2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 2-푸릴-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸 및 2-페녹시-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R²는 수소, 메틸, n-부틸, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, t-부톡시카보닐아미노-n-프로필, N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노-n-프로필, 3-니트로벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, -CH(CH₃)-페닐, 4-피리디닐, 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐) 및 2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

바람직하게는, R²는 수소, 메틸, n-부틸, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, N-메틸-N-t-부ток시카보닐-아미노-n-프로필, 3-니트로벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, -CH(CH₃)-페닐, 4-피리디닐 및 2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로사이클로알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노-카보닐, C_{1-4} 알콕시카보닐-N-(R^E)- 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹 상의 폐닐 또는 아르 C_{1-4} 알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$ 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 것이다. 바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합할 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로사이클로알킬, 디(C_{1-4} 알킬)아미노-카보닐, 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹 상의 폐닐 또는 C_{1-4} 알킬 치환체는 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$ 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 것이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤�테로사이클로알킬 및 헤�테로아릴로부터 선택되는 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬은 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로사이클로알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노-카보닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노-카보닐, t-부톡시카보닐, t-부톡시카보닐아미노 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 폐닐 또는 아르 C_{1-4} 알킬 치환체는 클로로, 트리플루오로메틸 또는 클로로페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환된다.

바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 헤�테로사이클로알킬 및 헤�테로아릴로부터 선택되는 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬은 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로사이클로알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, 디(C_{1-4} 알킬)아미노-카보닐 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 폐닐 또는 아르 C_{1-4} 알킬 치환체는 트리플루오로메틸 또는 클로로페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환된다.

본 발명의 한 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-모폴리닐, 1-(4-(3-트리플루오로메틸-폐닐)-피페라지닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-피롤리디닐-피페리디닐), 1-(4-폐닐-피페리디닐), 1-(3-하이드록시-피페리디닐), 1-(4-하이드록시-피페리디닐), 1-(3-하이드록시메틸-피페리디닐), 1-(3-5-디메틸-피페리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐메틸)-피페라지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피페리디닐), 1-(2,3-디하이드로-1H-피롤릴), 1-(4-[4-클로로페닐]-폐닐-메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-파롤리디닐, 1-(2,3,-디하이드로-피롤리디닐), 1-(3-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(S)-하이드록시-피롤리디닐), 1-피페리디닐, 1-(3-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴, 1-(2-(폐닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3,4-디하이드록시-2,5-비스-하이드로옥시메틸-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성한다. 바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-폐닐)-피페라지닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-피페라지닐), 1-(3-디에틸아미노카보닐)-피페리디닐, 1-(2,3-디하이드로-1H-피롤릴), 1-(4-[4-클로로페닐]-폐닐-메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴 및 1-(2-(폐닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다.

본 발명의 한 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-폐닐)-피페라지닐), 1-(4-폐닐-피페리디닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-피페라지닐), 1-(3-디에틸아미노카보닐)-피페리디닐, 1-(4-[4-클로로페닐]-폐닐메틸)-피페라지닐, 1-(4-(-3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(2,3-디하이드로-1H-피롤릴), 1-(4-[4-클로로페닐]-폐닐-메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴 및 1-(2-(폐닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다. 바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-폐닐)-피페라지닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-피페라지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(3-5-디메틸-피페리디닐), 1-(3-하이드록시-메틸-피페리디닐), 1-(3-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴 및 1-(2-(폐닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다.

2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-피페리디닐, 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴 및 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다.

본 발명의 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라지닐), 1-(4-페닐-피페리디닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-피페라지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-(3,5-디메틸-피페리디닐), 1-(3-하이드록시메틸-피페리디닐), 1-(3-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-피페리디닐, 1-모폴리닐, 1-피롤리디닐, 1-이미다졸릴, 1-(2,3-디하이드로-피롤리디닐) 및 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다. 바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라지닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐메틸)피페라지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐-메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-피페리디닐, 1-이미다졸릴 및 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성한다.

본 발명의 구체예에서, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐메틸]-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(3-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-피롤리디닐), 1-(4-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성한다. 바람직하게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐-메틸]-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(3-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-피롤리디닐), 1-(4-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성한다.

본 발명의 한 구체예에서, n 은 0 내지 1의 정수이고, 바람직하게는 n 은 0이다. 본 발명의 한 구체예에서, m 은 0이다. 본 발명의 다른 구체예에서, m 은 1이다.

본 발명의 구체예에서, p 는 0 내지 2의 정수이고, 바람직하게는, p 는 0 내지 1의 정수이다. 본 발명의 한 구체예에서, q 는 0이다. 본 발명의 다른 구체예에서, q 는 1이다.

본 발명의 한 구체예에서, R^3 는 아릴 및 아르 C_{1-6} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴 또는 아르 C_{1-4} 알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는 R^3 는 아릴이고; 여기에서 아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다. 보다 바람직하게는, R^3 는 페닐 및 4-플루오로페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, L^1 은 C_{1-4} 알킬이고; 여기에서 C_{1-4} 알킬 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-4} 알킬, 플루오르화된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는 L^1 은 비치환된 C_{1-4} 알킬이다. 보다 바람직하게는, L^1 은 $-CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ 및 $-CH_2CH_2-$ 이다. 보다 더 바람직하게는, L^1 은 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2CH_2-$ 이다.

본 발명의 한 구체예에서, 은 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 아릴, 헤테로사이클로알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 은 사이클로옥틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 사이클로헥실, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸, 2-티에닐, 벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티에닐, 바이사이클로[3.1.1]헵텐-2-일, 바이사이클로[3.1.1]헵틸 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, 은 사이클로옥틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 사이클로헥실, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 2-티에닐 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 은 사이클로옥틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 사이클로헥실, 페닐, 1-나프틸 및 (3a-S)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-2-일로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, 은 사이클로옥틸, 1-나프틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 바이사이클로[3.1.1]헵텐-2-일 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R⁵는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C₁₋₄알콕시카보닐, -SO-N(R^E)₂, -SO₂-N(R^E)₂ 및 -C(O)-N(R^E)₂로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, R⁵는 할로겐, C₁₋₄알킬 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, R⁵는 클로로, 메틸, n-프로필 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 또 다른 구체예에서, R⁵는 메틸, n-프로필, 클로로 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 바람직하게는, R⁵는 메틸, n-프로필 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R⁵는 메틸 및 n-프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 더 바람직한 본 발명의 구체예에서, R⁵는 메틸이다.

본 발명의 한 구체예에서, R⁶은 -(L²)₀-R⁷이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, R⁶은 -(L²)₁-R⁷이고, L²는 -C₁₋₄알킬-, -O-, -S-, -N(R^E)-, -C(O)O- 및 -O-C(O)-로 구성되는 그룹으로부터 선택된다.

본 발명의 한 구체예에서, R⁷은 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C₁₋₄알킬, C₁₋₄알콕시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 C₁₋₄알콕시카보닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환된다. 바람직하게는, R⁷은 아릴 및 헤�테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 바람직하게는, R⁷은 페닐 및 2-티에닐로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 보다 더 바람직하게는, R⁷은 2-티에닐이다.

본 발명의 한 구체예는 하기로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화학식(I)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염이다:

8-(R)아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-(S)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)-아세나프텐-1-일-3-(3-디메틸아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-디메틸아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-하이드록시메틸-페닐)-1-일]-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-8-사이클로옥틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-1-(S)-(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-하이드록시-프로필아미노)-프로필]-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-메틸아미노-프로필아미노)-프로필]-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온;

3-[3-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-2-(R)-하이드록시-프로필]-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온.

화학식 (E)의 화합물과 관련하여, 본 발명의 한 구체예에서, Y는 수소, C 알킬 및 t-부톡시카보닐, 바람직하게는, C_{1-4} 알킬 또는 t-부톡시카보닐, 보다 바람직하게는 에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택된다. 본 발명의 또 다른 구체예에서 Y는 $\text{-}\xi\text{-(L}^1\text{)}_m\text{-(R}^5\text{)}_p$ 이다.

본 발명의 추가적인 구체예는, 여기에서 정의된 하나이상의 변수에 대해 선택되는 치환체가(즉, R^0 , R^3 , n, R^4 , m, L^1 , $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 부틸, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 펜틸 등) p , R^5 , q, R^6 및 Y)가 임의의 개별적인 치환체 또는 여기에서 정의되는 완전한 목록으로부터 선택되는 치환체의 임의의 서브세트이도록 독립적으로 선택되는 것들을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, "할로겐"은 염소, 브롬, 플루오르 및 요오드를 의미할 것이다.

단독으로 또는 치환체 그룹의 일부로 이용되던 간에, 여기에서 이용된, 용어 "알킬"은 바람직하게는 1 내지 8 개의 탄소 원자를 포함하는 직쇄 및 분지쇄 알킬을 포함한다. 예를 들어, 알킬 라디칼은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, sec-부틸, t-부틸, 펜틸 등을 포함한다. 여기에서 사용된 용어 "저급 알킬"은 1 내지 4개의 탄소원자를 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미할 것이다. 저급 알킬 그룹의 적당한 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 등을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된 용어 "하이드록시 치환된 알킬"은 하나 이상의 하이드록시 그룹으로 치환된 임의의 직쇄 또는 분지쇄 알킬을 의미할 것이다. 예를 들어 하이드록시메틸, 1-하이드록시-eth-2-일, 등. 바람직하게는, 알킬 쇄는 1 내지 3 개의 하이드록시 그룹, 보다 바람직한 것은 하나의 하이드록시 그룹으로 치환된다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된 "알콕시"는 상기 기술된 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹의 산소 에테르 라티칼을 나타낼 것이다. 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로포시, sec-부톡시, t-부톡시, n-헥실옥시 등.

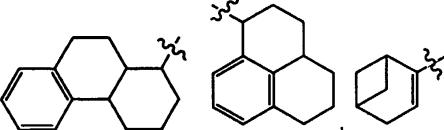
달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, "아릴"은 페닐, 나프틸, 등과 같은 비치환된 카보사이클릭 방향족 그룹을 말할 것이다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, "arC₁₋₄ 알킬"은 페닐, 나프틸 등과 같은 아릴 그룹으로 치환된 임의의 저급 알킬 그룹(즉, C₁₋₄ 알킬 그룹)을 의미할 것이다. 아르C₁₋₄ 알킬 그룹의 적합한 예는 벤질, 2-페닐에틸(즉, 페닐-CH₂-CH₂-), 3-페닐-n-프로필(즉, 페닐-CH₂-CH₂-CH₂-), 나프틸-메틸, 등을 포함할 것이다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, 용어 "아실"은 하이드록시 그룹의 제거에 의해 유기산으로부터 형성된 라다칼을 의미할 것이다. 적합한 예는 아세틸, 벤조일, 등을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, 용어 "사이클로알킬"은 임의의 안정한 3 내지 14원의 모노사이클릭, 바이사이클릭, 트리사이클릭 또는 브릿지 탄소 기초의, 포화 환 시스템, 예를 들어 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 아다만타닐, 바이사이클로 [3.1. 1]헵틸, 등을 의미할 것이다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, 용어 "카보사이클릴"은 4 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 13원, 보다 바람직하게는 5 내지 10원의 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭, 탄소 기초의 환 구조를 의미할 것이다. 달리 나타내지 않는 한, 유사하게, 용어 "부분적으로 불포화된 카보사이클릴"은 적어도 하나의 불포화(이중 또는 삼중) 결합을 포함하는 임의의 5 내지 14원, 바람직하게는 5 내지 13원, 보다 바람직하게는 5 내지 10원의 모노사이클릭, 바이사이클릭 또는 트리사이클릭, 탄소 기초의 환 구조를 의미할 것이다. 부분적으로 불포화된 카보사이클릴 그룹의 적합한 예는 1,2,3,4-테

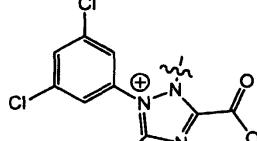


트라하이드로나프틸, 사이클로헥센-1-일, 1-아세나프테닐, 등을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, "헵테로아릴"은 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 헵테로 원자를 포함하고, 임의로 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3개의 추가적인 헵테로 원자를 포함하는 임의의 5 내지 7원, 바람직하게는 5 내지 6원의 모노사이클릭 방향족 환 구조; 또는 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 헵테로원자를 포함하고, 임의로 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 추가적인 헵테로 원자를 포함하는, 9 내지 10 원의 바이사이클릭 방향족 환 구조를 나타낼 것이다. 헵테로아릴 그룹은 안정한 구조를 형성하도록 임의의 헵테로 원자 또는 환의 탄소 원자에 결합될 수 있다.

적합한 헤테로아릴 그룹의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 피롤릴, 푸릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 이속사졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴, 트리아졸릴, 티아디아졸릴, 피리딜, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라닐, 푸라자닐, 인돌리지닐, 인돌릴, 이소인돌리닐, 인다졸릴, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈티아졸릴, 푸리닐, 퀴놀리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 이소티아졸릴, 신놀리닐, 프탈라지닐, 퀴나졸리닐, 퀴녹살리닐, 나프티리디닐, 레프리디닐 등을 포함한다. 바람직한 헤테로아릴 그룹은 티에닐, 피리딜, 푸릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피롤릴, 인돌릴 및 퀴놀리닐을 포함한다.

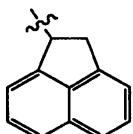
당업자는 여기에서 헤테로아릴 그룹이 하나 이상의 질소 원자를 포함하며, 상기 헤테로아릴 그룹이 임의로, 예를 들어 1-



(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴), 화학식 의 치환체에서와 같은, 4급 형태에서 치환체 그룹으로서 또는 치환체 그룹내에 존재할 수 있음을 인지할 것이다.

여기에서 사용된 용어 "헤테로사이클로알킬"은 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하고, 임의로 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 추가적인 헤테로원자를 포함하는 임의의 5 내지 7원, 바람직하게는 5 내지 6원의 모노사이클릭, 포화 또는 부분적으로 불포화된 구조; 또는 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로 원자를 포함하고, 임의로 O, N 및 S로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 4 개의 추가적인 헤테로원자를 포함하는 9 내지 10 원의 포화, 부분적으로 불포화 또는 부분적으로 방향족인 바이사이클릭 환 시스템을 나타낼 것이다. 헤테로사이클로알킬 그룹은 안정한 구조가 형성되도록 임의의 헤테로 원자 또는 환의 탄소 원자에 결합될 수 있다.

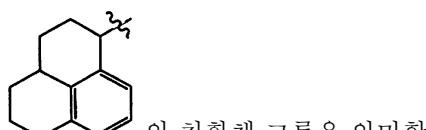
적합한 헤테로사이클로알킬 그룹의 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 피롤리닐, 피롤리디닐, 디옥살라닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 피페리디닐, 디옥사닐, 모폴리닐, 디티아닐, 티오모폴리닐, 피페라지닐, 트리티아닐, 인돌리닐, 크로메닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 2,3디하이드로벤조푸릴, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조[b]티에닐 등을 포함한다. 바람직한 헤테로사이클로알킬 그룹은 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모폴리닐, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀리닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조[b]티에닐, 3,4메틸렌디옥시페닐 및 3,4-디하이드로-2H-벤조[b][1,4] 디옥세핀을 포함한다.



여기에서 사용된, 명칭 "1-아세나프테닐"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

여기에서 사용된 명칭, "2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

여기에서 사용된, 명칭 "2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.



여기에서 사용된, 명칭 "2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페날렌-1-일"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

여기에서 사용된 명칭 "옥사리닐-메틸"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

여기에서 사용된, 명칭 "6, 6-디메틸-바이사이클로[3.1.1]헵틸"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

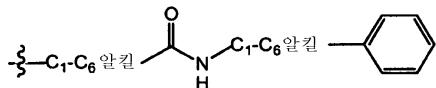
여기에서 사용된 명칭, "6, 6-디메틸- 바이사이클로[3.1.1]헵트-2-에닐"은 화학식 의 치환체 그룹을 의미할 것이다.

여기에서 사용된, "*" 표시는 입체 중심의 존재를 나타낼 것이다.

특정한 그룹이 "치환되는" 경우(예컨대, 알킬, 아릴, 카보사이클릴, 헤테로사이클로알킬, 헤테로아릴), 그 그룹은 치환체의 목록으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체, 바람직하게는 1 내지 5개의 치환체, 보다 바람직하게는 1 내지 3 개의 치환체, 가장 바람직하게는 1 내지 2개의 치환체를 가질 것이다.

치환체와 관련하여, 용어 "독립적으로"는 그러한 치환체의 하나 이상이 가능할 때, 그러한 치환체가 동일하거나 각각 다를 수 있음을 의미한다.

본 개시에 걸쳐 사용된 표준 하에서, 지정된 분자쇄의 말단 부분이 처음으로 기술되고, 결합된 점을 향한 인접한 기능기가 후에 기술된다. 따라서, 예를 들어, "페닐C₁-C₆알킬아미노카보닐C₁-C₆알킬" 치환체는 화학식



의 그룹을 말한다.

본 명세서, 특히 반응식 및 실시예에서 사용된 약어는 다음과 같다:

AcCN = 아세토니트릴

BINAP = 2,2'-비스(디페닐포스피노)-1,1'-비나프틸

Boc = t-부톡시카보닐

CBz = 벤질옥시카보닐 (C₆H₅-CH₂-O-C(O)-)

DAMGO = Tyr-D-Ala-Gly-N-메틸-Phe-Gly-올

DCC = N, N-디사이클로헥실카보디이미드

DCE = 디클로로에탄

DCM = 디클로로메탄

DIPEA 또는 DIEA = 디이소프로필에틸아민

DMF = N, N-디메틸포름아미드

DME = 1,2-디메톡시에탄

DMSO = 디메틸설포사이드

DPDPE = Tyr-D-Pen-Gly-p-클로로-Phe-D-Pen

[이황화 결합: 2-5]

EDCI = 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드

하이드로클로라이드

EDTA = 에틸렌디아민테트라아세트산

EGTA = 에틸렌 글리콜-O,O-비스(2-아미노에틸)

-N,N,N',N'-테트라카세트산

EtOAc = 에틸 아세테이트

Fmoc = 9-플루오레닐메톡시카보닐

HBTU = O-(1H-벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'

-테트라메틸루로늄 헥사플루오로포스페이트

hex = 헥산

HPLC = 고압 액체 크로마토그래피

KO-t-Bu = 포타슘 t-부톡사이드

LiHMDS = 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드

mCPBA = 메타-클로로퍼옥시벤조산

MeCN = 아세토니트릴

Ms = 메실 또는 메탄설포닐 그룹

μ W = 마이크로파

NaHMDS = 소듐 비스(트리메틸실릴)아미드

NatBuO 또는 tBuONa = 소듐 t-부톡사이드

NMP = N-메틸-2-페롤리디논

Pd₂(dba)₃ = 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)

Pd(OAc)₂ = 팔라듐 (II)아세테이트

Pd(PPh₃)₄ = 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

PdCl₂(PPh₃)₂ 또는 디(클로로)디(트리페닐포스핀)팔라듐(0)

Pd(PPh₃)₂Cl₂

P(tBu)₃ = 트리-t-부틸 포스핀

PEI = 폴리에틸이민

TEA 또는 Et₃N = 트리에틸아민

TFA = 트리플루오로아세트산

THF = 테트라하이드로푸란

TLC = 박층 크로마토그래피

TNE 완충액 = 50 mM 트리스-HCl, pH 7.4 + 5 mM EDTA

+ 150 mM NaCl

트리스 HCl = 트리스[하이드록시메틸]아미노메틸

하이드로클로라이드

Ts = 토실 또는 p-톨루엔설포닐 그룹

U69593 = (+)-(5a,7a,8)-N-메틸-N-7-(1-페롤리디닐)-1-

옥사스피로 [4.5]dec-8-일] 벤젠 아세트아미드

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된 용어 "섭식 장애"는 먹는 것과 관련된 임의의 장애를 의미할 것이다. 적합한 예는 이에 제한되는 것은 아니나, 신경성 식욕부진, 대식증, 폭식, 음식 갈망 등을 포함한다.

달리 나타내지 않는 한, 여기에서 사용된, 용어 "부신 장애"는 부신에 의해 매개되는 장애를 의미할 것이다. 적합한 예는, 이에 제한되는 것은 아니나, 쿠싱증후군, 애디슨병 등을 포함한다.

여기에서 사용된 용어 "대상"은 치료, 관찰 또는 실험의 대상이 되거나 된 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 말한다.

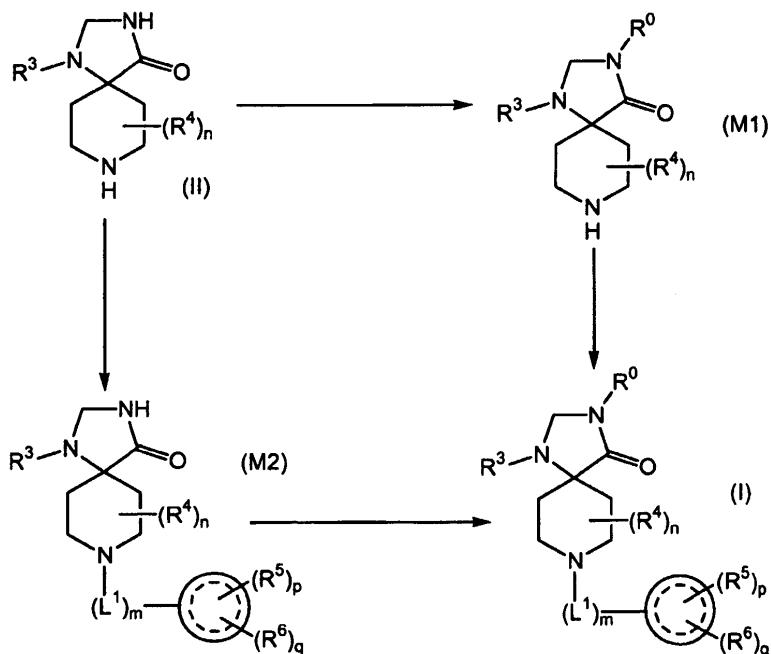
여기에서 사용된 용어 "치료학적 유효량"은 치료되는 질환 또는 장애의 증상의 경감을 포함하는, 연구원, 수의사, 의학 박사 또는 기타 임상의에 의해 고려되는 조직계, 동물 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 화합물 또는 약제학적 제제의 양을 의미한다.

여기에서 사용된 용어 "조성물"은 특정된 양의 특정된 성분의 배합으로부터, 직접적으로 또는 간접적으로 생기는 임의의 산물 및 특정된 양의 특정된 성분을 포함하는 산물을 포함하는 것으로 의도된다.

의약으로의 사용을 위해, 본 발명의 화합물의 염은 무-독성 "약제학적으로 허용되는 염"을 말한다. 그러나, 다른 염 또한 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 제조에서 유용할 수 있다. 화합물의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 황산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 벤조산, 시트르산, 타르타르산, 카본산 또는 인산과 같은 약제학적으로 허용되는 산의 용액과 화합물의 용액을 혼합시켜 형성될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물이 산성 부분을 수반하는 경우, 그의 적합한 약제학적으로 허용되는 염은 알칼리 금속염, 예컨대, 소듐 또는 포타슘 염; 알칼리 토금속 염, 예컨대, 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드, 예컨대, 4급 암모늄염으로 형성된 염을 포함한다. 따라서, 대표적인 약제학적으로 허용되는 염은 하기를 포함한다: 아세테이트,

벤센포네이트, 벤조에이트, 비카보네이트, 비설페이트, 비타르타르레이트, 보레이트, 브로마이드, 칼슘 에테이트, 캄실레이트, 카보네이트, 클로라이드, 클라블라네이트, 시트레이트, 디하이드로클로라이드, 에테이트, 에디실레이트, 에스톨레이트, 에실레이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루타메이트, 글리콜리라사닐레이트, 헥실레소르시네이트, 하이드라바민, 하이드로브로마이드, 하이드로클로라이드, 하이드록시나프토에이트, 아이오다이드, 이소티오네이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 만델레이트, 메실레이트, 메틸브로마이드, 메틸니트레이트, 메틸설레이트, 뮤케이트, 납실레이트, 니트레이트, N-메틸글루카아민암모늄염, 올레이트, 파모에이트(엠보네이트), 팔미테이트, 판토테네이트, 포스페이트/디포스페이트, 폴리갈락투로네이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 설레이트, 스바세테이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르타레이트, 토실레이트, 트리에티오다이드 및 발레이트.

본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 여기에서 보다 상세하게 기술되는 과정에 따라 제조될 수 있다. 보다 특히, 화학식 (I)의 화합물은 반응식 1에 개략된 바와 같이 화학식 (M1) 또는 (M2)의 중간체를 통해 제조될 수 있다.



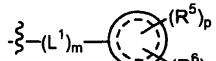
밥 응식 1

보다 특히, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (II)의 적당하게 치환된 화합물을 반응시켜 화학식 (M1)의 화합물을 수득한 후, 추가로 반응시켜 화학식 (I)의 상용하는 화합물을 수득한다.

다르게는, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (M2)의 상응하는 화합물과 반응시킨 후, 화학식 (I)의 상응하는 화합물을 수득한다.

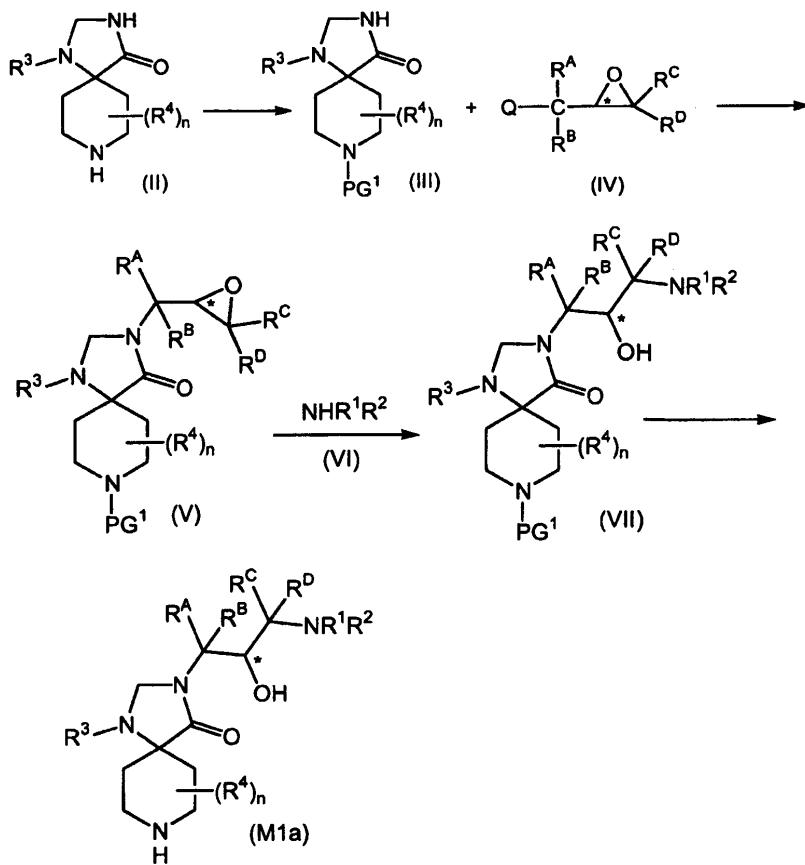
당업자는 상기 개략된 과정에서, 특히, 화학식 (M1)의 화합물을 형성시키는 화학식 (II)의 화합물의 반응에서, 1,3,8-트리아자스페로[4.5]데칸-4-온 코어의 8 위치의 N 원자가 공지된 방법에 의해 BOC, Fmoc, CBz, 벤조일, 벤즈하이드릴, 등과 같은 공지된 보호기로 보호된다는 것을 인지할 것이다. 당업자는 또한 화학식 (M1)의 화합물의 제조에서 보호기가 이용될 때, 공지된 방법에 의해, 화학식 (M1)의 화합물을 반응시켜 화학식 (I)의 화합물을 수득하기 이전에 보호기가 제거된다는 것을 인지할 것이다.

당업자는 이후 개략되는 반응식 2 내지 7의 과정이 코어 구조 상으로 분자의 R⁰ 또는 "상부(top)" 치환체 위치를 포함하는



반면, 반응식 8 내지 14는 코어 구조 상으로 R⁰ 또는 "하부(bottom)" 치환체 부분을 포함한다는 것을 인지 할 것이다. 당업자는 또한 상부 또는 하부 치환체 부분이 원하는 산물을 얻는 임의의 순서로 화학식 (I)의 화합물 내로 포함될 수 있음을 인지할 것이다.

R⁰이 -CR^AR^B-CH(OH)-CR^CR^D-X이고 X가 NR¹R²인 화학식 (M1)의 화합물은 반응식 2에서 개략된 과정에 따라 적합하게 치환된 화학식 (II)의 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 2

그에 따라, 적합하게 치환된 화학식 (II)의 화합물을, t-부톡시카보닐 (BOC), CBz, Fmoc, 벤즈하이드릴, 트리페닐메틸, 4-메톡시벤질, 벤조일, 등과 같은 적합한 보호기 그룹 PG¹으로 공지된 방법에 의해 보호시켜, 화학식 (III)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (III)의 화합물을 Q가 Cl, Br, I, 토실레이트, 메실레이트, 등과 같은 적합한 이탈기인 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 적합하게 치환된 화학식 (IV)의 화합물과 NaH, KO-t-Bu, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, 등과 같은 염기의 존재 하에서 NMP, DMF, THF, 등과 같은 유기 용매 중에서 반응시켜 화학식 (V)의 상응하는 화합물을 수득한다.

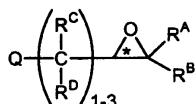
화학식 (V)의 화합물을 에탄올, 아세토니트릴, 메탄올, 이소프로판올, 등과 같은 유기 용매 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (VI)의 적합하게 치환된 아민과 반응시켜 화학식 (VII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (VII)의 화합물을 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 화학식 (M1a)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 상기 반응식 2에서와 같은 화학식 (I) 및 (M1a)이 화합물의 제조에서(즉, 테옥사리닐 그룹이 화학식 (VI)의 적합하게 치환된 화합물로 열리는 반응에서), 하이드록시 그룹의 입체-배위가 화학 명명법에 기초한 입체 중심의 명명(R 또는 S)으로, 화학식 (IV)의 화합물의 입체 배위에 의해 결정될 것이라는 것을 인지할 것이다. 따라서, 예를 들어, 여기에서 R¹, R², R^A, R^B, R^C 및 R^D가 각각 수소인 상기 반응식 2에서 개략된 과정에서, 화학식 (IV)의 화합물이 2-(R)-클로로메틸-옥시렌이면, 화학식 (M1a)의 화합물은 (R) 위치에서 하이드록시 그룹을 가질 것이다.

$$\begin{array}{c} \text{OH } \text{R}^A \\ | \\ -\xi-(\text{CR}^C \text{R}^D)_{2-3}-\text{C}-\text{C}-\text{X} \\ | \quad | \\ \text{R}^A \quad \text{R}^B \end{array}$$

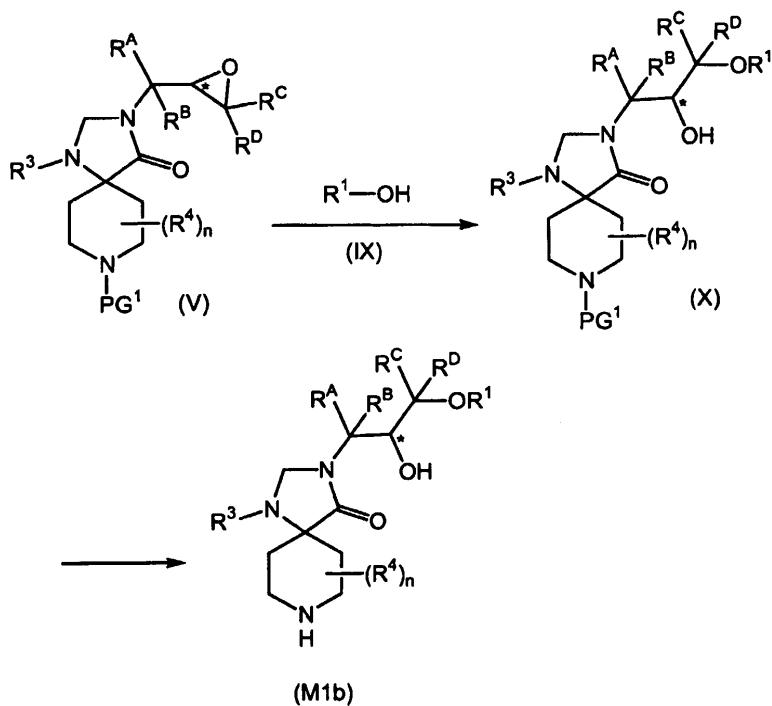
R⁰ 이
식 2에 개략된 과정에 따라 유사하게 제조될 수 있다.



(VIII)

여기에서, Q는 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화합물(IV)에 대한, 이전에 기술된 바와 같은 적합한 이탈기이다.

X가 -O-R¹인 화학식 (M1)의 화합물은 반응식 3에 개략된 과정에 따라 화학식 (V)의 적합하게 치환된 화합물로부터 제조될 수 있다

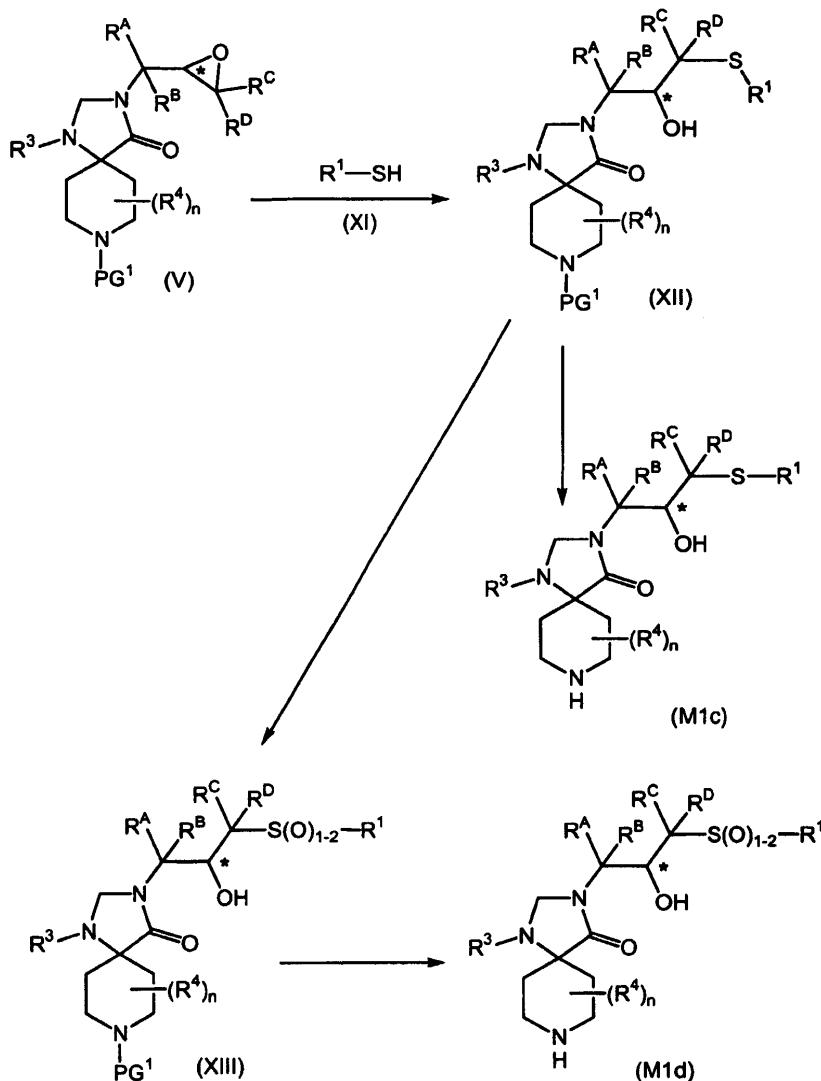


반응식 3

이에 따르면, 화학식 (V)의 적합하게 치환된 화합물은 NaH, KH, 소듐 트리메틸실릴아미드, TEA, DIPEA, 등과 같은 염기의 존재하에서(여기에서 염기는 약 1 몰과 당량 이상으로 존재한다), THF, NMP, DMF, 등과 같은 유기 용매 중에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (IX)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (X)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (X)의 화합물을 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 화학식 (M1b)의 상응하는 화합물을 수득한다.

X가 -S-R¹, -SO-R¹ 또는 -SO²-R¹로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화학식 (M1)의 화합물은 반응식 4에 개략된 과정에 따라 화학식 (V)의 적합하게 치환된 화합물로부터 제조될 수 있다.



반응식 4

이에 따라, 화학식 (V)의 적합하게 치환된 화합물은 TEA, DIPEA, 등과 같은 염기의 존재 하에서 에탄올, 메탄올, NMP 등 또는 그의 혼합물과 같은 양자성 용매 중에서, 바람직하게는 약실온 내지 약 100 °C 범위 내의 증온 하에서, 바람직하게는 약 50 내지 약 100 °C의 온도에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XI)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (XII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XII)의 화합물은 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 X가 -S-R¹인 화학식 (M1c)의 상응하는 화합물을 수득한다.

다르게는, 화학식 (XII)의 화합물을 공지된 방법에 따라, 과산화수소, mCPBA, 등과 같은 산화제로 산화시켜, 화학식 (XIII)의 상응하는 화합물을 순그한다.

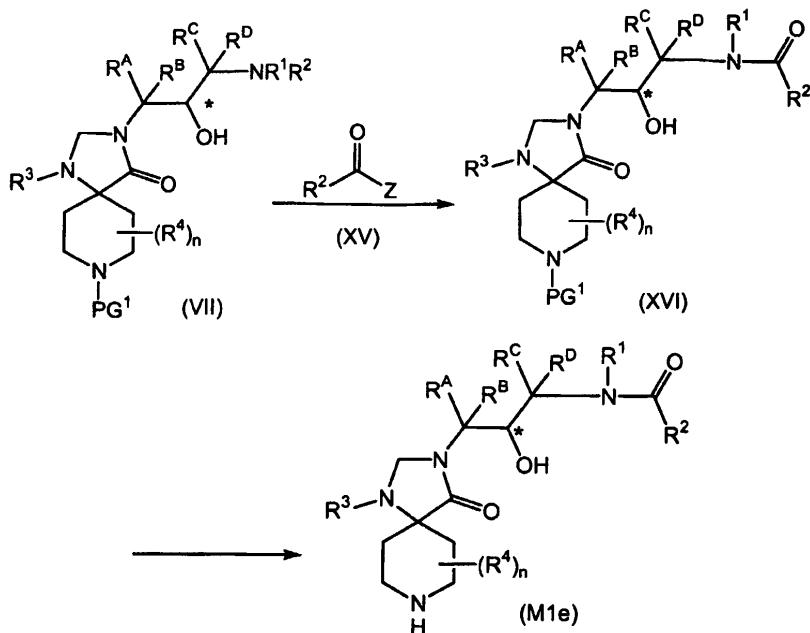
화학식 (XIII)의 화합물을 공지된 방법에 의해 탈보호시켜, X 가 -SO-R¹ 또는 -SO₂-R¹ 인 화학식 (M1d)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 상기 반응식 4에 개략된 과정에서, 반응이 N 원자의 보호의 부재 하에서 조차도 원하는 화합물을 수득할 수 있으므로 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온의 8 위치의 N 원자 상의 PG¹ 보호기가 필수적이지 않음을 인지할 것이다(그러나 바람직할 것이다).

당업자는 X가 -S-(알킬)-NR¹R², -SO-(알킬)-NR¹R² 또는 -SO₂-(알킬)-NR¹R²로부터 선택되는 화학식 (M1)의 화합물이 화학식 (XI)에 대해 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XIV)의 적합하게 치환된 화합물의 치환으로 상기 반응식 4에서 개략된 과정에 따라 유사하게 제조될 수 있음을 인지할 것이다.



