



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년09월11일
(11) 등록번호 10-0917112
(24) 등록일자 2009년09월07일

(51) Int. Cl.
C07D 498/10 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2003-7016835
(22) 출원일자 2002년06월21일
심사청구일자 2007년06월20일
(85) 번역문제출일자 2003년12월24일
(65) 공개번호 10-2004-0008226
(43) 공개일자 2004년01월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2002/006880
(87) 국제공개번호 WO 2003/000699
국제공개일자 2003년01월03일
(30) 우선권주장
10130020.4 2001년06월25일 독일(DE)
(56) 선행기술조사문헌
US 5,073,560 A
US 3,598,828 A
US 3,399,192 A
전체 청구항 수 : 총 16 항

(73) 특허권자
그뤼넨탈 게엠베하
독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
(72) 발명자
부쉬만헬무트하인리히
스페인에-08950 에스플루게스디요브레갓까레러에스
트24
앵글베르거베르너컨터
독일52223슈톨베르크존넨벡1
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
이병호, 장훈

심사관 : 여경숙

(54) 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 및 이를 함유하는 통증 치료용 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 이의 제조방법, 약제를 제조하기 위한 이의 용도 및 당해 화합물을 포함하는 약제에 관한 것이다.

(72) 발명자

게르만티노

독일52080아아헨린덴슈트라쎄115

헨니스하겐-하인리히

독일52152짐메라트아이헤르샤이트56

마울코린나

독일52066아아헨읍펜호프알레83-85

준더만베른트

독일52066아아헨읍펜호프알레83-85

홀렌츠외르크

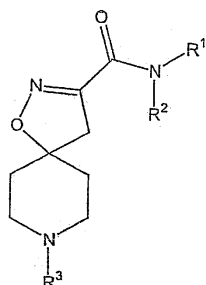
독일52066아아헨프랑켄베르거슈트라쎄8

특허청구의 범위

청구항 1

하기 도시된 형태의 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 이의 부분입체이성체 형태, 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태.

화학식 I



위의 화학식 I에서,

R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 H, C_{1-18} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, $(C_{1-12}$ -알킬)- C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-12}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-12}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NH-C(=O)$ -아릴이고, 단 라디칼 R^1 및 R^2 중의 적어도 하나는 H가 아니거나,

R^1 및 R^2 는 함께 $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q$ -(여기서, m, n, p 및 q는 각각 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 단 $m+n \geq 1$ 이고 $p+q \geq 1$ 이다) 또는 $-CH_2-CH_2-C(-아릴)=CH-CH_2-$ 을 나타내며,

R^3 은 H, SO_2R^{12} 또는 COR^{13} 이고,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{14}$ 이며,

Y는 $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} 또는 O이고,

R^{12} 및 R^{13} 은 서로 독립적으로 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NR^{18}R^{19}$ 이며,

R^{14} 는 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{20} 이고,

R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{21}$ 이며,

R^{17} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{22}$ 이고,

R^{18} 및 R^{19} 는 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이며,

R^{20} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이고,

R^{21} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{23} 이며,

R^{22} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{24} 이고,

R^{23} 및 R^{24} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이고,

여기서, 아릴은 페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 라디칼이고, 헤테로사이클릴은 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥사닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이속사졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 피리디닐 및 이들의 벤조축합된 유도체로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 라디칼이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

R^1 및 R^2 가 서로 독립적으로 H, C_{1-8} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-4}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NH-C(=O)$ -아릴이고, 단 라디칼 R^1 및 R^2 중의 하나 이상은 H가 아니거나,

R^1 및 R^2 가 함께 $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q$ -(여기서, m은 1이고, n은 0 또는 1이며, p는 1 또는 2이고, q는 1 또는 2이다) 또는 $-CH_2-CH_2-C(-아릴)=CH-CH_2$ 를 나타내며,

R^3 이 SO_2R^{12} 또는 COR^{13} 이고,

R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 서로 독립적으로 H, C_{1-8} -알킬 또는 $C(=O)R^{14}$ 이며,

Y가 $CR^{15}R^{16}$ 또는 NR^{17} 이고,

R^{12} 가 C_{1-4} -알킬, $(C_{1-4}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $NR^{18}R^{19}$ 이며,

R^{13} 이 C_{1-6} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴 또는 헤테로사이클릴이고,