X가 $-NR^1-C(O)-R^2$ 인 화학식 (M1)의 화합물은 반응식 5에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.

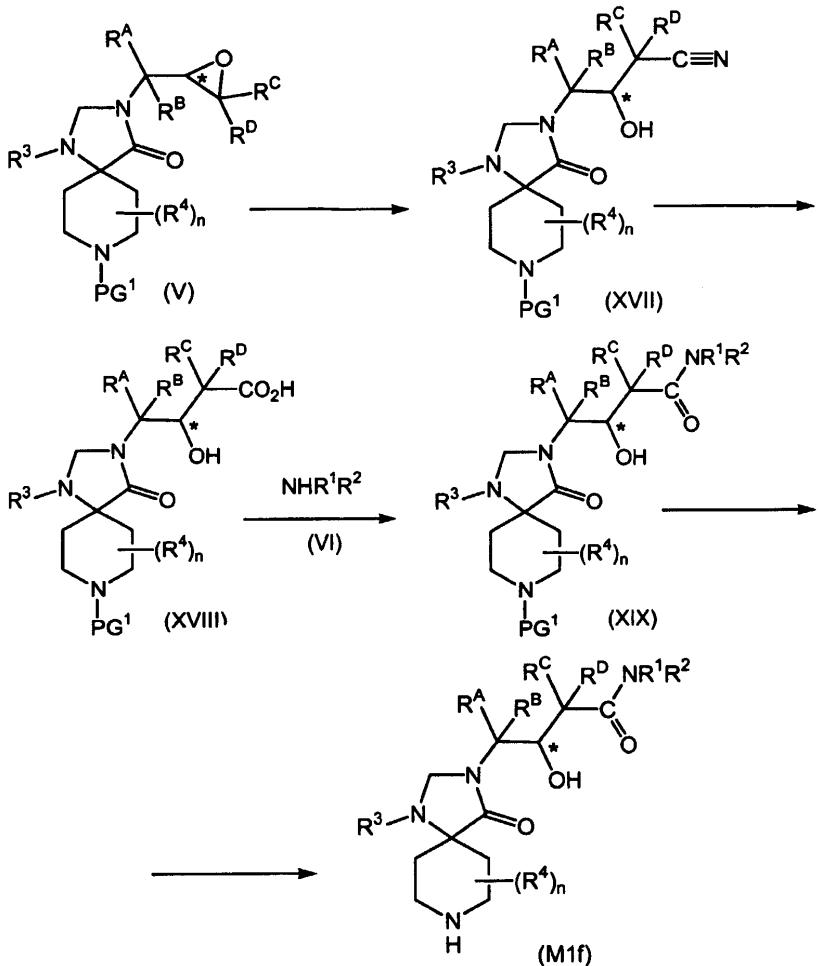


반응식 5

이에 따라, R¹은 수소인 화학식 (VII)의 적합하게 치환된 화합물은, TEA, DIPEA, 피리딘, 등과 같은 염기의 존재 하에서 (여기에서 염기는 약 1몰과 동량 이상의 양으로 존재한다) THF, DMF, NMP, DCM, 등과 같은 유기 용매 중에서, 바람직하게는 실온에서, Z가 Cl, Br 또는 OH인, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (XV)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (XVI)의 상응하는 화합물을 수득한다. Z가 OH인 화학식 (XV)의 화합물인 경우, 화학식 (VII)의 화합물을 HBTU, DCC, 등과 같은 커플링제의 존재 하에서 화학식 (XV)의 화합물을 반응시킨다.

화학식 (XVI)의 화합물은 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 화학식 (M1e)의 상응하는 화합물을 수득한다.

X가 $-C(O)-NR^1NR^2$ 인 화학식 (M1)의 화합물은 반응식 6에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 6

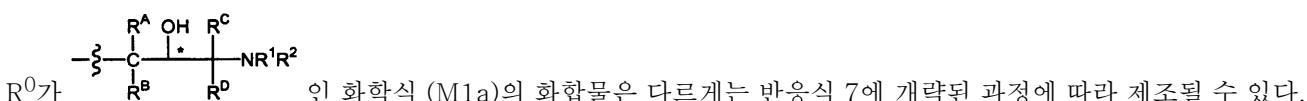
이에 따라, 화학식 (V)의 적합하게 치환된 화합물은 메탄올-물, 등과 같은 공-용매의 존재 하에서, 바람직하게는 실온에서, 포타슘 시아나이드와 반응시켜 화학식 (XVII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

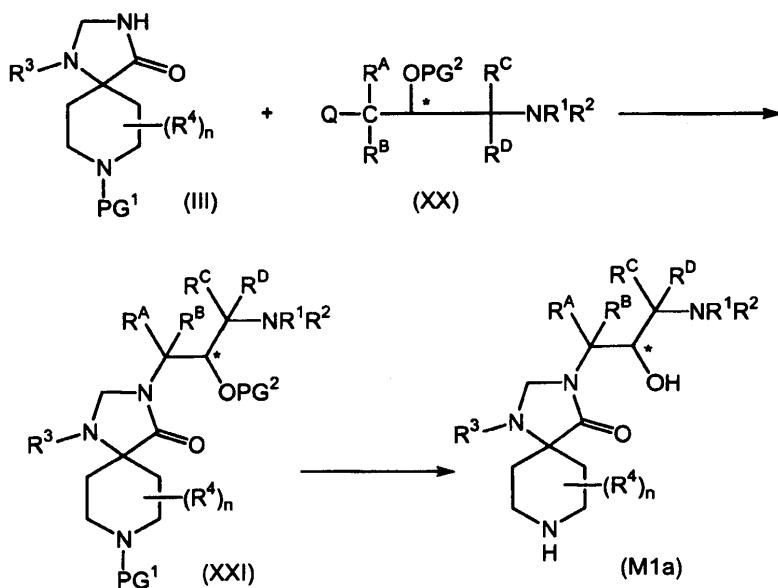
화학식 (XVII)의 화합물을 AlCl_3 의 존재 하에서 KOH, NaOH , 등과 같은 염기 또는 H_2SO_4 , HCl , 등과 같은 산, 또는 NaBH_4 과 반응시켜 화학식 (XVIII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XVIII)의 화합물은 DCC, EDCI, 등과 같은 커플링제의 존재 하에서, CH_2Cl_2 , THF, DMF, 등과 같은 유기 용매 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (VI)의 적합하게 치환된 화합물은과 반응시켜, 화학식 (XIX)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XIX)의 화합물은 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 화학식 (M1f)의 상응하는 화합물을 수득한다.

다르게는, 화학식 (XVII)의 화합물을 아세트산, H_2SO_4 , HCl , 등과 같은 산의 존재하에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 R^1-OH 의 화합물인 적합하게 치환된 알콜과 반응시켜, X가 $\text{C}(\text{O})\text{NHR}^1$ 인 화학식 (M1)의 상응하는 화합물을 수득한다. 당업자는 X가 $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^1)_2$ 인 화학식 (M1)의 화합물이 H_2SO_4 , HCl , 등과 같은 산의 존재하에서 화학식 R^1-OH 의 적합하게 치환된 알콜(여기에서 화학식 R^1-OH 의 알콜을 과량으로 존재한다)로 화학식 (XVII)의 화합물을 반응시켜 유사하게 제조될 수 있음을 인지할 것이다.

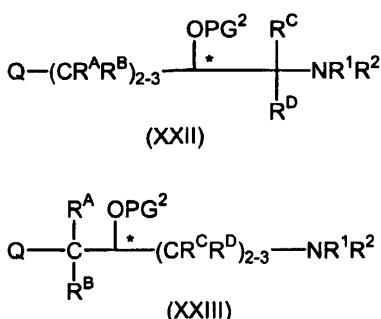




이에 따라, 화학식 (III)의 적합하게 치환된 화합물을, NaH, KO-t-Bu, K₂CO₃, NaHMDS, LiHMDS, 등과 같은 염기의 존재 하에서, NMP, DMF, THF, 등과 같은 유기 용매 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XX)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXI)의 상응하는 화합물을 수득한다(여기에서 Q는 Cl, Br, I, 토실레이트, 메실레이트, 등과 같은 적합한 이탈기이고, PG1은 벤질, 아실, 등과 같은 적합한 보호기이다).

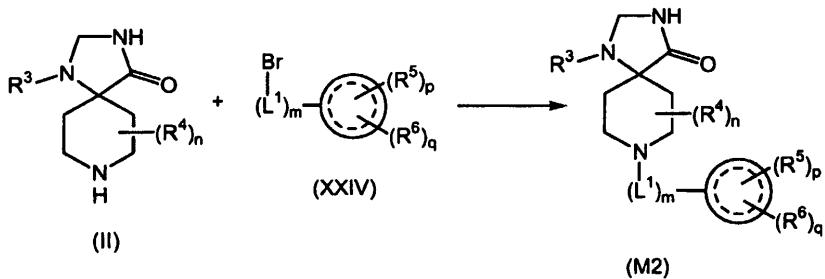
화학식 (XXI)의 화합물을 공지된 방법에 의해 탈보호시켜 화학식 (M1a)의 상응하는 화합물을 수득한다. 당업자는 화학식 (XXI)의 화합물 상의 보호기 PG1 및 PG2가 공지된 방법에 의해 임의의 순서로 동시에 또는 순차적으로 제거될 수 있음을 인지할 것이다.

당업자는 R⁰이 (M1)의 화합물이 화학식 (XX)의 화합물에 대해 각각 화학식 (XXII)의 적합하게 치환된 화합물 또는 화학식 (XXIII)의 화합물의 선택 및 치환으로 상기 반응식 7에 개략된 과정에 따라 유사하게 제조될 수 있음을 인지할 것이다.



당업자는 상기 반응식 2 내지 7에 개략된 과정이 화학식 (II)의 화합물에 대한 화학식 (M2)의 적합하게 치환된 화합물의 치환으로 화학식 (I)의 화합물의 제조에 유사하게 적용될 수 있음을 인지할 것이다.

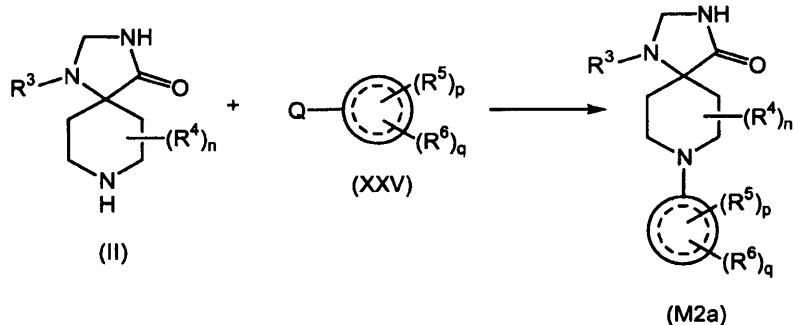
m은 0 내지 1의 정수이고, 단, ()^m이 아릴 또는 헤테로아릴이면, m이 1인 화학식 (M2)의 화합물은 반응식 8에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 8

이에 따라, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (II)의 적합하게 치환된 화합물을 TEA, DIPEA, 피리딘, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , 등과 같은 염기의 존재 하에서(여기에서 염기는 1 몰라 당량 이상으로 존재한다), DMF, DMSO, NMP, 등과 같은 유기 용매 존재 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (XXIV)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (M2)의 상응하는 화합물을 수득한다.

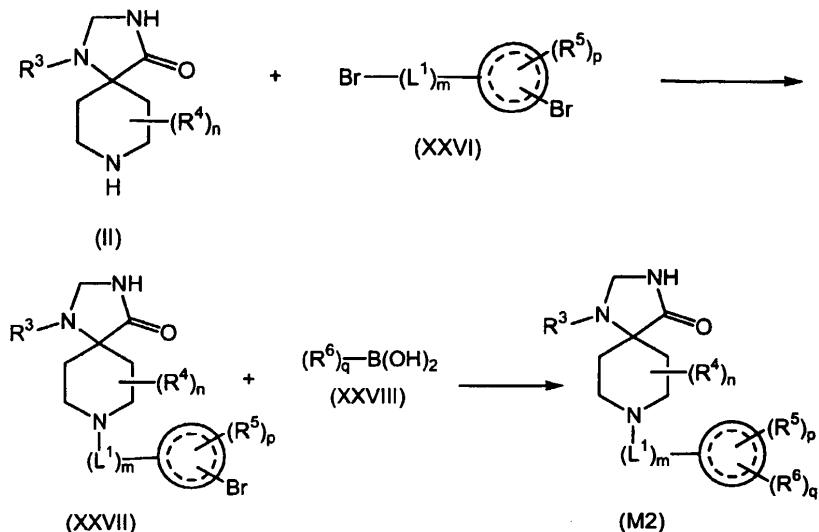
m 이 0이고, 이 아릴 또는 헤테로아릴인 화학식 (M2)의 화합물은 반응식 9에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 9

이에 따라, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (II)의 화합물을, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$, 등과 같은 촉매의 존재 하에서, BINAP, $\text{P}(\text{tBu})_3$, 등과 같은 포스핀 리간드의 존재 하에서, Na_2CO_3 , tBuONa , 등과 같은 염기의 존재 하에서, 톨루엔, 디옥산과 같은 유기 용매 중에서, 바람직하게는 약 30 내지 약 120 °C의 범위 내의 증온하에서, Q가 $\text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$, 트리플레이트 등과 같은 적합한 이탈기인, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXV)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (M2a)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (M2)의 화합물은 다르게는 반응식 10에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



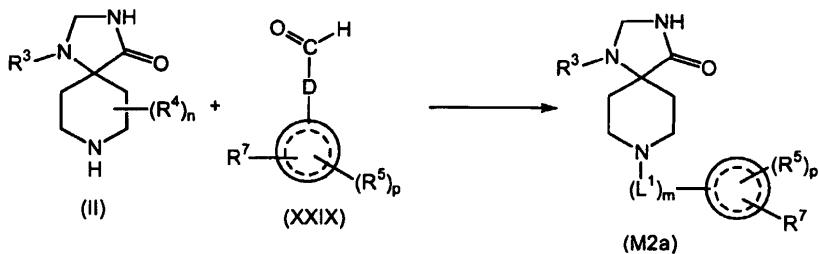
반응식 10

이에 따라, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (II)의 적합하게 치환된 화합물을 TEA, DIPEA, 피리딘, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , 등과 같은 염기의 존재 하에서(여기에서 염기는 1 몰라 등량 이상의 양으로 존재한다) DMF, DMSO, NMP, 등과 같은 유기 용매 중에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXVI)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (XXVII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XXVII)의 화합물을 톨루엔, DME, DMF, 등과 같은 비양자성 용매 또는 그의 혼합물 또는 톨루엔/에탄올, 등과 같은 그의 혼합물 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인, 화학식 (XXVIII)의 화합물, 적합하게 치환된 보론산과 반응시켜 화학식 (M2)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 화학식 (XXVI)의 화합물에 대해, 다르게는 Br이 I 또는 프리플레이트로 대체될 수 있음을 인지할 것이다.

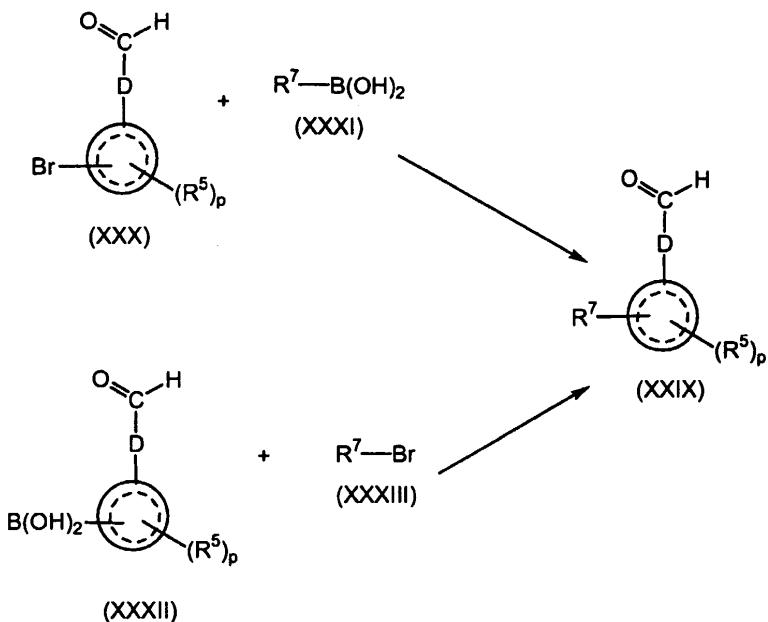
m 이 1이고, L^1 이 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐이고, R^6 은 $(L^2)_0-\text{R}^7$ 이며 R^7 이 아릴 또는 헤테로아릴 그룹인 화학식 (M2)의 화합물은 반응식 11에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 11

이에 따라, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (II)의 적합하게 치환된 화합물은, 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 등과 같은 환원제의 존재 하에서, 아세트산, 등과 같은 산의 존재 하에서, DCE, THF, 아세토니트릴, 등과 같은 유기 용매의 존재 하에서, D가 C_{1-5} 알킬 또는 C_{2-5} 알케닐인 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXIX)의 화합물, 적합하게 치환된 알데히드와 반응시켜 화학식 (M2a)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XXIX)의 화합물은 반응식 12에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



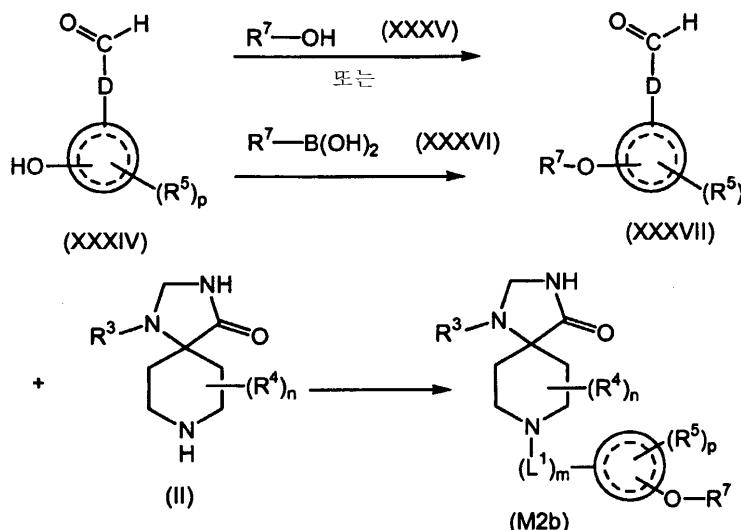
반응식 12

D가 C_{1-5} 알킬 또는 C_{2-5} 알케닐인 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXX)의 적합하게 치환된 화합물을 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, 등과 같은 촉매의 존재 하에서, Na_2CO_3 , NaHCO_3 , K_3PO_4 , 등과 같은 염기의 존재 하에서, 톨루엔/에탄올, DME, DMF, 벤젠, 등과 같은 비양자성 용매 또는 그의 혼합물 중에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXI)의 화합물, 적합하게 치환된 보론산과 반응시켜 화학식 (XXIX)의 상응하는 화합물을 수득한다.

다르게는, D가 C_{1-6} 알킬 또는 C_{2-5} 알케닐인, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXII)의 적합하게 치환된 화합물을, $Pd(PPh_3)_4$, $PdCl_2(PPh_3)_2$, 등과 같은 촉매의 존재 하에서 수성 $NaHCO_3$, Na_2CO_3 , K_3PO_4 , 등과 같은 염기의 존재 하에서, DME, DMF, 톨루엔, 벤젠, 등과 같은 유기 용매 중에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXIII)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜, 화학식 (XXIX)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 화학식 (XXXI)의 화합물 및/또는 화학식 (XXXIII)의 화합물에 대해, 다르게는 Br^i I 또는 트리플레이트로 대체될 수 있음을 인지할 것이다.

q 가 1이고, R^6 은 $(L^2)_1-R^7$ 이며 L^2 가 -O-인 화학식 (M2)의 화합물은 반응식 13에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 13

이에 따라, D 가 C_{1-5} 알킬 또는 C_{2-5} 알케닐인, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXIV)의 적합하게 치환된 화합물을, 트리부틸포스핀, 트리페닐포스핀, 디페닐-2-페리딜포스핀, 등과 같은 활성화제의 존재 하에서, 벤젠, THF, DCM, 등과 같은 무수 유기 용매 중에서(미츠노부(Mitsunobu) 반응을 통해) 1,1'-(아조디카보닐) 디페리딘, 디에틸아조디카복실레이트, 디이소프로필아조디카복실레이트 등과 같은 탈수제의 존재 하에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXV)의 화합물, 적당하게 치환된 알콜과 반응시켜 화학식 (XXXVII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

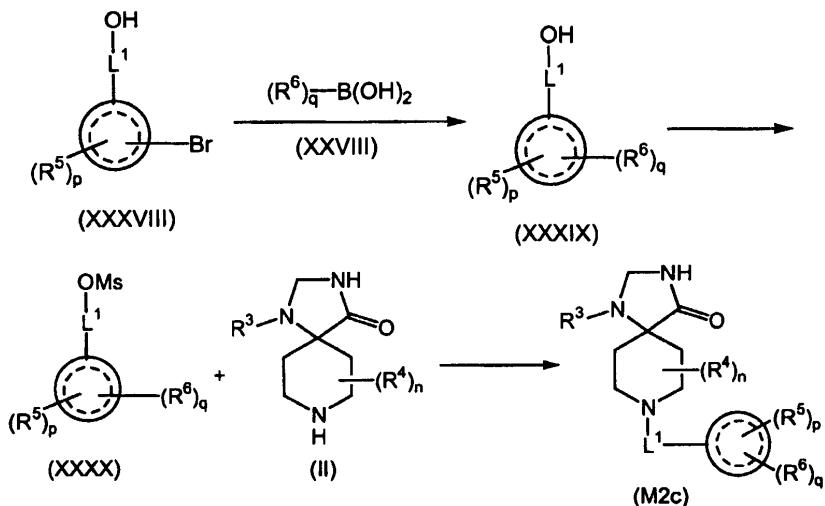
다르게는, 화학식 (XXXVII)의 화합물은 화학식 (XXXIV)의 화합물을 K_2CO_3 , 소듐 카보네이트, 소듐 비카보네이트, 등과 같은 염기의 존재 하에서, $(CH_3)_2NCOCH_3$, DMF, DMSO, 등과 같은 양극성 비양자성 용매 중에서 화학식 (XXXV)의 화합물과 반응시켜 제조될 수 있다(여기에서 화학식 (XXXV)의 화합물의 하이드록시 (OH) 그룹은 플루오로, 브로모 또는 트리플레이트로 대체될 수 있다).

다르게는, 화학식 (XXXIV)의 화합물을 구리(II)아세테이트, 등과 같은 촉매의 존재 하에서, TEA, 피리딘, 등과 같은 염기의 존재 하에서, 분자체(molecular sieves), 바람직하게는 4 옹그스트롱 분자체의 존재 하에서, DCM, DCE, 등과 같은 유기 용매 중에서, 바람직하게는 대기 온도에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXVI)의 화합물, 적당하게 치환된 보론산과 반응시켜 화학식 (XXXVII)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XXXVII)의 화합물을 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 등과 같은 환원제의 존재 하에서, DCE, THF, 아세토니트릴, 등과 같은 유기 용매 중에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (II)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜 화학식 (M2b)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 L^2 가 -S-인 화학식 (M2)의 화합물이 바람직하게는 구리 촉매의 존재 하에서, 공지된 방법에 따라 적합하게 치환된 출발 물질의 적당한 선택 및 치환(예컨대 화학식 (XXXIV)의 화합물의 OH 그룹의 Cl 또는 Br로의 치환 및 화학식 (XXXV)의 화합물에 대한 화학식 R^7-SH 의 적당하게 치환된 화합물의 치환)으로 상기 개략된 과정에 따라 유사하게 제조될 수 있음을 인지할 것이다. 이 후, 황 그룹을 공지된 방법에 따라 과산화수소, mCPBA, 등과 같은 적합한 산화제로 추가로 산화시켜, L^2 가 $-SO^-$ 또는 $-SO_2^-$ 로부터 선택되는 상응하는 화합물을 수득할 수 있다.

R^6 이 $-L^2-R^7$ 이고, L^2 는 C_{2-4} 알케닐인 화학식 (M2)의 화합물은 반응식 14에 개략된 과정에 따라 제조될 수 있다.



반응식 14

이에 따라, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXXVIII)의 적합하게 치환된 화합물을, $Pd(PPh_3)_4$, $Pd(PPh_3)_2Cl_2$, 등과 같은 촉매의 존재 하에서, $NaHCO_3$, K_2CO_3 , Na_2CO_3 , 등과 같은 염기의 존재 하에서, 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (XXVIII)의 화합물, 적당하게 치환된 보론산과 반응시켜, 화학식 (XXXIX)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XXXIX)의 화합물을 TEA, DIPEA, N-메틸모폴린, 등과 같은 유기 염기의 존재하에서, DCM, THF, 아세토니트릴, $CHCl_3$, 등과 같은 비양자성 용매 중에서, 공지된 화합물인 메탄설포닐 클로라이드와 반응시켜 Ms가 메실 그룹인 화학식 (XXXX)의 상응하는 화합물을 수득한다.

화학식 (XXXX)의 화합물을 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드, 소듐 시아노보로하이드라이드, 등과 같은 환원제의 존재 하에서, DCM, DCE, THF, 메탄올, 아세토니트릴, 등과 같은 유기 용매 중에서 공지된 화합물 또는 공지된 방법에 의해 제조되는 화합물인 화학식 (II)의 적합하게 치환된 화합물과 반응시켜, 화학식 (M2c)의 상응하는 화합물을 수득한다.

당업자는 반응식 8 내지 14에서 개략된 과정이 화학식 (II)의 화합물에 대한 화학식 (M1)의 적합하게 치환된 화합물의 치환으로 화학식 (I)의 화합물의 제조에 적용될 수 있음을 인지할 것이다.

본 발명에 따른 화합물이 적어도 하나의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 이에 따라 에난티오머로서 존재할 수 있다. 화합물이 두개 이상의 키랄 중심을 갖는 경우, 그들은 추가로 디아스테레오머로 존재할 수 있다. 그러한 모든 이성체 및 그의 혼합물들은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 이해될 것이다.

또한, 화합물에 대한 결정 형태는 다형성으로 존재할 수 있으며, 그러한 것 또한 본 발명에 포함되는 것으로 의도된다.

또한, 화합물 중 일부는 물(즉, 수화물) 또는 통상적인 유기용매와의 용매화물을 형성할 수 있으며, 그러한 용매화물 또한 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 의도된다.

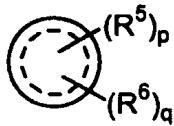
본 발명에 따른 화합물의 제조 방법이 입체이성체의 혼합물을 만드는 경우, 이들 이성체는 분취 크로마토그래피와 같은 통상적인 기술에 의해 분리될 수 있다.

화합물은 라세미 형태로 제조될 수 있거나, 개별적인 에난티오머들은 에난티오머 특이적 합성 또는 분해에 의해 제조될 수 있다. 화합물은 예를 들어, (-)-디-p-톨루오일-D-타르타르산 및/또는 (+)-디-p-톨루오일-L-타르타르산과 같은 광학적 활성산으로의 염 형성에 의해 디아스테레오머 쌍의 형성 후, 분별 결정 및 유기 염기의 재형성과 같은 표준 기술에 의해 그들의 성분 에난티오머로 분해될 수 있다. 화합물은 또한 디아스테레오머 에스테르 또는 아미드의 형성 후, 크로마토그래피 분리 및 키랄 보조물의 제거에 의해 분해될 수 있다. 다르게는, 화합물은 키랄 HPLC 컬럼을 이용하여 분해될 수 있다.

본 발명의 화합물의 제조를 위한 어떠한 과정 동안, 관련된 분자의 임의의 것 상에서 민감한 또는 반응성인 그룹을 보호하는 것이 필요하고/거나 바람직할 수 있다. 이는 Protective Groups in Organic Chemistry, ed. J. F. W. McOmie, Plenum Press, 1973; 및 T. W. Greene & P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, 1991에서 기술된 것과 같은 통상적인 보호기 그룹을 이용하여 달성을 수 있다. 보호기는 당업계에 공지된 방법을 이용하여 통상적인 수반 단계에서 제거될 수 있다.

본 발명은 본 발명의 범위 내에 본 발명의 화합물의 프로드럭을 포함한다. 일반적으로 그러한 프로드럭은 생체 내에서 필요 한 화합물로 쉽게 변환될 수 있는 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에 있어서, 용어 "투여하는"은 특정하게 개시된 화합물 또는 특정하게 개시되지는 않았으나 환자에게 투여 후 생체 내에서 특정된 화합물로 전환될 수 있는 화합물로의 다양한 장애의 치료를 포함할 것이다. 적합한 프로드럭 유도체의 선택 및 제조의 통상적인 방법은 예를 들어, Design of Prodrugs, ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985에서 기술된다.

여기에서 기술된 방법에 따른, 본 발명의 대표적인 화합물은 표 1-8에 나열한 바와 같이 제조하였다. 하기 표에서, *를 갖는 컬럼은 표의 머리에서 일반적인 구조에서 "*" 표시로 표시한 결합의 입체화학을 정의할 것이다. "R" 및 "S" 지정에 덧붙여, 라세미 혼합물은 용어 "Rac"로 나타낼 것이다.



치환체에 대해, 입체배위는 "R" 또는 "S"로 달리 나타내지 않는 한 라세미이다. (L^1_m)의 컬럼에서, "없음"의 나열은 m이 0임을 의미할 것이다.

표 1

ID#	*	R ²	R ³	(L ¹) _m	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
1	S	2-(4-모폴리닐) 예닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
2	R	3,4-디페록시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
3	R	3,5-디(트리플루오로 메틸)벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
4	R	2-(4-이미다졸릴)예닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
5	R	4-브로모벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
6	R	3,4-디페록시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
7	S	2,4-디플루오로벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
8	S	2,4-디페록시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
9	S	4-비페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
10	S	2-에톡시벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
11	S	2-페닐에닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
12	S	2,5-디플루오로벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
13	S	2-(5-브로모파리딜)	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
14	S	2-페록시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
15	S	4-브로모벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸

16	S	3,5-디(트리플루오로메틸)벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
17	S	1-아마만타닐 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
18	S	3-메틸 벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
19	S	2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸릴)-메틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
20	S	3-브로모벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
21	S	3-클로로벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
22	S	3,4-디메톡시 벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
23	S	4-니트로벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
24	S	4-피리딜	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
25	S	3,5-디메톡시-벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
26	S	2-(2-티에닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
27	S	2-메틸 벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
28	S	2-(4-아이디졸릴)-에틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
29	S	4-트리플루오로메틸 벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
30	S	2-(4-브로모페닐)- 에틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
31	S	2,4-디클로로벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
32	S	3-피리딜메틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
33	S	3-트리플루오로메틸 벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
34	S	2-(4-메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
35	S	3-메톡시벤질	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
36	S	4-피리딜	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
38	S	2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
39	S	2-pyridylmethyl	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸

40	S	1-나프틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
41	S	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
42	S	2-(3,5-디메틸 피리딜)	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
43	S	3,4,5-트리메톡시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
44	S	2-브로모벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
45	S	2,3-디메톡시 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
46	S	3,4-디클로로 벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
47	R	2-(4-모폴리닐) 에틸	4-플루오로페닐	absent	1-아세나프테닐
48	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	absent	1-아세나프테닐
49	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	absent	4-n-프로필-사이클로헥실
50	S	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐
51	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐
52	Rac	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	페닐	absent	1-아세나프테닐
53	R	2-(4-모폴리닐)에틸	페닐	absent	1-아세나프테닐
251	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸
253	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸
254	S	2-(3,4-메틸렌 디옥시페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸

255	S	2-(2-나프-4,5-디메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	I-나프틸
259	S	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프틸
261	S	2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프릴
262	S	2-(3,4-메틸렌-디옥시페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프릴
265	S	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	4-클로로페닐
267	R	2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	4-클로로페닐
268	R	2-(3,4-페닐렌-디옥시페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	4-플로브페닐
269	R	2-(2-나프-4,5-디메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	4-글로도페닐
271	R	2-(3,4-메틸렌-디옥시페닐)-에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
276	S	2-(2-나프-4,5-디메톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나파페닐
279	S	1-(t-부톡시-2-카보닐)-2-페닐에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클고속틴
281	S	2-에톡시-페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
282	S	4-((1-페닐-2-비라啵-2-yl)-아미노설포닐)-페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
285	S	4-사이클로헥실-페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸

292	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH_2	5- 페닐 -2- 티에닐
293	S	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH_2	5- 페닐 -2- 티에닐
298	R	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
300	R	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
307	S	3,4-디메톡시 -벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
308	S	4-니트로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
309	S	2-(1,2,3,4-페트라하이드로 -이소퀴놀린)	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
310	S	4-비페닐	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
311	S	2-무알메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
312	S	3-요오도벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
314	S	3,4-디플루오로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
315	S	3-브로모벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
316	S	4-클로로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
317	S	4-메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
318	S	2-애독사벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
319	S	3,5-디(트리플루오로메틸) 벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
320	S	3,4,5- 트리메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
321	S	3-플루오로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
322	S	3-메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
323	S	2-(4-메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
324	S	3,5-디메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐

325	S	4-메틸-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
326	S	3-(페닐)-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
327	S	4-피리딜	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
		4-트리플루오로메톡시 벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
328	S	2-(페녹시)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
329	S	2-페닐에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
330	S	2-메틸-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
331	S	2,3-디메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
		3-디(n-부틸)아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
338	S	2-페닐에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
341	S	2,5-디플루오로-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
342	S	3,4-디클로로-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
343	S	3-트리플루오로메틸 벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
344	S	벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
345	S	4-플루오로페닐	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
346	S	2-플루오로-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
		4-트리플루오로메틸 벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
347	S	4-메톡시카보닐-벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
348	S	2,4-디메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
350	S	3-클로로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
351	S	3-에톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
352	S	4-브로모벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
353	S	3-메틸벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
354	S	4-플루오로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
355	S	2-브로모벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐

356	S	2-(3,4-메틸렌 디옥시페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
358	S	2,4-디플루오로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
365	S	2-(4-브로모페닐) 에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
366	S	3-피리딜-메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
367	S	2,4,6- 트리메톡시벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
368	S	2,4-디클로로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
370	S	3-니트로벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
371	S	1-나프틸-메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
372	S	2-(2-티에닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
373	S	2-트리플루오로메틸 벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
385	R	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
386	S	2-(3,4-디메톡시-페닐) 에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
387	R	2-(4-모플리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
374	S		4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
375	S	2-(4,6-디메틸-) 피리딜	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
376	S	4-피리딜-메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
378	R	2-피리딜-메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
379	R	4-피리딜	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
380	R	3-(6-메톡시-피리딜)	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
381	R	3-피리딜	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐

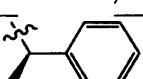
383	R	2-(5-메틸-피리딜)	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
390	R	2-(3,4-메틸렌 디옥시페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
392	R	4-메톡시벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
393	R	4-피리딜	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
396	S	2-(4-모폴리닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
398	S	4-메톡시벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
418	S	2-(3,4-메틸렌 디옥시페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
419	S	2-피리딜	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
420	R	H	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
421	R	2-피리딜	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
422	S	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
424	S	H	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
425	R	메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
426	R	H	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
427	R	메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
430	S	H	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
431	S	메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
437	S	메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
438	R	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
443	S	메톡시	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
444	S	에톡시	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
446	R	2-(3,4-메틸렌 디옥시페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
448	S	2-페녹시에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐

451	S	4-(1-페닐-2-파리졸릴-아미노-설포닐)-페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
452	S	4-카복시-벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
453	S	H	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
454	S	n-부틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
458	S	페닐	4-플루오로페닐	CH ₂	2-트리플루오로메틸-6-클로로-페닐
461	R	2-(2-나트로-4,5-디에톡시-페닐)-에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
463	S	벤질옥시	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
464	R	4-(아미노에틸)-페닐	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
600	S	페닐	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
601	R	4-(1-부록시카보닐-아미노-에틸)-페닐	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
602	S	4-플루오로페닐	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
603	S	3,4-(디에톡시)-페닐	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
604	S	4-(메틸)-페닐	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
605	R	2-(aminoethyl)-페닐	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
606	S	1-사이클로프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
607	S	1-아다만타닐	4-플루오로페닐	CH ₂	3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐
608	S	4-피리딜	4-플루오로페닐	CH ₂	3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐
609	S	1-(3-피리딜)-메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐
610	S	3-디(n-부틸)아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐

611	R	1-(3-피리딜)-메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
612	S	1-(4-피리딜)-메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
613	S	1-(3-피리딜)-메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
614	S	1-(2-티에닐)-메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
615	R		4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
616	S	H	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
617	S	4-피리디닐	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
618	S	4-피리디닐	4-플루오로페닐	CH ₂	
619	S	H	4-플루오로페닐	CH ₂	
620	R	H	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
621	R	4-피리디닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
622	S		4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
623	R	H	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
624	R	n-부틸	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
625	R	3-나트로벤질	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸

626	R		4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
627	R	4- 피리디닐	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
628	R	4- 메톡시카보닐 벤질	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
629	R	1-[2-(3H-아미다졸-4-일)-에틸]	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
630	-		4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
631	R	C(O)O-t-부틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
632	R	H	4-플루오로페닐	CH(CH ₃)	
633	S	디메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
634	S	3-하이드록시-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
635	R	3-하이드록시-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
636	R	디메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
637	S	3-하이드록시-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
638	S	디메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐

639	R	3-하이드록시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
640	R	H	페닐	없음	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6- 헥사하이드로-1H- 페닐렌 -1-일
641	S	3- 메톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
642	S	3-하이드록시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
643	R	3-하이드록시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
644	R	3- 메톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
645	R		4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
646	S		4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
647	R	디메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
648	S	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
649	S	3-하이드록시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
650	S	3- 메톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
651	R	3-하이드록시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
652	R	3- 메톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
653	S	디메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)

654	S	메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
655	S	메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
656	R	메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
657	R	메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
658	S	메틸아미노-n-프로필	페닐	없음	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6- 헥사하이드로 -1H- 페닐렌 -1-일
659	S	H	페닐	없음	1S-(3a-S)- 2,3,3a,4,5,6- 헥사하이드로 -1H- 페닐렌 -1-일
660	R	메틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
661	R	메틸아미노-에틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
662	R	1-(4-에톡시카보닐 피페리디닐)	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
663	R		4-플루오로페닐	없음	S-1-아세나프테닐
664	R	메틸아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH₂	
665	R	t-부톡시카보닐 아미노-n-프로필	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
666	R	디메틸아미노-n- 프로필	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)

667	R	N- 메틸 -N-t- 부록시카보닐 - 아미노-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
-----	---	-----------------------------------	----------	-----------------	--------------

표 2

ID#	*	R ¹	R ²	R ³	(L ¹) _m	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
54	S	n- 부틸	벤질	페닐	없음	(3a-S)-2,3,3a,4,5,6- 헥사하이드로-1H- 페닐렌 -2- 일
55	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
56	S	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
57	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	없음	4-n- 프로필 -사이클로헥실
58	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐
59	S	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	없음	4-n- 프로필 -사이클로헥실
60	S	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐

61	Rac	에틸	4-메틸벤질	페닐	없음	1-아세나프테닐
62	Rac	t-부틸	벤질	페닐	없음	1-아세나프테닐
63	S	2-(디메틸 아미노)에틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
64	S	n-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
65	S	벤질	2-페닐-에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
78	S		4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
79	S		4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
250	S	t-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸
252	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸
256	S	메틸	2-(3,4- 디메톡시- 페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-나프틸
258	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프틸
260	S	t-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프틸
263	S	메틸	2-(3,4- 디메톡시- 페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2-나프틸