R^{14} 가 OR^{20} 이며,

R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴이고,

R^{17} 이 H, C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{22}$ 이며,

R^{18} 및 R^{19} 가 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6} -알킬이고,

R^{20} 이 C_{1-6} -알킬이며,

R^{22} 가 아릴, (C_{1-4} -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 OR^{24} 이고,

R^{24} 가 C_{1-6} -알킬 또는 (C_{1-4} -알킬)-아릴이며,

여기서, 아릴은 페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 라디칼이고, 헤테로사이클릴은 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥사닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이속사졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 피리디닐 및 이들의 벤조축합된 유도체로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 라디칼임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔 유도체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^1 이 C_{1-6} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, (C_{1-3} -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, (C_{1-3} -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, (C_{1-3} -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NH-C(=O)$ -아릴이고,

R^2 가 H, C_{1-4} -알킬, (C_{1-3} -알킬)-아릴 또는 (C_{1-3} -알킬)-헤테로사이클릴이며,

여기서, 아릴은 페닐 및 나프틸로 이루어진 그룹 중에서 선택된 라디칼이고, 헤테로사이클릴은 피롤리디닐, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥사닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 모르폴리닐, 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이속사졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴, 피리디닐 및 이들의 벤조축합된 유도체로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 라디칼임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔 유도체.

청구항 4

제3항에 있어서,

R^1 이 F, Cl, Br, I, -CN, N- C_1-C_3 알킬-N-아릴아민, N,N-디 C_1-C_3 알킬아민, 아마이드, 카복시 C_1-C_3 알킬 또는 카복시벤질로 치환되거나 치환되지 않은, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 2-메틸프로필, n-부틸, 3급-부틸, n-페닐, 3-메틸부틸 또는 $CH_2-C(CH_3)=CH_2$; F, Cl, Br, I, -CN, C_1-C_3 알킬, 아릴, 카복시 C_1-C_3 알킬, 카복시벤질, 0- C_1-C_3 알킬 또는 0-벤질로 치환되거나 치환되지 않은, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸 또는 비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일(여기서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다);

페녹시 또는 $-CH_2-P(=O)(O에틸)_2$ 로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸;

CH_2 -아릴, CH_2-CH_2 -아릴, $CH_2-CH_2-CH_2$ -아릴, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -아릴, $CH(CH_3)$ -아릴, $CH(CH_3)-CH_2$ -아릴, $CH_2-CH(아릴)_2$, $CH(CO_2C_1-C_3알킬)-CH_2$ -아릴 또는 $CH_2-CH_2-CH(아릴)_2$ (여기서, 아릴은 치환되지 않은 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸이거나, F, Cl, Br, I, -CN, $-NO_2$, C_1-C_3 알킬, CF_3 , 메톡시, 에톡시, 트리플루오로메톡시, 메틸렌디옥시 또는 에틸렌 디옥시로 치환된 페닐이다);

아릴, C_1-C_3 알킬아릴 또는 카복시에틸로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘 또는 피페리딘(이때, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다); 또는

C_1-C_3 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, 아릴 또는 C_1-C_3 알킬아릴로 치환되거나 치환되지 않은 $(CH_2)_{1-3}$ -헤테로사이클릴 [여기서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이고, 헤테로사이클릴은 푸라닐, 벤조푸라닐, 1,4-디옥사닐, 벤조-1,4-디옥사닐, 티에닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 1H-인돌릴, 이미다졸릴, 피페리디닐 또는 테트라하이드로푸라닐이다]이고,

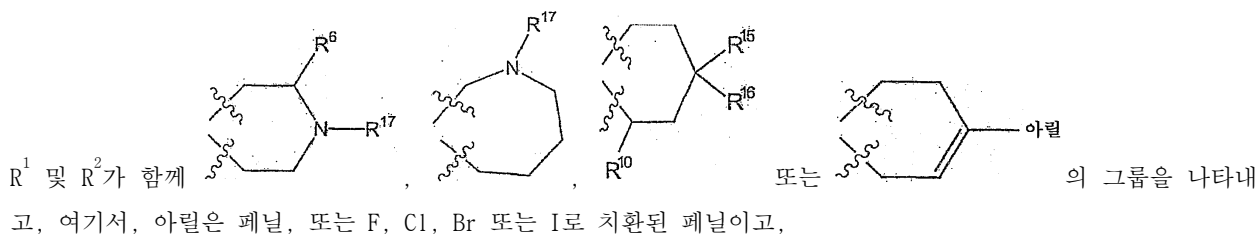
R^2 가 H;