264	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	4-클로로페닐
266	S	t-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	4-클로로페닐
270	S	메틸	2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	4-클로로페닐
275	S	메틸	2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
280	S	n-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	2,3,4,5,6-펜타메틸-페닐
283	S	메틸	3-(2-피리딜)-n-프로필	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
289	S	벤질	(1S,2S)-1-하이드록시-사이클로펜트-2-일-메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
290	S	벤질	(1S,2S)-1-하이드록시-사이클로헥스-2-일-메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
291	S	벤질	(1S,2S)-1-하이드록시-사이클로펜트-2-일-메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
294	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	5-페닐-2-티에닐
295	Rac	메틸	2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸	페닐	없음	1-아세나프테닐

299	R	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
			2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐		
305	R	메틸	2-페닐에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
313	S	벤질	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
339	R	메틸	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
340	R	메틸	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
362	S	벤질	벤질	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
364	S	메틸	2-(2-피리딜) 에틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
389	R	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH_2	1-(8-메틸-나프틸)
391	R	메틸	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH_2	1-(8-메틸-나프틸)
394	S	에틸	4-메틸벤질	4-플루오로페닐	CH_2	1-(8-메틸-나프틸)
395	S	t- 부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH_2	1-(8-메틸-나프틸)
399	S	메틸	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH_2	1-(8-메틸-나프틸)
423	R	메틸	메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐

428	R	메틸	메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
429	R	메틸	에틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
432	S	메틸	메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
433	S	메틸	에틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
434	R	메틸	에틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
435	S	메틸	메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
436	S	메틸	에틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
439	S	메틸	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
440	S	메틸	에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
441	R	메틸	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
442	R	메틸	에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
455	S	4- 메틸 - 벤질	6- 메틸티오 - 2- 피리딜 - 카보닐	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
456	S	n-부틸	벤질	4-플루오로페닐	CH ₂	2- 트리플루오로메틸-6- 클로로 -페닐
457	S	메틸	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2- 트리플루오로메틸-6- 클로로 -페닐

459	S	벤질	2-(디메틸 - 아미노)에틸	4-플루오로페닐	CH_2	2- 트리플루오로메틸-6- 클로로 -페닐
462	R	에틸	4- 매일 - 벤질	4- 플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
668	S	에틸	페닐	4- 플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
669	S	매틸	페닐	4- 플루오로페닐	없음	R-1-아세나프테닐
670	S	에톡시 - 카보닐 - 메틸	벤질	4- 플루오로페닐	CH_2	3,5-비스- 트리플루오로메틸-페닐
671	S	n-부틸	벤질	4- 플루오로페닐	CH_2	3,5-비스- 트리플루오로메틸-페닐
672	S	1-페닐 - 에틸	벤질	4- 플루오로페닐	CH_2	3,5-비스- 트리플루오로메틸-페닐
673	S	2-(3,4- 디에톡시 - 페닐)에틸	메틸	4- 플루오로페닐	CH_2	3,5-비스- 트리플루오로메틸-페닐
674	S	{ 디메틸 - 아미노 }- 에틸	벤질	4- 플루오로페닐	CH_2	3,5-비스- 트리플루오로메틸-페닐
675	S	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	메틸	4- 플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
676	S	벤질	n-부틸	4- 플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
677	S	벤질	n-부틸	4- 플루오로페닐	CH_2	

678	R	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)에틸	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
679	S	t-부톡시 - 카보닐	메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
680	S	t-부톡시 - 카보닐	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)
681	R	아미노 -n- 프로필	메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-나프틸)

표 3

ID#	*	T^1 (함께 결합된 NR^1R^2)			
			(L ¹) _m —	(R ⁵) _p	(R ⁶) _q
66	S	1-(4-(3-트리플루오로메틸 - 페닐)- 피페라지닐)		사이클로옥틸-메틸	
67	S	1-(4-피페리디닐 -피페리디닐)		사이클로옥틸-메틸	
68	S	1-(4-(3,4- 메틸렌디옥시페닐 메틸)- 피페라지닐)		사이클로옥틸-메틸	
69	S	1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐)		사이클로옥틸-메틸	
70	S	1-(2,3-디하이드로-1H- 피롤릴)		사이클로옥틸-메틸	
71	S	1-4-[(4- 클로로페닐)- 페닐메틸]- 피페라지닐)		사이클로옥틸-메틸	

72	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐)	사이클로옥틸-메틸
73	S	1-(4-t-부톡시카보닐 -피페라지닐)	사이클로옥틸-메틸
74	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	사이클로옥틸-메틸
75	S	4-(2,6-디메틸 -모폴리닐)	사이클로옥틸-메틸
76	S	1-(4-벤질 -피페라지닐)	사이클로옥틸-메틸
115	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
160	R	1-(4-t-부톡시카보닐 -피페라지닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
165	S	1-(4-t-부톡시카보닐 -피페라지닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
166	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
181	R	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
183	R	1-피롤리디닐	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
188	R	1-(4-에톡시카보닐 -피페리디닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
257	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	2-(2-(2-티에틸)-페닐)-에틸
284	S	1-(2S-(페닐아미노 -메틸)-피롤리디닐)	사이클로옥틸-메틸
682	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐)	3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질
683	S	1-[4-(3-트리플루오로메틸 -페닐)-피페라지닐]	3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질
684	S	1-(4-에톡시카보닐 -피페리디닐)	3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질
685	S	1-(2,3-디하이드로-피롤리디닐)	3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질

686	S	3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐	3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질
687	S		사이클로옥틸
688	R	1-(3,4-디하이드록시-2,5-비스-하이드록시메틸-피페리디닐)	사이클로옥틸
689	R	2-(1,2,3,4-데트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	사이클로옥틸
690	R		사이클로옥틸

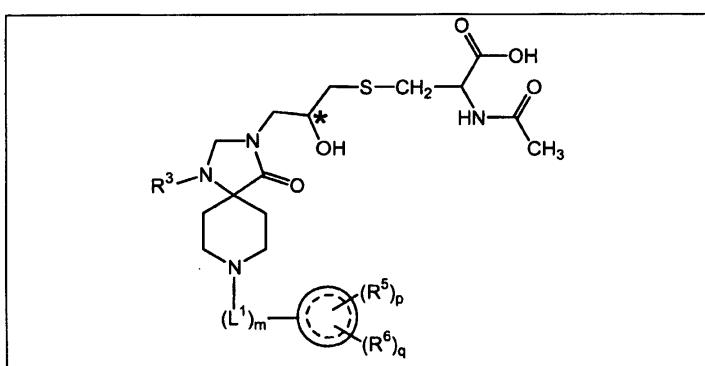
표 4

ID#	*	T ² (함께 결합된 NR ¹ R ²)	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
296	R	2-(1,2,3,4-데트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐)	1-아세나프테닐

332	S	1-(4- 벤질 - 피페리지닐)	1-아세나프테닐
333	S	1-(4-(3-트리플루오로메틸 - 페닐)- 피페리지닐)	1-아세나프테닐
334	S	1-(4-(1- 피페리디닐)- 피페리디닐)	1-아세나프테닐
335	S	1-(4-(3,4- 메틸렌디옥시페닐 - 메틸)- 피페리지닐)	1-아세나프테닐
336	S	1-(3-(디에틸아미노카보닐)- 피페리디닐)	1-아세나프테닐
337	S	1-(4-[(4-클로로페닐)- 페닐메틸]- 피페리지닐)	1-아세나프테닐
360	S	1-(4- 애톡시카보닐 - 피페리디닐)	1-아세나프테닐
377	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디애톡시 - 이소퀴놀리닐)	1-아세나프테닐
382	R	1- 이미다졸일	1-아세나프테닐
388	S	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디애톡시 - 이소퀴놀리닐)	1-(8-메틸-나프탈)
445	R	2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디애톡시 - 이소퀴놀리닐)	1-아세나프테닐
465	S	1- 피페리디닐	R- 1-아세나프테닐
691	S	1- 모폴리닐	R- 1-아세나프테닐
692	S	1- 피롤리디닐	R- 1-아세나프테닐
693	R	1-(4- 애톡시카보닐 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
694	R	1-(4- 페닐 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
695	R	1-(3- 하이드록시메틸 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
696	R	1-(3- 애톡시카보닐 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
697	R	1- 피페리디닐	R- 1-아세나프테닐
698	R	1- 피롤리디닐	R- 1-아세나프테닐
699	S	1-(3,5- 디메틸 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
700	S	1-(4- 페닐 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
701	S	1-(4- 애톡시카보닐 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
702	S	1-(3- 하이드록시메틸 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
703	R	1-(3,5- 디메틸 - 피페리디닐)	R- 1-아세나프테닐
704	S	1- 피롤리디닐	1-(8-메틸-나프탈)

705	R	1- 피롤리디닐	1-(8-메틸-나프탈)
706	R	1-(3-(R)-하이드록시- 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
707	R	1-(3-하이드록시- 피페리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
708	R	1-(3-(R)- 디메틸아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
709	R	1-(4-하이드록시- 피페리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
710	R	1-(3-(R)-t- 부독시카보닐아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
711	R	1-(4-t- 부독시카보닐아미노 -> 피페리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
712	R	1-(3-하이드록시- 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
713	R	1-(4- 피롤리디닐 - 피페리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
714	R	1-(3-(S)-하이드록시- 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
715	R	1-(3-(S)- 에틸아미노) 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
716	R	1-(3-(R)-아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
717	R	1-(3-(S)-아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
718	R	1-(4- 디메틸아미노 - 피페리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
719	R	1-(3-(R)- 메틸아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
720	R	1-(3-(S)- 메틸아미노 - 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)
721	R	1-(3-(N- 메틸 -N-t- 부독시카보닐 - 아미노)- 피롤리디닐)	1-(8-메틸-나프탈)

표 5



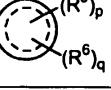
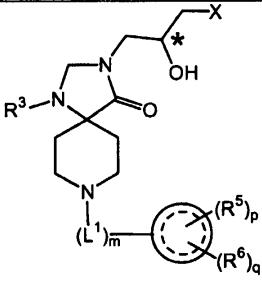
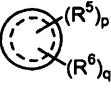
ID#	*	\mathbf{R}^3	$(\mathbf{L}^1)_m$	
100	R	4-플루오로페닐	\mathbf{CH}_2	사이클로옥틸
101	S	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
102	R	4-플루오로페닐	$\mathbf{CH}_2\mathbf{CH}_2$	페닐
103	R	4-플루오로페닐	없음	4-n-프로필 - 사이클로헥실
104	Rac	페닐	없음	1-아세나프테닐
179	R	페닐	$\mathbf{CH}_2\mathbf{CH}_2$	2-(2-티에틸)-페닐
447	R	4-플루오로페닐	\mathbf{CH}_2	사이클로옥틸

표 6

					
ID #	*	X	\mathbf{R}^3	$(\mathbf{L}^1)_m$	
105	R	2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸옥시	4-플루오로페닐	\mathbf{CH}_2	사이클로옥틸
106	R	2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸옥시	페닐	$\mathbf{CH}_2\mathbf{CH}_2$	2-(2-티에틸)-페닐
107	R	3-메틸페닐티오	페닐	$\mathbf{CH}_2\mathbf{CH}_2$	2-(2-티에틸)-페닐
108	R	3-메틸페닐티오	4-플루오로페닐	\mathbf{CH}_2	사이클로옥틸

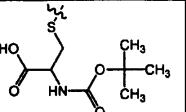
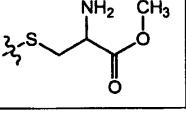
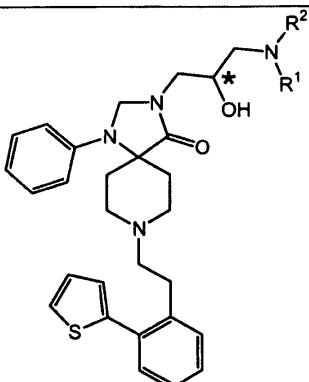
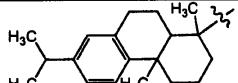
178	S		페닐	CH ₂ CH ₂	2-(2-에틸)-페닐
460	R		4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸

표 7



ID No.	*	R ¹	R ²
110	Rac	H	3-(4- 모폴리닐)-n- 프로필
111	S	H	3-(4- 모폴리닐)-n- 프로필
112	R	H	3-(4- 모폴리닐)-n- 프로필
113	S	H	3-클로로벤질
114	S	H	2-에톡시벤질
116	S	H	(2,5- 디메톡시 -2,5- 디하이드로-fur-2-일)- 메틸
117	S	n- 부틸	벤질
118	S	H	2,5-디플루오로벤질
119	S	H	2- 페닐 -에틸

120	S	H	2-(5- 브로모 -피리딜)
121	S	H	3- 아이오도벤질
122	S	H	2,2,2-트리플루오로에틸
123	S	H	3- 니트로벤질
124	S	H	3,4- 디플루오로벤질
125	S	H	3-브로모벤질
126	S	H	4-클로로벤질
127	S	H	4-메톡시벤질
128	S	H	3,4,5- 트리메톡시벤질
129	S	H	2-(2- 티에닐)에틸
130	S	H	3- 메틸벤질
131	S	H	2- 메톡시벤질
132	S	H	벤질
133	S	H	4- 브로모벤질
134	S	H	3,5- 디(트리플루오로에틸)벤질
135	S	H	2-(3- 메톡시페닐)에틸
136	S	벤질	2- 페닐에틸
137	R	H	2- 브로모벤질
138	R	H	2-(4- 브로모페닐)에틸
139	R	H	4-(N,N- 디메틸아미노)벤질
140	R	H	4- 메틸벤질
141	R	H	2- 메틸벤질
142	R	H	2-(6-플루오로-2-인돌릴)에틸
143	R	H	3-플루오로벤질
144	R	H	3-메톡시벤질
145	R	H	2-(4- 메톡시페닐)에틸
146	R	H	2- 트리플루오로메틸벤질
147	R	H	2-(4- 아미다졸릴)에틸
148	R	H	3,5- 디메톡시벤질
149	R	H	t- 부틸
150	R	H	2- 피리딜- 메틸
151	R	H	2-(3,4- 디메톡시페닐) 에틸

152	R	H	2-플루오로벤질
153	R	H	3-트리플루오로메틸벤질
154	R	H	4- 피리딜
155	R	H	4- 트리플루오로메톡시벤질
156	R	H	2-페닐옥시 - 에틸
157	R	H	1-나프тиль - 메틸
158	R	H	4-플루오로벤질
159	R	H	4- 트리플루오로메틸벤질
161	R	H	4-피리딜 - 메틸
162	R	H	2,4-디클로로벤질
163	S	H	
164	S	벤질	벤질
			1-(3,4-메틸렌
167	S	H	디옥시페닐)메틸
168	S	벤질	에톡시카보닐메틸
169	S	H	2-페닐 - 사이클로프로필
170	S	H	4- 에톡시카보닐벤질
171	S	벤질	2-(N,N- 디메틸아미노) 에틸
173	S	메틸	벤질
174	S	에틸	벤질
175	R	벤질	카복시메틸
176	R	벤질	2-(N,N- 디메틸아미노) 에틸
177	R	n-부틸	벤질
180	R	H	2-페닐 -사이클로프로필
182	R	H	4-에톡시카보닐벤질
187	R	H	2-(2,5- 디메톡시 -2,5-디하이드로-fur-2-일)-메틸
189	R	H	2,4-디에톡시벤질
190	R	H	4-비페닐
191	R	벤질	에톡시카보닐메틸

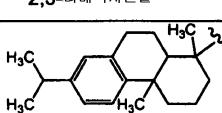
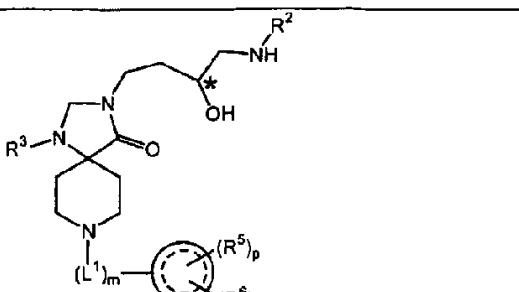
192	R	H	4-메톡시벤질
193	S	H	2-메틸벤질
194	S	H	3,5-디메톡시벤질
197	S	H	4-피리딜
198	S	H	2,4-디클로로벤질
203	S	H	3,4-디메톡시벤질
204	R	H	4-브로모벤질
205	R	H	3-메틸벤질
206	R	H	2-(2-티에닐)-에틸
208	S	H	3-나트로벤질
209	S	H	2-브로모벤질
210	S	H	2-(4-아미다졸릴)-에틸
211	S	H	2-(페녹시)-에틸
215	S	H	2,3-디메톡시벤질
216	S	H	
217	S	H	아다만타닐
218	S	H	n-프로필
219	S	n-propyl	n-프로필
220	S	벤질	벤질
224	S	H	3-메톡시벤질
225	S	H	3-피리딜-메틸
227	S	H	2,4-디플루오로벤질
228	R	H	2-메톡시벤질
229	S	H	3-(페닐)-n-프로필
230	S	벤질	2-페닐에틸

표 8

	ID #	*	R^2	R^3	$(\text{L}^1)_m$	$(\text{R}^5)_p$ $(\text{R}^6)_q$
722	S	H	4-플루오로페닐	없음	$\text{R}-1-\text{아세}-\text{나트데닐}$	

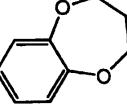
본 발명의 화합물의 제조에서의 대표적인 화합물은 표 9 및 표 10에서 나열된다. 표 9에서, A는 입체-배위의 표시 없이 옥시라닐-메틸로서 나열되며, 옥시라닐-메틸 그룹은 라세미로서 존재했다.

표 9

ID #	A	R ³	(L ¹) _m	(R ⁵) _p (R ⁶) _q
500	H	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
501	H	4-플루오로페닐	CH ₂ -CH(CH ₃)-CH ₂	페닐

502	H	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₃	
503	H	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐
504	H	4-플루오로페닐	없음	4-n-프로필- 사이클로헥실
505	H	4-플루오로페닐	C(O)O-t-부틸	
506	H	4-플루오로페닐	CH ₂	2- 나프틸
507	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1- 나프틸
508	H	4-플루오로페닐	CH ₂	4- 클로로페닐
521	H	4-플루오로페닐	CH ₂	4- 퀴놀리닐
522	H	4-플루오로페닐	CH ₂	8- 퀴놀리닐
544	H	4-플루오로페닐	없음	1,3,4-트리하이-2-드로 나프릴
546	H	4-플루오로페닐	CH ₂	5- 페닐 -2- 티에닐
547	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8- 메틸 - 나프틸)
548	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(4- 메틸 - 나프틸)
549	H	4-플루오로페닐	.. 없음	2- 하이드록시- 사이클로헵틸
551	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(2- 메틸 - 나프틸)
555	H	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
556	H	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
509	옥시라닐- 메틸	페닐	없음	1-아세나프테닐
510	R- 옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	4-n-프로필- 사이클로헥실
511	R- 옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂ CH ₂	페닐
512	옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐

513	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	4-클로로페닐
514	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-나프틸
516	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	C(O)O-t-부틸	없음
517	S- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	C(O)O-t-부틸	없음
518	옥시리닐- 메틸	페닐	CH₂CH₂	2-(2-티에닐)페닐
519	S- 옥시리닐- 메틸	페닐	CH₂CH₂	2-(2-티에닐)페닐
520	R- 옥시리닐- 메틸	페닐	CH₂CH₂	2-(2-티에닐)페닐
540	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	사이클로옥틸
541	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	5- 페닐 -2- 티에닐
542	S- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	2- 나프틸
543	S- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂CH₃	없음
550	S- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
552	메톡시 -카보닐 -메틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
553	R- 옥시리닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)
554	R-2,3- 디하이드록시 n- 프로필	4-플루오로페닐	CH₂	1-(8-메틸-나프틸)

564	S-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
565	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
566	S-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
567	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
568	2R- 하이드록시-3- 에톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	1-아세나프테닐
569	2R- 하이드록시-3- 에톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	S- 1-아세나프테닐
570	2S- 하이드록시-3- 에톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
571	2R- 하이드록시-3- 에톡시 -n- 프로필	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
572	H	4-플루오로페닐	CH ₂	
573	H	4-플루오로페닐	CH ₂	3-(2H)- 크로메닐
576	옥시라닐- 메틸	페닐	없음	1-아세나프테닐
578	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2-트리플루오로메틸-6- 클로로 - 페닐

579	3-클로로 - 2S- 하이드록시 -n- 프로필			R- 1-아세나프테닐
580	S-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
581	H	페닐	CH ₂ CH ₂	2-(2-티에닐)-페닐
582	H	4-플루오로페닐	CH ₂	사이클로옥틸
583	H	4-플루오로페닐	CH ₂	2,3,4,5,6- 펜타메틸페닐
584	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2,3,4,5,6- 펜타메틸페닐
723	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	R- 1-아세나프테닐
725	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	2,3,4,5,6- 펜타메틸페닐
726	H	4-플루오로페닐	CH ₂	
727	R-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	CH ₂	
728	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-(8-메틸-1,2,3,4- 테트라하이드로- 나프틸)
729	H	4-플루오로페닐	CH(CH ₃)	

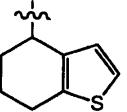
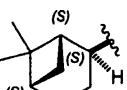
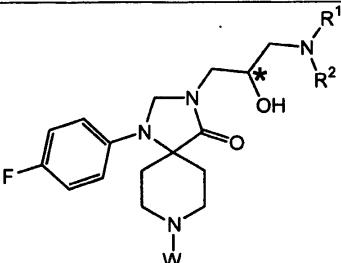
730	H	4-플루오로페닐	없음	
731	S-옥시라닐- 메틸	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸
732	H	4-플루오로페닐	CH ₂	
733	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-[8- 메톡시- 나프릴]
734	H	4-플루오로페닐	CH ₂	1-[8- 하이드록시메틸- 나프릴]
735	H	4-플루오로페닐	없음	사이클로옥틸

표 10

				
ID #	*	R ¹	R ²	W
523	R	에틸	4- 메틸 벤질	H
524	R	H	2-(4- 모폴리닐)- 에틸	H
525	R	t-부틸	벤질	H
526	R	H	2-(3,4- 디메톡시 - 페닐)-에틸	H

527	R	H	2-(3,4-메틸렌디옥시 페닐)-에틸	H
528	R	H	2-(2-나트로-4,5-디메톡시-페닐)-에틸	H
529	S	에틸	4-메틸벤질	H
530	S	H	2-(4-모르폴리닐)-에틸	H
531	S	t-부틸	벤질	H
532	S	H	2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸	H
533	S	H	2-(3,4-메틸렌디옥시 페닐)-에틸	H
534	S	H	2-(2-나트로-4,5-디메톡시-페닐)-에틸	H
535	S	에틸	4-메틸벤질	t-부톡시카보닐
536	R	에틸	4-메틸벤질	에틸
537	R	H	2-(4-모르몰리닐)-에틸	에틸
538	R	t-부틸	벤질	에틸
539	R	H	2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸	에틸

상기 표 1-10에 예시한 본 발명의 대표적인 화합물의 분자량을 마이크로매스 플랫폼 LC-일렉트로스프레이 질량 분광기, 화학적 이온화 분광기 HP5989A 또는 Agilent LC/MSD 일렉트로스프레이 질량 분광기로 측정하고, 결과를 표 11에 나열하였다.

표 11

ID#	이론 MW	M/e[MH ⁺]
1	559.77	560.8
2	596.78	597.7
3	672.73	673.6
4	540.72	541.7
5	615.63	617.9
6	610.81	611.8
7	572.71	573.3

8	596.78	597.5
9	598.8	599.5
10	580.78	581.5
11	550.76	551.5
12	572.71	573.5
13	602.60	604.3
14	566.76	567.5
15	615.60	617.4
16	672.73	673.5
17	594.85	595.5
18	550.76	551.5
19	588.76	589.5
20	615.63	617.4
21	571.18	571.5
22	596.78	597.5
23	581.73	582.5
24	537.72	538.4
25	596.78	597.2
26	556.79	557.4
27	550.76	552.4
28	540.72	541.5
29	604.73	605.5
30	629.65	630.5
31	605.62	607.3
32	537.72	538.4
33	604.73	605.4
34	566.76	567.5
35	566.76	567.7
36	523.69	523.9
38	610.81	611.5
39	537.72	538.5
40	586.79	587.4
41	550.76	551.4
42	551.75	551.5
43	626.81	627.4
44	615.63	616.4
45	596.78	597.3
46	605.62	607.4
47	587.70	588.3
48	638.70	639.3
49	610.81	611.4
50	539.63	540.3
51	590.74	591.3
52	621.00	622.0
53	569.00	570.0
54	620.88	621.5
55	606.70	607.3
56	620.80	621.3

57	578.81	579.5
58	558.74	559.3
59	592.84	593.4
60	572.77	573.3
61	588.00	589.0
62	602.00	603.0
63	607.28	608.3
64	592.84	593.5
65	640.88	641.5
66	659.81	660.1
67	597.86	598.2
68	649.85	650.1
69	613.86	614.3
70	498.68	499.5
71	716.38	717.4
72	562.77	563.5
73	615.83	616.4
74	622.82	623.2
75	544.75	545.4
76	605.84	606.2
78	649.89	650.2
79	750.01	751.5
100	592.77	593.8
101	620.70	621.3
102	572.70	573.3
103	592.77	593.3
104	602.70	603.0
105	611.79	612.4
106	655.86	656.4
107	597.84	598.4
108	553.78	554.6
110	617.85	618.3
111	617.85	618.3
112	617.85	618.3
113	615.24	615.3
114	624.85	625.3
115	606.83	607.3
116	632.82	633.3
117	636.90	637.4
118	616.78	617.3
119	594.80	595.3
120	646.65	648.2
121	706.68	707.2
122	572.69	573.3
123	625.79	626.3
124	616.77	617.3
125	659.68	661.2
126	615.30	615.3

127	610.82	611.3
128	670.87	671.3
129	600.85	601.2
130	594.82	595.3
131	610.82	611.3
132	580.79	581.2
133	659.69	661.2
134	716.79	717.2
135	624.85	625.3
136	684.94	685.3
137	659.69	661.2
138	673.72	675.3
139	623.86	624.4
140	594.82	595.4
141	594.82	595.4
142	651.85	652.3
143	598.78	599.3
144	610.82	611.3
145	624.85	625.3
146	648.80	649.3
147	584.76	585.3
148	640.85	641.3
149	546.77	547.3
150	581.78	582.3
151	654.87	655.5
152	598.78	599.3
153	648.79	649.3
154	567.75	568.3
155	664.79	665.3
156	610.82	611.3
157	630.85	631.3
158	598.78	599.3
159	648.80	649.3
160	659.89	660.4
161	581.78	582.3
162	649.68	651.1
163	759.11	759.1
164	670.82	671.4
165	659.89	660.5
166	666.88	667.4
167	624.80	625.4
168	666.88	667.4
169	606.83	607.5
170	638.83	639.4
171	651.92	653.0
173	594.80	595.8
174	608.85	609.9
175	638.83	639.6

176	651.92	652.9
177	636.90	637.6
178	694.91	695.8
179	636.90	637.6
180	606.83	607.9
181	666.88	667.8
182	638.83	639.8
183	544.76	545.7
187	632.82	633.9
188	630.85	631.9
189	640.85	641.9
190	642.86	643.8
191	666.88	667.8
192	610.82	611.9
193	594.82	595.8
194	640.85	641.9
197	567.75	568.8
198	649.68	651.6
203	640.85	641.7
204	659.69	662.0
205	594.82	595.9
206	600.85	601.7
208	625.79	626.8
209	659.69	661.2
210	584.79	585.8
211	610.82	611.8
215	640.85	641.7
216	759.11	759.7
217	638.92	639.8
218	532.75	533.6
219	574.83	575.9
220	670.92	671.7
224	610.82	611.8
225	581.78	582.7
227	616.78	617.7
228	610.82	611.8
229	608.85	609.7
230	684.94	685.7
250	608.79	609.3
251	575.72	576.3
252	594.76	595.3
253	626.76	627.3
254	610.72	611.2
255	671.76	672.3
256	640.79	641.4
257	638.77	639.3
258	594.76	595.3
259	575.72	576.3

260	608.79	609.3
261	626.76	627.3
262	610.72	611.2
263	640.78	641.4
264	579.15	579.3
265	560.10	560.2
266	593.17	593.3
267	611.15	691.2
268	595.10	595.2
269	656.14	656.2
270	625.17	625.3
271	622.72	623.2
275	652.80	653.4
276	683.79	684.3
279	650.88	651.3
280	628.88	629.2
281	566.77	567.5
282	743.95	744.1
283	565.75	566.4
284	605.85	605.9
285	604.86	605.3
289	634.89	635.3
290	648.91	649.2
291	662.94	663.3
292	658.84	659.2
293	607.80	608.3
294	626.84	627.3
295	634.82	635.4
296	650.80	651.3
298	587.74	588.3
299	620.82	621.4
300	638.79	639.3
305	652.82	653.3
307	624.76	625.3
308	609.71	610.3
309	619.79	620.3
310	626.78	627.3
311	554.67	555.4
312	690.61	691.2
313	668.86	669.3
314	600.69	601.3
315	643.61	643.6
316	599.15	599.2
317	594.74	595.3
318	594.74	595.3
319	700.71	701.2
320	654.79	655.3
321	582.70	583.3

322	594.74	595.3
323	608.76	609.3
324	624.76	625.3
325	578.74	579.3
326	592.76	593.4
327	551.67	552.3
328	648.71	649.3
329	594.74	595.3
330	578.74	579.0
331	624.76	625.3
332	633.82	634.3
333	687.79	688.3
334	625.84	626.4
335	677.83	678.3
336	641.84	642.5
337	744.36	744.3
338	643.90	644.4
339	652.82	653.4
340	652.82	653.4
341	578.74	579.3
342	600.69	601.3
343	633.60	633.2
344	632.71	634.0
345	564.71	565.3
346	582.70	583.3
347	632.71	634.0
348	622.75	623.2
349	624.76	625.3
350	599.15	599.2
351	608.76	609.3
352	643.10	643.2
353	578.74	579.3
354	584.72	583.3
355	643.61	645.2
356	608.72	609.0
358	600.69	601.0
360	614.77	615.0
362	654.84	655.3
364	593.75	594.2
365	657.63	659.2
366	565.70	566.2
367	654.79	655.3
368	633.60	635.2
370	609.71	610.3
371	614.77	615.3
372	584.76	595.3
373	632.71	633.3
374	743.03	743.6

375	579.72	580.3
376	565.70	566.2
377	650.80	651.3
378	551.67	552.2
379	551.67	552.2
380	581.70	582.2
381	551.67	552.3
382	525.63	526.2
383	565.70	566.2
385	640.81	641.4
386	640.81	641.4
387	589.76	590.4
388	652.82	653.4
389	622.83	623.4
390	624.76	625.3
391	654.83	655.3
392	596.75	597.3
393	553.69	554.2
394	608.81	609.4
395	622.83	623.4
396	589.76	590.4
398	596.75	597.3
399	654.83	655.3
418	624.76	625.3
419	551.67	552.3
420	474.58	475.2
421	551.67	552.3
422	476.6	477.3
423	502.64	503.3
424	474.58	475.2
425	488.61	489.3
426	474.58	475.2
427	488.61	489.3
428	502.64	503.3
429	516.66	517.3
430	474.58	475.2
431	488.61	489.3
432	502.64	503.3
433	516.66	517.3
434	516.66	517.3
435	502.64	503.3
436	516.66	517.3
437	488.61	489.3
438	476.6	477.3
439	504.65	505.4
440	518.68	519.3
441	504.65	505.4
442	518.68	519.3

443	504.61	505.2
444	518.64	519.3
445	650.80	651.3
446	622.75	623.2
447	592.78	593.4
448	594.74	595.3
451	743.95	744.1
452	580.75	581.5
453	446.61	447.9
454	502.72	503.2
455	701.95	702.0
456	661.19	662.5
457	693.19	694.0
458	591.05	592.0
459	676.20	677.4
460	564.77	565.2
461	683.79	684.3
462	606.79	607.3
463	580.71	581.3
464	593.75	594.3
465	542.70	543.3
500	401.49	402.2
501	367.47	368.2
502	277.34	278.2
503	353.44	354.2
504	373.52	374.2
505	349.41	372.0
506	389.48	390.1
507	389.48	390.1
508	373.86	374.1
509	439.56	440.2
510	409.51	410.2
511	429.58	430.3
512	457.55	458.3
513	429.93	430.2
514	445.54	446.3
516	405.47	428.3
517	405.47	428.3
518	473.65	474.1
519	473.65	474.1
520	473.65	474.1
521	390.45	391.2
522	390.45	391.0
523	454.58	455.0
524	435.54	436.0
525	468.61	469.0
526	486.58	487.0
527	470.54	471.0

528	531.58	532.0
529	454.48	544.0
530	435.54	436.0
531	468.61	469.0
532	486.58	488.0
533	470.54	471.0
534	531.58	532.0
535	554.70	555.3
536	482.65	483.3
537	463.60	464.3
538	496.67	497.4
539	514.65	515.2
540	429.58	430.5
541	477.61	478.2
542	445.54	446.3
543	333.41	334.2
544	379.48	380.2
546	421.54	422.1
547	403.50	404.2
548	403.50	404.2
549	361.46	362.3
550	459.57	460.2
551	403.50	404.2
552	475.57	476.2
553	459.57	460.2
554	477.58	478.2
555	401.49	402.1
556	401.49	402.1
564	457.55	458.3
565	457.55	458.3
566	457.55	458.3
567	457.55	548.3
568	503.62	504.3
569	503.62	504.3
570	503.62	504.3
571	503.62	504.3
572	411.48	412.2
573	393.47	394.2
576	439.56	458.3
578	497.92	498.9
579	494.01	494.2
581	417.58	418.1
582	373.52	374.1
583	409.55	410.5
584	465.62	466.1
600	550.68	551.7
601	693.87	694.9
602	568.67	569.7

603	610.74	611.7
604	564.71	565.7
605	593.75	594.8
606	514.65	515.7
607	696.76	697.8
608	625.59	626.6
609	639.62	640.6
610	717.82	718.8
611	565.7	566.7
612	565.7	566.7
613	565.7	566.7
614	570.73	571.7
615	692.76	693.8
616	432.59	433.6
617	509.67	510.7
618	533.7	534.7
619	456.61	457.6
620	446.61	447.6
621	523.7	524.7
622	692.76	693.8
623	432.59	433.6
624	488.69	489.7
625	567.71	568.7
626	701.03	702.0
627	509.67	510.7
628	580.75	581.8
629	526.7	527.7
630	658.86	659.9
631	576.72	577.7
632	496.65	497.7
633	531.76	532.8
634	504.69	505.7
635	504.69	505.7
636	531.76	532.8
637	532.66	533.7
638	559.73	560.7
639	532.73	533.7
640	474.65	475.7
641	546.69	547.7
642	532.66	533.7
643	532.66	533.7
644	546.69	547.7
645	690.74	691.7
646	690.74	691.7
647	559.73	560.7
648	490.63	491.6
649	534.68	535.7
650	548.71	549.7

651	534.68	535.7
652	235.13	236.1
653	430.5	431.5
654	545.71	546.7
655	547.72	548.7
656	547.72	548.7
657	517.74	518.7
658	545.77	546.8
659	474.65	475.7
660	490.63	491.6
661	533.7	534.7
662	631.8	632.8
663	578.74	579.7
664	529.75	530.8
665	633.81	634.8
666	561.75	562.8
667	633.80	634.2
668	578.74	579.7
669	564.71	565.7
670	724.73	725.7
671	694.74	695.7
672	742.79	743.8
673	726.74	727.7
674	709.76	710.8
675	610.82	611.8
676	578.82	579.8
677	602.84	603.8
678	564.74	565.7
679	645.82	646.8
680	647.84	648.8
681	547.72	548.7
682	664.67	665.7
683	761.71	762.7
684	688.69	689.7
685	600.58	601.6
686	715.76	716.8
687	688.66	689.7
688	578.73	579.7
689	608.8	609.8
690	702.36	703.4
691	544.68	545.7
692	528.68	529.7
693	614.77	615.8
694	618.8	619.8
695	572.73	573.7
696	614.77	615.8
697	542.7	543.7
698	528.68	529.7

699	570.76	571.8
700	618.8	619.8
701	614.77	615.8
702	572.73	573.7
703	570.76	571.8
704	530.69	531.7
705	530.69	531.7
706	546.69	547.7
707	560.72	561.7
708	573.76	574.8
709	560.72	561.7
710	645.82	646.8
711	659.85	660.9
712	546.69	547.7
713	613.83	614.8
714	546.60	647.7
715	573.76	574.8
716	545.71	546.7
717	545.71	546.7
718	587.79	588.8
719	559.73	560.7
720	559.73	560.7
721	659.85	660.9
722	488.61	489.6
723	471.58	472.6
725	465.62	466.6
726	383.51	384.5
727	439.58	440.6
728	407.54	408.5
729	423.56	424.6
730	385.51	386.5
731	415.56	416.6
732	385.53	386.4
733	433.53	434.5
734	419.5	420.5
735	359.49	360.5

본 발명은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합하여 본 발명의 하나 이상의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 또한 제공한다. 바람직하게는 이들 조성물은 경구, 비경구, 비강내, 설하 또는 직장 투여를 위한, 또는 흡입 또는 통기에 의한 투여를 위한 정제, 환제, 캡슐제, 분제, 과립제, 멀균 비경구 용액제 또는 혼탁제, 계량된 에어로졸 또는 액체 스프레이, 점액제, 앰플제, 자동주입 장치 또는 좌제와 같은 단위 복용 형태이다. 다른게는 조성물은 주 1회 또는 월 1회 투여를 위해 적합한 형태로 존재할 수 있다; 예를 들어, 데카노에이트 염과 같은 활성 화합물의 불활성 염을 개조하여 근육내 주사를 위한 데포제제를 제공할 수 있다. 정제과 같은 고체 조성물의 제조를 위해, 주요한 활성 화합물을 예컨대 옥수수 녹말, 락토오스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 겉과 같은 통상적인 경제화 성분, 및 예컨대 물을 혼합하여 본 발명의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 규질 혼합물을 함유하는 고체 프리포뮬레이션(preformulation) 조성물을 형성할 수 있다. 규질적인 것으로서 이들 프리포뮬레이션 조성물을 언급할 대, 정제, 환제 및 캡슐제와 같은 균등하게 효과적인 복용 형태로 조성물이 쉽게 세분될 수 있도록 조성물 전반에 걸쳐 활성 성분이 분포되어 있음을 의미한다. 이후, 이 고체 프리포뮬레이션 조성물은 5 내지 약 1000 mg의 본 발명의 활성 성분을 함유하는 상기 기술된 유형의 단위 복용 형태 내로 세분될 수 있다. 신규한 조성물의 정제 또는 환제는 코팅되거나 연장된 작용의 이점을 돋는 복용 형태를 제공하도록 다르게 합성될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 환제는 내부 투여량 및 외부 투여량 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자를 덮는 외피의 형태이다. 두 개의 성분은 위 내에서 분해에 저항할 수 있도록 돋고 십이지장에서 내부 성분이 손상되지 않은 채 통과하도록 허용하거나 방출을 지연시키는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 셀락, 세틸알콜 및 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질을 갖는 많은 폴리머산을 포함하는 다양한 물질이 그러한 장용 층 또는 코팅을 위해 사용될 수 있다.

본 발명의 신규한 조성물이 경구적으로 또는 주사에 의한 투여에 의해 도입될 수 있는 액체 형태는 수성 용액, 적합하게 향미된 시럽, 수성 또는 유성 혼탁액, 및 목화씨유, 참깨유, 코코넛유, 땅콩유와 같은 식용유를 갖는 향미된 유액, 및 엘릭시르 및 유사한 약제학적 비히클을 포함한다.

수성 혼탁액에 적합한 분산 또는 혼탁제는 트래커캔스, 아카시아, 알기네이트, 렉스트란, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐-피롤리돈 또는 젤라틴과 같은 합성 및 천연 검을 포함한다.