F, Cl, Br, I 또는 -CN으로 치환되거나 치환되지 않은, 메틸, 에틸 또는 $CH_2-C(CH_3)=CH_2$;

F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시 또는 에톡시로 치환되거나 치환되지 않은, 벤질 또는 펜에틸; 또는 CH_2 -푸라닐, CH_2 -벤조푸라닐, CH_2 -피리디닐, CH_2 -테트라하이드로푸라닐 또는 CH_2 - CH_2 -피리디닐임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서,



R^6 이 H 또는 C_{1-4} -알킬이며,

R^{10} 이 H, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 메틸, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 에틸, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -n-프로필, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -이소-프로필, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -n-부틸, $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ -3급-부틸이고,

R^{15} 가 H 또는 CH_2 -아릴(여기서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다)이며,

R^{16} 이 H이고,

R^{17} 이 H;

C_{3-8} -사이클로알킬;

메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시 또는 3급-부톡시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸이고;

$((\text{CH}_2)_{1-3}-\text{C}_1-\text{C}_3\text{알킬})$ -아릴 또는 $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -아릴(여기서, 아릴은 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{알킬}$, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시, 에톡시 또는 트리플루오로메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸이다);

$\text{C}_1-\text{C}_3\text{알킬}$, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시, 에톡시 또는 트리플루오로메톡시로 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 피라지닐 또는 티에노[2,3-d]피리미디닐; 또는

$\text{C}(=\text{O})\text{R}^{22}$ 이며,

R^{22} 가 페닐 또는 메톡시-, 에톡시-, 또는 트리플루오로메톡시-치환된 페닐, O-메틸, O-에틸, O-n-프로필, O-이소-프로필, O-n-부틸, O-3급-부틸, O-벤질, 치환되지 않은 벤질, F로 치환된 벤질, 치환되지 않은 피라지닐 또는 $\text{C}_1-\text{C}_3\text{알킬}$ 로 치환된 피라지닐임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체.

청구항 6

제5항에 있어서,

R^6 이 H 또는 메틸이고,

R^{10} 이 H 또는 $\text{C}(=\text{O})\text{O}$ 에틸이며,

R^{15} 가 H 또는 벤질이고,

R^{16} 이 H이며,

R^{17} 이 H;

사이클로헥틸;

페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-트리플루오로메틸, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2-메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 3-클로로-6-메틸페닐;

벤질, CH_2 -(4-3급-부틸페닐), CH_2 -(β -나프틸), $CH(CH_3)$ -페닐, $(CH_2)_3$ -페닐;

피리딘-2-일, (4-트리플루오로메틸)-피리딘-2-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일; 또는

$C(=O)$ -(4-메톡시페닐), $C(=O)$ -벤질, $C(=O)-CH_2$ -(3,4-디플루오로페닐), $C(=O)$ -(2-메틸피라진-5-일), $C(=O)O$ -3급-부틸 또는 0-벤질임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 이 SO_2R^{12} 이고,

R^{12} 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필;

7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메틸;

페닐이거나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, OCF_3 또는 CO_2 -메틸로 치환된 페닐;

벤질이거나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시 또는 OCF_3 로 치환된 벤질;

메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시 또는 3급-부톡시로 치환되거나 치환되지 않은, 푸라닐 또는 티에닐; 또는

$NR^{18}R^{19}$ 이며,

R^{18} 및 R^{19} 가 서로 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서,

R^3 이 COR^{13} 이고,

R^{13} 이 메틸, 에틸, $C(=O)O$ 메틸, n-프로필, 이소-프로필, 2-메틸프로필, n-부틸, 3급-부틸, n-펜틸 또는 3-메틸부틸;

0-메틸, 0-에틸, $O-(CH_2)_2OCH_3$, 0-벤질, 또는 페닐이 F, Cl, Br, I, -CN, $O-C(=O)$ -메틸 또는 $O-C(=O)$ -에틸로 치환되거나 치환되지 않은 0-페닐로 치환되거나 치환되지 않은, 사이클로프로필, 2-페닐사이클로프로필 또는 1-아다만틸;

F, Cl, Br, I, -CN, 페닐, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, OCF_3 , $OCHF_2$, OCH_2F , SCF_3 , $SCHF_2$, SCH_2F , SCH_3 , $CH_2OC(=O)$ 페닐 또는 $-N(CH_3)$ 로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐 또는 나프틸;

치환되거나 치환되지 않은 (C_{1-2} -알킬)-아릴(여기서, 아릴은 페닐 또는 나프틸이다); 또는

C_1 - C_3 알킬, CF_3 , 페닐 또는 나프틸인 아릴, 0-페닐, 염소, S-메틸 또는 S-에틸로 치환되거나 비치환된, 이소옥사졸릴, 티에닐, 피리디닐, 피라졸릴, 벤조디하이드로피라닐, 치환되지 않거나 C_1 - C_3 알킬 치환된 푸라닐, 벤조푸라닐임을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체.

청구항 9

제1항에 있어서,

3-(1H-인돌-3-일)-2-{[8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르,

{4-[(8-페닐메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,

(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온, [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-페닐-피페라진-1-일]-메탄온,

8-(2-클로로-4-니트로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥틸아미드,

(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-(8-페닐메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸아미드,

8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-페닐-에틸) 아미드,

8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸] 아미드,

4-디에틸아미노-벤조산 N'-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-하이드라지드,

8-(3-클로로-4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-피롤리딘-1-일-에틸) 아미드,

8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸 아미드,

8-벤젠설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,

[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필] 아미드,

8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸 아미드,

8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-아세틸아미노-에틸) 아미드,

8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸 아미드,

8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,

8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아미드,

8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-

2-일메틸) 아미드,

8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (4-페녹시-페닐) 아미드,

8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸) 아미드,

8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-벤질 아미드,

2-페닐-1-{4-[8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-에탄온,

8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-3-일] 아미드,

[8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,

8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-(2-시아노-에틸) 아미드,

[8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-일)-메탄온,

8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산

(벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸) 아미드,

(3-메틸-4-m-톨릴-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

[4-(1-페닐-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

[4-(2,4-디메틸-페닐)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-(2-클로로-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥틸아미드,

(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설폰닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-3-일메틸) 아미드,

8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,

8-(4-니트로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,

8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질 아미드,

8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤즈하이드릴 아미드,

8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설폰닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아미드,

[(8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-에틸 아세테이트,

8-(3-디메틸아미노-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아미드,

8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸] 아미드,

8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸) 아미드,

[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-메탄온,

8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아미드,

8-아세틸-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2,5-디플루오로-벤질 아미드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일) 아미드,
 8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2-에톡시-벤질 아미드,
 8-(4-에틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
 2-([8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-숙신산 1-알릴에스테르-4-3급-부틸에스테르,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 나프탈렌-2-일아미드,
 4-([8-(2-페닐-사이클로프로판카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
 4-([8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,
 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸] 아미드,
 8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸) 아미드,
 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸] 아미드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸] 아미드,
 4-([8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,5-디클로로-벤질 아미드,
 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(3-메톡시-벤질)피롤리딘-3-일] 아미드,
 3-(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아미드,
 3-([8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-프로피온산 에틸에스테르,
 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아미드,
 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,4-디메톡시-벤질 아미드,
 (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-메탄온,
 3-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아미드,
 [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(3,5-디메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질 아미드,
 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아미드,

4-[(8-부티릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
 8-(톨루엔-4-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필) 아마이드,
 [8-(4-플루오로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-[4(5-메틸-피라진-2-카보닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 2,4-디플루오로-벤질아מיד,
 8-페닐메탄설폰일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸] 아마이드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2,2-디페닐-에틸) 아마이드,
 3-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-8-설폰산 디메틸아מיד,
 3-{{[8-(3,5-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
 8-(프로판-1-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,
 [4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,
 8-(티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸] 아마이드,
 8-부티릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 페닐아מיד,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 사이클로옥틸아מיד,
 8-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
 8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [3-(메틸-페닐-아미노)-프로필] 아마이드,
 4-{{[8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
 [8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸 아마이드,
 2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-에탄온,
 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
 3-{{[8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
 8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸 아마이드,
 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸 아마이드,
 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-피리딘-

3-일메틸 아미드,

8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(테트라하이드로푸란-2-일메틸) 아미드,

8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸 아미드,

8-(피리딘-4-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,

8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 에틸-(2-메틸-알릴) 아미드,

8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸] 아미드,

8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,

8-(3-페닐-아크릴로일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,

8-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

8-(4-트리플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸) 아미드,

8-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아미드,

8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (테트라하이드로푸란-2-일메틸) 아미드,

{[8-(3-클로로-티오펜-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-아세트산 에틸에스테르,