본 발명에서 기술된 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법은 또한 여기에서 정의된 임의의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 이용하여 수행될 수 있다. 약제학적 조성물은 약 1 mg 및 1000 mg, 바람직하게는 약 10 내지 500 mg의 화합물을 함유할 수 있으며, 선택되는 투여의 방식에 적합한 임의의 형태로 구성될 수 있다. 담체는 이에 제한되는 것은 아니라, 결합제, 혼탁제, 유후제, 향미제, 감미제, 보존제, 염료 및 코팅을 포함하는 필요한 불활성 약제학적 부형제를 포함한다. 경구투여에 적합한 조성물은 환제, 정제, 캐플릿, 캡슐제(각각 즉시 방출, 지연 방출 및 지속 방출 제제를 포함), 과립제 및 분제와 같은 고체 형태, 및 용액제, 시럽, 엘릭시르제, 유제 및 혼탁제와 같은 액체 형태를 포함한다. 비경구 투여에 유용한 형태는 멀균 용액제, 유제 및 혼탁제를 포함한다.

다르게는, 본 발명의 화합물은 단일한 일일 투여량으로 투여될 수 있거나 총 일일 투여량이 일일 2, 3, 또는 4회로 분할된 투여량으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명에 대한 화합물은 적합한 비강내 비히클의 국소적 사용을 통해 또는 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치를 통해 비강내 형태로 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서는, 투여량 투여는 물론 투여량 요법에 걸쳐 간헐적이기 보다는 계속적일 것이다.

예를 들어, 정제 또는 캡슐제의 형태로의 경구 투여를 위해, 활성 약물 성분은 에탄올, 글리세롤, 물 등과 같은 경구, 무독성 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 배합될 수 있다. 또한, 원하거나 필요할 대, 적합한 결합체, 윤활제, 붕괴제 및 밀봉제 또한 혼합물 내에 포함될 수 있다. 적합한 결합제는, 제한 없이, 녹말, 젤라틴, 글루코스 또는 베타-갈락토스와 같은 천연 당, 옥수수 감미제, 아카시아, 트래거캔스와 같은 천연 및 합성 검 또는 소듐 올레이트, 소듐 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 아세테이트, 소듐 클로라이드 등을 포함한다. 붕괴제는, 제한 없이, 녹말, 메틸 셀룰로스, 아가, 벤토니트, 잔탄 검 등을 포함한다.

액체 형태는 예를 들어, 트래거캔스, 아카시아, 메틸-셀룰로스 등과 같은 합성 및 천연 검과 같은 적합하게 향미된 혼탁 제제 또는 분산 제제를 포함한다. 비 경구 투여를 위해서는, 멜균 혼탁제 및 용액제가 바람직하다. 적합한 보존제를 일반적으로 함유하는 등장성 제제가 정맥내 투여가 바람직할 때 사용된다.

본 발명의 화합물은 또한 소 단층 소포(small unilamellar vesicles), 대 단층 소포(large unilamellar vesicles), 및 다층 소포(multilamellar vesicles)와 같은 리포솜 전달 시스템의 형태로 투여될 수 있다. 리포솜은 콜레스테롤, 스테아릴아민 또는 포스파티딜콜린과 같은 다양한 인지질로부터 형성될 수 있다.

본 발명의 화합물은 또한 당업자에게 잘 알려진 경피 피부 패치를 통해 투여될 수 있다. 경피 전달 시스템의 형태로 투여되기 위해서는, 투여량 투여는 물론, 투여량 요법에 걸쳐 간헐적이기 보다는 계속적일 것이다.

본 발명의 화합물은 또한 화합물 분자가 결합된 개별적인 담체로서의 모노클로날 항체의 사용에 의해 전달될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 표적 약물 담체로서 용해성 폴리머와 결합될 수 있다. 그러한 폴리머는 폴리비닐 피롤리돈, 피란 공중합체, 폴리하이드록시프로필메타크릴아미드페놀, 폴리하이드록시에틸아스파트아미드페놀, 또는 팔미토일 잔기로 치환된 폴리에틸-에네옥사이드폴리리신을 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 약물의 조절된 방출의 달성을 유용한 생분해성 폴리머 계열, 예를 들어, 폴리락트산, 폴리엡실론카프로락톤, 폴리하이드록시 브티르산, 폴리오르쏘에스테르, 폴리아세탈, 폴리디하이드로피란, 폴리시아노아크릴레이트 및 교차 결합되거나 양친성인 하이드로겔의 블럭 공중합체에 결합될 수 있다.

본 발명의 화합물은 상기 조성물 중 임의의 것으로 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애의 치료가 필요한 언제든지 당업계에 수립된 투여량 요법에 따라 투여될 수 있다.

제품의 일일 투여량은 일일 성인 당 1 내지 1,000 mg의 넓은 범위에 걸쳐 변화할 수 있다. 경구 투여에 대해, 조성물은 바람직하게는 투여되는 환자에 대한 투여량의 증상에 따른 조정을 위해 0.5, 1.0, 5.0, 10.0, 15.0, 25.0, 50.0, 100, 250 및 500 밀리그램의 활성성분을 함유하는 정제의 형태로 제공된다. 약물의 유효량은 보통 일일 약 0.01 mg/kg 내지 약 30 mg/kg 체중량의 투여량 수준에서 공급된다. 바람직하게는, 그 범위는 일일 약 0.1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중량, 특히 일일 약 0.5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg 체중량이다. 화합물은 일일 1회 내지 4회의 요법 상에서 투여될 수 있다.

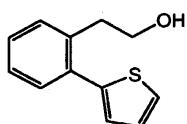
투여되는 최적의 투여량은 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있으며, 사용되는 특정한 화합물, 투여의 방식, 제제의 강도, 투여의 방식 및 질환 증상의 발전에 따라 변화할 것이다. 또한, 환자 연령, 체중, 식이 및 투여의 시간을 포함하는, 투여되는 특정 환자에 관련된 인자가 투여량 조절을 필요로 할 것이다.

하기 실시예는 본 발명의 이해를 돋기 위해 설명되며, 이후 청구항에서 설명되는 본 발명을 어떠한 식으로 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 그렇게 해석되어서는 안 될 것이다.

실시예

실시예 1

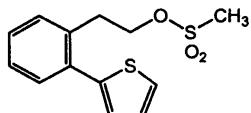
2-티에닐페닐-2-에탄올



3-브로모페네틸 알콜(4 ml, 29.8 mmol)을 1,2-디메톡시에탄(225 mL) 중에서 용해시키고 테트라카스트리페닐포스핀 팔라듐[0](2.6 g, 2.25mmol)과 실온에서 혼합했다. 그 후 반응 혼합물을 2-티에닐-보론산(12.6g, 99mmol) 및 1N NaHCO₃(90 mL)의 용액에 가했다. 반응 혼합물을 가열하여 질소 대기 하에서 48 시간 동안 환류시켰다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 실리카 마개를 통해 여과시키고 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (30% EtOAc/헥산) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (chemical ionization) = 221 (M+NH₄)¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.3 (t, 1H), 3.0 (t, 2H), 3.75 (q, 2H), 7.0-7.4

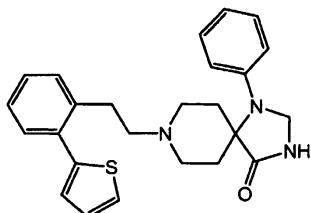
(m, 7H)

실시예 2메탄설폰산 2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸 에스테르

2-티엔페닐에탄올(13.6 mmol) 및 트리에틸아민(2.4mL, 17.1mmol)을 디클로로메탄(50mL) 중에서 용해시켰다. 그 후 메탄설포닐클로라이드(1.1 mL, 14mmol)를 천천히 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 1.5 시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 주의해서 물 및 디클로로메탄으로 분리했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 추가적 정제 없이 사용되는 표준 화합물을 수득했다.

MS (chemical ionization) = 300 (M+NH₄), 283 (MH⁺), 187,¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.8 (s, 3H), 3.2 (t, 2H), 4.3 (t, 2H), 7.0 (m,

1H), 7.1 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H)

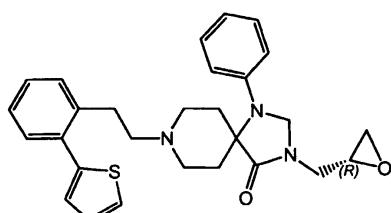
실시예 31-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온화합물 #581

메탄설폰산 2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸 에스테르(23.14 mmol)를 NMP(100 mL) 중에서 1-페닐-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(5.08g, 22mmol) 및 DIPEA (5.11mL, 27.8mmol)와 반응시험관에서 혼합시키고, 밀봉하고 70 °C에서 밤새 가열했다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (5% 메탄올/ CH₂Cl₂) 표준 화합물을 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 418.1 (MH⁺), 313.0¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.5 (d, 2H), 2.4 (m, 4 H), 2.6 (m, 4H),

2.85 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.7-6.8 (m, 3H), 7.1-7.4 (m, 8H), 7.6 (s, 1H), 8.65 (s,

1H)

실시예 4(R)-3-옥시라닐메틸-1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #520

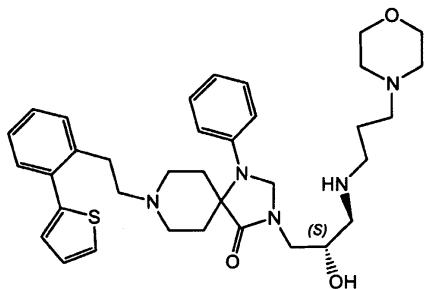
1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온(0.7g, 1.68mmol)을 NMP(50mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 혼합물에 소듐 하이드리드(광유 중 60%, 0.1, 2.52mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 그 후, S-(+)-에피클로로하이드린(0.15mL, 1.9mmol)을 반응 혼합물에 가했다. 반응 혼합물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화된 소듐 바이카보네이트 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 그 후, 유기층을 물로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (80% EtOAc/hex) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 474.1 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (t, 2H), 2.5-3.0 (m, 12H), 3.1-3.2 (m, 2H), 4.05 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.8 (m, 2H), 7.0 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 9H).

실시예 5

3-[2-(S)-하이드록시]-3-(3-몰포리-4-일-프로필아미노)-프로필]-1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #111



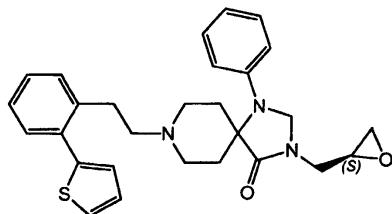
3-(R)-옥시라닐메틸-1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온(0.1g, 0.21mmol)을 무수에탄올(2mL) 중에서 용해시키고, 3-아미노프로필 몰포리노(90μL, 0.63mmol)와 혼합하고, 70 °C에서 밤새 가열시켰다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 크로마토그래피 (AcCN/물)를 통해 정제하여 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 618.3 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.72-2.88 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m, 6H), 6.8-7.5 (m, 12H).

실시예 6

(S)-3-옥시라닐메틸-1-페닐-8-[2-(2-티엔-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #519



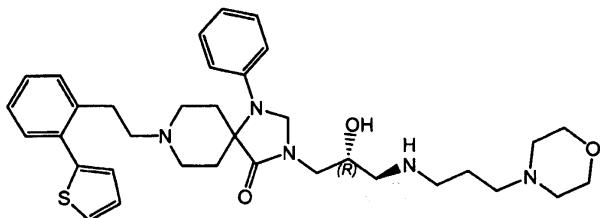
1-페닐-8-[2-(2-티엔-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자스페로[4.5]데칸-4-온(0.13g, 0.3mmol)을 NMP(10mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 혼합물에 소듐 하이드리드(광유 중 60%, 31mg, 0.8mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 1시간 동안 교반했다. 그 후, R-(-)-에피클로로하이드린 927μL, 0.35mmol)을 반응 혼합물에 가한 후, 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화 소듐 바이카보네이트 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 그 후, 유기층을 물로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (80% EtOAc/헥산) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 474.1 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.65 (t, 2H), 2.0 (q, 1H), 2.4 (t, 1H), 2.5-3.0 (m, 11H), 3.2 (m, 1H), 3.3(t, 1H), 4.0 (d, 1H), 4.7 (d, 1H), 4.8 (d, 1H), 6.9 (m, 2H), 7.0 (m, 1h), 7.15-7.4 (m, 9H).

실시예 7

3-2-(R)-하이드록시-3-(3-몰포린-4-일-프로필아미노)-프로필]-1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #112



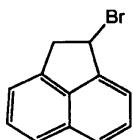
3-(S)-옥시라닐메틸-1-페닐-8-[2-(2-티엔-2-일-페닐)-에틸]-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온(0.13 g, 0.27 mmol)을 무수에탄올(2mL) 중에서 용해시키고, 3-아미노프로필폴리노(100L, 0.68mmol)와 혼합하고, 70 °C에서 밤새 교반하면서 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 크로마토그래피(아세토니트릴/물)를 통해 정제하여 표제 화합물을 트리풀루오로아세테이트 염으로 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 618.3 (M⁺)

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 2.0 (d, 2H), 2.2 (m, 2H), 2.75-2.9 (m, 2H), 3.0-4.3 (m, 23H), 4.8-5.05 (m, 6H), 6.8-7.5 (m, 12H).

실시예 8

1-브로모-아세나프텐

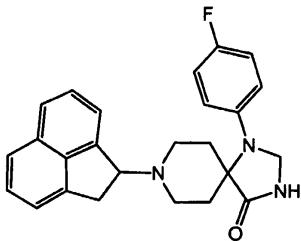


아세나프텐-1-올(88mol)을 디에틸 에테르(150mL) 중에서 용해시키고 0 °C로 냉각시켰다. 그 후, 삼브롬화인(3.2mL, 35mmol)을 질소 대기 하에서 천천히 가했다. 반응 혼합물을 30분간 실온에서 교반하고, 0°C로 냉각시켰다. 반응 혼합물을 물 및 디에틸 에테르로 분리했다. 유기층을 Na₂SO₄ 상에서 건조하고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 회색고체로서 수득했다.

실시예 9

8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 # 500



1-브로모-아세나프텐(20.5g, 87.9mmol) 및 1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온(9.15g, 36.6mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(190mL) 중에서 혼합시켰다. 그 후, 포타슘 카보네이트(15.15g, 110mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 디에틸 에테르로 분리했다. 표제 화합물을 회백색 고체로서 유기층으로부터 침전시켰다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.66 (1H, m), 7.60 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.53-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.26 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.04-6.94 (4H, m), 6.67 (1H, br, s), 4.95 (1H, br, s), 4.66-4.63 (2H, m), 3.51 (1H, d), 3.34 (1H, dd J = 7.6 and 17.5 Hz), 3.13-2.94 (2H, m), 2.83 (1H, br, s), 2.43 (1H, br, a), 2.24 (1H, m), 1.80-1.66 (3H, m)

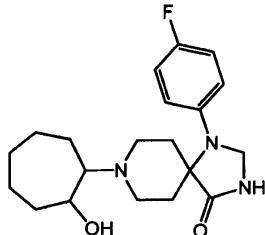
MS (ES⁺) m/z 402.1 (M⁺H)^{*}

키랄용액: 상기에서 기술된 바와 같이 제조된 라세미체는 이동상으로 메탄올을 사용한 키랄셀(CHIRALCEL) OD-H 컬럼을 사용하여 분석되고, 두개의 순수 거울상이성질체 R (RT=6.174 분, ee > 99%) 및 S (RT=10.175 분, ee > 99%)을 발생시켰다.

실시예 10

1-(4-플루오로페닐)-8-(2-하이드록시-사이클로헵틸)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 #549

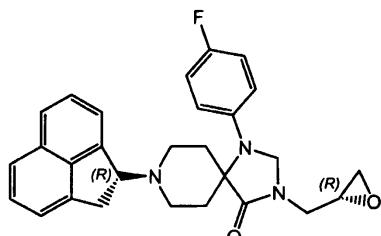


1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온(0.15g, 0.6mmol)을 디클로로메탄(1mL) 및 1,2-디클로로메탄(0.25mL) 중에서 질소 대기 하에서 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물을 0 °C에서 톨루엔(0.315mL, 0.6mmol) 중의 1.9M 트리에틸알루미늄에 천천히 가했다. 30 분간 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물에 디클로로메탄(16mL) 중의 8-OX-비이사이클로[5.1.0]옥탄(68mg, 0.6mmol) 용액을 천천히 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 13일간 교반한 후, 1N NaOH 및 DCM으로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% 메탄올/DCM) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.05-6.88 (4H, m), 4.69 (s, 2H), 3.44-3.31 (2H, m), 2.96-2.88 (1H, m), 2.73-2.69 (1H, m), 2.56-2.53 (1H, m), 2.42-2.17 (3H, m), 2.11-2.02 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m), 1.78 (1H, d), 1.72-1.19 (11H, m)
MS (ES⁺) m/z 362.3 ($M + H$)⁺.

실시예 11

(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #556



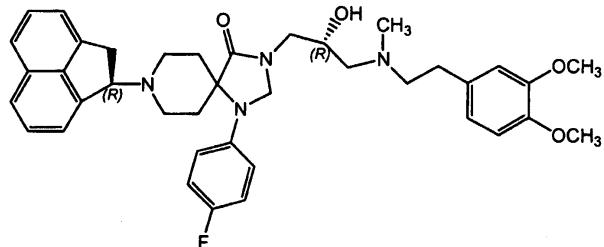
(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(1.5g, 3.736mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(10.0mL)에 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 하이드리드 (60% 광유 중, 0.195g, 4.856mmol)를 질소 대기 하에서 가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 40분간 교반한 후, 실온까지 가온했다. 그 후, 반응 혼합물에 (S)-에피클로하이드린(0.87mL, 11.208mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (1.5% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.54-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.05-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, $J = 3.4$ and 7.8 Hz), 4.77-4.74 (1H, m), 4.66-4.64 (1H, m), 4.0 (1H, d, $J = 12.5$ Hz), 3.56-3.32 (2H, m), 3.21-3.03 (4H, m), 2.83-2.80 (2H, m), 2.59-2.55 (1H, m), 2.46-2.30 (2H, m), 2.27-2.21 (1H, m), 1.77-1.60 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 458.3 ($M + H$)⁺.

실시예 12

(R)-8-아세나프텐-1-일-3-(3-{[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아미노}-(R)-2-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 #339



8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온(1.5g, 3.28mmol), [2-(3,4-디메톡시-페닐)-에틸]-메틸-아민 하이드로클로라이드(2.3g, 9.92mmol) 및 N,N-디이소프로필에틸아민(5mL, 28.7mmol)을 에탄올(40 mL) 중에 용해시켰다. 반응 혼합물을 80 °C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 오일을 수득했다. 상기 오일을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과하고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% [암모니아 중 메탄올 2.0M]/디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

키랄용액: 부분입체이성질체는 이동상으로 메탄올을 사용한 키랄셀(CHIRALCEL) OD-H 컬럼을 사용하여 분리되고, 두 개의 순수 부분입체이성질체 R, R 및 R, S을 발생시켰다.

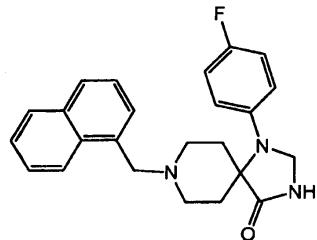
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz),
7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-7.25 (1H, m), 7.04-6.92 (4H, m), 6.77-6.64
(3H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.79-4.71 (2H, m), 3.82 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.58-
3.51 (3H, m), 3.38-3.02 (5H, m), 2.84-2.80 (1H, m), 2.77-2.53 (4H, m), 2.49-
2.26 (7H, m), 1.76-1.59 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 653.4 ($M + H$)⁺.

실시예 13

1-(4-플루오로-페닐)-8-나프탈렌-1-일메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 #507



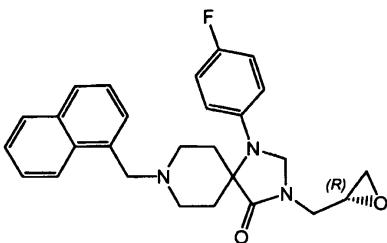
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온(1.0g, 4.01 mmol) 및 나프탈렌-1-카브알데하이드(0.75g, 4.81mmol)를 건조한 테트라하이드로푸란(60 mL) 중에 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 트리아세트옥시보로하이드란아이드(1.27g, 6.01mmol)를 질소 대기 하에서 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (3%메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.39-8.36 (1H, m), 7.87-7.75 (2H, m), 7.56-
7.37 (4H, m), 6.99-6.85 (4H, m), 4.67 (2H, s), 3.97 (2H, s), 2.91-2.83 (4H, m),
2.42-2.31 (2H, m), 1.75-1.71 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 390.1 ($M + H$)⁺.

실시예 14

1-(4-플루오로-페닐)-8-나프탈렌-1-일메틸-(R)-3-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #514



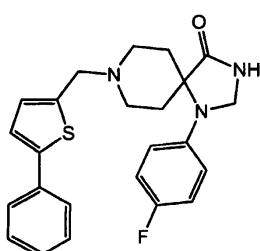
(R)-1-(4-플루오로-페닐)-8-나프탈렌-1-일메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온(0.218g, 0.559mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(2.2mL) 중에 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 하이드리드(광유 중 60%, 30 mg, 0.727mmol)를 질소 대기 하에서 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 40 분간 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 (S)-에피클로하이드린(0.13mL, 1.679mmol)을 0 °C에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.38-8.35 (1H, m), 7.87-7.75 (2H, m), 7.56-7.37 (4H, m), 6.99-6.86 (4H, m), 4.78-4.65 (2H, m), 4.08-3.97 (3H, m), 3.21-3.12 (2H, m), 2.95-2.82 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 1.72-1.59 (2H, m).

MS (ES⁺) m/z 446.3 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 15

1-(4-플루오로-페닐)-8-(5-페닐-티엔-2-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #546



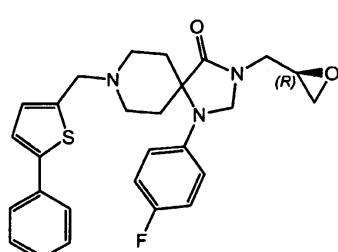
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온(0.15g, 0.601mmol) 및 5-페닐-티에닐-2-카브알데하이드(0.136g, 0.722mmol)를 건조 테트라하이드로푸란 (12 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(0.192 g, 0.902mmol)를 질소 대기 하에서 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.05-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, $J = 3.6$ Hz), 6.26 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 3.75 (2H, s), 2.87-2.78 (4H, m), 2.40-2.30 (2H, m), 1.76 (2H, d, $J = 14.1$ Hz).

MS (ES⁺) m/z 422.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 16

(R)-1-(4-플루오로-페닐)-3-옥시라닐메틸-8-(5-페닐-티엔-2-일-메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #541



1-(4-플루오로-페닐)-8-(5-페닐-티엔-2-일-메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.105g, 0.249mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(2.5mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 하이드리드(60% 광유 중, 13mg, 0.323mmol)를 질소 대기 하에서 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 40 분간 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 (S)-에피클로하이드린(0.058mL, 0.747mmol)을 0 °C에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

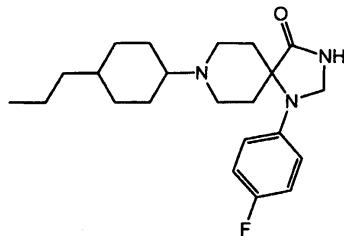
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.59-7.55 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.05-6.92 (4H, m), 6.87 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.77 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.76 (2H, s), 3.20-3.13 (2H, m), 2.95-2.82 (3H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.38-2.30 (2H, m), 1.75-1.67 (2H, m).

MS (ES^+) m/z 478.2 ($M + H$)⁺.

실시예 17

1-(4-플루오로-페닐)-8-(4-프로필-사이클로헥실)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 #504



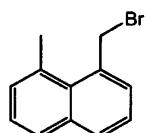
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.25g, 1.00mmol)을 건조 툴루엔 (10 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 4-프로필-사이클로헥사논(0.14g, 1.00mmol), 분말 분자체 4A (0.5g)를 가하고, 반응 혼합물을 18시간 동안 질소 대기 하에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트(Celite)를 통해 여과했다. 셀라이트 케이크를 건조 디클로로메탄으로 세척하고, 결합된 여과액을 진공에서 건조상태로 증발시켰다. 잔여물을 건조 테트라하이드로푸란(4 mL) 및 건조 메탄올(0.5 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 소듐 시아노보로하이드라이드(21 mg)를 가하고, 용액의 pH를 몇 방울의 빙초산을 사용하여 pH 4로 맞추고, 반응 혼합물을 48 시간 동안 실온에서 질소 대기 하에서 교반했다. 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (기울기 2-4% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.02-6.93 (4H, m), 6.54 (1H, br d, J = 9.1 Hz), 4.67 (2H, s), 3.05-2.70 (4H, m), 2.38-2.15 (3H, m), 1.9-1.11 (15H, m), 0.94-0.84 (3H, m).

MS (ES^+) m/z 374.0 ($M + H$)⁺.

실시예 18

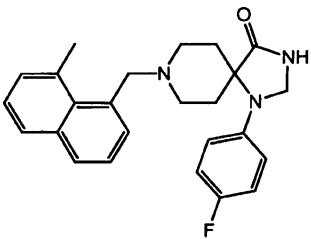
1-브로모메틸-8-메틸-나프탈렌



1,8-디메틸-나프탈렌(1.30g, 8.32mmol)을 건조 탄소 테트라클로라이드 (80 mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물에 N-브로모숙신이미드(1.39g, 7.82mmol), 디벤조일 폐록사이드(6 mg, 축매)를 가하고, 반응 혼합물을 6 시간 동안 질소 대기 하에서 환류시켰다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 냉각 중 침전물을 형성하고, 그 침전물을 여과에 의해 분리했다. 여과액을 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 부가적인 정제 없이 추가적 단계에서 사용된 고체로서 수득했다.

실시예 19

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피노[4.5]-데칸-4-온 화합물 #547



1-브로모메틸-8-메틸-나프탈렌(1.72g, 7.31mmol) 및 1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온(1.29g, 5.17mmol)을 N,N-디메틸포름아미(50 mL) 중에서 용해시켰다. 포타슘 카보네이트(2.4 g, 15.52mmol) 및 포타슘 요오드(0.02g)를 가하고, 반응 혼합물을 30 °C, 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 고체를 수득했다. 미정제 고체를 디에틸 에테르로부터 재결정시켜 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

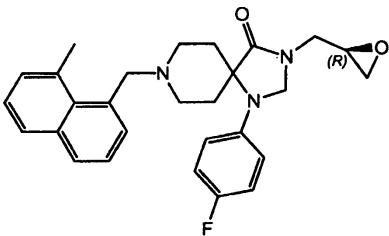
$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, $J = 14.1$ Hz)

MS (ES^+) m/z 404.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 20

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(R)-옥시라닐메틸-

1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #553



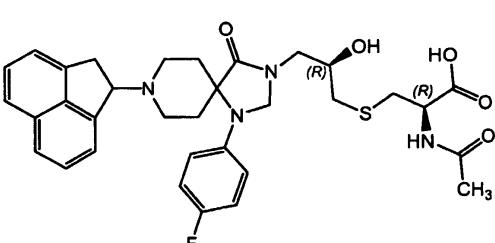
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]-데칸-4-온(0.91g, 2.25mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(10.5mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 0 °C에서 소듐 하이드리드(60% 광유 중, 117mg, 2.93mmol)를 질소 대기 하에서 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 실온으로 가온시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 (S)-에파클로하이드린(0.53mL, 6.76mmol). 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18시간 동안 교반하고, 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2.5%메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로시 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.99-6.92 (2H, m), 6.88-6.83 (2H, m), 4.76 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.64 (1H, d, $J = 4.8$ Hz), 4.0 (2H, s), 3.21-3.11 (6H, m), 2.86-2.78 (5H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.30-2.22 (2H, m), 1.70-1.62 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 460.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 21

3-{3-[8-아세나프텐-1-일]-1-(4-플루오로-페닐)-옥소-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데-3-일]-2-(R)-하이드록시-프로필설파닐}-2-아세틸아미노-(R)-프로피온산 화합물 #100

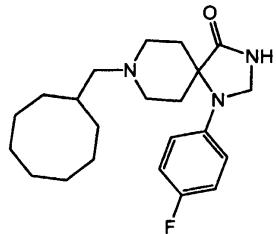


8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.022g, 0.048mmol) 및 N-아세틸-L-시스테인(0.03g, 0.184mmol)을 에탄올(1mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 80 °C에서 18시간 동안 가열한 후, 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 증발시켜 오일을 수득했다. 상기 오일을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 분취 TLC 플레이트(10% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 정제시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

실시예 22

8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온

화합물 #582



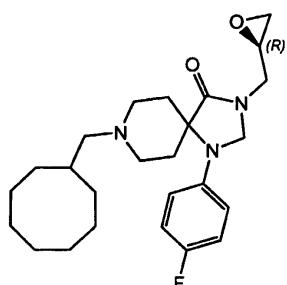
Kawamoto, H. 등 Tetrahedron 2001, 57, 981-986에 기재된 방법에 따라 합성된 사이클로옥坦카브알데하이드(0.676g, 4.8mmol)을 0 °C에서 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(1.2g, 6mmol)의 첨가에 의해 테트라하이드로푸란(무수의, 100mL) 중의 1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(1g, 4mmol)과 반응시켰다. 그 후, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 유기층을 1N 소듐 하이드록시드, 물 및 염수로 분리했다. 유기층을 소듐 세페이트 상에서 건조시키고, 여과시켜 투명한 잔여물을 수득했다. 플래쉬 크로마토그래피를 통해 잔여물을 정제시켜 표제 화합물을 흰분말로서 수득했다.

MS (electrospray) = 374.1 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.1-1.9 (m, 15H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.7 (d, 4H), 3.3 (d, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.4 (s, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H).

실시예 23

8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-(R)-3-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #540



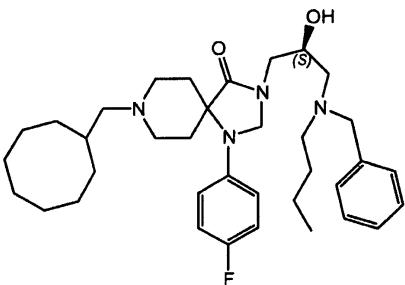
8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(4.3g, 8mmol)을 NMP(150mL) 중에서 용해시키고, 0 °C에서 교반했다. 소듐 하이드리드(오일 중 60% 분산, 0.75g, 18.7mmol)를 반응 혼합물에 가한 후, 추가로 30분간 0 °C에서 교반했다. S-(+)-에파클로로하이드린(1.88ml, 24mmol)을 가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 그 후, 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 소듐 세페이트 상에서 건조하고, 여과시켰다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 430.5 (MH^+)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.1-1.9 (m, 17H), 2.15 (d, 2H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.5-2.85 (m, 4H), 3.1 (m, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.65 (d, 1H), 4.75 (d, 1H), 6.8-7.0 (m, 4H)

실시예 24

3-[3-(벤질-부틸-아미노)-2-(S)-하이드록시-프로필]-8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #64



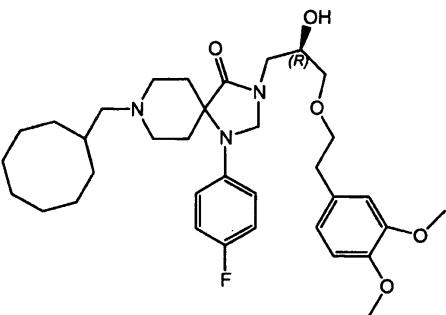
사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(3.4g, 8 mmol)을 무수에탄올(75mL) 중에서 용해시키고, N-부틸벤질아민(3.1mL, 17.6mmol)과 혼합하고, 환류하에서 밤새 가열 했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (5% MeOH/CH₂Cl₂)를 통해 정제시켜 유리 염기를 오일로서 수득했다. 오일(2.2g, 3.7mmol)을 디에틸 에테르(10mL) 중에서 용해시키고, 0 °C에서 HCl(11 mL, [디에틸에테르 중 1 M])과 반응시켰다. 생성된 결정을 여과에 의해 수집하고, 에탄올을 사용하여 재결정시켜 1g 표제 화합물을 흰분말로서 수득했다.

MS (electrospray) = 593.5 (MH⁺), 592.6

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.1 (m, 3H), 1.3-1.9 (m, 15H), 2.1 (m, 2H), 2.4 (m, 2H), 2.9-3.6 (m, 14H), 3.65-3.8 (m, 2H), 4.2 (m, 1H), 4.3-4.3 (m, 3H), 4.8 (m, 2H), 7.0-7.2 (m, 4H), 7.4-7.7 (m, 5H)

실시예 25

8-사이클로옥틸메틸-3-{3-[2-(3,4-디메톡시-페닐)-에톡시]-2-(R)-하이드록시-프로필}-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #105



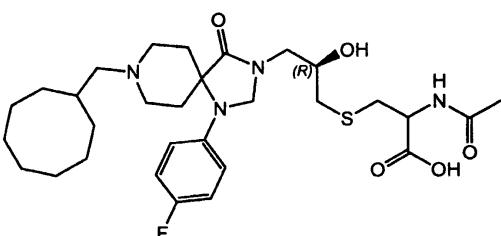
3,4-디메톡시페네틸알콜을 NMP(2mL) 중에서 용해시키고, 30 분간 교반했다. NaH(60% 오일 중 분산)를 첨가하고 혼합물을 30분간 교반했다. 8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.2g, 0.46mmmol)을 가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응물을 포화 NaHCO₃ 용액 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 생성물을 수득했다. 역상 크로마토그래피(AcCN/물)을 통해 정제시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 612.1 (MH⁺), 522.0, 402.2

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.3-1.8 (m, 14H), 2.0-2.1 (m, 4H), 2.2-2.4 (m, 2H), 2.8 (t, 2H), 3.0 (d, 2H), 3.35-3.8 (m, 13H), 3.9 (m, 4H), 4.7 (m, 2H), 6.8 (m, 3H), 7.1 (m, 4H)

실시예 26

2-아세틸아미노-3-{3-[8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]덱-3-일]-2-(R)-하이드록시-프로필설파닐}-프로파온산 화합물 #100

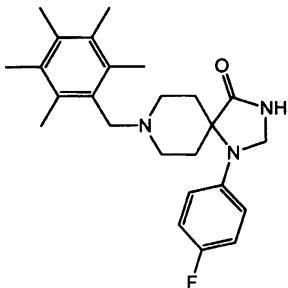


1-(4-플루오로페닐)-3R-옥사리닐-메틸-8-사이클로옥틸메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온(0.06g, 0.14mmol)을 무수에탄올(1mL) 중에서 용해시키고, N-아세틸시스테인(68mg, 0.42mmol)과 혼합하고, 70 °C로 밤새 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 크로마토그래피(AcCN/물)를 통해 정제시켜 표제 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 593.8 (MH⁺).

실시예 27

1-(4-플루오로페닐)-8-펜타메틸페닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온 화합물 #583



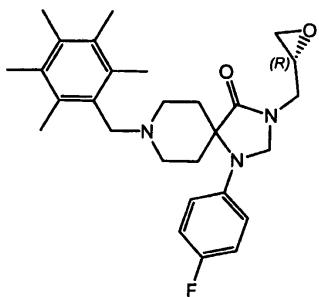
펜타메틸벤즈알데하이드(4g, 23mmol, 상업적으로 이용가능함)를 0 °C에서 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(8.2g, 4.2mmol)의 첨가에 의해 테트라하이드로푸란(무수의, 250 mL) 중의 1-(4-플루오로페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온(5.5g, 20mmol)과 반응시켰다. 그 후, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 유기층을 1N 소듐 하이드록시드, 물 및 염수으로 분리했다. 유기층을 소듐 철레이트 상에서 건조하고, 여과시켜 표제 화합물을 흰분말로서 수득했다.

MS (electrospray) = 410.5 (MH⁺), 250.0

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.6 (d, 2H), 2.2-2.3 (m, 17 H), 2.6-2.8 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 4.5 (s, 2H), 6.8 (m, 2H), 7.1 (t, 2H), 8.65 (s, 1H).

실시예 28

1-(4-플루오로페닐)-3R-옥시리닐메틸-8-펜타메틸페닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온 화합물 #584

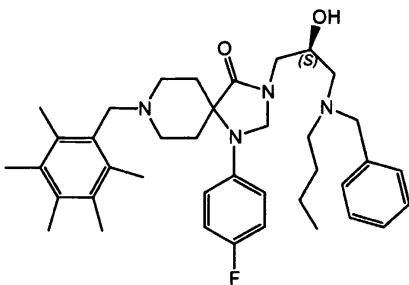


1-(4-플루오로페닐)-8-펜타메틸페닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온(0.6g, 1.46mmol)을 NMP(5mL) 중에서 용해시키고, 실온에서 교반했다. 소듐 하이드록시드(60% 오일 중 분산됨, 0.11g, 1.6mmol)를 가하고, 혼합물을 추가로 30 분간 교반했다. S-(+)-에피클로로하이드린(0.3ml, 3.2mmol)을 가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 소듐 철레이트 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 466.1 (MH⁺)

실시예 29

3-[3-(벤질-부틸-아미노)-2-(S)-하이드록시-프로필]-1-(4-플루오로페닐)-8-펜타메틸페닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온 화합물 #280



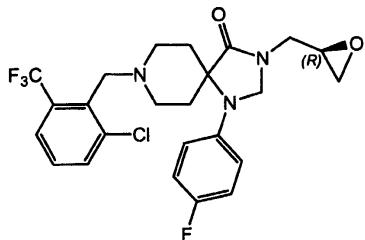
1-(4-플루오로-페닐)-3R-옥시라닐메틸-8-펜타메틸페닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온(0.1g, 0.21mmol)을 무수에탄올(75 mL) 중에 용해시키고, N-부틸벤질아민(0.1mL, 0.6mmol)과 혼합시키고, 환류하에서 밤새 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 크로마토그래피(AcCN/물)를 통해 정제시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 629.2 (MH⁺), 468.9, 315.3, 311.9, 161.1

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.0 (m, 3H), 1.3 (m, 2H), 1.8 (m, 2H), 1.9 (m, 2H), 2.25 (d, 9H), 2.3(s, 6H), 3.2 (m, 3H), 3.4 (m, 4H), 3.9 (m, 3H), 4.15 (m, 1H), 4.4 (m, 4H), 4.8 (m, 2H), 7.0 (m, 3H), 7.5 (m, 9H).

실시예 30

8-(2-클로로-6-트리플루오로메틸-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-3R-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸
-4-온 화합물 #578

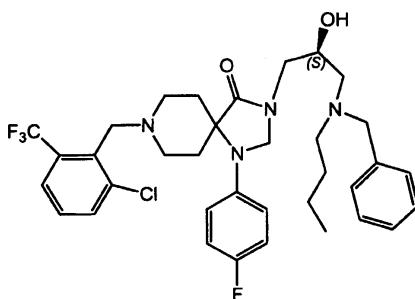


8-(2-클로로-6-트리플루오로메틸-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온(0.3g, 0.68mmol)을 NMP(20mL) 중에서 용해시키고, 실온에서 교반했다. 소듐 하이드리드(60% 오일 중 분산됨, 0.066g, 0.95mmol)를 첨가하고, 혼합물을 추가로 30 분간 교반했다. S-(+)-에피클로로하이드린(0.14ml, 1.5mmol)을 가하고, 반응물을 밤새 실온에서 교반했다. 그 후, 반응물을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 소듐 세페이트 상에서 건조시키고, 여과했다. 용매를 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.6 (m, 2H), 2.3 (m, 2 H), 2.7 (m, 2H), 2.9 (bt, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (s, 2H), 4.0 (d, 1H), 4.6 (d, 1H), 4.8 (d, 2H), 6.8 (m, 2H), 6.95 (m, 2H), 7.2 (t, 1H), 7.6 (t, 2H).

실시예 31

3-[3-(베질-부틸-아미노)-2-(S)-하이드록시-프로필]-8-(2-클로로-6-트리플루오로메틸-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데카-4-온 화합물 #456

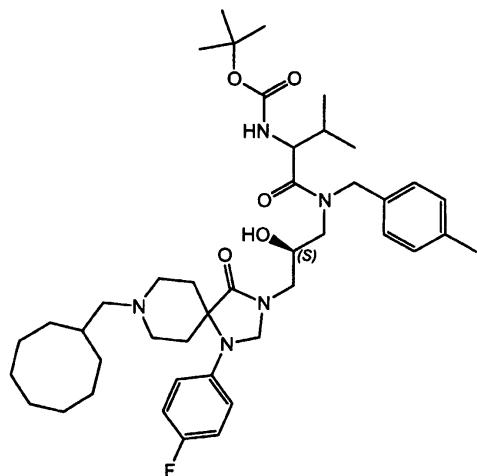


8-(2-클로로-6-트리플루오로메틸-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.05g, 0.1mmol)을 무수에탄올(0.5mL) 중에서 용해시키고, N-부틸벤질아민(0.05mL, 0.4mmol)과 혼합하고, 환류하에서 밤새 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(AcCN/물)를 통해 정제시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 661.0 (MH⁺), 571.1, 331.4

실시예 32

{1-[{3-[8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데can-3-일]-2-(S)-하이드록시-프로필}-(4-메틸-벤질)-카바모일]-2-메틸-프로필}카밤산 ter-부틸 에스테르 화합물 #79

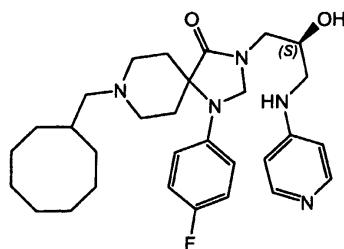


8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-하이드록시-3-(4-메틸벤질아미노)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.05g, 0.091mmol)을 DMF(1 mL) 중에서 용해시키고, BocD-발린(0.02g, 0.091mmol), HBTU(0.035g, 0.09mmol) 및 디이소프로필에틸아민(0.1mL)과 혼합하고, 밤새 실온에서 교반했다. 반응 혼합물을 포화 NaHCO₃ 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 MgSO₄ 상에서 건조하고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

MS (electrospray) = 751.5 (MH⁺), 749.8, 373.6, 372.8, 203.1, 171.1

실시예 33

8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(S)-하이드록시-3-(파리딘-4-일아미노)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #36

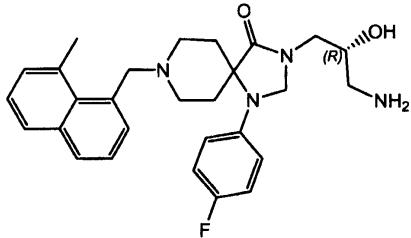


사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.5g, 1.16mmol)을 무수에탄올(1mL)을 용해시키고, 4-아미노파리딘(0.5mL, 5.3mmol)와 혼합하고, 환류하에서 밤새 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 컬럼 크로마토그래피(아세토니트릴/물)를 통해 정제시켜 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 1.35 (m, 2H), 1.5-1.7 (m, 13 H), 1.9 (s, 9H), 1.95 (m, 1H), 2.4 (m, 2H), 3.1 (d, 2H), 3.2 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.55 (d, 2H), 4.0 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 4.3 (m, 1H), 6.8 (d, 2H), 7.1(m, 4H), 8.1(d, 2H).

실시예 34

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #438

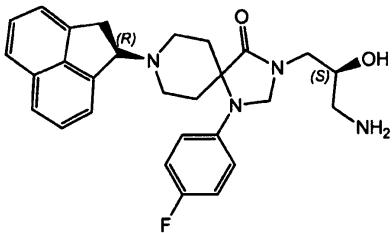


1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온(0.06g, 0.13mmol)을 에틸 알콜(2 mL) 및 메틸 알콜(0.4 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 진한 암모늄 하이드록시드(1 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 2시간동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.37-7.30 (4H, m), 6.97-6.91 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.74 (2H, s), 4.0 (2H, s), 3.79-3.74 (1H, m), 3.57-3.52 (1H, m), 3.41-3.36 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.74 (4H, m), 2.66-2.61 (1H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.66 (2H, d, J = 13.7 Hz)
MS (ES⁺) m/z 477.1 (M + H)⁺.

실시예 35

(R)-8-아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-하이드록시-(S)-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #424

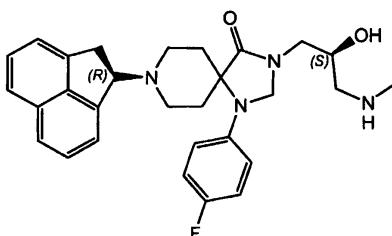


(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R) 옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 (0.514 g, 1.123mmol)을 에틸 알콜 (16 mL) 중에 용해시켰다. 이 후, 용액에 농축 암모늄 하이드록시드 (8 mL)를 가하고 반응 혼합물을 40 °C에서 두 시간 반 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 이 후 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.76-4.72 (2H, m), 3.74 (1H, br s), 3.55-3.48 (2H, m), 3.38-3.32 (2H, m), 3.16-3.03 (2H, m), 2.88-2.82 (2H, m), 2.59 (1H, br s), 2.44-2.41 (2H, m), 2.31-2.24 (1H, m), 1.76-1.62 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 475.2 (M + H)⁺

실시예 36

(R) 8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(2-하이드록시-3-메틸아미노-(S)-프로필)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #437

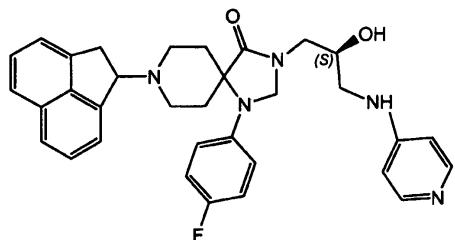


(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R) 옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.045 g, 0.098mmol)을 에틸 알콜 (2 mL) 중에 용해시켰다. 이 후, 용액에 THF (1 mL) 중의 2.0M 메틸아민의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 두 시간 반 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 이 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.64 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz),
7.53-7.49 (2H, m), 7.45 (1H, t), 7.26-7.24 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.96-4.93
(1H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 3.86-3.83 (1H, m), 3.55-3.47 (2H, m), 3.37-3.30
(2H, m), 3.16-2.99 (2H, m), 2.87-2.79 (2H, m), 2.70-2.66 (1H, m), 2.52-2.23
(6H, m), 1.75-1.61 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 489.3 (M + H)⁺.

실시예 37

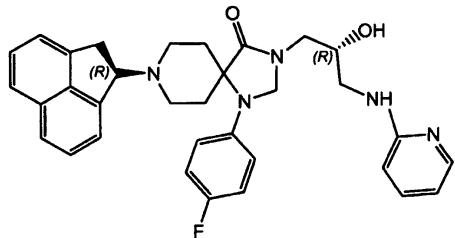
8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-하이드록시-3-(파리딘-4-일아미노)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 화합물 #327



8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R) 옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.100 g, 0.21 mmol)을 순수 에틸 알콜 (0.5 mL) 중에서 용해시키고, 4-아미노파리딘 (0.2 mL)과 혼합하여 환류하에서 밤새 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 역상 크로마토그래피 (MeCN/물)에 의해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

실시예 38

(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-하이드록시-3-(파리딘-2-일아미노)-(R)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 화합물 #421

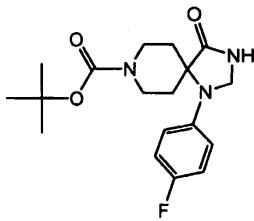


소듐 아미드 (0.0085g, 0.21 mmol) 및 2-아미노파리딘 (0.0165g, 0.17 mmol)을 톨루엔 (0.25 mL) 및 벤젠 (0.15 mL) 중에 혼탁시켰다. 그 후, 반응 혼합물에 (R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S)옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.100g, 0.21 mmol)을 가했다. 혼합물을 밤새 질소 하에서 환류시키고, 실온으로 식히고, 염수 및 디클로로메탄으로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중의 3.25% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.98-7.96 (1H, m), 7.69-7.65 (1H, m), 7.60
(1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53-7.51 (2H, m), 7.47-7.40 (1H, m), 7.28-7.26 (1H, m),
7.03-6.92 (4H, m), 6.66-6.47 (3H, m), 5.08-5.04 (1H, m), 4.98-4.94 (1H, m),
4.79-4.73 (2H, m), 4.0-3.94 (1H, m), 3.72-3.61 (2H, m), 3.57-3.49 (1H, m),
3.40-3.28 (2H, m), 3.14-3.02 (2H, m), 2.85-2.81 (1H, m), 2.44-2.26 (3H, m),
1.74-1.25 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 552.3 (M + H)⁺.

실시예 39

1-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-8-카복실산 t-부틸 에스테르 화합물 #535

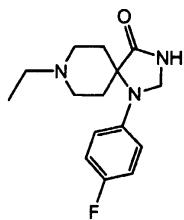


디-*t*-부틸 디카보네이트 (2.2 g, 10.0 mmol) 및 1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (2.5 g, 10.0 mmol)을 디옥сан(50 mL) 및 물(100 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 소듐 수소 카보네이트 (1.7 g, 20mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 진공 하에서 농축시키고 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공 하에서 증발시켜 고체를 수득했다. 뜨거운 에틸 아세테이트로부터의 재결정화로 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.25 (1H, br s), 7.0-6.95 (2H, m), 6.82-6.77 (2H, m), 4.71 (2H, s), 4.08-3.8 (2H, m), 3.65-3.40 (2H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.8-1.65 (2H, m), 1.48 (9H, s)
 $\text{MS (ES}^+\text{)} m/z$ 372.1 (MNa^+).

실시예 40

8-에틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #536

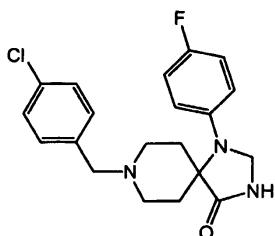


2-요오도에탄 (0.47 g, 3.0mmol) 및 1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.6 g, 2.4mmol)을 아세토니트릴 (15 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 포타슘 카보네이트 (0.66 g, 4.8mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 디에틸 에테르로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (30-50% 에틸 아세테이트/헥산) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.03-6.93 (4H, m), 6.46 (1H, br s), 4.67 (2H, s), 2.82-2.69 (4H, m), 2.48 (2H, q), 2.31-2.21 (2H, m), 1.81-1.76 (2H, m), 1.08 (3H, t)
 $\text{MS (ES}^+\text{)} m/z$ 278.2 ($\text{M} + \text{H}^+$).

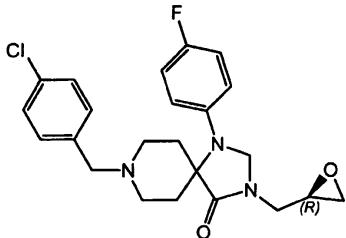
실시예 41

8-(4-클로로-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #508



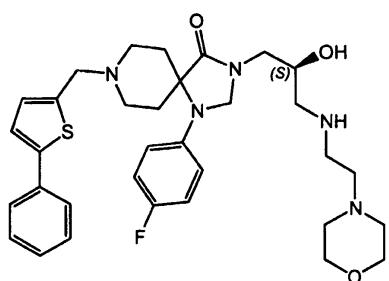
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (3.0g, 12.03 mmol) 및 4-클로로-벤즈알데하이드 (2.03g, 14.44 mmol)을 건조 테트라하이드로푸란 (120 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (3.82g, 18.05 mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (3. 5% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 백색 포말로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.30-7.15 (4H, m), 7.01-6.87 (4H, m), 4.63 (2H, s), 3.47 (2H, s), 2.78-2.65 (4H, m), 2.31-2.0 (2H, m), 1.73-1.68 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 374.1 (M + H)⁺.

실시예 428-(4-클로로-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #513

8-(4-클로로-벤질)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.220g, 0.588mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.2 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 하이드리드 (60% 광유종, 31 mg, 0.765 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 0 °C에서 40 분 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 (S)-에피클로하이드린 (0.14 mL, 1.765 mmol)을 0 °C에서 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반하고 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 전공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2% 메탄올/ 디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

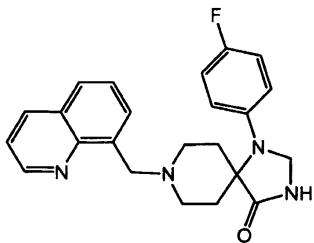
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.32-7.26 (4H, m), 7.04-6.91 (4H, m), 4.77 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.06-3.99 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.20-3.14 (2H, m), 2.85-2.68 (5H, m), 2.60-2.58 (1H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.73-1.60 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 430.2 (M + H)⁺.

실시예 431-(4-플루오로-페닐)-3-(S)-[2-하이드록시-3-(2-몰포린-4-일-에틸아미노)-프로필]-8-(5-페닐-티엔-2-일-메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #293

(R)-1-(4-플루오로-페닐)-3-옥시라닐메틸-8-(5-페닐-티엔-2-일-메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.02 g, 0.041mmol)을 무수에탄올 (1 mL) 중에서 용해시키고, 2-몰포린-4-일-에틸아민 (16.3 mg, 0.125 mmol)과 혼합하고 70 °C에서 밤새 교반하면서 가열했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 플래쉬 크로마토그래피 (9% 메탄올/디클로로메탄)를 통해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ7.59-7.56 (2H, m), 7.38-7.33 (2H, m), 7.28-7.25 (2H, m), 7.14 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.04-6.91 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 3.5 Hz), 4.80-4.76 (2H, m), 3.86-3.69 (6H, m), 3.61-3.55 (1H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 2.85-2.71 (7H, m), 2.58-2.32 (10H, m), 1.72 (2H, d, J = 13.7 Hz)
MS (ES⁺) m/z 608.3 (M + H)⁺

실시예 441-(4-플루오로-페닐)-8-퀴놀린-8-일메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #522



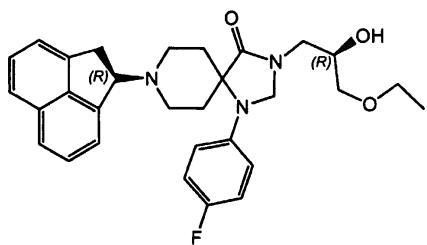
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.15g, 0.601 mmol) 및 퀴놀린-8-카브알데하이드 (0.113g, 0.722mmol)을 건조 테트라하이드로푸란 (12 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (0.192g, 0.902mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18 시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (5% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 백색 고체로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.93-8.91 (1H, m), 8.14 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.89 (1H, br s), 7.71 (1H, m), 7.55 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.41-7.38 (1H, m), 7.05-7.01 (4H, m), 6.79 (1H, br s), 4.69 (2H, s), 4.35 (2H, s), 3.01-2.90 (4H, m), 2.41 (2H, br s), 1.80 (2H, d, J = 13.8 Hz)

MS (ES⁺) m/z 391.0 ($M + H$)⁺.

실시예 45

(R)-8-아세나프텐-1-일-3-(R)-(3-에톡시-2-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #571



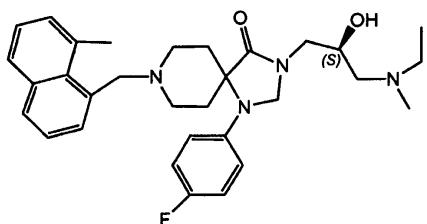
(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(R) 옥시라닐-메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.084 g, 0.183 mmol)을 에탄올 (4 mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 80 °C에서 18 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고 용매를 진공에서 증발시켜 오일을 수득했다. 오일을 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 정제하고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (4% [암모니아 2. OM 중의 메탄올]/디클로로메탄) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.69-7.66 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.54-7.50 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.27-7.25 (1H, m), 7.05-6.90 (4H, m), 4.98-4.90 (1H, m), 4.77-4.71 (2H, m), 4.03-3.98 (1H, m), 3.57-3.31 (8H, m), 3.16-3.01 (3H, m), 2.88-2.85 (1H, m), 2.43 (2H, br s), 2.32-2.24 (1H, m), 1.77-1.62 (2H, m), 1.18 (3H, t);

MS (ES⁺) m/z 504.3 ($M + H$)⁺.

실시예 46

3-[3-(에틸-메틸-아미노)-2-하이드록시-(S)-프로필]-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #440



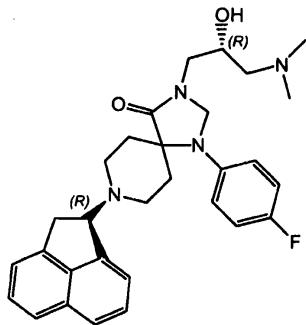
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(R)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.02 g, 0.043mmol)을 에틸 알콜(2 mL) 중에 용해시켰다. 그 후, 용액에 N-메틸에틸아민(0.2 mL)을 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 3 시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 이 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.77-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.82-4.75 (2H, m), 4.08-3.98 (3H, m), 3.61-3.57 (1H, m), 3.34-3.29 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.83-2.54 (8H, m), 2.44 (3H, s), 2.32-2.23 (2H, m), 1.68-1.63 (2H, m); 1.15 (3H, t, J = 7.2 Hz)

MS (ES⁺) m/z 519.3 (M + H)⁺.

실시예 47

(R)-아세나프텐-1-일-3-(3-디메틸아미노-2-하이드록시-(R)-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #423



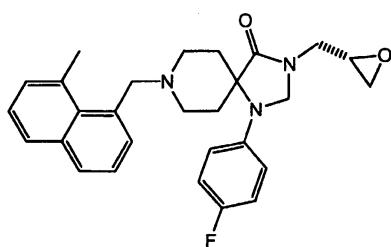
(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S) 옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온(0.057 g, 0.124 mmol)을 에틸 알콜(2 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 THF(1 mL) 중의 2.0M 디메틸아민의 용액을 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 2.5시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 6.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52-7.49 (2H, m), 7.44 (1H, t), 7.26-7.25 (1H, m), 7.03-6.94 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.83-4.80 (2H, m), 4.77-4.75 (1H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.60-3.03 (7H, m), 2.85-2.82 (1H, m), 2.49-2.42 (2H, m), 2.32-2.24 (8H, m), 1.75-1.62 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 503.3 (M + H)⁺.

실시예 48

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #550

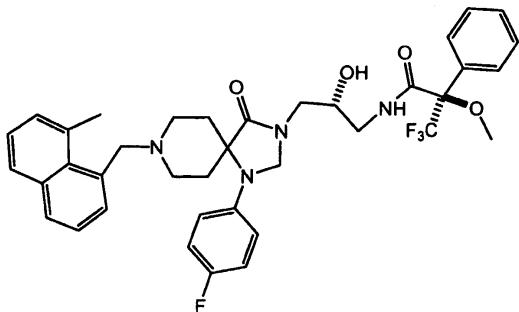


1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자스피로[4.5]-데칸-4-온(2.0 g, 4.95mmol)을 N,N-디메틸포름아미드(25.0 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 하이드린드(60% 광유 중, 238 mg, 5.94 mmol)를 가하고 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반했다. 그 후, 0 °C에서 반응 혼합물에 (2R)-(-)-글리시딜-3-니트로벤젠설포네이트(1.54 g, 5.94mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반한 후, 실온에서 질소 대기 하에서 18 시간 동안 교반하고 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (2.5% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.76 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.99-6.91 (2H, m), 6.89-6.84 (2H, m), 4.76 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.01 (2H, s), 3.20-3.11 (6H, m), 2.86-2.77 (5H, m), 2.61-2.59 (1H, m), 2.31-2.21 (2H, m), 1.69-1.63 (2H, m)
MS (ES⁺) m/z 460.2 (M + H)⁺.

실시예 49

3-(3,3-트리플루오로-N-{3-[1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-4-옥소-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]덱-3-일]-2-(R)-하이드록시-프로필}-2-메톡시-2-페닐-(R)-프로파온아미드 화합물 #615

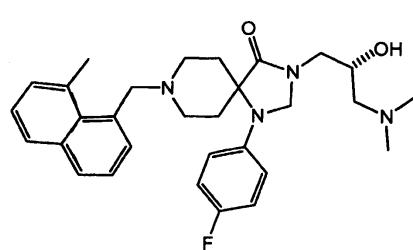


3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.0118 g, 0.024 mmol)을 디클로로메탄 (1.0 mL) 및 피리дин (0.15 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물을 (S)-(+)-(R)-메톡시-a-(트리플루오로메틸)페닐 아세틸 클로라이드 (8.7 mg, 0.034 mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 포말을 수득했다. 미정제 포말을 에틸 아세테이트 중에서 용해시키고, 연속적으로 수성 0.5N HCl로 2회, 수성 NaHCO₃, 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 백색 포말을 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.64-7.61 (1H, m), 7.56-7.54 (2H, m), 7.42-7.40 (3H, m), 7.39-7.30 (3H, m), 6.97-6.93 (2H, m), 6.87-6.83 (2H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.9 Hz), 4.64 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.99 (3H, s), 4.01 (1H, s), 3.60-3.54 (1H, m), 3.45-3.32 (5H, m), 3.1 (3H, s), 2.82-2.74 (4H, m), 2.24-2.20 (2H, m), 1.70-1.63 (4H, m)
MS (ES⁺) m/z 693.0 (M + H)⁺.

실시예 50

3-(3-디메틸아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #441



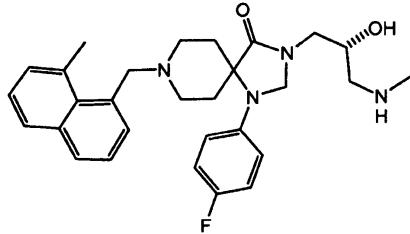
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.035 g, 0.07mmol)을 에틸 알콜 (2 mL) 중에 용해시켰다. 그 후, 용액에 메탄올 (1.0 mL, 2.0mmol) 중의 디메틸아민의 2.0M 용액을 가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 3시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용액을 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모ニア 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.77 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.01 (2H, m), 3.95-3.87 (1H, m), 3.62-3.58 (1H, m), 3.31-3.26 (1H, m), 3.11 (3H, s), 2.86-2.78 (6H, m), 2.36-2.22 (9H, m), 1.68-1.63 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 505.4 (M + H)⁺.

실시예 51

1-(4-플루오로-페닐)-3-(2-(R)-하이드록시-3-메틸아미노-프로필)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #660



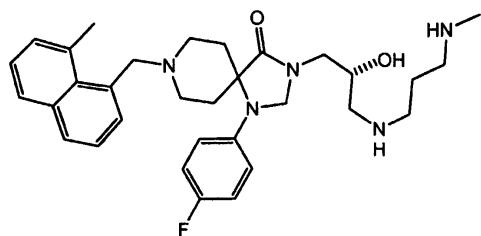
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.05 g, 0.109mmol)을 메탄올 (3 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 메탄올 (1.0 mL, 2.0 mmol) 중의 메틸아민의 2.0M 용액을 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 3시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.31 (4H, m), 6.96-6.91 (2H, m), 6.88-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.77 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.00 (2H, m), 3.97-3.86 (1H, m), 3.58-3.53 (1H, m), 3.43-3.35 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.84-2.69 (7H, m), 2.56-2.49 (1H, m), 2.44 (3H, s), 2.31-2.24 (2H, m), 1.67-1.64 (2H, m)

MS (ES⁺) m/z 491.1 (M + H)⁺.

실시예 52

1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-메틸아미노-프로필아미노)-프로필]-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #656



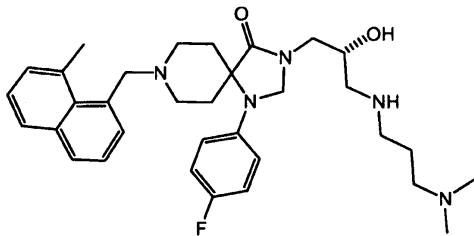
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.035 g, 0.07 mmol)을 메탄올 (4 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 N-메틸-1-3프로판디아민 (0.027 g, 0.35mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 45°C에서 12시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.95-6.91 (2H, m), 6.87-6.84 (2H, m), 4.80 (1H, d, J = 5.05 Hz), 4.77 (1H, d, J = 5.05 Hz), 4.00 (2H, s), 3.96-3.89 (1H, m), 3.58-3.54 (1H, m), 3.32-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.85-2.77 (6H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.49-2.12 (10H, m), 1.68-1.63 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 548.3 (M + H)⁺.

실시예 53

3-[3-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-2-(R)-하이드록시-프로필]-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #666



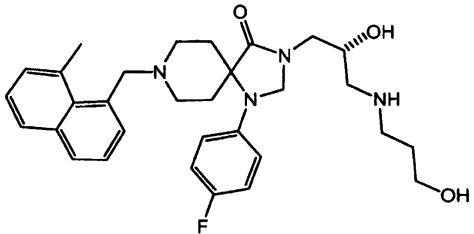
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 (0.037 g, 0.07mmol)을 에탄올 (2 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 디메틸아미노프로필아민 (0.03 g, 0.3mmol)을 가지고, 반응 혼합물을 45°C에서 12시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 4.78-4.73 (2H, m), 4.00 (2H, s), 3.96-3.82 (1H, m), 3.59-3.53 (1H, m), 3.37-3.30 (1H, m), 3.12 (3H, s), 2.86-2.50 (9H, m), 2.35-2.11 (11H, m), 1.68-1.59 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 562.2 (M + H)⁺.

실시예 54

1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-하이드록시-프로필아미노)-프로필]-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #651



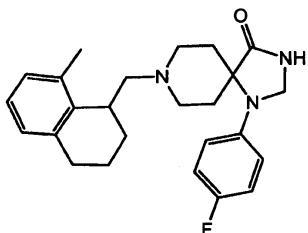
1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 (1.16 g, 2.5mmol)을 메탄올 (20 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 3-아미노-1-프로판올 (0.375 g, 5.0mmol)을 가지고, 반응 혼합물을 40 °C에서 12시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 5.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78-7.75 (1H, m), 7.71-7.68 (1H, m), 7.38-7.30 (4H, m), 6.97-6.90 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 4.74-4.70 (2H, m), 3.99 (2H, s), 3.96-3.90 (1H, m), 3.81-3.77 (2H, m), 3.47-3.42 (3H, m), 3.11 (3H, s), 2.91-2.56 (10H, m), 2.30-2.20 (2H, m), 1.76-1.63 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 535.2 (M + H)⁺.

실시예 55

11-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #728



단계 A:

8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카복실산(J. Org. Chem. 1982, 47, 2590-2593)(0.066 g, 0.34 mmol)을 테트라하이드로푸란(3 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 디클로로메탄(0.7 mL, 0.69 mmol) 중의 보란-메틸 살파이드 복합 1.0M 용액을 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 15 분 동안 교반하고, 2시간 동안 환류한 후, 0 °C로 냉각시키고, 메탄올로 퀸칭시켰다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일 물 및 디에틸 에테르로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 로 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 (8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-메탄올을 오일로서 수득했으며, 이는 다음 단계에서 직접 사용되었다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.05-6.92 (3H, m), 3.70-3.59 (2H, m),
3.15-3.10 (1H, m), 2.83-2.71 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.21-2.16 (1H, m), 1.95-1.83 (1H, m), 1.79-1.67 (2H, m), 1.52 (1H, br s)

단계 B:

(8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-일)-메탄올(0.03g, 0.17 mmol)을 디클로로메탄(0.5 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)으로 또한 알려진 1,1,1-트리아세트옥시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오도옥솔-3(1H)-온, (0.087g, 0.20 mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 2시간 동안 교반하고, 티오설페이트 및 디클로로메탄의 수성 포화 용액으로 분리했다. 유기층을 티오설페이트의 수성 포화 용액, 소듐 바이카보네이트의 수성 포화 용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카브알데하이드 고체로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.66 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 7.13-6.99 (3H, m),
3.74-3.72 (1H, m), 2.81-2.77 (2H, m), 2.37-2.31 (1H, m), 2.2 (3H, s), 1.95-1.61 (3H, m).

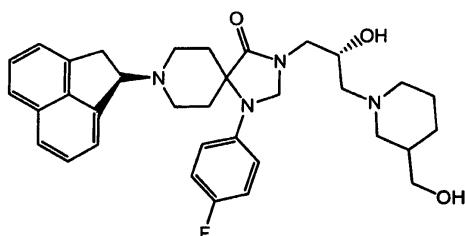
단계 C:

1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온(0.035 g, 0.14 mmol) 및 8-메틸-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌-1-카브알데하이드(0.03g, 0.17mmol)를 건조 테트라하이드로푸란(2 mL) 및 건조 디클로로메탄(0.5 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드(0.045g, 0.21mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 1N NaOH 및 에틸아세테이트로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피(5% 메탄올/디클로로메탄)을 통해 정제하여 표제 화합물을 오일로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.06-6.90 (7H, m), 6.56 (1H, br s), 4.68 (2H, s), 3.12-2.33 (12H, m), 1.91-1.53 (6H, m), 1.25-1.21 (2H, m)
MS (ES') m/z 408.1 ($M + H$)⁺.

실시예 56

(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-하이드록시-3-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-(R)-프로필]-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온 화합물 #695

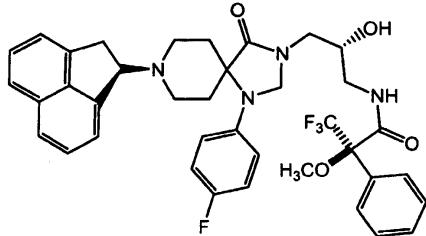


(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S) 옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온(0.02 g, 0.04 mmol)을 에틸 알콜(1.5 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 3-피페리딘메탄올(0.01 g, 0.08 mmol)을 가하고, 반응 혼합물을 60 °C에서 12시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 6.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69-7.49 (4H, m), 7.46-7.41 (1H, m), 7.26-7.25 (1H, m), 7.04-6.95 (4H, m), 4.97-4.94 (1H, m), 4.81-4.74 (2H, m), 3.97-3.90 (1H, m), 3.58-1.6 (27H, m)
MS (ES⁺) m/z 573.3 (M + H)⁺.

실시예 57

N-3-[((R)-8-아세나프텐-1-일)-1-(4-플루오로-페닐)-4-옥소-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]덱-3-일]-2-하이드록시-(R)-프로필]-3,3,3-트리플루오로-2-메톡시-2-페닐-(R)-프로피온아미드 화합물 #645

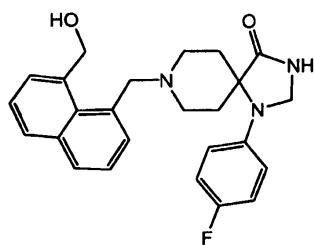


(R)-8-아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-하이드록시-(R)-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 (0.02 g, 0.042mmol)을 디클로로메탄 (3 mL) 및 피리딘 (0. 3 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 (S)-(+) -α-메톡시-α-(트리플루오로메틸)페닐 아세틸 클로라이드 (13.8 mg, 0.055 mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 1시간 동안 교반한 후, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 포말을 수득했다. 미정제 포말을 에틸 아세테이트 중에서 용해시키고, 연속적으로 수성 0.5N HCl로 2회, 수성 NaHCO₃, 염수로 2회 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 표제 화합물을 백색 포말로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.59 (3H, m), 7.55-7.39 (8H, m), 7.03-6.99 (2H, m), 6.98-6.93 (2H, m), 4.95-4.92 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.65 (1H, d, J = 4.9 Hz), 3.99-3.97 (1H, s), 3.76 (1H, s), 3.57-3.29 (5H, m), 3.08-3.00 (2H, m), 2.79-2.76 (1H, m), 2.46-2.37 (1H, m), 2.37-2.29 (1H, m), 2.24-2.16 (1H, m), 2.00 (3H, s), 1.74-1.60 (4H, m)
MS (ES⁺) m/z 691.3 (M + H)⁺.

실시예 58

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-하이드록시메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #734



단계 A:

[8-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-나프탈렌-1-일]-메탄올 (Aust. J. Chem. 1996, 49, 793-800)(0.2 g, 0.66mmol)을 디클로로메탄 (8 mL) 중에 용해시켰다. 그 후, 용액에 데스마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)으로 소 또한 알려진 1,1,1-트리아세트옥시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오도옥솔-3(1H)-온, (0.56g, 1.32mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 티오설레이트 및 디클로로메탄의 수성 포화 용액으로 분리했다. 유기층을 티오설레이트의 수성 포화 용액, 소듐 바이카보네이트의 수성 포화 용액, 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 6.0% 암모니아 2.0 M) 8-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-나프탈렌-1-카브알데하이드을 맑은 오일로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.73 (1H, s), 8.05-7.98 (2H, m), 7.86-7.84 (1H, m), 7.65-7.63 (1H, m), 7.55-7.48 (2H, m), 5.07 (2H, s), 0.83 (9H, s), 0.01 (6H, s)

단계 B:

1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.056 g, 0.22mmol) 및 8-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-나프탈렌-1-카브알데하이드 (0.067 g, 0.22mmol)을 건조 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물에 부순(crashed) 4A 분자체(Molecular Sieve) (0.028g), 촉매적 양의 빙초산을 가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 질소 대기 하에서 실온에서 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (0.071 g, 0.33mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 18시간 동안 교반했다. 그 후, 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 세미-분류 HPLC(수성 0.5%TFA/아세토니트릴)을 통해 정제하여 미정제 8-[8-(t-부틸-디메틸-실라닐옥시메틸)-나프탈렌-1-일메틸]-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온을 수득하여, 다음 단계에서 직접 사용했다.

단계 C:

단계 B에서 제조된 미정제 중간체에 아세토니트릴 (5 mL) 및 수성 5% TFA (5 mL)를 가했다. 반응 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반했다. 이 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.85 (1H, br s), 7.86-7.81 (2H, m), 7.53-7.51 (1H, m), 7.43-7.33 (3H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.84-6.79 (2H, m), 6.55 (1H, s), 5.12 (2H, br s), 4.66 (2H, s), 4.33 (1H, br s), 3.03-2.93 (4H, m), 2.38-2.31 (2H, m), 1.79-1.75 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 420.1 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 59

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메톡시메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #733

단계 A:

(8-메톡시메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올 (Tetrahedron Lett. 1997;38, 8161-8164)(0.36g, 1.8mmol)을 디클로로메탄 (10 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 데스-마틴 페리오디난(Dess-Martin periodinane)으로 또한 알려진 1,1,1-트리아세트옥시-1,1-디하이드로-1,2-벤즈요오도옥솔-3(1H)-온, (1.5g, 3.6mmol)을 가했다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한 후, 티오설레이트 및 디클로로메탄의 수성 포화 용액으로 분리했다. 유기층을 티오설레이트의 수성 포화 용액, 소듐 바이카보네이트의 수성 포화 용액, 염수로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 8-메톡시메틸-나프탈렌-1-카브알데하이드를 수득하고, 이를 다음 단계에서 직접 사용했다.

단계 B:

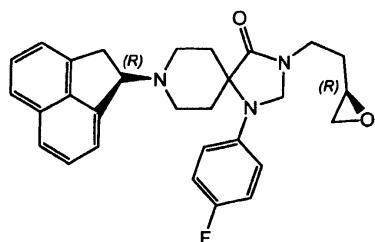
1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (0.45g, 1.8mmol) 및 미정제 8-메톡시메틸-나프탈렌-1-카브알데하이드 (0.35 g, 1.8 mmol)을 건조 디클로로메탄 (25 mL), 건조 1,2-디클로로에탄 (5 mL) 및 빙초산 (0.5 mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반했다. 그 후, 질소 대기 하에서 실온에서, 반응 혼합물에 소듐 트리아세트옥시보로하이드라이드 (0.57 g, 2.7mmol)를 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 4일 동안 교반했다. 반응 혼합물을 물 및 디클로로메탄으로 분리했다. 유기층을 염수으로 세척하고, Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (헥산 중 40% 에틸아세테이트) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.85-7.80 (2H, m), 7.60-7.58 (1H, m), 7.49-7.37 (3H, m), 6.94-6.83 (4H, m), 6.12 (1H, s), 5.23 (2H, s), 4.64 (2H, s), 4.10 (2H, s), 3.38 (3H, s), 2.91-2.81 (4H, m), 2.30-2.23 (2H, m), 1.73-1.70 (2H, m)

MS (ES^+) m/z 434.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

실시예 60

(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(2-(R)-옥시라닐-에틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 화합물 #723



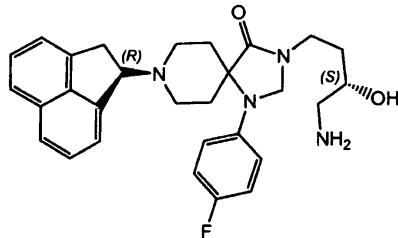
(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.25 g, 0.62mmol)을 N,N-디메틸포름아미드 (2.0 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 질소 대기 하에서 0 °C에서 반응 혼합물에 소듐 하이드리드 (60% 광유 중, 0.03 g, 0.80mmol)를 가했다. 반응 혼합물을 0 °C에서 30 분 동안 교반했다. 그 후, 0 °C에서, 반응 혼합물에 2-(R)-(2-브로모-에틸)-옥시란 (0.14 g, 0.93mmol)을 가했다. 0 °C에서 질소 대기 하에서 반응 혼합물을 1 시간 동안 교반한 후, 실온에서 18 시간 동안 교반한 후, 물 및 에틸 아세테이트로 분리했다. 유기층을 Na_2SO_4 상에서 건조시키고, 여과시키고, 용매를 진공에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (6% 메탄올/디클로로메탄) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz),
7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.95 (1H, dd, J
= 3.4 and 7.8 Hz), 4.64 (2H, dd, J = 4.3 and 10.7 Hz), 3.64-3.50 (3H, m), 3.38-
3.31 (1H, m), 3.19-3.03 (2H, m), 2.97-2.92 (1H, m), 2.83-2.80 (1H, m), 2.75-
2.73 (1H, m), 2.48-2.39 (3H, m), 2.29-2.21 (1H, m), 2.03-1.95 (1H, m), 1.75-
1.62 (3H, m)

MS (ES⁺) m/z 472.2 ($M + H$)⁺.

실시예 61

(R)-8-아세나프텐-1-일-3-(4-아미노-3-(S)-하이드록시-부틸)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 화합물 #722



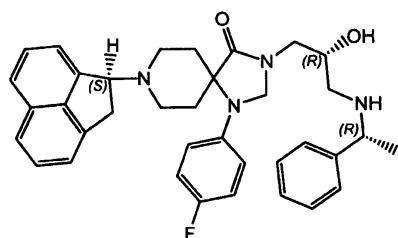
(R)-8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(2-(R)-(옥시라닐-에틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.03 g, 0.06mmol)을 에틸 알콜 (1.0 mL) 중에서 용해시켰다. 그 후, 용액에 농축 암모늄 하이드록시드 (1.0 mL)를 가하고, 반응 혼합물을 40 °C에서 7시간 동안 가압 플라스크에서 교반했다. 그 후, 용매를 진공 하에서 증발시켜 미정제 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (메탄올/디클로로메탄 중 6.0% 암모니아 2.0 M) 표제 화합물을 포말로서 수득했다.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70-7.65 (1H, m), 7.59 (1H, d, J = 8.2 Hz),
7.54-7.50 (2H, m), 7.43 (1H, t), 7.26 (1H, d), 7.04-6.93 (4H, m), 4.96-4.94 (1H,
m), 4.64 (2H, dd, J = 4.3 and 10.7 Hz), 3.86-3.76 (1H, m), 3.57-3.45 (2H, m),
3.39-2.98 (4H, m), 2.85-2.76 (2H, m), 2.65-2.58 (1H, m), 2.52-2.40 (2H, m),
2.32-2.24 (1H, m), 2.10-1.90 (3H, m), 1.76-1.51 (4H, m)

MS (ES⁺) m/z 489.1 ($M + H$)⁺.