4-옥소-4-{3-[(티오펜-2-일메틸)-카바모일]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일}-부티르산 메틸에스테르,

8-(2-에틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,

3-{[8-(2-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,

8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

8-(4-페녹시-부티릴)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-메탄온,

8-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,

8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아미드,

4-{[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,

8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸] 아미드,
 8-(2-메틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,
 8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥실 아미드,
 8-(4-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (나프탈렌-1-일메틸) 아미드,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸] 아미드,
 8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸) 아미드,
 8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-클로로-벤질 아미드,
 (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4-0-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
 (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온,
 8-(4-트리플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
 8-(4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,
 2-(3-이소부틸카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포닐) 벤조산 메틸에스테르,
 2-[(8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 3급-부틸 에스테르,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸] 아미드,
 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필) 아미드,
 4-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐] 피페라진-1-카복실산 벤질에스테르,
 3-(4-사이클로헥실-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아미드,
 4-메틸-2-[(8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-펜탄산 3급-부틸 에스테르,
 8-(3-클로로-2-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
 2-[(8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-4-메틸-펜탄산 3급-부틸에스테르,
 3-[(8-(6-클로로-2-플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-프로피온산 에틸에스테르,

8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
 8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
 [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-메탄온,
 8-(2-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
 8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아מיד,
 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,
 1-[8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸에스테르,
 8-(2-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
 8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
 8-헥사노일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
 8-(2,3-디플루오로-4-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,5-디메톡시-벤질)-푸란-2-일메틸 아마이드,
 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-메톡시-벤질 아마이드,
 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아마이드,
 8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸] 아마이드,
 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸] 아마이드,
 8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3 카복실산 벤질 아마이드,
 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(2-피리딘-2-일-에틸) 아마이드,
 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸] 아마이드,
 8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아마이드,
 8-(2,6-디플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
 8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
 8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아מיד,
 8-(5-브로모-2-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아מיד,
 아세트산 2-(3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일)-1,1-디메틸-2-옥소-에틸에스테르,
 8-[3-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카

복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,

[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-[3-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

8-(나프탈렌 카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,

1-[8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸에스테르,

8-(3-디플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 페닐아מיד,

8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필) 아마이드,

8-(4-페녹시-부티릴)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,

8-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,

8-(5-3급-부틸-2-메틸-2H-피라졸-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,

[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-메탄온,

8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸) 아마이드,

벤조산 2-(3-사이클로헥실카바모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-8-카보닐)-벤질 에스테르,

3-[4-(4-3급-부틸-벤질)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-8-설포산 디메틸아מיד,

{[8-(2-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-아세트산 에틸에스테르,

8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아마이드,

8-(나프탈렌-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (3-페닐-프로필) 아마이드,

8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸) 아마이드,

1-[8-(4-3급-부틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸] 아마이드,

8-[3-(2,6-디클로로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸] 아마이드,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아마이드,

3-(4-클로로-페닐)-2-{[8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로 [4.5] 테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르,

8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아마이드,

8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 (2-페녹시-에틸) 아마이드,

8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

8-(나프탈렌-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,

8-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

8-(2-페닐-부틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아마이드,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 2-플루오로-벤질 아마이드,

8-(3-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,

(4-벤질-피페라진-1-일)-[8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-(3-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

(4-벤질-피페리딘-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-니트로-페닐)-에틸] 아마이드,

4-메틸-2-{[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-헨탄산 3급-부틸 에스테르,

[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-(8-페닐메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-일 메탄온,

8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 [2-(에틸-m-톨릴-아미노)-에틸] 아마이드,

8-(2,5-디메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-일]-메탄온,

8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

R,R-8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아마이드 및 이의 하이드로클로라이드로 이루어진 그룹으로부터 선택됨을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔 유도체.

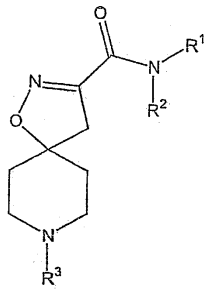
청구항 10

- 화학식 II의 화합물을 메틸렌화제와 반응시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계,
- 화학식 III의 화합물을 염기의 존재하에 화학식 IV의 에틸클로로옥스이미도아세테이트와 반응시켜 화학식 V의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔 유도체를 형성하는 단계,
- 화학식 V의 화합물을 직접 또는 화학식 V의 화합물의 카복실산 에틸 에스테르 작용기의 전-비누화 후에 임의로 이렇게 하여 형성된 카복실산 작용기를 활성화시키면서 화학식 HNR^1R^2 의 아민(여기서, R^1 및 R^2 는 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 화학식 VI의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5] 테크-2-엔 유도체를 형성하는 단계,

(d) 화학식 VI의 화합물로부터 BOC 보호 그룹을 제거하여 R³이 H인 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계 및

(e) 임의로, R³이 H인 화학식 I의 화합물을 화학식 R¹²SO₂Cl의 산 클로라이드를 사용하여 R³이 SO₂R¹²인 화학식 I의 화합물(여기서, R¹²는 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다)로 전환시키거나, 화학식 R¹³COCl의 카복실산 클로라이드를 사용하여 R³이 COR¹³인 화학식 I의 화합물(여기서, R¹³은 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다)로 전환시키는 단계를 포함함을 특징으로 하는, 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체의 제조방법.

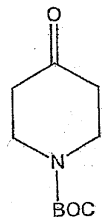
화학식 I



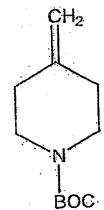
위의 화학식 I에서,

R¹, R² 및 R³은 제1항 또는 제2항에서 정의한 바와 같다.

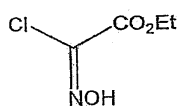
화학식 II



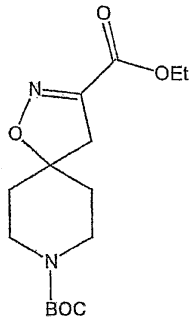
화학식 III



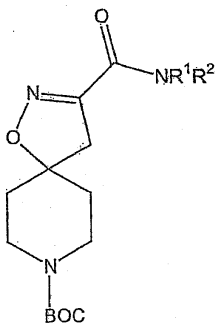
화학식 IV



화학식 V



화학식 VI



청구항 11

삭제

청구항 12

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 통증의 치료, 편두통의 치료 또는 이들의 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 요실금, 이명(Tinnitus aurium) 또는 설사의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 마취용, 부정맥, 구토, 심혈관 질환, 뇌경색, 알콜 의존성, 약물 의존성, 약제 의존성, 염증 또는 현기증의 치료용 또는 예방용, 뇌보약(항신경제) 또는 근육이완제로서의 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 염증 반응, 알러지 반응, 위염, 궤양, 우울증, 쇼크 상태, 기면증, 간질, 과체중, 천식, 녹내장 또는 운동과다 증후군의 치료용 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 무력증, 폭식증, 식욕부진, 또는 강경증 치료용 또는 예방용, 불안 완화용, 각성 또는 성욕 증진용 약제학적 조성물.

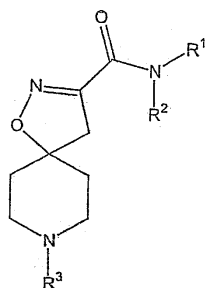
청구항 17

제1항에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염 형태를 함유하는, 이극성 장애, 폐경기후 조혼, 근위축성 측삭 경화증(ALS), 반사성 교감신경성 이영양증(RSD), 경련성 마비, 하지 불안 증후군, 후천성 안진, 다발성 경화증, 파킨슨병, 알츠하이머병, 또는 헌팅턴 무도병의 치료용 또는 예방용 약제학적 조성물.