실시예 62

8-(S)-아세토나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(1-페닐-에틸아미노)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 화합물 #663



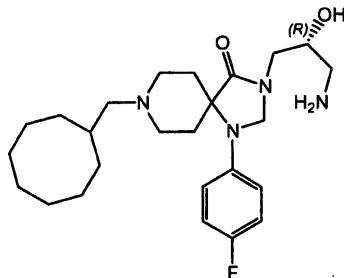
8-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4,5]데칸-4-온 (0.45 g, 0.98mmol) 및 R-(+)- α -메틸벤질 아민 (0.178 g, 1.47mmol)을 에탄올 (3 mL) 중에서 용해시켰다. 반응 혼합물을 120 °C에서 가열하고, 600초 동안 마이크로웨이빙 했다. 용매를 진공에서 증발시켜 오일을 수득했다. 미정제 오일을 플래쉬 크로마토그래피를 통해 정제하여 (80% 에틸 아세테이트/헵탄) 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (1H, t), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50-7.54 (2H, d, J = 5.1 Hz), 7.44 (1H, t), 7.07-7.28 (6H, m), 6.8-7.0 (4H, m), 4.9 (1H, m), 4.6 (2H, s), 3.8 (2H, m), 3.25-3.55 (5H, m), 2.95-3.1 (2H, m), 2.78-2.82 (1H, m), 2.6 (1H, m), 2.1-2.4 (5H, m), 1.5 (2H, m), 1.3 (3H, d)

MS (ES⁺) m/z 579.2 (MH⁺), 427.2

실시예 63

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-8-사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 화합물 #620



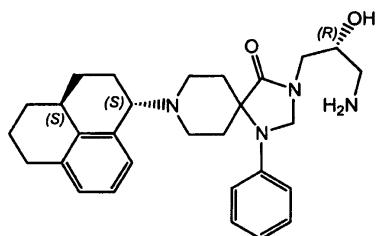
사이클로옥틸메틸-1-(4-플루오로-페닐)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4,5]데칸-4-온 (0.71 g, 1.65 mmol)을 무수에탄올 (5 mL) 중에 용해시킨 후, 암모늄 하이드록시드 (2 mL, 14.4 mmol)과 혼합하고, 120 °C에서 가열하고, 600초 동안 마이크로웨이빙 했다. 용매를 증발시키고 생성된 잔여물을 컬럼 크로마토그래피 (80% 에틸 아세테이트/헵탄)에 의해 정제하여 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 447.4 (MH⁺)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.1-1.3 (m, 2H), 1.4-1.8 (m, 16 H), 2.1 (d, 2H), 2.2-2.38 (m, 2H), 2.6-2.8 (m, 5H), 2.8-3.0 (m, 2H), 3.3-3.6 (m, 2H), 3.7-3.8 (m, 2H), 4.7 (s, 2H), 6.8-7.0 (m, 4H).

실시예 64

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일)-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 디하이드로클로라이드 화합물 #640



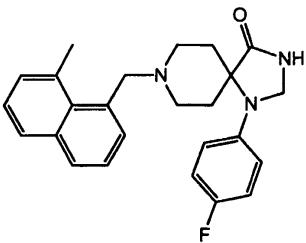
1-(4-플루오로-페닐)-8-(2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일)-3-(S)-옥시라닐메틸-1,3,8-트리아자-스페로[4.5]데칸-4-온 (60 mg, 0.131 mmol)을 무수에탄올 (1 mL) 중에서 용해시킨 후, 암모늄 하이드록시드 (0.3 mL)과 혼합하고, 120 °C에서 가열하고, 480초 동안 마이크로웨이빙 했다. 용매를 증발시켰다. 생성된 잔여물을 에틸 아세테이트 중에서 용해시킨 후, 디에틸 에테르 (1 M, 1 mL) 중의 HCl로 처리하여 표제 화합물을 고체로서 수득했다.

MS (electrospray) = 475.2 (MH⁺), 305.1

¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 0.9-1.0 (m, 1H), 1.1-1.5 (m, 5H) 1.7-1.8 (m, 1H), 2.0-2.25 (m, 6H), 2.3-2.7 (m, 4H), 2.7-3.2 (m, 7H), 3.32-3.7 (m, 2H), 3.85-4.2 (m, 2H), 4.9 (m, 2H), 6.9-7.4 (m, 8H)

실시예 65

1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스페로[4.51-데칸-4-온 화합물 #547

단계 A: (8-하이드록시메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올

열전대(thermocouple), 선반 교반기(overhead stirrer), 2-L 추가 깔대기 및 콘덴서를 장치한 12-L 4-구 플라스크를 실온에서 N₂하에서 툴루엔(2.5 L) 중의 1,8-나프탈릭 언하이드리드(200 g, 1.0 mol)로 채웠다. 1.5시간에 걸쳐 추가 깔대기를 통해 DIBAL-H(툴루엔 중 1.5 M, 2.664 L, 4 mol)를 가하는 동안, 반응 혼합물을 저었다. 그 후, 용액을 밤새 95°C까지 가열한 후, 15 °C로 냉각시킨 후, 에틸 아세테이트(2.2 L) 및 H₂O(2 L)로 희석한 다음, 농축 HCl(320 mL)을 가했다. 생성된 혼탁액을 실온에서 30분 동안 교반하고, 여과하고, 2시간 동안 필터 상에서 대기 건조시켰다. 결과 물질을 95% 에탄올(1.2 L) 중에 두고, 70 °C에서 2시간 동안 교반하고, 여과하여 젖은 고체를 수득하였으며, 이를 필터 상에서 밤새 대기 건조시킨 후, 70 °C에서 진공 오븐 중에서 건조시켜 (8-하이드록시메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올을 고체로서 수득했다;

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.85 (2H, dd, J = 1.3 and 8.2 Hz), 7.61 (2H, dd, J = 1.0 and 7.0 Hz), 7.46-7.42 (2H, m), 5.22 (2H, s), 4.82 (4H, s).

단계 B: 1H,3H-벤조[de]이소크로멘

선반 교반기, 콘덴서, 및 열전대를 장치한 1-L 3-구 플라스크를 (8-하이드록시메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올(33.0 g, 0.175 mol), 농축 인산(225 mL), 및 물(5 mL)로 채웠다. 반응 혼합물을 140 °C에서 3시간 동안 교반하고, 실온으로 냉각시키고, CH₂Cl₂(800 mL)로 희석하고, 2-L 분리 깔대기로 옮겼다. 유기층을 물 및 포화 NaHCO₃로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조 및 증발시켜 1H,3H-벤조[de]이소크로멘을 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 6.96-6.92 (2H, m), 6.62-6.58 (2H, m), 6.39-6.37 (2H, m), 4.17 (3H, s).

단계 C: (8-메틸-나프탈렌-1-일)-메탄올 (Tetrahedron.2000.56.8375-8382 참조)

선반 교반기, 열전대, 콘덴서, 질소 주입구 및 1-L 추가 깔대기를 장치한 3-L 4-구 플라스크를 포타슘(30 g, 0.764 mol) 및 THF(1 L)로 채웠다. 금속 혼탁액을 60 °C까지 30분 동안 가열한 후, 실온으로 교반했다. 그 후, 반응 혼합물에 나프탈렌(2 g, 0.015 mol)을 가하고, 혼탁액을 실온에서 10분 동안 교반하고, -20 °C까지 냉각시켜 청색 혼탁액을 얻었다. 반응물의 온도가 -15 °C를 초과하지 않도록 조절하면서, THF(500 mL) 중의 1H,3H-벤조[de]이소크로멘(26 g, 0.153 mol)의 용액을 추가 깔대기를 통해 가했다. 5시간 동안 -20 °C에서 교반 후, 혼탁액을 냉각조(Cooling bath)로부터 제거하고, 0 °C까지 교반하면서 데운 후, 교반 없이 놔두었다(포타슘 금속 고정). 용액을 가만히 떠르고, 잔여 포타슘을 냉각시키고, 조심스럽게 이소프로필(IPA)로 N₂하에서 분해시켰다. 따른 용액을 조심스럽게 질소하에서 물(20 mL)로 처리하고 20분 동안 교반을 계속했다. 추가의 물 및 에테르를 가하고, 유기층을 분리했다. 수성층을 CH₂Cl₂로 추출하고, 결합된 유기물을 MgSO₄ 상에서 건조시키고 진공 하에서 응축시켜 미정제 물질을 수득했다. 미정제 물질을 플래쉬 크로마토그래피(7.5/2.5 헥산/EtOAc)에 의해 정제하여 8-메틸-1-나프탈렌메탄올을 고체로서 수득했다.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 7.82-7.80 (1H, m), 7.73-7.69 (1H, m), 7.52-7.50 (1H, m), 7.41-7.32 (3H, m), 5.17 (2H, bs), 3.01 (3H, s).

단계 D: 8-메틸-나프탈렌-1-카브알데하이드

선반 교반기, 콘덴서 및 열전대를 장치한 1-L 4-구 플라스크를 CH₂Cl₂(500 mL) 중의 8-메틸-1-나프탈렌메탄올(18.5 g, 0.107 mol)로 채우고, 실온에서 N₂ 하에서 교반했다. 고체 Mn_(IV)O₂(61 g, 0.7 mol)를 조심스럽게 가하고, 반응물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 40 °C에서 5시간 동안 교반한 다음 실온에서 밤새 교반했다. 반응 혼합물을 CH₂Cl₂(500 mL)로 희석하고, 여과시키고, 여과액을 1N HCl로 세척한 후, MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성된 미정제 물질을 실리카 젤 크로마토그래피(8/2 헥산/에틸 아세테이트)를 이용하여 정제하여 8-메틸-나프탈렌-1-카브알데하이드를 고체로서 수득했다.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.92 (1H, s), 8.04 (1H, dd, J = 1.3 and 8.1 Hz), 7.96 (1H, dd, J = 1.4 and 7.1 Hz), 7.82-7.73 (1H, m), 7.55-7.51 (1H, m), 7.49-7.44 (2H, m), 2.82 (3H, s)

단계 E: 1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]-데칸-4-온.

선반 교반기 및 열전대를 장치한 1-L 3-구 플라스크를 N2 하 CH_2Cl_2 (500 mL) 중의 8-메틸-나프탈렌-1-카브알데하이드 (13.75 g, 0.08 mol) 및 1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온 (21.5 g, 0.085 mol)로 채웠다. 20분 동안 교반 후, HOAC(1 mL)을 가하고, 고체 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (33.4g, 0.157 mol)를 조심스럽게 가했다. 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반했다(현탁액이 용액이 된다). 그 후, 반응물을 50 °C에서 2시간 동안 데우고, 실온으로 냉각시킨 후, 0.5 N NaOH (50 mL)로 처리하고, 10분 동안 교반한 후, CH_2Cl_2 (100 mL)로 희석했다. 유기층을 분리하고, MgSO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 증발시켜 잔여물을 수득하고, 이를 디에틸 에테르 중에 현탁시키고, 20분 동안 교반하고, 여과시키고, 60 °C 진공 오븐 중에서 건조시켜 1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]-데칸-4-온을 백색 고체로서 수득했다;

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.79-7.76 (1H, m), 7.72-7.69 (1H, m), 7.39-7.30 (4H, m), 6.98-6.92 (2H, m), 6.87-6.82 (2H, m), 6.24 (1H, br s), 4.66 (2H, s), 4.01 (2H, s), 3.12 (3H, s), 2.86-2.78 (4H, m), 2.33-2.23 (2H, m), 1.72 (2H, d, $J = 14.1$ Hz);

MS (ES^+) m/z 404.2 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

Elemental Analysis

Calculated: C: 69.26%, H: 7.06%, N: 11.34%, F: 3.91%, H_2O : 1.85%

Measured: C: 68.96%, H: 6.83%, N: 11.38%, F: 4.00%, H_2O : 0.58%

실시예 66

ORL-1, 델타, 카파 또는 뮤 수용체를 발현하는 세포의 생산

HEK293 세포를 노시셉틴 수용체 (ORL-1, 인간 mRNA Genbank #AF348323) 또는 임의의 아편유사물질 수용체 서브타입 델타(δ , 인간 mRNA Genbank #U07882) 카파(κ , 인간 mRNA Genbank #U17298) 및 뮤(μ , human mRNA Genbank #L29301)로 트랜스펙션시켰다. 사용된 벡터는 pCi-네오 (G418 선택)였다. 트랜스펙션은 하기 과정을 이용하여 리포펙타민 2000 (Life Technologies Cat. # 11668-019)으로 수행되었다.

트랜스펙션 전날, 24 웰 플레이트를 0.5 ml의 보통 성장 배지(MEM + EBSS + NEAA + 10% BCS)로 각 웰 당 2×10^5 세포로 접종시켰다. 두 개의 웰을 DNA 대조군 없이 각각의 특성에 따라 제조했다. 트랜스펙션된 각각의 웰에 대해, 0.8 g의 DNA를 501 (총 부피)의 OPTI-MEM I 환원된 혈청 배지(Life Technologies Cat. # 51985-034)로 희석했다. 트랜스펙션된 각각의 웰에 대해, $2\mu\text{l}$ 의 리포펙타민 2000 (LF2000)을 $50\mu\text{l}$ (총 부피)의 OPTI-MEM I 배지로 희석하고, 5분 동안 실온에서 배양했다. 희석된 DNA 및 LF2000를 배합하고 실온에서 20분 동안 배양했다. 성장 배지를 각각의 웰로부터 뺏아내고, 1ml의 OPTI-MEM I로 대체했다. 총 $100\mu\text{l}$ 의 DNA-LF2000 복합체를 각각의 웰에 가하고, 부드럽게 돌리며 혼합했다. 플레이트를 37 °C, 5% CO_2 에서 5시간 동안 배양했다. OPTI-MEM I 배지를 각각의 트랜스펙션된 웰로부터 뺏아내고, 1 ml 성장 배지로 대체했다. 플레이트를 24시간 동안 인큐베이터로 되돌렸다. 웰을 트립신화하고, 세포를 100 mm 조직 배양 디쉬에 가했다(웰 당 2개의 디쉬). 디쉬를 24시간 동안 배양했다. 배지를 각각의 디쉬로부터 뺏아내고, 항생제 선택성 $400\mu\text{g}/\text{ml}$ 제네티신(Geneticin) (G418)을 함유하는 성장 배지로 대체했다. 플레이트를 매 3-4일 조회했다.

대략 3주 내에 뚜렷한 콜로니가 나타났다. 일주일 후, 디쉬 당 대략 100개의 콜로니 중 48개를 웰 당 1ml의 선택성 배지를 함유하는 두 개의 24웰 플레이트 중 1개의 웰에 2차 배양했다.

합류하는 웰을 6웰 플레이트, 그 후, T25 플라스크 및 T75 플라스크로 확장했다. 낮은 성장 패턴을 나타내는 세포주를 제거했다. 각각의 세포주로부터 막을 제조하고, 수용체 결합 분석에 의해 수용체 활성을 분석했다.

실시예 67

ORL-1 수용체에 대한 친화성 측정 방법

노시셉틴 수용체 결합 분석은 $^{125}\text{I}-\text{Tyr}^{14}-\text{노시셉틴}$ (2200 Ci/mmol, New England Nuclear)의 HEK293 세포막 상의 인간 노시셉틴 수용체(ORL-1)에의 결합을 측정한다.

사용된 완충액이 50 mM 트리스-HCl pH 7.8, 5 mM MgCl_2 및 1 mM EGTA의 혼합물이라는 것을 제외하고는, HEK293 세포 막(Pulito, V. L. et al., 2000, J. Pharmacol. Exp. Ther. 294:224-229에서 기술된 바와 같이 제조됨)을, 50 mM 트리스-HCl pH 7.8, 5 mM MgCl_2 및 1 mM EGTA의 결합 완충액 중에서 $1\mu\text{g}/\text{웰}$ 에서 PEI 처리된 WGA 플래쉬 플레이트 (New England Nuclear)에 가했다. $^{125}\text{I}-\text{Tyr}^{14}-\text{노시셉틴}$ 을 0.5 nM의 최종 농도로 가하고, 부피를 결합 완충액으로 $50\mu\text{l}$ 로 조정했다. 플레이트를 두시간 동안 실온에서 배양하고, 반응물을 뺏아낸 후, 웰을 $200\mu\text{l}$ 결합 완충액으로 2회 세척한 후, $200\mu\text{l}$ 결합 완충액으로 채었다. 그 후, 플레이트를 밀봉하고, Packard Top Count 상에서 계수하여, 막에 결합한 방사능을 측정했다.

각각의 시험 화합물에 대해, 총 결합(%Inh)을 수개의 농도에서 측정하고, 하기 계산식을 이용하여 Y=반응에 대한 X=농도의 로그의 그래프 표시로부터 IC_{50} (결합의 50%가 저해되는 농도)를 결정했다.

$$Y = (\text{최소}) + \frac{(\text{최대} - \text{최소})}{(1 + 10^{\log(EC_{50}) - X})}$$

일부 시험 화합물에 대해, 하기 계산식을 이용하여, Ki를 측정했다:

$$Ki = (IC_{50}) / (+ [\text{방사성리간드}] / Kd)$$

Ki 수치는 Graphpad Prism 소프트웨어를 이용하여 계산된다.

ORL-1 결합에 대해, Kd는 0.5nM였다. 사용된 [방사성리간드]는 Kd와 동일했다.

방사성-표지된 노시셉틴을 치환가능한 리간으로서 이용하는 HEK 세포주에서의 ORL-1 수용체에 결합하는 본 발명의 대 표적인 화합물의 능력은 상기 기술된 방법에 따라 결정되었으며, 결과는 표 12에 나열된다. (한 번 이상 시험된 화합물에 대해, 표 12에서 나열된 수치는 계산된 수치임을 주지.)

표 12

ID#	ORL-1 IC ₅₀ (nM)	ORL-1 Ki (nM)
1	8.10	
2	8.49	
3	173.0	
4	3.63	
5	20.1	
6	4.66	
7	13.4	
8	4.86	
9	233.0	
10	10.5	
11	22.3	
12	21.0	
13	10.6	
14	25.2	
15	31.8	
16	122.0	
17	10.8	
18	10.3	
19	15.0	
20	15.8	
21	9.22	
22	20.7	
23	80.5	
24	34.8	
25	33.0	

26	20.3
27	11.0
28	7.74
29	121.0
30	23.2
31	44.5
32	13.7
33	95.3
34	26.9
35	30.3
36	8.73
38	8.88
39	149.0
40	9.40
41	8.32
42	19.2
43	19.9
44	43.1
45	6.45
46	16.2
47	0.86
48	1.28
49	14.8
50	298.0
51	259.0
52	0.48
53	0.47
54	3.03
55	2.75
56	4.70
57	20.0
58	476.0
59	94.5
60	396.0
61	1.09
62	0.78
63	19.2
64	33.9
65	88.5
66	39.2
67	12.2
68	10.4
69	20.5
70	72.9
71	59.3
72	82.6
73	14.0
74	8.08

75	21.1	
76	16.1	
78	18.0	
79	18.2	
100	4.10	
101	1.79	
102	199.0	
103	18.5	
104	0.72	
105	81.6	
106	55.4	
107	57.7	
108	36.9	
110	45.0	
111	25.2	
112	18.0	
113	27.4	
114	15.1	
115	14.0	
116	17.0	
117	99.7	
119	2.8	
121	39.9	
122	32.4	
123	61.2	
124	41.6	
125	44.1	
126	38.6	
127	61.0	
128	38.6	
129	160.0	
130	48.8	
131	17.0	
132	33.9	
133	108.0	
134	329.0	
135	17.3	
136	1330.0	
137	101.0	
138	31.9	
139	139.0	
140	108.0	
141	26.0	
142	49.9	
143	39.7	
144	40.0	
145	12.8	
146	85.6	

147	34.3
148	81.1
149	40.9
150	28.5
151	10.9
152	37.6
153	60.4
154	6.96
155	98.9
156	21.8
157	43.5
158	41.9
159	298.0
160	53.5
161	90.7
162	46.0
163	539.0
164	252.0
165	54.5
166	52.2
167	45.5
168	151.0
169	219.0
170	>10,000
171	19.9
173	31.8
174	68.7
175	86.3
176	51.3
177	166.0
178	62.2
179	33.0
180	116.0
181	67.3
182	7.7
183	40.0
187	17.1
188	7.1
189	7.6
190	41.0
191	10.7
192	4.2
193	14.0
194	7.00
197	2.00
198	46.0
203	1.3
204	30.9

205	17.5	
206	8.0	
208	10.7	
209	33.00	
210	3.10	
211	2.90	
215	9.35	
217	12.7	
218	6.6	
219	6.6	
220	100.0	
224	9.00	
225	7.3	
227	25.0	
228	3.3	
229	7.6	
230	105.0	
250	59.7	
251	10.5	
252	35.2	
253	20.4	
254	16.3	
255	66.5	
256	23.5	
257	14.9	
258	343.0	
259	199.0	
260	560.0	
261	54.1	
262	182.0	
263	86.7	
264	283.0	
265	366.0	
266	471.0	
267	178.0	
268	147.0	
269	157.0	
270	148.0	
271	0.70	
275	1.19	
276	7.97	
280	118.0	
281	8.90	
282	6.35	
283	13.9	
284	7.86	
285	78.3	
289	7.05	

290	14.2	
291	17.5	
292	462.5	
293	279.0	
294	1360.0	
295	0.52	
296	1.78	
298	0.87	
299	3.06	
300	0.89	
305	0.996	
307	2.22	
308	1.99	
309	0.36	
310	10.7	
311	0.83	
312	1.16	
313	6.03	
314	1.37	
315	0.78	
316	1.01	
317	1.06	
318	0.87	
319	3.44	
320	1.70	
321	0.65	
322	0.51	
323	0.82	
324	2.51	
325	1.64	
326	0.74	
327	0.23	
328	4.55	
329	2.02	
330	0.91	
331	0.90	
332	0.41	
333	1.68	
334	0.53	
335	0.40	
336	0.50	
337	1.40	
338	0.82	
339	0.75	
340	0.12	
341	0.30	
342	135.0	
343	1.05	

344	1.92
345	0.24
346	0.72
347	2.72
348	0.66
349	0.90
350	0.58
351	0.81
352	1.55
353	0.42
354	0.92
355	2.13
356	0.57
358	0.10
360	0.25
362	2.37
364	1.67
365	1.30
366	1.59
367	4.05
368	5.54
370	2.10
371	2.96
372	1.13
373	3.48
374	20.9
375	3.93
376	0.85
377	0.82
378	0.56
379	0.17
380	1.03
381	0.28
382	0.80
383	0.32
385	135.0
386	111.0
387	37.8
388	30.5
389	106.0
390	69.7
391	51.5
392	121.0
393	6.68
394	198.0
395	130.0
396	23.1
398	77.5

399	65.8
418	79.5
419	1.17
420	0.33
421	0.26
422	13.6
423	0.34
424	0.23
425	1.01
426	2.19
427	3.23
428	2.48
429	2.53
430	2.64
431	2.07
432	3.41
433	1.95
434	1.02
435	0.78
436	0.99
437	1.24
438	49.6
439	34.2
440	22.7
441	70.5
442	27.4
443	1.19
444	1.18
445	1.78
446	1.98
447	17.9
448	2.02
451	6.35
452	29.0
453	39.4
454	4.71
455	183.0
456	462.0
457	377.0
458	35.9
459	128.0
460	42.7
461	1.32
462	1.54
463	1.44
464	0.81
465	0.16
500	0.74

501	567.0	
502	3920.0	
503	563.0	
504	39.3	
505	9770	
506	493.6	
507	23.9	
508	383.0	
509	0.36	
510	165.0	
511	35.7	
512	1.02	
513	254.0	
514	20.8	
516	>10,000	
517	>10,000	
518	19.0	
519	24.4	
520	84.0	
521	>10,000	
522	213.4	
523	>10,000	
524	>10,000	
525	>10,000	
526	>10,000	
527	>10,000	
528	>10,000	
529	>10,000	
530	>10,000	
531	>10,000	
532	>10,000	
533	>10,000	
534	>10,000	
535	5720	
536	4300	
537	569.	
538	>10,000	
539	>10,000	
541	897	
542	283	
543	2640	
544	204.0	
546	3530	
547	42.6	
548	132.0	
549	1220	
550	13.5	
551	37.4	

552	92.0	
553	11.0	
554	80.4	
555	0.25	
556	1.27	
564	0.22	
565	0.38	
566	0.77	
567	1.41	
568	1.36	
569	0.83	
570	0.24	
571	0.23	
572	5600	
573	896	
576	0.46	
578	164.0	
579	0.83	
581	9.00	
582	40.00	
600	1.11	
601	7.59	
602	1.11	
603	1.98	
604	2.06	
605	0.81	
606	1.03	
607	3.05	
608	10.00	
609	10.00	
610	10.00	
611	0.37	
612	1.85	
613	0.83	
614	1.69	
616		17.95
617		5.83
618		6.23
619		30.21
620		6.16
621		5.05
623		19.77
624		5.83
625		5.50
626		158.30
627		4.66
628		20.21
629		19.58

633		18.87
634		6.49
635		4.80
636		6.08
637		2.26
638		4.30
639		0.11
640		0.61
641		0.28
642		0.43
643		0.47
644		0.42
647		0.44
648		320.4
649		35.44
650		21.43
651		5.87
652		17.34
653		177.1
654		1.10
655		26.55
656		8.17
657		2.18
658		0.32
659		0.75
660		19.2
661		25.74
662		29.86
663		1.60
664		117.90
665		44.36
666		8.02
667		0.04
668	3.25	
669	1.40	
670	10.00	
671	10.00	
672	10.00	
673	10.00	
674	10.00	
675		25.49
677		56.99
678		6.73
679		0.53
680		115.7
681		7.54
682	10.00	
683	10.00	

684	10.00
685	10.00
686	10.00
687	18.68
688	76.33
689	25.05
690	23.51
691	0.35
692	0.48
693	0.37
694	0.46
695	0.19
696	0.29
697	0.34
698	0.26
699	0.55
700	0.94
701	0.52
702	0.84
703	0.72
704	20.11
705	11.78
706	15.04
707	13.72
708	9.42
709	17.45
710	23.32
711	17.87
712	27.59
713	4.87
714	27.61
715	5.16
716	5.76
717	5.25
718	4.41
719	4.34
720	5.21
721	17.62
722	0.57
723	0.88
726	10.58
727	75.12
728	104.9
729	476.6
733	3.77
734	72.8

실시예 68

여과 결합 분석 : ORL-1 뮤, 카파 및 델타 아편유사물질 수용체.

ORL-1, 델타, 카파 및 뮤 아편유사물질 수용체에 대한 대표 시험 화합물의 결합을 측정하기 위해 이용된 분석은 세포 막 및 반사성표지된 리간드의 적당한 선택 및 치환으로 유사하게 진행되었다. 하기 세포막 및 리간드가 대표적인 아편유사물질 수용체에 대한 결합의 측정을 위해 사용되었다.

ORL-1 (노시셉틴) 1 ug/웰의 3C4 세포주 막 및

0.5 nM 최종 농도의 ^{125}I 노시셉틴

델타(δ)아편유사물질: 1 μg /웰의 2D4 세포주 막 및

최종 농도 2.44 nM의 DPDPE- ^3H 리간드.

뮤(μ)아편유사물질 : 5 g/웰의 1D4 세포주 막 및

최종 농도 0.8993 nM의 DAMGO- ^3H 리간드.

카파(κ)아편유사물질: 7 g/웰의 2C2 세포주 막 및

최종 농도 2.76 nM의 U-69,593-3H 리간드.

상기 나타낸 바와 같이, $25\mu\text{l}$ 부가물이 웰 당 필요한 양을 전달하도록 막 및 리간드 모두 희석했다. 막과 리간드 모두 1 X ORL-1 완충액 중에서 희석했다. ORL-1 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH = 7.4, 5 mM MgCl₂ 및 1 mM EGTA로 구성되었다. 각각의 시험 화합물을 100% DMSO로 100 μM 내지 10 pM (half-log curve)의 범위 내의 농도로 희석했다. 96 웰 플레이트의 각각의 웰에, 원하는 뮤, 델타, 카파 또는 ORL-1 아편유사물질 수용체에 대한 $25\mu\text{l}$ 세포주(상기 나열), 1 L의 희석된 시험 화합물 및 $25\mu\text{l}$ 표지된 리간드(상기 나열)를 가했다.

플레이트를 회전 교반기 상에서 2시간 동안 실온에서 배양했다. 플레이트를 펠터메이트 196 기구(Packard)에서 0.03% 폴리에틸렌이민으로 미리 적셔진 GF/C 필터플레이트 상에서 여과했다. 그 후, 플레이트를 여과 기구 내에서 ORL-1 완충액으로 6회 세척하고, 50 °C의 온도에서 1시간 동안 진공 오븐 내에서 건조시켰다.

그 후, 각각의 웰에 $25\mu\text{l}$ Microscint 20 (Packard)(결합된 방사능을 용해화하기 위함)을 가하고, 각각의 웰을 시험된 특정한 방사성리간드/아편유사물질 수용체에 대해 최적화된 계수 파라미터를 이용하여 1분/웰 동안 Packard TopCount에서 계수했다. 각각의 반응물에 결합된 퍼센트 방사능 리간드는 최대 결합(저해 없음)에 대해 DMSO를 이용한 대조군에 상대적으로 계산되었다. 콕선을 피팅하고, Graphpad Prizm 소프트웨어(v3.0)를 이용하여 Ki를 계산한다. Ki는 Graphpad Prizm 소프트웨어에 의해 하기 식을 이용하여 계산되었다,

$$Ki = (IC_{50}) / (1 + [\text{방사성리간드}] / K_d)$$

K_d 는 ORL-1에 대해 0. 5nM, 뮤에 대해 0.8993 nM, 카파에 대해 2.76 nM 그리고 델타에 대해 2.44nM이다. [방사성리간드] (방사성리간드의 농도)는 K_d 와 등량임을 주지.

본 발명의 대표적인 화합물은 그 방법, 세포막 및 상기 기술된 리간드를 이용하여 뮤, 카파 및 델타 아편유사물질 수용체에 의 결합에 대해 시험되었으며, 결과는 표 13에 나열된다.

나열된 수치가 Ki 측정값이라는 것에 대해 나타내는 "Ki" 표시가 뒤따르지 않는 한, 하기 나열된 수치는 IC₅₀ 측정값에 상응한다.(한 번 이상 시험된 화합물에 대해서는, 표 13에 나열된 수치는 계산된 평균임을 주지.)

표 13

ID#	델타 IC ₅₀ (μM)	카파 IC ₅₀ (μM)	뮤 IC ₅₀ (μM)
1	>10	0.13	0.62
2	>10	0.19	1.20
3	9.16	0.44	4.05
4	>10	0.11	0.16
5	>10	0.12	0.78
6	>10	0.23	0.42
7	7.11	0.13	1.38

8		0.05	0.83
9		1.40	0.94
10		0.08	0.85
11		0.29	0.82
12		0.20	0.52
13		0.12	0.62
14		0.40	1.20
15		0.33	0.85
16		0.55	1.12
17	>10	0.25	0.65
18	>10	0.28	0.45
19		0.09	0.59
20	>10	0.44	1.28
21	>10	0.32	0.80
22		0.30	0.60
23		0.49	9.20
24	>10	0.75	1.25
25		0.45	1.10
26		0.29	0.79
27		0.03	0.40
28	>10	0.18	0.41
29		0.41	5.41
30	>10	0.71	2.73
31		0.28	2.93
32	>10	0.27	0.45
33		1.16	>10
34		0.27	0.68
35	>10	0.66	0.82
36	1.76	0.23	1.76
38	>10	0.20	0.99
39	>10	3.25	8.83
40	>10	0.40	1.22
41	>10	0.25	2.10
42		0.26	0.54
43		0.32	0.54
44		0.16	1.13
45	1.18	0.10	0.51
46	9.87	0.19	1.32
47	>10	0.09	0.21
48	>10	0.17	0.54
49			0.08
50			1.04
51			0.18
52	4.41	0.05	0.29
53	4.74	0.03	0.07
54	>10	0.11	0.35
55	3.90	0.37	0.60

56	1.25	0.50	0.08
57			0.07
58			1.12
59			0.10
60			0.35
61	0.64	0.08	0.32
62	0.90	0.10	0.06
63	8.78	0.23	3.43
64	7.34	0.24	1.19
65		0.51	0.58
66	5.93	0.13	0.55
67	>10	0.04	0.71
68	>10	0.02	0.26
69	>10	0.04	0.51
70			0.63
71			0.57
72		0.79	1.84
73	>10	0.25	0.68
74	8.02	0.09	0.89
75	>10	0.30	0.98
76	>10	0.02	0.51
78			0.82
79		1.04	3.11
100	>10	0.28	0.23
101	3.93	0.78	0.076
102			0.18
103			0.02
104	0.52	0.08	0.02
105			2.26
106			0.016
107			0.003
108			0.54
115			0.012
116			0.022
117			0.036
124			0.023
127			0.029
129			0.029
130			0.061
131			0.051
132			0.043
133			0.087
137			0.100
138			0.066
139			0.103
140			0.074
142			0.104

143			0.048
144			0.049
145			0.104
146			0.038
147			0.044
148			0.037
149			0.057
152			0.044
153			0.057
155			0.050
156			0.016
158			0.066
159			0.068
160			0.021
161			0.049
164			0.082
165			0.011
166			0.022
167			0.053
168			0.010
169			0.057
171			0.037
173			0.038
174			0.022
175			0.030
176			0.055
177			0.047
178			0.018
179			0.020
180			0.045
181			0.034
183			0.047
192	2.51	0.01	
203	3.08	0.02	0.04
228			0.070
229			0.060
230			0.152
250	>10	0.38	1.20
251	>10	0.45	1.58
252	>10	1.34	3.70
253	2.16	0.40	0.76
254	>10	0.80	2.83
255	>10	0.62	2.49
256	>10	1.18	5.45
257	>10	0.38	0.88
259			0.50
261	>10	0.27	1.56

262			0.85
263			0.59
267			0.77
268			0.95
269			2.49
270			0.41
271	>10	0.07	0.37
275	5.01	0.09	0.45
276	>10	0.70	0.86
280		1.08	2.52
281		0.96	0.58
282		0.77	0.324
283		1.15	3.24
284		0.42	3.20
285		2.69	4.78
289		0.19	1.39
290			0.93
291		0.57	4.56
298	6.06	0.05	0.38
299	>10	1.98	0.43
300	4.84	0.13	0.51
305	8.27	0.171	0.592
307		0.21	0.75
308		0.05	0.20
309		0.09	0.04
310		1.63	1.09
311	1.70	0.28	0.27
312		0.33	0.32
313		0.50	0.33
314		0.16	0.13
315		0.28	0.30
316		0.19	0.49
317		0.22	0.92
318		0.08	0.23
319		0.58	0.32
320		0.12	0.34
321		0.15	0.16
322		0.22	0.13
323		0.10	0.72
324		0.23	0.11
325		0.21	0.73
326		0.01	0.25
327	>10	0.11	0.13
328		0.30	1.03
330	>10	0.48	0.19
331		0.12	0.46
332		0.02	0.08

333		0.39	0.24
334		0.03	0.06
335		0.07	0.13
336		0.04	0.06
337		0.25	0.55
338		0.14	0.74
339	>10	0.18	0.21
340	7.34	0.495	1.29
341	>10	0.29	0.81
342	>10	0.29	0.35
343	2.70	0.42	0.55
344	4.81	0.23	0.55
345	9.27	0.668	0.37
346	1.10	0.14	0.17
347	9.13	0.62	5.4
348	>10	0.93	5.42
349	>10	0.38	1.4
350	3.16	0.078	0.25
351	8.00	0.081	0.38
352	>10	0.27	0.94
353	8.89	0.24	0.47
354	>10	0.15	0.30
355	4.15	0.16	0.18
356	>10	0.08	0.63
358	2.46	0.13	0.17
360	2.51	0.03	0.15
362		0.82	0.20
364		0.18	0.21
365		0.79	1.75
366		0.34	0.26
367		0.36	1.86
368		0.43	1.08
370		0.29	0.35
371		0.73	0.57
372		0.26	0.70
373		1.24	0.37
374		0.73	1.96
376		0.14	0.07
377	2.61	0.093	0.16
378		0.20	0.64
379		0.14	0.16
380		0.23	0.07
381		0.10	0.22
382		0.21	0.15
383		0.06	0.54
386		3.69	>10
388		0.23	>10

389		9.84	7.06
390		1.22	1.79
391		2.18	>10
392		1.39	>10
393		1.04	>10
395		>10	1.10
396		0.81	>10
398	>10	0.25	>10
399		0.75	>10
418	>10	>10	>10
419		0.16	0.13
420	>10	0.42	0.41
421		0.13	0.04
422		>10	>10
423	>1	0.59	0.31
424	0.28	0.60	0.28
425		0.82	0.29
426	>10	1.06	2.74
427		1.45	2.37
428		0.75	0.90
429		0.67	0.80
430	>10	0.89	2.47
431		0.58	1.74
432		0.37	1.00
433		0.42	1.26
434		0.88	0.24
435		0.60	0.22
436		0.83	0.25
437		1.40	0.36
438		>10	>10
439		>10	>10
440		>10	>10
441		>10	>10
442		>10	>10
443		1.75	0.17
444		1.71	0.25
445	>10	0.10	0.06
446	4.12	0.13	0.45
447	0.48		0.48
448		0.17	1.14
451		0.77	0.32
452		1.52	0.57
453		0.39	1.70
454		0.12	0.51
455		0.38	5.16
456		>10	>10
457		9.43	>10

458		1.45	>10
459		3.21	>10
460		0.83	0.90
461	>10	0.25	1.03
462	5.62	0.15	0.12
463		1.77	0.17
464		0.34	2.38
465		0.10	0.38
505	>10	>10	>10
506		0.67	0.529
507	>10	0.277	1.29
508		0.874	0.156
509	0.50	0.11	0.02
510	5.77	0.24	0.69
511	3.91	0.42	0.14
512	0.82	0.98	0.086
513		0.46	0.05
514		0.21	0.26
516		0.77	>10
517		0.45	>10
541	9.28	2.14	0.48
542	>10	0.53	0.16
543	>10	0.71	2.09
544	>10	0.379	0.582
546	>10	2.13	1.29
547	>10	>10	>10
548	>10	0.07	0.54
549	>10	4.37	>10
550	2.61	0.09	0.16
551			1.51
552	>10	1.22	0.066
553	>10	0.75	3.4
554	10.0	9.47	>10
555	0.1	0.56	0.10
556	>10	0.438	0.382
564		0.49	0.04
565		0.41	0.03
566		0.98	0.27
567		1.00	0.17
568		0.72	0.11
569		0.29	0.14
570		0.79	0.05
571	0.05	0.20	0.04
572	3.87	9.85	
573	2.09	7.22	
576	1.4	0.185	0.03
578		>10	2.86

579		2.75	0.17
600		0.49	0.04
601		1.77	0.77
602		0.88	0.07
603		1.32	0.08
604		0.79	0.08
605		0.33	2.38
606		0.58	0.09
607		10.0	10.0
608		10.0	10.0
609		10.0	10.0
610		9.02	10.0
611		0.18	0.05
612		0.44	0.28
613		0.51	0.27
614		1.58	0.56
616	> 5 Ki	0.09 Ki	0.20 Ki
617	> 5 Ki	0.02 Ki	0.09 Ki
618	> 5 Ki	0.04 Ki	0.08 Ki
619	> 5 Ki	0.17 Ki	0.14 Ki
620	> 5 Ki	0.19 Ki	0.28 Ki
621	> 5 Ki	0.02 Ki	0.04 Ki
623	> 5 Ki	0.03 Ki	0.14 Ki
624	> 5 Ki	0.006 Ki	0.07 Ki
625	0.35 Ki	0.003 Ki	0.01 Ki
626	1.45 Ki	0.05 Ki	0.05 Ki
627	> 5 Ki	0.01 Ki	0.06 Ki
628	1.43 Ki	0.008 Ki	0.03 Ki
629	> 5 Ki	0.01 Ki	0.07 Ki
633	> 5 Ki	0.04 Ki	0.44 Ki
634	> 5 Ki	0.03 Ki	0.12 Ki
635	> 5 Ki	0.03 Ki	0.13 Ki
636	3.40 Ki	0.01 Ki	0.23 Ki
637	> 5 Ki	0.08 Ki	0.10 Ki
638	> 5 Ki	0.07 Ki	0.40 Ki
639	1.60 Ki	0.03 Ki	0.01 Ki
640	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
641	1.58 Ki	0.02 Ki	0.01 Ki
642	3.06 Ki	0.08 Ki	0.02 Ki
643	4.42 Ki	0.04 Ki	0.01 Ki
644	2.28 Ki	0.03 Ki	0.03 Ki
647	> 5 Ki	0.02 Ki	0.05 Ki
648	> 5 Ki	2.87 Ki	5.00 Ki
649	> 5 Ki	0.68 Ki	0.89 Ki
650	> 5 Ki	0.46 Ki	0.74 Ki
651	> 5 Ki	0.31 Ki	0.67 Ki
652	> 5 Ki	0.75 Ki	1.06 Ki

653	> 5 Ki	1.58 Ki	5.00 Ki
654	> 5 Ki	0.06 Ki	0.13 Ki
655	> 5 Ki	0.43 Ki	2.19 Ki
656	> 5 Ki	0.42 Ki	1.52 Ki
657	> 5 Ki	0.04 Ki	0.09 Ki
658	> 5 Ki	0.13 Ki	0.17 Ki
659	> 5 Ki	0.42 Ki	0.13 Ki
660			0.87 Ki
661			0.80 Ki
662			1.60 Ki
663	> 5 Ki	0.018 Ki	0.071 Ki
664	> 5 Ki	0.72 Ki	0.26 Ki
665	> 5 Ki	0.29 Ki	2.71 Ki
666	> 5 Ki	0.14 Ki	2.59 Ki
667	4.14 Ki	0.45 Ki	0.77 Ki
668		1.25	0.19
669		1.36	0.13
670		10.00	10.00
671		10.00	10.00
672		10.00	10.00
673		10.00	10.00
674		10.00	10.00
675	3.10 Ki	0.01 Ki	0.04 Ki
677	0.53 Ki	0.10 Ki	0.08 Ki
678	5.0 Ki	0.04 Ki	0.14 Ki
679	1.52 Ki	0.03 Ki	0.05 Ki
680	> 5 Ki	0.66 Ki	3.02 Ki
681	> 5 Ki	0.58 Ki	0.71 Ki
682		10.00	10.00
683		10.00	10.00
684		5.90	10.00
685		10.00	10.00
686		2.52	10.00
687	0.51 Ki	0.01 Ki	0.01 Ki
688	> 5 Ki	0.16 Ki	0.11 Ki
689	1.46 Ki	0.005 Ki	0.01 Ki
690	1.07 Ki	0.004 Ki	0.03 Ki
691		0.25	0.03
692	3.36 Ki	0.06 Ki	0.02 Ki
693		0.03	0.17
694		0.01	0.85
695		0.16	0.18
696		0.05	0.04
697		0.16	0.20
698		0.19	0.17
699		0.07	0.19
700		0.03	0.92

701		0.05	0.20
702		0.41	0.30
703		0.45	0.11
704	> 5 Ki	0.34 Ki	1.33 Ki
705	> 5 Ki	0.71 Ki	1.50 Ki
706		0.48 Ki	
707		0.55 Ki	
708		0.49 Ki	
709		0.89 Ki	
710	> 5 Ki	0.36 Ki	1.09 Ki
711			0.82 Ki
712			1.95 Ki
713			0.23 Ki
714	> 5 Ki		0.59 Ki
715	> 5 Ki	0.15 Ki	0.56 Ki
716	> 5 Ki	0.47 Ki	1.31 Ki
717	> 5 Ki	0.33 Ki	1.32 Ki
718	> 5 Ki	0.03 Ki	0.48 Ki
719	> 5 Ki	0.17 Ki	0.64 Ki
720	> 5 Ki	0.16 Ki	0.57 Ki
721	> 5 Ki	0.17 Ki	0.59 Ki
722		0.44	0.48
723		0.83	0.08
,26	0.53 Ki	0.005 Ki	0.04 Ki
727	> 5 Ki	0.21 Ki	0.12 Ki
728	> 5 Ki	0.14 Ki	0.08 Ki
729	0.35 Ki	0.01 Ki	0.003 Ki
733	> 5 Ki	0.07 Ki	0.08 Ki
734	> 5 Ki	1.93 Ki	> 5 Ki

실시예 69

이 비트로 분석-여과 결합 분석. 도파민.

세포막 및 방사능 표지된 리간드의 적당한 선택 및 치환으로, D2 수용체에 대해 대표적이 화합물의 결합을 측정하기 위해 본 분석이 사용되었다. 하기 세포막 및 리간드가 대표적인 D2 수용체에의 결합의 측정에 대해 사용된다.

도파민: 클론화된 인간 도파민으로 트랜스펙션된 cos-7 세포로부터의 막의 0.4 μ g/웰, 스피페론-I125 리간드 150 pM 최종

상기 나타낸 바와 같이, 25 μ l 부가물이 웰 당 필요한 양을 전달하도록 막 및 리간드 모두 희석했다. 막과 리간드 모두 TNE 완충액 중에서 희석했다. TNE 완충액은 50 mM 트리스-HCl, pH = 7.4, 5mM EDTA 및 50mM NaCl로 구성되었다. 각각의 시험 화합물을 100% DMSO로 10 μ M 내지 1 pM의 범위 내의 농도로 희석했다. 96 웰 플레이트의 각각의 웰에 140 μ l의 TNE 완충액, DMSO 중의 10 μ l의 희석된 시험 화합물, 25 μ l의 막을 가했다.

플레이트를 회전 교반기 상에서 1시간 동안 실온에서 배양했다. 플레이트를 펠터메이트 196 기구(Packard)에서 0.03% 폴리에틸렌이민으로 미리 적셔진 GF/C 필터플레이트 상에서 여과했다. 그 후, 플레이트를 여과 기구 내에서 ORL-1 완충액으로 6회 세척하고, 50 °C의 온도에서 1시간 동안 진공 오븐 내에서 건조시켰다.

그 후, 각각의 웰에 25 μ l Microscint 20 (Packard)(결합된 방사능을 용해화하기 위함)을 가하고, 각각의 웰을 시험된 특정한 방사성리간드/아편유사물질 수용체에 대해 최적화된 계수 파라미터를 이용하여 1분/웰 동안 Packard TopCount에서 계수했다. 각각의 반응물에 결합된 퍼센트 방사능 리간드는 최대 결합(저해 없음)에 대해 DMSO를 이용한 대조군에 상대적으로 계산되었다. 곡선을 피팅하고, Graphpad Prism 소프트웨어(v3.0)를 이용하여 Ki를 계산했다.

본 발명의 대표적인 화합물은 상기 개략된 방법에 따라 시험되었으며, 결과는 표 14에 나열된다.

표 14

ID #	IC ₅₀ (nM)
422	2208
424	278.2
426	>10,000
430	>10,000
433	3520
439	2334
440	1517
442	3229
327	387.5

실시예 70

상승 증가 미로(Elevated Plus Maze,EPM) 및 자발적 운동 활동(Spontaneous Locomotor Activity, SMA)

(Pellow, S. , Chopin, P., File. S. E. 및 Briley, M. , J Neurosci Methods, (1985) 14, 149-167)

EPM에서 사용된 방법은 주촉성(thigmotaxis)에 대한 그들의 선천적인 경향 뿐만 아니라 밝게 조명을 단 개방된 높은 장소에서 탈출하려는 설치류의 자연적인 회피에 기초한 것이었다. 래트를 상승-증가 미로에 두었을 때, 그들은 미로의 닫힌 통로 내에 남아있으려하고 개방된 통로로 모험하는 것을 피하려하는 일반적인 경향을 갖는다. 전형적 또는 비전형적인 항불안제를 처리한 동물은 시간 소모의 퍼센테이지(% 시간) 및/또는 개방 통로로의 입장의 퍼센테이지(% 입장)에서의 증가를 보인다.

자발적 운동 활동(spontaneous locomotor activity, SMA) 테스트는 개방-영역에서의 자발적인 운동 활동에 대한 시험화합물의 영향을 측정하기 위한 자동화된 방법이다. 자발적인 수평 또는 수직 운동 활동에서의 약물-유도된 감소는 진정 작용의 표시로서 간주된다.

동물

180 내지 200 그램의 수컷 롱-에반스 후디드 래트를 Charles River InC(PortageMI)로부터 구매했다. 래트를 자동된 12/12 시간 명/암 주기를 갖는 룸 내에서 21 내지 23°C의 대기 온도에서 4개의 그룹으로 우리에서 사육하고, 물 및 상업적인 설치류 사료에 임의로 접근할 수 있게 했다.

EPM 테스트 기구

각각의 검은 플라스틱 미로는 두 개의 개방된 통로 및 오른쪽 각에 중심으로부터 확장된 동일한 50 cm의 40 cm 높이의 벽을 갖는 두 개의 통로(닫힌 통로)를 가졌다며, 유사한 유형의 통로는 서로 반대편에 있었다. 각각의 상승-미로는 바닥 위로 대략 60 cm 높이 있었다. 미로의 각각의 통로 및 중심의 입장은 가로지르는 적외선 광선이 미로 내에서의 동물의 탐험 활동을 탐지했다. 래트를 그룹(N=8 내지 12)으로 나누고, 시험화합물 또는 비히클을 5 mL/kg에 상당하는 투여량 부피로 위관 영양법에 의해 경구로(p.o.) 또는 1 mL/kg의 투여량 부피로 복강내로(i.p.) 투여했다. 투여 한 시간 후(p.o. 투여에 대해) 또는 투여 30 분 후(i.p. 투여에 대해), 래트를 상승-미로를 향한 중심의 개방 통로 상에 두었다. 래트가 기구의 중심에 들어갈 때, 10분 시험을 개시했다. 데이터 수집은 자동화되었다.

SMA 테스트 기구

테스트 기구는 메인 프레임의 중심에 위치한 플라스틱 큐비클(42.0 cm 길이; 42.0 cm 너비 및 30.5 cm 높이)로 구성된다.

광전지 센서(전후로 16개의 광선 및 좌우로 16개의 광선)을 수평 운동을 관찰하기 위해 프레임의 측면으로 장치했다.

수평 활동을 측정하기 위해 오른쪽으로 2.5 cm 떨어지고 바닥으로부터 3 cm위인 수평 적외선 광선 및 수직 활동을 측정하기 위한 2.5 cm 떨어지고 바닥으로부터 14 cm 위인 광전지를 서로 우측각에 위치시켰다.

래트를 그룹으로 나누었다(N = 8 내지 12). 시험 화합물 또는 비히클을 5 mL/kg에 상당하는 투여량 부피로 위관영양법에 의해 경구로(p.o.) 또는 1 mL/kg의 투여량 부피로 복강내로(i.p.) 투여했다. p.o. 투여에 대해 50분 후, i.p. 투여에 대해 20분 후, 각각의 래트를 분리된 플라스틱 큐비클 내로 위치시키고, 자발적인 탐험 활동을 10분 동안 기록했다. 래트의 수평 활동 및 수직 운동을 광선이 차단되는 회수를 계수하여 기록했다. 데이터 수집 및 예비 데이터 분석은 자동화되었다.

배합 SMA/EPM 테스트 방법

약물 투여 50분 후, 10분 테스트 기간 동안 모든 동물들은 SMA에서 테스트했다. SMA 테스트 완료 시, 동일한 동물을 즉시 10분 테스트 기간 동안 EPM 상에 두었다.

시험 화합물

i. p. 투여에 대해 폴리에틸렌글리콜, 분자량 200 (PEG-200) 중에 시험 화합물을 용해시켰다. p. o. 투여에 대해 0.5% 메틸셀룰로스가 포함된 수성 비히클(MC) 중에 시험 화합물을 혼탁시켰다.

EPM 데이터의 유도 및 분석

EPM에서의 시험 화합물의 항불안성 활성을 두 개의 파라미터를 이용하여 정량했다. 기구의 두 개의 개방 통로 중 하나에 서의 래트에 의해 소모된 총 시간의 퍼센트(% 개방 통로 시간)는 $100 X (\text{개방 통로 상에서의 시간}) / (\text{시험 기간의 총 시간})$ 으로서 계산되었다.

모든 통로 및 중심 지역으로의 총 진입에 대해 상대적인 래트가 개방 통로로 진입한 횟수(% 개방 통로 진입)는 $100 X (\text{개방 통로로의 진입}) / (\text{개방 및 폐쇄 통로 더하기 중심으로의 진입})$ 으로서 계산되었다.

시험 화합물은 % 개방 통로 시간 또는 % 개방 통로 진입이 비히클을 받은 래트에서보다 유의하게 큰 래트에서의 활성적인 것으로 고려되었다. 데이터는 단측 만-휘트니 T-검정법(one tailed Mann-Whitney T-Test)을 통해 약물 및 비히클 처리된 그룹 간의 통계적 유의성에 대해 분석되었다. 비히클 처리된 그룹과 비교하여 약물 처리된 그룹에서의 % 개방 통로 시간 및/또는 % 개방 통로 진입에서의 증가가 우연에 의한 것이었을 확률이 5% 미만인 경우($p < 0.05$), 시험화합물의 투여량은 활성적인 것으로 고려되었다.

EPM의 모든 통로 및 중심으로의 진입의 총 수는 이 테스트에서의 자동화된 데이터 수집의 일부로서 기록되었다. 이 정보(총 진입)는 EPM 상에서의 자발적인 운동 활동의 척도로서 제공된다. 진정 활성을 갖는 화합물은 EPM 테스트에서의 진입의 총 수를 감소시킨다. 시험 화합물은 비히클을 받은 래트에서 보다 총 진입이 유의하게 적은 래트에서 진정 활성을 갖는 것으로 고려되었다. 데이터는 단측 만-휘트니 T-검정법(one tailed Mann-Whitney T-Test)을 통해 약물 및 비히클 처리된 그룹 간의 통계적 유의성에 대해 분석되었다. 비히클 처리된 그룹과 비교하여 약물 처리된 그룹에서의 총 진입에서의 감소가 우연에 의한 것이었을 확률이 5% 미만인 경우($p < 0.05$), 시험화합물의 투여량은 화합물이 진정작용을 만들어내는 투여량인 것으로 고려되었다.

SMA 데이터의 유도 및 분석

비히클 처리된 래트에서의 것 보다 수평적 활동(HA) 또는 수직적 운동(VM, 서기(rearing)) 수가 유의하게 적은 래트에서 진정작용이 있는 것으로 고려되었다. HA 데이터는 변수의 일-방향(one-way) 분석에 의한 비히클 또는 시험 화합물의 각각의 투여량이 투여된 약물 및 비히클 처리된 그룹 간의 통계학적 유의성에 대해 분석되었다. 그 후, 동시 진행된 비히클 처리 그룹과 비교하여, 약물 처리 그룹에서의 HA 수 또는 VM 수의 평균 수에서의 감소에 대한 테스트를 위해 Dunnett 다중 비교 방법이 이용되었다($p < 0.05$, 1-측(1-tailed)).

동시 진행된 비히클 처리 그룹과 비교하여 약물 처리된 그룹에서의 HA 및/또는 VM에서의 감소가 우연이었을 확률이 5% 미만인 경우($p < 0.05$), 시험 화합물의 투여량은 진정 활성을 갖는 것으로 고려되었다. 데이터의 분배가 비-가우시안(non-gaussian)인 경우 만-휘트니 T-검정법이 사용되었다.

표 15-EPM 및 SMA 분석 결과

급성(30 분) 복강내 투여 화합물 #(*)

투여량 mg/kg, i.p. (# 동물)	통계	% 개방 통로 시간 (EPM)	% 개방 통로 입장 (EPM)	총 입장 (EPM)	수평 활동 (SMA)	수직 이동 (SMA)
비히클 (PEG-200) (40)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	8.92 ±1.65 0.0%	5.50 ±0.86 0.0%	94.8 ±4.11 0.0%	3210 ±158 0.0%	50.0 ±2.82 0.0%
0.03 Mg/Kg (28)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	9.21 ±2.14 3.2% NS	5.92 ±1.17 7.6% NS	95.7 ±2.73 0.95% NS	3259 ±169 1.5% NS	49.8 ±2.37 -0.4% NS
0.1 Mg/Kg (32)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	15.3 ±1.97 71.5% 0.0053	10.6 ±1.17 92.7% 0.0004	95.4 ±3.91 0.63% NS	3845 ±200 19.8% 0.0091	55.7 ±2.72 11.4% NS
0.3 Mg/Kg (32)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	13.7 ±1.96 53.6% 0.0159	7.86 ±0.87 42.9% 0.0146	99.7 ±3.60 5.2% NS	3561 ±181 10.9% NS	58.0 ±2.69 16.0% 0.0270
1 Mg/Kg (32)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	14.0 ±2.11 57.0% 0.0155	7.78 ±0.89 41.4% 0.0099	94.8 ±3.73 0.0% NS	3611 ±184 12.5% NS	53.8 ±1.83 7.6% NS
3 Mg/Kg (28)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	11.2 ±1.86 25.6% NS	7.38 ±1.00 34.2% NS	90.8 ±3.90 -4.2% NS	3449 ±172 7.4% NS	51.1 ±2.14 2.2% NS
10 Mg/Kg (8)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	11.8 ±4.03 32.3% NS	7.36 ±1.85 38.8% NS	86.8 ±6.91 -8.4% NS	2803 ±165 -12.7% NS	46.9 ±3.72 -6.2% NS

(*) 화합물 #64는 또한 경구 투여를 이용하여 SMA 및 EPM 분석에서 시험되었으나, 불활성인 것으로 나타났다.

표 16-EPM 및 SMA 분석 결과

급성(1 시간) 경구 투여 - 화합물 #422(*): 화합물 #438(3:1)의 후합물

투여량 mg/kg, p.o. (# 동물)	통계	% 개방 통로 시간 (EPM)	% 개방 통로 입장 (EPM)	총 입장 (EPM)	수평 활동 (SMA)	수직 이동 (SMA)
비히클 (0.5% 메틸셀룰로스) (80)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	9.61 ±1.04 0.0%	6.59 ±0.59 0.0%	102.0 ±3.02 0.0%	3085 ±129 0.0%	50.7 ±1.27 0.0%
0.03 Mg/Kg (16)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	7.80 ±1.82 -18.8% NS	5.53 ±1.00 -16.1% NS	88.3 ±5.25 13.4% 0.0235	3307 ±240 7.2% NS	53.6 ±2.41 5.7% NS
0.1 Mg/Kg (32)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	11.5 ±1.97 19.7% NS	7.73 ±1.04 17.3% NS	101 ±3.56 -1.0% NS	3467 ±165 12.4% 0.0077	59.4 ±2.50 17.2% 0.0011
0.3 Mg/Kg (56)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	12.1 ±1.38 25.9% NS	7.85 ±0.64 19.1% 0.0444	98.7 ±2.26 -3.2% NS	3397 ±150 10.1% 0.0227	53.7 ±1.68 5.9% 0.0408
1 Mg/Kg (48)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	14.0 ±1.68 45.7% 0.0082	9.55 ±0.75 44.9% 0.0009	99.7 ±3.34 -2.3% NS	3645 ±164 18.2% 0.0015	55.7 ±1.83 9.9% 0.0180
3 Mg/Kg (48)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	14.0 ±1.44 45.7% 0.0032	8.88 ±0.70 34.7% 0.0043	102.0 ±2.23 0.0% NS	3621 ±188 17.4% 0.0051	55.0 ±1.81 8.5% 0.0338
10 Mg/Kg (56)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	17.0 ±1.51 76.9% P<0.0001	10.3 ±0.77 56.3% P<0.0001	97.6 ±3.06 -4.3% NS	3207 ±124 4.0% NS	51.5 ±1.51 1.6% NS
30 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	10.6 ±1.55 10.3% NS	8.90 ±1.16 35.1% 0.0197	80.7 ±4.20 -20.9% P<0.0001	2741 ±171 -11.2% NS	46.3 ±2.39 -8.7% 0.0091

(*) 화합물 #422는 또한 경구 투여를 이용하여 SMA 및 EPM 분석에서 시험되었으나, 불활성인 것으로 나타났다.

표 17-EPM 및 SMA 분석 결과급성(1 시간) 경구 투여 화합물 #424(+)

투여량 mg/kg, p.o. (# 동물)	통계	% 개방 통로 시간 (EPM)	% 개방 통로 임장 (EPM)	총 임장 (EPM)	수평 활동 (SMA)	수직 이동 (SMA)
비히클 (0.5% 메틸- 셀룰로스) (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	5.76 ±1.50 0.0%	5.48 ±1.21 0.0%	96.7 ±4.65 0.0%	2881 ±208 0.0%	49.1 ±3.28 0.0%
0.3 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	9.80 ±2.09 70.1% 0.0206	7.33 ±1.09 33.8% NS	90.0 ±4.90 -6.9% NS	3033 ±232 5.3% NS	54.6 ±3.11 11.2% NS
1 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	9.76 ±1.83 69.4% NS	7.49 ±1.28 36.7% NS	91.5 ±3.11 -5.3% NS	2752 ±188 -4.5% NS	50.3 ±3.65 2.4% NS
3 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	10.1 ±1.83 75.3% 0.0426	7.92 ±1.15 44.5% 0.0398	96.3 ±3.43 -0.4% NS	3300 ±145 14.5% 0.0239	56.8 ±2.35 15.7% NS
10 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	7.54 ±1.75 30.9% NS	7.49 ±1.32 36.7% NS	102.6 ±4.63 6.1% NS	2588 ±215 -10.2% NS	44.2 ±3.32 -10.1% NS

(+) 화합물 #424는 또한 복강내 투여를 이용하여 SMA 및 EPM 분석에서 시험되었으며, 하기 결과를 갖는다.

래트 EPM에서, 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg 및 3.0 mg/kg의 투여량에서, 화합물 #424는 0.1 mg/kg 및 3 mg/kg 투여량에서 발생하는 최고 활성을 갖는 퍼센트 개방 통로 시간에서의 유의한 증가를 만들어낸다($P < 0.04$;)(비히클과 비교하여 97.5 % 증가). 0.1 mg/kg, 0.3 mg/kg, 3.0 mg/kg, 및 10.0 mg/kg의 투여량에서, 화합물 #424는 또한 3.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg에서 발생하는 최고 활성을 갖는 퍼센트 개방 통로 진입에서의 유의한 증가를 만들어낸다($P < 0.03$)(각각, 비히클로부터의 것과 비교하여 205% 및 237% 증가). 화합물 #424는 1.0 mg/kg, 3.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 투여량에서 미로의 다양한 구역 내로의 진입의 총 수를 유의하게 감소시켰다(각각 18.6%, 60.3%, 및 76.7% 감소).

래트 SMA에서, 3.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 투여량에서, 화합물 #424는 수평 활동에서 유의한 감소를 만들어냈다(각각, 55% 및 83.7% 감소)($P < 0.001$; Dunnett 다중 비교 테스트). 1.0mg/kg, 3.0 mg/kg 및 10.0 mg/kg의 투여량에서 (각각 17.8%, 73.4%, 93.9% 감소), 화합물 #424는 수직 운동(서는 행동)의 수에서 유의한 감소를 만들어낸다($P < 0.05$; Dunnett 다중 비교 테스트).

표 18-EPM 및 SMA 분석 결과화합물 #438의 급성(1 시간) 경구 투여

투여량 mg/kg, p.o. # 동물	통계	% 개방 통로 시간 (EPM)	% 개방 통로 입장 (EPM)	총 입장 (EPM)	수평 활동 (SMA)	수직 이동 (SMA)
비히클 0.5% 메틸- 셀룰로스 (40)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	8.21 ±1.18 0.0%	5.78 ±0.532 0.0%	101.0 ±3.81 0.0%	3244 ±168 0.0%	48.7 ±1.85 0.0%
0.03 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	6.67 ±1.59 -18.8% NS	5.14 ±0.984 -11.1% NS	102.0 ±3.67 1.0% NS	3565 ±216 9.9% NS	54.8 ±2.75 12.5% NS
0.1 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	12.1 ±1.92 47.4% 0.0434	7.77 ±0.913 34.4% 0.0352	103 ±3.81 2.0% NS	3435 ±160 5.9% NS	53.1 ±2.25 9.0% NS
0.3 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	13.8 ±1.56 68.1% 0.0038	8.95 ±0.891 54.8% 0.0010	99.8 ±3.64 -1.2% NS	3450 ±155 6.4% NS	51.7 ±2.36 6.2% NS
1 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	14.8 ±2.13 80.3% 0.0053	9.95 ±1.23 72.1% 0.0025	103.0 ±4.08 2.0% NS	3772 ±170 16.3% NS	56.6 ±2.32 16.2% NS
3 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	12.4 ±1.73 51.0% 0.0170	8.34 ±1.02 44.3% 0.0336	101.0 ±4.75 0.0% NS	3502 ±223 8.0% NS	55.3 ±2.17 13.6% NS
10 Mg/Kg (24)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	8.14 ±1.30 0.9% 0.3644	6.42 ±0.856 11.1% NS	94.5 ±3.41 -6.4% NS	3115 ±168 -4.0% NS	54.5 ±1.73 11.9% NS
30 Mg/Kg (7/8)	평균 S.E.M % 변화 P - 수치	3.21 ±1.76 -60.9% 0.0486	6.65 ±2.28 15.1% NS	86.3 ±6.40 -14.6% NS	2730 ±185 -15.8% NS	45.3 ±3.34 -7.0% NS

표 19-EPM 및 SMA 분석 결과화합물 #438의 아만성(sub-chronic)(8-일/일) 일 1회) 경구 투여

투여량 mg/kg, p.o. # 동물	통계	% 개방 통로 시간 (EPM)	% 개방 통로 입장 (EPM)	총 입장 (EPM)	수평 활동 (SMA)	수직 이동 (SMA)
(0.5% 비히클 - 메틸셀룰로스) (16)	평균 S.E.M. % 변화	7.96 ±1.87 0.0%	6.53 ±1.05 0.0%	101.0 ±4.72 0.0%	3451 ±196 0.0%	54.6 ±3.35 0.0%
0.1 Mg/Kg (16)	평균 S.E.M. % 변화 P- 수치	17.2 ±1.84 116.1% 0.0012	9.17 ±0.931 40.4% 0.0338	102 ±4.82 1.0% NS	3813 ±170 10.5% NS	62.9 ±1.75 15.2% NS
0.3 Mg/Kg (16)	평균 S.E.M. % 변화 P- 수치	21.8 ±1.8 173.9% P<0.0001	11.8 ±0.891 80.7% 0.0007	99.1 ±5.56 -1.9% NS	4390 ±253 27.2% P<0.05	61.1 ±3.61 11.9% NS
1 Mg/Kg (16)	평균 S.E.M. % 변화 P- 수치	15.1 ±1.96 89.7% 0.0064	9.57 ±1.12 46.6% 0.0007	99.6 ±3.42 -1.4% NS	3979 ±151 15.3% NS	59.5 ±2.53 9.0% NS
3 Mg/Kg (16)	평균 S.E.M. % 변화 P- 수치	16.9 ±2.9 112.3% 0.0047	9.0 ±1.21 37.8% 0.0367	106.0 ±4.42 5.0% NS	4253 ±306 23.2% P<0.05	59.9 ±3.47 9.7% NS

실시예 71인비보 연구 - 보겔 래트 충돌 분석

(Vogel, J. R., 등, Psychopharmacology, (1971), 21, 1)

이 행동 분석은 처벌에 의해 억제된 행동을 해방(탈제지)시키는 래트의 능력을 측정하여 시험 화합물의 항불안 활성을 평가한다.

방법

수컷 성체 래트를 시험 이전에 48 시간 동안 물을 제한하고, 24시간 동안 음식을 제한했다. 물 제한 첫번째 24시간 후, 래트를 훈련 기간 동안 컨플릭트 챔버(Conflict chamber) 내에 두고; 그 시간 동안 수도물을 담은 병으로부터 200회의 처벌 받지 않은 핥기를 허용했다.

실험은 다음날 진행시켰다. 래트에 위관영양법으로 경구로 또는 복강내로(i. p.) 시험 화합물을 투여했다. 최고 활성이 예상되는 시간에(i. p. 투여에 대해 30분 및 경구 투여에 대해 60분), 래트를 컨플릭트 챔버에 두고, 수도물에 접근을 어용했다. 그들이 마시는데 실패한다면, 실험을 5분 내에 종결시키고, 동물을 CNS 우울증의 징후로 평가했다. 첫번째 핥기는 3분 테스트 기간을 개시했다. 계속적으로, 매 20번째 핥기에 스테인레스 스틸 음료 튜브를 통해 전달되는 0.2초, 0.6 밀리암페어(RMS)로 처벌했다. 비히클 처리된 대조군 동물은 일반적으로 시험 기간 당 3 내지 8 쇼크의 중앙값을 허용하는 것으로 기대되었다. 활성 항불안제로 처리된 동물은 대조군 동물보다 더 높은 쇼크를 유의하게 용인했다. 윌콕슨 순위-합계 테스트(Wilcoxon rank-sum test)(만-휘트니 U-테스트)를 이용하여 동시 진행된 대조군 그룹과 비교한 약물 처리된 그룹에서의 쇼크의 중앙값에서의 증가에 대해 시험되었다($p < 0.05$, 1 측). 공지된 항불안제(양성 대조군)의 효과가 동일한 실험에서 탐지되는 경우, 분석은 타당한 것으로 고려되었다. 처리된 약물 및 대조군 그룹 간의 중앙값에서 유의한 차이를 나타내는 경우, 시험 화합물은 활성인 것으로 고려되었다.

화합물 #64 및 화합물 #422: 화합물 438(3:1)의 혼합물(하기 표에서 "CMPD mix"로 표시)이 상기 기술된 방법에 따라 시험되었으며, 결과는 하기 표 20에 나열된다. 수/그룹은 나열된 투여량에 대해 시험된 동물의 수를 나타낸다. 쇼크의 평균 수 증가 %는 비히클과 비교한 것이다. 통계학적으로 유의한 결과는 만-휘트니 U 테스트(일측) < 0.05 의 p 수치를 갖는 것들이다.

표 20

	투여량 (mg/kg, i.p.)	수/그룹	쇼크의 평균 수 증가 %	P 수치
PEG-200 (비히클)	0	25	0	-
화합물 #64	0.3	8	-10%	0.3294
화합물 #64	1	24	25%	0.3480
화합물 #64	3	24	96%	0.0692
화합물 #64	10	22	150%	0.0002
화합물 #64	30	8	-26%	0.5000
	투여량 (mg/kg, p.o.)	수/그룹	쇼크의 평균 수 증가 %	P 수치
0.5% 메틸셀룰로스 (비히클)	0	17	0	-
CMPD mix	0.3	8	8%	0.3304
CMPD mix	1	8	39%	0.4418
CMPD mix	3	8	47%	0.0425
CMPD mix	10	18	54%	0.1634
CMPD mix	30	12	47%	0.0327

실시예 72

스트레스 유도 고열 인 비보 분석 방법

구매시 180 내지 200 그램의 수컷 롱-에반스 후디드 래트를 Charles River Laboratories(Raleigh, North Carolina)로부터 얻었다. 도착 시, 동물은 자동화된 12/12 시간 명/암 사이클을 갖는 21 내지 23°C의 대기 온도에서 철망 우리 내에 5일 동안 격리시켜 우리 당 4마리를 그룹-사육했으며, 물 및 상업적 설치류 사료를 임의로 접근시켰다. 그 후, 래트를 1-주 신환경순응을 위한 사육 및 환경 조건 및 12/12 시간 명/암 사이클을 갖는 일반 사육 공간으로 옮겼다. 동물을 실험 전 밤새 금식시켰다(18 시간).

실험일에, 그룹-사육된 (4/그룹) 롱-에반스 후디드 래트를 다양한 치료 그룹으로 나누고(N = 8 내지 32), 0.03-3.0 mg/kg의 시험 화합물 또는 비히클을 5 mL/kg에 상당하는 투여량으로 위관영양법에 의해 경구적으로 투여했다(p.o.). 투여 1시간 후, 기초 직장 온도를 각각의 래트에 대해 기록했다. 그 후, 래트를 알파-드라이 베딩(ALPHA-DRY bedding)을 갖는 쇼박스 우리 내에 즉시 분리시켰다. 그리고 나서, 분리 후 15분, 30분, 및 45분에(즉, 시험 화합물 또는 비히클의 투여 후, 1시간 15분, 1시간 30분, 및 1시간 45분)에 직장 온도를 기록했다. 모든 실험은 명 주기 동안 수행되었다.

연구의 행동적 부분 완성 후, 각각의 동물을 단두대를 이용하여 참수시켜 죽이고, 대동맥 혈액을 EDTA를 함유하는 얼음상에 둔 5 mL 진공체혈관 내에 모았다. 그 후, 샘플을 3800 RPM에서 10분 동안 원심분리하고, 혈장을 제거하고 Eppendorff 샘플 투브 중에 드라이 아이스 상에 두었다. 혈장 샘플을 -80 °C에서 저장하고, ACTH, 코티코스테론 및 글루코스 농도를 측정하기 위해 후에 이용했다.

ACTH, 코티코스테론 및 글루코스 농도를 측정하기 위해 혈장 샘플을 Anilytics, Inc.로부터 구입했다. 만-휘트니 U t-검정법(단측)을 행동적 데이터의 통계학적 분석을 위해 이용하고, 짹지워지지 않은 t-검정법(단측)을 혈장 ACTH, 코티코스테론 및 글루코스 농도의 분석을 위해 이용했다.

결과

화합물 #438을 0.5% (w/v)메틸셀룰로스 (15 센티푸아즈) 용액이 포함된 수성 비히 클 중에 혼탁시켰다.

화합물 #438로 처리된 래트는 표 21에 나열된 측정된 온도 및 p 수치를 갖는, 0.03 mg/kg, 0.01 mg/kg, 0.3mg/kg, 1.0 mg/kg 및 3.0 mg/kg에서, 상기 기술된 바와 같은 SIH 모델에서 직장 온도의 감소를 나타냈다. 이하 표에서, 약어 "S. E. M.(standard error of the mean)"은 평균의 표준 오차를 나타내며, 약어 "N. S."은 온도에서의 어떠한 측정된 차이가 통계학적으로 다르지 않은 것을 나타낸다.

표 21

화합물 (투여량)		온도 °C 0 (기초)	온도 °C 15 분	온도 °C 30 분	온도 °C 45 분
비히클	평균 S.E.M P-수치	37.4 ±0.12	38.7 ±0.062	38.9 ±0.053	38.9 ±0.049
화합물 #438 (0.03 mg/kg)	평균 S.E.M P-수치	37.5 ±0.166 NS	38.7 ±0.0707 NS	38.6 ±0.139 0.0188	38.4 ±0.128 0.0018
화합물 #438 (0.1 Mg/Kg)	평균 S.E.M P-수치	37.2 ±0.119 NS	38.4 ±0.093 0.0139	38.5 ±0.101 0.0011	38.5 ±0.125 0.0098
화합물 #438 (0.3 Mg/Kg)	평균 S.E.M P-수치	37.4 ±0.121 NS	38.4 ±0.0873 0.0068	38.5 ±0.0782 <0.0001	38.3 ±0.0853 <0.0001
화합물 #438 (1.0 Mg/Kg)	평균 S.E.M P-수치	37.1 ±0.105 0.0280	38.4 ±0.108 0.0148	38.5 ±0.0856 <0.0001	38.2 ±0.109 <0.0001
화합물 #438 (3.0 Mg/Kg)	평균 S.E.M P-수치	37.0 ±0.0949 0.0121	38.2 ±0.146 0.0011	38.4 ±0.124 0.0002	38.2 ±0.131 <0.0001

화합물 #438로 처리된 래트에 대한 혈장 스트레스 호르몬 농도는 0.3 mg/kg에서 혈장 ACTH 농도에서의 25 % 감소를 보였으며, 감소는 통계학적으로 유의한 것으로 계산되었다(P=0.0170). 코르티코스테론의 혈장 농도에서의 변화는 통계학적으로 유의하지 않았다.

실시예 73

조직 분포 분석

방법

구매시 180 내지 200 그램의 중량의 수컷 롱-에반스 후디드 래트를 Charles River Laboratories (Portage, Michigan)로부터 얻었다. 도착 시, 동물은 자동화된 12/12 시간 명/암 사이클을 갖는 21 내지 23°C의 대기 온도에서 철망 우리 내에 5일 동안 격리시켜 우리 당 4마리를 그룹-사육했으며, 물 및 상업적 설치류 사료를 임의로 접근시켰다. 그 후, 래트를 1-주 신환경순응을 위한 사육 및 환경 조건 및 12/12 시간 명/암 사이클을 갖는 일반 사육 공간으로 옮겼다. 동물을 실험전 밤새 금식시켰다(18 시간).

실험일에, 두 마리의 롱-에반스 후디드 래트를 비히클(0.5% 메틸셀룰로오스)로 경구적으로 처리하고, 8마리의 래트를 10.0 mg/kg의 화합물 #438을 경구로 처리했다. 약물 투여 5시간 후, 각각의 처리된 동물을 단두대를 이용하여 참수시켜 죽이고, 대동맥 혈액을 모으고, 하기 조직을 하기 조직/계 내의 화합물 분포의 분석을 위해 거두었다:(1) 피질, 소뇌, 시상 하부, 해마를 포함한 뇌 영역, (2) 심장, (3) 폐, (4) 신장, (5) 간, (6) 비장, (7) 부신, (8) 소장, (9) 대장, (10) 근육 및 (11) 전혈 및 (12) 혈장.

전혈 및 혈장 샘플은 분석을 위해 다음과 같이 제조되었다. 1 μ M 내부 표준(프로프라놀올)을 함유하는 400 μ l의 아세토니트릴을 200 μ l의 혈장 또는 전혈에 가해 단백질을 침전시켰다. 샘플을 5000g에서 5분 동안 원심분리시키고, 상청액을 LC-MS에 의한 분석을 위해 제거했다. 400 μ l의 물을 샘플에 가하여 용매 강도를 조절하고 피크 분열을 예방했다. 측정 표준을 적당한 부피의 스톡 용액을 혈장 내로 직접 가하여 제조하고, 동일하게 처리하여 혈장 샘플을 모았다. LC-MS 분석을 각각의 시험 화합물 및 내부 표준에 대해 특징적인 이온 탐지를 위해 MRM을 이용하여 수행하였다.

조직 샘플은 분석을 위해 다음과 같이 준비되었다. 조직 중량이 1 그램 이하인 경우, 개별적인 조직 샘플을 2 mL의 에탄올로 추출했다. 조직 중량이 1 그램을 초과하는 경우, 그램으로의 중량에 두 배와 동일한 밀리리터로의 에탄올 부피를 가했다. 추출물을 원심분리하여 고체를 침전시키고, 상청액을 깨끗한 에펜도르프 튜브(Eppendorf tubes)로 옮겼다. 이 중 200 μ l를 오토샘플러 바이알로 옮기고, 1M 내부 표준(프로프라놀올)을 함유하는 20 μ l의 아세토니트릴을 LC/MS에 의한 분석을 위해 가했다. 투여되지 않거나 비히클 투여된 동물로부터 그램 당 2 ml에서 조직 추출물의 동등한 부피를 이용하여 측정 표준을 준비했다. 뇌 조직으로부터의 추출물을 더 낮은 탐지 제한을 달성하기 위해 농축시켰다(< 1nM). 이들에 대해, 아세토니트릴 중의 20 μ l의 1 μ M 프로프라놀올을 700 μ l의 추출물에 가하고, 질소 하에서 건조시까지 불었다. 이 후, 100 μ l의 1: 1:: 아세토니트릴 : 물 중에서 이들을 재구성하고, LC/MS에 의해 분석했다. 측정 표준을 블랭크 추출물 및 샘플로서 정확하게 처리된 것으로 준비했다.

다양한 샘플 내에서 측정된 수치는 각각 비히클 및 화합물 #438 처리된 래트에 대해 표 22 및 23에서와 같았다. 결과를 추출 용매/조직 비율에 기초하여 샘플 농도를 적당하게 전환하여 μ moles/kg 또는 ng/g으로 보고한다. 이 단위는 혈장에 대해 전형적으로 보고되는 것과 같은 μ moles/l 또는 ng/l와 동일한 단위이며, 비교를 위해 사용될 수 있다. 0.005 μ moles/kg 아래의 분석물의 탐지는 사용된 LC-MS에 대해 일반적이다.

표 22 - 비히클 (대조군)

	동물 9 (비히클)		동물 10 (비히클)	
	μ M	μ M/kg	μ M	μ M/kg
피질	0.000	0.000	0.000	0.000
소뇌	0.000	0.000	0.000	0.000
시상하부	0.000	0.000	0.000	0.000
해파	0.000	0.000	0.000	0.000
심장	0.000	0.000	0.000	0.000
폐	0.000	0.000	0.000	0.000
간	0.000	0.000	0.000	0.000
비장	0.000	0.000	0.000	0.000
신장	0.000	0.000	0.000	0.000
부신	0.000	0.000	0.000	0.000
대장	0.000	0.000	0.000	0.000
소장	0.011	0.027	0.000	0.000
근육	0.000	0.000	0.000	0.000
혈장	0.000		0.000	
전혈	0.000		0.000	

표 23 - 화합물 #438 조직 농도

	동물 1		동물 2		동물 3	
	μM	μM/kg	μM	μM/kg	μM	μM/kg
피질	0.0062	0.030	0.0047	0.020	0.0047	0.030
소뇌	0.0402	0.161	0.014	0.090	0.0189	0.140
시상하부	0.0124	0.413	0.0055	0.367	0.0064	0.427
해파	0.0195	0.650	0.0021	0.070	0.0009	0.030
심장	2.036	4.072	2.485	5.144	2.346	4.692
폐	5.821	15.119	4.737	12.632	5.153	13.741
간	6.664	13.257	6.409	12.785	4.632	9.294
비장	9.140	25.389	7.232	17.857	7.163	23.106
신장	3.747	7.546	4.031	8.062	4.123	8.027
부신	0.967	24.175	0.988	28.229	1.289	28.644
대장	4.518	9.036	12.478	29.019	30.593	59.694
소장	21.836	53.916	27.120	84.750	17.359	48.219
근육	0.919	1.814	0.688	1.371	0.791	1.560
혈장	0.419		0.426		0.360	
전혈	0.166		0.147		0.135	
	동물 4		동물 5		동물 6	
	μM	μM/kg	μM	μM/kg	μM	μM/kg
피질	0.0026	0.0130	0.0038	0.017	0.0023	0.010
소뇌	0.0045	0.0350	0.0026	0.019	0.0101	0.067

시상하부	0.0062	1.2400	0.0030	0.200	0.0036	0.360
해파	0.0140	0.2550	0.005	0.200	0.002	0.010
심장	1.664	3.328	1.785	3.471	2.478	4.878
폐	4.361	11.629	3.533	7.438	5.290	20.346
간	3.879	7.758	4.006	7.861	5.090	10.180
비장	5.207	13.703	6.730	19.229	7.742	26.697
신장	3.841	7.570	3.993	7.791	4.718	9.523
부신	1.088	31.086	1.075	26.875	1.487	59.480
대장	2.231	6.562	24.916	56.627	9.584	26.622
소장	13.898	38.077	16.743	41.858	14.131	56.524
근육	0.651	1.280	0.917	1.754	0.977	1.954
혈장	0.289		0.183		0.174	
전혈	0.088		0.469		0.266	
	동물 7		동물 7			
	μM	μM/kg	μM	μM/kg		
피질	0.0055	0.025	0.0139	0.062		
소뇌	0.0138	0.095	0.0102	0.068		
시상하부	0.0101	0.673	0.0027	0.180		
해파	0.0065	0.217	0.0019	0.190		
심장	1.572	2.977	2.083	4.261		
폐	5.655	15.930	6.189	11.902		
간	5.887	10.398	5.677	11.120		
비장	8.062	29.859	9.205	28.766		
신장	4.109	7.645	4.750	8.782		
부신	1.267	42.233	1.946	64.867		
대장	33.756	68.194	5.070	9.941		
소장	25.408	72.594	13.018	39.448		
근육	0.882	1.707	1.509	3.006		
혈장	0.268		0.470			
전혈	0.061		0.093			

실시예 74

경구 제제

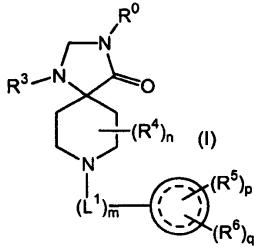
경구 조성물의 구체적인 구체예로서, 100 mg의 화합물 #438이 충분한 정밀하게 분할된 락토오스와 함께 제제화되어 총 580 내지 590 mg의 양이 크기 O의 경질 캡슐제내로 충진되어 제공된다.

상기 명세서는 설명의 목적으로 제공된 실시예와 함께 본 발명의 원리를 교시하고 있으며, 본 발명의 실시는 하기 청구항 및 그의 균등물의 범위 내에 오는 것으로서 일반적인 모든 변화, 적용 및/또는 수정을 포함하는 것으로 이해될 것이다.

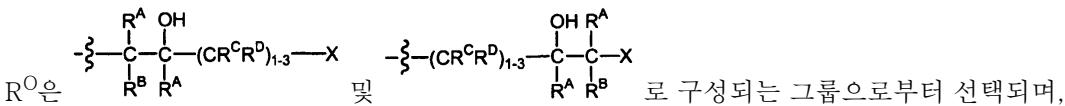
(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



여기에서



각각 R^A 및 R^B 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각각 R^C 및 R^D 는 수소, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노, $\text{N}(\text{R}^E)_2$, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 치환체는 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노 또는 $\text{N}(\text{R}^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

각각 R^E 는 수소 및 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

X 는 $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{SOR}^1$, $-\text{SO}_2\text{R}^1$, $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1-\text{R}^2$, $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 및 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 $-\text{S}-(\text{C}_{2-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{SO}-(\text{C}_{1-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 또는 $-\text{SO}_2-(\text{C}_{1-4}\text{ 알킬})-\text{NR}^1\text{R}^2$ 그룹의 알킬 부분은 카복시, 하이드록시, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐 또는 $-\text{CONR}^1\text{R}^2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

각각 R^1 및 R^2 는 수소, C_{1-8} 알킬, C_{1-8} 알콕시, C_{1-8} 알콕시카보닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴- C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 아르 C_{1-4} 알콕시, 헤테로아릴, 헤�테로아릴- C_{1-4} 알킬, 헤�테로사이클로알킬, 헤�테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-6}$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{arC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C}(\text{O})-\text{헤테로아릴}$, $-\text{C}(\text{O})-\text{헤�ete로사이클로알킬}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{헤�ete로아릴}$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{헤�ete로사이클로알킬}$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C_{1-8} 알킬, 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�ete로사이클로알킬 그룹은 단독 또는 치환체의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $-\text{C}(\text{O})-\text{C}_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, $\text{N}(\text{R}^E)_2$, $\text{N}(\text{R}^E)_2-\text{C}_{1-4}$ 알킬, $\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{C}_{1-4}$ 알킬- $\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬 및 $-\text{N}(\text{R}^E)-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-4}$ 알킬, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤테로아릴, 아릴 치환된 헤�ete로아릴아미노설포닐 또는 C_{1-6} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

다르게는 R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤�ete로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�ete로아릴 또는 헤�ete로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $\text{N}(\text{R}^E)_2$, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�ete로아릴, 헤�ete로사이클로알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노-카보닐, C_{1-4} 알콕시카보닐- $\text{N}(\text{R}^E)$ - 또는 아릴아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�ete로아릴 또는 헤�ete로사이클로알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $\text{N}(\text{R}^E)_2$, 폐닐 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로

로 선택되는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환되고; 여기에서 페닐 상의 치환체는 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 것이며;

R^3 은 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

m은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이며; 및 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

 은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

p는 0 내지 5의 정수이며;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고,

q는 0 내지 1의 정수이며;

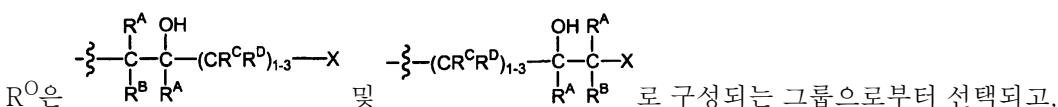
R^6 은 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 으로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알키닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-SO₂-, $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R^7 은 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,



각각 R^C 및 R^D 가 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 하이드록시, 카복시 또는 아릴로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 여기에서 아릴은 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되고;

X는 $-NR^1R^2$, $-C(O)-NR^1R^2$, $-NR^1-C(O)-R^2$, $-OR^1$, $-SR^1$, $-SO_2-R^1$, $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$, $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1-C(O)O-C(CH_3)_3$, $-SO-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 및 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1-R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 $-S-(C_{2-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$, $-SO-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 또는 $-SO_2-(C_{1-4} \text{ 알킬})-NR^1R^2$ 그룹의 알킬 부분은 C_{1-4} 알킬, 하이드록시 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐 또는 카복시로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되며;

R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 아르 C_{1-4} 알킬옥시, 헤테로아릴, 헤테로아릴-알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬-알킬, 사이클로알킬-알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 및 $-C(O)-\text{헤테로아릴}$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $N(R^E)_2$, $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 알킬, $N(R^E)-C(O)C(CH_3)_3$, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 폐닐, 폐녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-폐닐-피라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되고;

R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 사이클로알킬, 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 아르 C_{1-4} 알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-\text{아릴}$, $-C(O)-arC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-\text{헤테로아릴}$, $-C(O)-\text{헤테로사이클로알킬}$, $-C(O)O-\text{사이클로알킬}$ 및 $C(OO)-C_{1-4}$ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $N(R^E)_2$, $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 알킬, $(CH_3)_3COC(O)-N(R^E)-C_{1-4}$ 알킬, 니트로, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 폐닐, 폐녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-폐닐 치환된 헤테로아릴-아미노설포닐, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬 또는 C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되고;

다르게는 R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자에 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, 디(C_{1-4})알킬아미노-카보닐, C_{1-4} 알콕시카보닐아미노 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹 상의 폐닐 또는 아르 C_{1-4} 알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$ 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 것이며;

R^3 는 아릴 및 아르 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴 및 아르 C_{1-4} 알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되며;

n은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-4} 알킬이며; 여기에서 C_{1-4} 알킬 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-4} 알킬, 플루오르화된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-4} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2 개의 치환체로 임의로 치환되고;

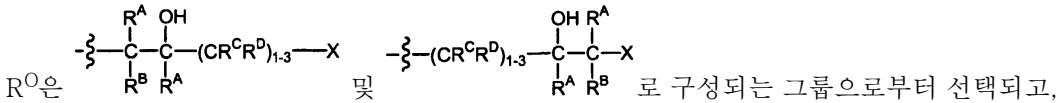
R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-N(R^E)_2$, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

L^2 는 $-C_{1-4}$ 알킬-, $-O-$, $-S-$, $-N(R^E)-$, $-C(O)O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^7 는 사이클로알킬, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 또는 C_{1-4} 알콕시카보닐로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2 개의 치환체로 임의로 치환되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 3.

제 2항에 있어서,



각각 R^A , R^B , R^C 및 R^D 가 수소이며;

X 는 $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{S-(C}_{2-4}\text{알킬)-NR}^1\text{R}^2$ 및 $-\text{S-(C}_{2-4}\text{알킬)-NR}^1\text{-C(O)O-C(CH}_3)_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 $-\text{S-(C}_{2-4}\text{알킬)-NR}^1\text{R}^2$ 또는 $-\text{S-(C}_{1-4}\text{알킬)-NR}^1\text{-C(O)O-C(CH}_3)_3$ 그룹의 알킬 부분은 카복시 또는 C_{1-4} 알콕시카보닐 그룹으로 임의로 치환되며;

R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, 아르 C_{1-4} 알킬 및 $-\text{C(O)-C}_{1-4}$ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C_{1-4} 알킬 또는 아릴 그룹은 단독 또는 치환체 그룹의 일부로든지, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $\text{N(R}^E\text{)}_2$ 또는 $\text{N(R}^E\text{)-C(O)OC(CH}_3)_3$ 로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2 개의 치환체로 임의로 치환되고;

R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 사이클로알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 아르 C_{1-4} 알킬옥시, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로아릴, 헤테로아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, 헤테로사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, 사이클로알킬- C_{1-4} 알킬, $-\text{C(O)-arC}_{1-4}$ 알킬, $-\text{C(O)-헤테로아릴}$, $-\text{C(OO)-사이클로알킬}$ 및 C(O)O-C_{1-4} -알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{1-4} 알킬, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 헤테로아릴, 헤테로사이클로알킬 또는 사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체 그룹의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $\text{N(R}^E\text{)}_2$, $\text{N(R}^E\text{)}_2\text{-C}_{1-4}$ 알킬, $(\text{CH}_3)_3\text{CO-C(O)-N(R}^E\text{)-C}_{1-4}$ -알킬, 니트로, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 폐닐, 폐녹시, 헤테로아릴, 사이클로알킬, 1-페닐-피라졸-2-일-아미노설포닐 또는 C_{1-4} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 3 개의 치환체로 임의로 치환되고;

다르게는 R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자에 결합하여 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 폐닐, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, 아미노, C_{1-4} 알킬아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노, 디(C_{1-4} 알킬)아미노-카보닐, t-부톡시카보닐아미노 또는 폐닐아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 폐닐 또는 아르 C_{1-4} 알킬 치환체는 임의로 클로로, 트리플루오로메틸 또는 클로로페닐로부터 독립적으로 선택되는 1 또는 2 개의 치환체로 임의로 치환되고;

R^3 는 아릴이고; 여기에서 아릴 그룹은 할로겐으로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

n 은 0이고;

L^1 은 C_{1-4} 알킬이며;

R^5 는 할로겐, C_{1-4} 알킬 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^6 은 $-(\text{L}^2)_0\text{-R}^7$ 이며;

R^7 는 아릴 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

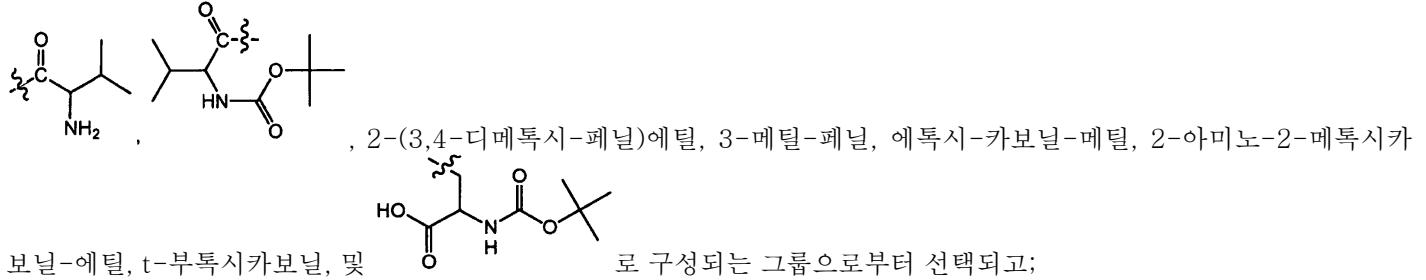
청구항 4.

제 3항에 있어서,

R^0 은 $-\text{CH}_2\text{-CH(OH)CH}_2\text{-X}$ 및 $-\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-X}$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

X 는 $-\text{NR}^1\text{R}^2$, $-\text{OR}^1$, $-\text{SR}^1$, $-\text{S-CH}_2\text{CH(CO}_2\text{H)-NH-C(O)-CH}_3$ 및 $-\text{S-CH}_2\text{CH(CO}_2\text{H)-NH-C(O)O-C(CH}_3)_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^1 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 아미노-n프로필, 디메틸아미노에틸, 벤질, 페닐에틸, 4-메틸-벤질,



R^2 는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 카복시-메틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2,-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, t-부톡시카보닐아미노-에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, t-부톡시카보닐아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-피리딜)-n-프로필, t-부톡시카보닐, 사이클로프로필, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 3,4-디메톡시페닐, 2-아미노페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-파라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-사이클로헥실페닐, 4-(아미노에틸)페닐, 4-(t-부톡시카보닐아미노-에틸)-페닐, -CH(CH₃)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 2,5-디플루오로벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)벤질, 4-(디메틸아미노)벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)에틸, 2-(3-메톡시페닐)에틸, 2-(4-메톡시페닐)에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)에틸, 2-(4-아미다졸)에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, (2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸르-2-일)메틸, 2-피리딜, 3-피리딜, 4-피리딜, 2-피리딜-메틸, 3-피리딜-메틸, 4-피리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-피리딜), 2-(5-브로모피리딜), 2-(4,6-디메틸-피리딜), 2-(5-메틸-피리딜), 3-(6-메톡시-피리딜), 6-메틸티오-2-피리딜-카보닐, 티에닐-메틸, 2-티에닐에틸, 4-피리디닐, 1-나프틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸, 1-페닐-2-(t-부톡시카보닐)에틸, -C(O)-C(OCH₃)(CF₃)-페닐, -C(O)O-(2-이소프로필-5-메틸-사이클로헥실), 1-(4-에톡시카보닐-피페리딜), 2-(3H-이미다졸-4-일)에틸, 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 2-푸릴-메틸,

2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2-페녹시-에틸, 2-(2-피리딜)-에틸, 2-(6-플루오로-2-인돌릴)에틸 및 2-페닐-사이클로프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

다르게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-모폴리닐, 1-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-피페라지닐), 1-(4-피페리디닐-피페리디닐), 1-(4-피롤리디닐-피페리디닐), 1-(4-페닐-피페리디닐), 1-(3-하이드록시-피페리디닐), 1-(4-하이드록시-피페리디닐), 1-(3-하이드록시메틸-피페리디닐), 1-(3,5-디메틸-피페리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐메틸)-피페라지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-피페리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피페리디닐), 1-(2,3-디하이드로-1H-피롤릴), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐-메틸]-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-피페라지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(2,3-디하이드로-피롤리디닐), 1-(3-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(S)-하이드록시-피롤리디닐), 1-피페리디닐, 1-(3-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-피페리디닐), 1-이미다졸릴, 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-피롤리디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3,4-디하이드록시-2,5-비스-하이드로옥시메틸-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성하며;

R^3 은 페닐 및 4-플루오로페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L^1 은 -CH₂- , -CH(CH₃)- 및 -CH₂CH₂-로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

은 사이클로옥틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 사이클로헥실, 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸, 1,2,3,4-테트라하이드로-나프틸, 2-티에닐, 벤조티에닐, 4,5,6,7-테트라하이드로-벤조티에닐, 바이사이클로[3.1.1]헵텐-2-일, 바이사이클로[3.1.1]헵틸 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

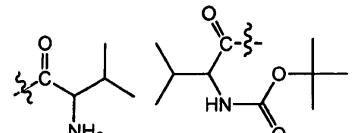
R^5 는 클로로, 메틸, n-프로필 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^7 은 페닐 및 2-티에닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 5.

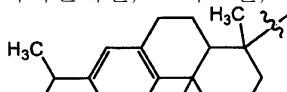
제 4항에 있어서,

X는 $-NR^1R^2$, $-SR^1$ 및 $-S-CH_2CH(CO_2H)-NH-C(O)-CH_3$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;



R^1 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질, 페닐에틸, 3-메틸페닐, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 에톡시카보닐-메틸, 디메틸아미노-에틸 및 2-아미노-2-메톡시카보닐-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시카보닐메틸, 2,2,2-트리플루오로에틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, t-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-페리딜)-n-프로필, 사이클로프로필, 페닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 2-아미노페닐, 4-(t-부톡시카보닐아미노-에틸)-페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-페라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 2,5-디플루오로벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,4,5-트리메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 4-카복시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)-벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)-에틸, 2-(3-메톡시페닐)-에틸, 2-(4-메톡시페닐)-에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)-에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)-에틸, 2-(4-이미다졸릴)-에틸, 아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디메톡시-2,5-디하이드로-푸릴)-메틸, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리딜-메틸, 3-페리딜-메틸, 4-페리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-페리딜), 2-(5-브로모페리딜), 2-(4,6-디메틸-페리딜), 2-(5-메틸-페리딜), 3-(6-메톡시-페리딜), 티에닐메틸, 2-티에닐에틸, 1-나프틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)



에틸, 2-푸릴-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸, 2-페녹시-에틸 및 2-(6-플루오로-2-인돌릴)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리디닐), 1-(4-페닐-페리디닐), 1-(4-페리디닐-페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-페리지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-페리디닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐메틸]-페리지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-페리지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-페리지닐), 1-모폴리닐, 1-페롤리디닐, 1-(2,3-디하이드로-페롤리디닐), 1-페리디닐, 1-(3,5-디메틸-페리디닐), 1-(3-하이드록시메틸-페리디닐), 1-(3-에톡시카보닐-페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-페리디닐), 1-아미다졸릴 및 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-페롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성하며;

L^1 은 $-CH_2-$ 및 $-CH_2CH_2-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

은 사이클로옥틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 사이클로헥실, 페닐, 1-나프틸 및 (3a-S)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-2-일로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

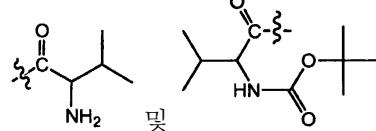
p는 0 내지 2의 정수이며;

R^7 은 2-티에닐인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 6.

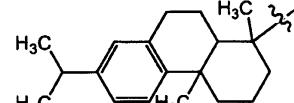
제 5항에 있어서,

R^1 은 수소, 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, t-부틸, 디메틸아미노에틸, 벤질, 폐닐에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 디메



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, 메톡시, 에틸, 에톡시카보닐-메틸, 에톡시, 디메틸아미노에틸, n-부틸, n-프로필, 디(n-부틸)아미노-n-프로필, 3-페닐-n-프로필, 3-(2-페리딜)-n-프로필, 사이클로프로필, 폐닐, 4-플루오로페닐, 4-메틸페닐, 2-아미노페닐, 3,4-디메톡시페닐, 4-(t-부톡시카보닐아미노-에틸)-페닐, 4-비페닐, 2-에톡시페닐, 4-((1-페닐-페라졸-2-일)-아미노설포닐)-페닐, 4-(아미노에틸)-페닐, 벤질, 벤질옥시, 2-메틸벤질, 3-메틸벤질, 4-메틸벤질, 2-메톡시벤질, 3-메톡시벤질, 4-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 3-에톡시벤질, 2-브로모벤질, 3-브로모벤질, 4-브로모벤질, 3-클로로벤질, 4-클로로벤질, 3-요오도벤질, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 4-플루오로벤질, 2-트리플루오로메틸벤질, 3-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메틸벤질, 4-트리플루오로메톡시벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, 2,3-디메톡시벤질, 2,4-디클로로벤질, 3,4-디클로로벤질, 2,4-디플루오로벤질, 3,4-디메톡시벤질, 2,4,6-트리메톡시벤질, 3-니트로벤질, 4-니트로벤질, 2,4-디메톡시벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,5-디메톡시벤질, 3,4-디플루오로벤질, 3,5-디(트리플루오로메틸)-벤질, 2-페닐에틸, 2-(4-브로모페닐)-에틸, 2-(3-메톡시페닐)-에틸, 2-(4-메톡시페닐)-에틸, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 2-(2-니트로-4,5-디메톡시-페닐)-에틸, 3-(4-모폴리닐)-n-프로필, 2-(4-모폴리닐)-에틸, 2-(4-이미다졸릴)-에틸, 1-아다만타닐, 1-아다만타닐-메틸, 2-(2,5-디하이드로푸릴)-메틸, 2-페리딜, 3-페리딜, 4-페리딜, 2-페리딜-메틸, 3-페리딜-메틸, 4-페리딜-메틸, 2-(3,4-디메틸-페리딜), 2-(5-브로모페리딜), 2-(4,6-디메틸-페리딜), 2-(5-메틸-페리딜), 3-(6-메톡시-페리딜), 티에닐메틸, 2-티에닐에틸, 1-나프틸-메틸, 1-나프틸-메틸, 1-(3,4-메



틸렌디옥시페닐)-메틸, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)-에틸, 2-푸릴-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로펜틸-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헥실-메틸, 2S-하이드록시-S-사이클로헵틸-메틸 및 2-페녹시-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

다르게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 1-(4-(3-트리플루오로메틸-페닐)-페리딜), 1-(4-페닐-페페리디닐), 1-(4-페페리디닐-페페리디닐), 1-(4-(3,4-메틸렌디옥시페닐-메틸)-페페리지닐), 1-(3-(디에틸아미노카보닐)-페페리디닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐메틸]-페페리지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀리닐), 1-(4-t-부톡시카보닐-페페리지닐), 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 4-(2,6-디메틸-모폴리닐), 1-(4-벤질-페페리지닐), 1-(3,5-디메틸-페페리디닐), 1-(3-하이드록시메틸-페페리디닐), 1-(3-에톡시카보닐-페페리디닐), 1-(4-에톡시카보닐-페페리디닐), 1-페페리디닐, 1-모폴리닐, 1-페롤리디닐, 1-이미다졸릴, 1-(2,3-디하이드로-페롤리디닐) 및 1-(2-(페닐아미노-메틸)-N-페롤리디닐)로부터 선택되는 그룹을 형성하고;

p 는 0 내지 1의 정수이며;

R^5 는 메틸, n-프로필 및 트리플루오로메틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 7.

제 4항에 있어서,

R^0 는 $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2-\text{X}^\circ$ 이고;

X 는 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 이며;

R^1 은 수소, 2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸, 1-(3,4-디메톡시페닐)-n-에틸 및 아미노-n-프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R^2 는 수소, 메틸, n-부틸, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, t-부톡시카보닐아미노-n-프로필, N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노-n-에틸, 3-니트로벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ -페닐, 4-페리디닐, 1-(4-에톡시카보닐-페페리디닐) 및 2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

다르게는, R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐-메틸]-페페리지닐), 1-페롤리디닐, 1-(3-하이드록시-페롤리디닐), 1-(3-(S)-하이드록시-페롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-페롤리디닐), 1-(4-하이드록시-페롤리

디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성하며;

R³는 폐닐 및 4-플루오로페닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L¹은 -CH₂- 및 -CH₂CH₂-로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

은 사이클로옥틸, 1-나프틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 바이사이클로[3.1.1]헵텐-2-일, 바이사이클로[3.1.1]헵틸 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페날렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

p는 0 내지 1의 정수이며;

R⁵는 메틸이고;

q는 0인 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 8.

제 7항에 있어서,

R¹은 수소, 1-(3,4-디메톡시페닐)-n-에틸 및 아미노-n-프로필로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

R²는 수소, 메틸, n-부틸, 3-하이드록시-n-프로필, 3-메톡시-n-프로필, 메틸아미노-n-프로필, 디메틸아미노-n-프로필, N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노-n-프로필, 3-니트로벤질, 4-메톡시카보닐-벤질, -CH(CH₃)-페닐, 4-피리디닐 및 2-(3H-이미다졸-4-일)-에틸로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

다르게는, R¹ 및 R² 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R¹ 및 R²는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 2-(1,2,3,4-테트라하이드로-6,7-디메톡시-이소퀴놀리닐), 1-(4-[(4-클로로페닐)-페닐-메틸]-피페라지닐), 1-피롤리디닐, 1-(3-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-하이드록시-피롤리디닐), 1-(4-하이드록시-피롤리디닐), 1-(3-(R)-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-t-부톡시카보닐아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-아미노-피롤리디닐), 1-(3-(R)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(S)-에틸아미노-피롤리디닐), 1-(4-디메틸아미노-피롤리디닐), 1-(3-(N-메틸-N-t-부톡시카보닐-아미노)-피롤리디닐) 또는 1-(2-(3,5-디클로로페닐)-3-메틸-5-카복시-1,2,4-트리아졸릴)로부터 선택되는 그룹을 형성하고;

은 사이클로옥틸, 1-나프틸, 1-아세나프테닐, R-1-아세나프테닐, S-1-아세나프테닐, 바이사이클로[3.1.1]헵텐-2-일, 바이사이클로[3.1.1]헵틸 및 (3aS)-2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페날렌-1-일로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 하기 화합물로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 화합물:

8-(R)아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-(S)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)아세나프텐-1-일-3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)-아세나프텐-1-일-3-(3-디메틸아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-디메틸아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

8-(R)-아세나프텐-1-일-1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-하이드록시메틸-피페리딘-1-일)-프로필]-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-8-사이클로옥틸-1-(4-플루오로-페닐)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

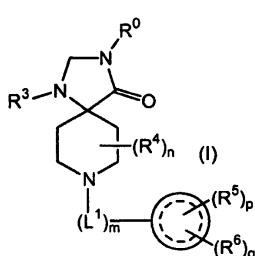
3-(3-아미노-2-(R)-하이드록시-프로필)-1-(4-플루오로-페닐)-8-1-(S)-(3aS)-(2,3,3a,4,5,6-헥사하이드로-1H-페닐렌-1-일)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

1-(4-플루오로-페닐)-3-[2-(R)-하이드록시-3-(3-하이드록시-프로필아미노)-프로필]-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온;

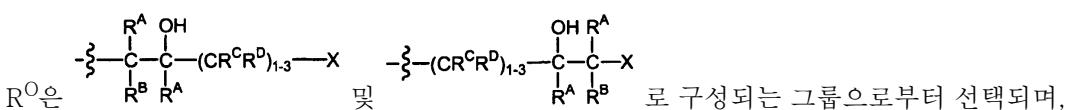
3-[3-(3-디메틸아미노-프로필아미노)-2-(R)-하이드록시-프로필]-1-(4-플루오로-페닐)-8-(8-메틸-나프탈렌-1-일메틸)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-4-온.

청구항 10.

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



여기에서



각각 R^A 및 R^B는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

각각 R^C 및 R^D는 수소, 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 시아노, N(R^E)₂, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며; 여기에서 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로사이클로알킬 치환체는 하이드록시, 카복시, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 니트로, 시아노 또는 N(R^E)₂로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되고;

각각 R^E는 수소 및 C₁₋₄ 알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

X는 -NR¹R², -C(O)-NR¹R², -NR¹-C(O)-R², -OR¹, -SR¹, -SOR¹, -SO₂R¹, -S-(C₂₋₄ 알킬)-NR¹-R², -S-(C₂₋₄ 알킬)-C(O)O-C(CH₃)₃, -SO-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 및 -SO₂-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R²로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 -S-(C₂₋₄ 알킬)-NR¹R², -SO-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 또는 -SO₂-(C₁₋₄ 알킬)-NR¹R² 그룹의 알킬 부분은 카복시, 하이드록시, 하이드록시C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시카보닐 또는 -CONR¹R²로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

각각 R¹ 및 R²는 수소, C₁₋₈ 알킬, C₁₋₈ 알콕시, C₁₋₈ 알콕시카보닐, 사이클로알킬, 사이클로알킬-C₁₋₄ 알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴-C₁₋₄ 알킬, 아릴, 아르C₁₋₄ 알킬, 아르C₁₋₄ 알콕시, 헤테로아릴,

헤테로아릴- C_{1-4} 알킬, 헤테로사이클로알킬, $-C(O)-C_{1-6}$ 알킬, $-C(O)-$ 아릴, $-C(O)-arC_{1-4}$ 알킬, $-C(O)-$ 헤테로아릴 및 $-C(O)-$ 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되고; 여기에서 C_{1-8} 알킬, 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은, 단독 또는 치환체의 일부로든지, 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $-C(O)-C_{1-4}$ 알킬, C_{1-4} 알콕시카보닐, $N(R^E)_2$, $N(R^E)_2-C_{1-4}$ 알킬, $N(R^E)-C(O)C(CH_3)_3$, 아릴, 아릴옥시, 사이클로알킬, 헤�테로아릴, 아릴 치환된 헤�테로아릴아미노설포닐 또는 C_{1-6} 알킬티오로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

다르게는 R^1 및 R^2 모두 동일한 질소 원자에 결합될 때, R^1 및 R^2 는 그들이 결합되는 질소 원자와 함께 결합하여 헤테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹을 형성하고; 여기에서 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시카보닐, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로사이클로알킬, 디(C_{1-6})알킬아미노-카보닐, t-부톡시카보닐 또는 아릴아미노- C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 치환체는 임의로 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 폐닐 또는 치환된 폐닐로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 추가로 치환되고; 여기에서 폐닐 상의 치환체는 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 것이며;

R^3 는 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤�테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-4} 알킬 또는 헤�테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

n은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

m은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이며; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;

 은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

p는 0 내지 5의 정수이며;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고,

q는 0 내지 1의 정수이며;

R^6 은 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 으로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알키닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-SO₂-, $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 독립적으로 선택되며;

R^7 은 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 11.

약제학적으로 허용되는 담체 및 제 1항의 화합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 12.

제 1항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 만들어진 약제학적 조성물.

청구항 13.

제 1항의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하는 것을 포함하는 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 14.

치료학적 유효량의 제 1항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 15.

제 14항에 있어서, ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애가 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병, 개선된 인지, 개선된 기억 및 정서 안정화로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 16.

치료학적 유효량의 제 11항의 조성물을 대상에 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 ORL-1 수용체에 의해 매개되는 장애를 치료하는 방법.

청구항 17.

치료학적 유효량의 제 1항의 화합물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병, 개선된 인지, 개선된 기억 및 정서 안정화로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 증상을 치료하는 방법.

청구항 18.

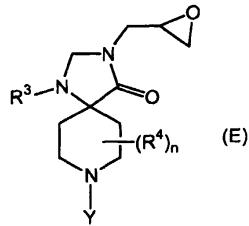
치료학적 유효량의 제 7항의 조성물을 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 그를 필요로 하는 대상에서 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증, 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병, 개선된 인지, 개선된 기억 및 정서 안정화로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 증상을 치료하는 방법.

청구항 19.

그를 필요로 하는 대상에서 (a) 불안, (b) 우울증, (c) 공황, (d) 조증, (e) 치매, (f) 양극성 장애, (g) 물질 남용 (h) 신경병 통증, (i) 급성 통증, (j) 만성 통증, (k) 편두통, (l) 천식, (m) 기침, (n) 정신병, (o) 정신분열증, (p) 간질, (q) 고혈압, (r) 비만, (s) 섭식 장애, (t) 갈망, (u) 당뇨병, (v) 심장 부정맥, (w) 과민성 대장 증후군, (x) 크론병, (y) 요실금, (z) 부신 장애, (aa) 주의력 결핍 장애 (ADD), (bb) 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), (cc) 알츠하이머병의 치료, (dd) 개선된 인지, (ee) 개선된 기억 및 (ff) 정서 안정화를 위한 의약의 제조에 있어서 제 1항의 화합물의 용도.

청구항 20.

화학식 (E)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



여기에서

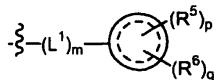
R^3 은 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며;

여기에서 각각 R^E 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

Y는 수소, C_{1-4} 알킬, t-부톡시카보닐 및



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

m 은 0 내지 1의 정수이며;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이며; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되고;



는 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

p 는 0 내지 5의 정수이고;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 치환된 C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

q 는 0 내지 1의 정수이고;

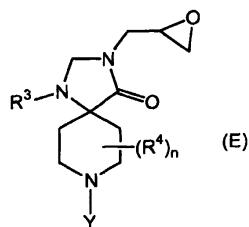
R^6 는 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알카닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-C_{1-6}$ 알킬-O-, $-C_{1-6}$ 알킬-S-, $-O-C_{1-6}$ 알킬-, $-S-C_{1-6}$ 알킬-, $-O-C_{2-6}$ 알킬-O-, $-S-C_{2-6}$ 알킬-S-, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬)-, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬)-SO₂-, $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^7 은 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

청구항 21.

화학식 (E)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염:



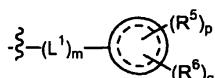
여기에서

R^3 은 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 및 헤테로아릴로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 아르 C_{1-6} 알킬 또는 헤테로아릴 그룹은 할로겐, 하이드록시, 카복시, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, 니트로, 시아노 또는 $N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환되며; 여기에서 각각 R^E 는 수소 또는 C_{1-4} 알킬로부터 독립적으로 선택되고;

n 은 0 내지 2의 정수이고;

R^4 는 하이드록시, C_{1-4} 알킬 및 하이드록시 치환된 C_{1-4} 알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

Y 는 수소, C_{1-4} 알킬, t-부톡시카보닐 및



로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

m 은 0 내지 1의 정수이고;

L^1 은 C_{1-6} 알킬 및 C_{3-6} 알케닐로 구성되는 그룹으로부터 선택되며; 여기에서 C_{3-6} 알케닐 그룹의 이중 결합은 N 원자에의 결합점으로부터 제거된 적어도 하나의 탄소 원자이고; 여기에서 C_{1-6} 알킬 또는 C_{3-6} 알케닐 그룹은 하이드록시, 플루오로, C_{1-6} 알킬, 플루오르화된 C_{1-6} 알킬 또는 C_{1-6} 알콕시로부터 독립적으로 선택되는 1 내지 2개의 치환체로 임의로 치환되며;

은 사이클로알킬, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 아릴, 헤�테로아릴 및 헤�테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

p 는 0 내지 5의 정수이며;

R^5 는 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, NR^1R^2 , 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO-NR^1R^2$, $-SO_2-NR^1R^2$ 및 $-C(O)-NR^1R^2$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

q 는 0 내지 1의 정수이며;

R^6 은 $-(L^2)_{0-1}-R^7$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되고;

L^2 는 $-C_{1-6}$ 알킬-, $-C_{2-4}$ 알케닐-, $-C_{2-6}$ 알카닐-, $-O-$, $-S-$, $-NH-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬 $)-$, $-C_{1-6}$ 알킬 $-O-$, $-C_{1-6}$ 알킬 $-S-$, $-O-C_{1-6}$ 알킬 $-$, $-S-C_{1-6}$ 알킬 $-$, $-O-C_{2-6}$ 알킬 $-O-$, $-S-C_{2-6}$ 알킬 $-S-$, $-SO_2-$, $-SO_2NH-$, $-SO_2N(C_{1-4}$ 알킬 $)-$, $-NH-SO_2-$, $-N(C_{1-4}$ 알킬 $)SO_2-$, $-C(O)-O-$ 및 $-O-C(O)-$ 로 구성되는 그룹으로부터 선택되며;

R^7 는 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤테로아릴 및 헤테로사이클로알킬로 구성되는 그룹으로부터 선택되고; 여기에서 아릴, 부분적으로 불포화된 카보사이클릴, 사이클로알킬, 헤�테로아릴 또는 헤�테로사이클로알킬 그룹은 하이드록시, 카복시, 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, 니트로, 시아노, $N(R^E)_2$, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시, C_{1-4} 알콕시카보닐, $-SO_2-N(R^E)_2$ 및 $-C(O)-N(R^E)_2$ 로부터 독립적으로 선택되는 하나 이상의 치환체로 임의로 치환된다.

요약

본 발명은 ORL-1 G-단백질 결합 수용체에 의해 매개되는 장애 및 증상의 치료에 있어서 유용한 일반 화학식 (I)의 신규한 하이드록시 알킬 치환된 1,3,8-트리아자스피로[4.5]데칸-4-온 유도체에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명의 화합물은 불안, 우울증, 공황, 조증, 치매 양극성 장애, 물질 남용, 신경병 통증, 급성 통증, 만성 통증 편두통, 천식, 기침, 정신병, 정신 분열증, 간질, 고혈압, 비만, 섭식 장애, 갈망, 당뇨병, 심장 부정맥, 과민성 대장 증후군, 크론병, 요실금, 부신 장애, 주의력 결핍 장애 (ADD), 주의력 결핍 과다 활동 장애 (ADHD), 알츠하이머병과 같은 장애 및 증상의 치료, 개선된 인지 또는 기억 및 정서 안정화를 위해 유용하다.