명세서

- <1> 본 발명은 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 이의 제조방법, 약제학적 조성물을 제조하기 위한 이의 용도 및 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- <2> 만성 통증 및 비-만성 통증 질환의 치료는 의학에서 매우 중요하다. 통증을 치료하는 효과적인 방법이 전세계적으로 요구되고 있다. 환자를 위한 통증의 성공적이고 만족스러운 치료를 의미하는, 만성 통증 및 비-만성 통증 질환의 환자 친화적이고 의도적인 치료를 위한 활동에 대한 긴급한 요구가 다수의 과학지에 입증되어 있으며, 이는 최근에 응용 진통학 분야 및 통각에 대한 기초 연구에서 보여지고 있다.
- <3> 모르핀과 같은 종래의 아편유사제(opioid)는 중증 내지 최중증 통증의 치료에 매우 효과적이다. 그러나, 이들의 사용은 금지된 부작용, 예를 들면, 호흡 억제, 구역질, 진정, 변비 및 내성 발달에 의해 제한된다. 또한, 이들은 중량이 있는 환자들이 특히 고통을 받는 신경병증 통증 또는 우발성 통증의 경우에는 덜 효과적이다.
- <4> 아편유사제는 G 단백질 커플링된 수용체로서 금지된 류에 속하는 막 수용체에 결합함으로써 진통 효과를 발휘한다. 오늘날, 이러한 수용체의 아형의 생화학적 특성 및 약리학적 특성이 아형-특이적 아편유사제가, 예를 들면, 모르핀과는 상이한 효과 및 부작용의 프로파일을 가질 것이라는 기대를 각성시키고 있다. 그동안, 이러한 아편유사제 수용체의 다수의 아형(μ_1 , μ_2 , κ_1 , κ_2 , κ_3 , δ_1 및 δ_2)의 존재에 대해 추가의 약리학적 연구들이 이루어져 왔다.
- <5> 통증의 발달 및 통증 전달 시스템에 실질적으로 관여하는 추가의 수용체 및 이온 채널, 예를 들면, 신경세포와 이의 환경 사이에서 칼슘 이온 교환을 조절함으로써 시냅스 교통의 상당부가 일어나는 나트륨 채널 또는 NMDA 이온 채널의 소위 바트라코톡신-(BTX) 결합 부위(=결합 부위 2)가 있다.
- <6> 본 발명의 목적은 통증, 임의로 만성 통증 및 신경병증 통증을 치료할 수 있는, 통증에 효과적인 화합물을 제공하는 것이다. 또한, 이러한 성분은 통상적으로 모르핀과 같은 아편유사제를 사용할 경우에 발생하는 부작용, 예를 들면, 구토, 구역질, 의존성, 호흡 억제 또는 변비를 가능한 적게 유발해야 한다.
- <7> 본 발명의 목적은 임의로, 라세미체, 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태이거나, 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체가 임의의 혼합비로 혼합된 형태이거나, 도식된 형태 또는 산 또는 염기 형태 또는 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 보다 특히 바람직하게는 용매화물, 특히 수화물 형태인, 진통에 효과적인 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체에 의해 성취된다.

화학식 I



<8>

<9> 위의 화학식 I에서,

<10> R^1 및 R^2 는 서로 독립적으로 H, C_{1-18} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, (C_{1-12} -알킬)- C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, (C_{1-12} -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, (C_{1-12} -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NH-C(=O)$ -아릴이고, 단 라디칼 R^1 및 R^2

중의 적어도 하나는 H가 아니거나, 함께 $-(CR^4R^5)_m-(CR^6R^7)_n-Y-(CR^8R^9)_p-(CR^{10}R^{11})_q$ -(여기서, m, n, p 및 q는 각각 0, 1, 2, 3, 4 또는 5이고, 단 $m+n \geq 1$ 이고 $p+q \geq 1$ 이다) 또는 $-CH_2-CH_2-C(-아릴)=CH-CH_2-$ 을 나타내며,

- <11> R^3 은 H, SO_2R^{12} 또는 COR^{13} 이고,
- <12> R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{14}$ 이며,
- <13> Y는 $CR^{15}R^{16}$, NR^{17} 또는 O이고,
- <14> R^{12} 및 R^{13} 은 서로 독립적으로 C_{1-10} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NR^{18}R^{19}$ 이며,
- <15> R^{14} 는 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{20} 이고,
- <16> R^{15} 및 R^{16} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{21}$ 이며,
- <17> R^{17} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{22}$ 이고,
- <18> R^{18} 및 R^{19} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이며,
- <19> R^{20} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이고,
- <20> R^{21} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{23} 이며,
- <21> R^{22} 은 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 OR^{24} 이고,
- <22> R^{23} 및 R^{24} 은 서로 독립적으로 H, C_{1-10} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-6}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-6}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $(C_{1-6}$ -알킬)-헤테로사이클릴이다.
- <23> 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 진통에 효과적인 화합물인 것으로 판명되었다. 이들은 나트륨 채널의 BTX 결합 부위에 결합할 수 있으며 진통 효과를 갖는 NMDA 길항제이다.
- <24> 본 발명에 따르면, "알킬", " C_{1-18} -알킬", " C_{1-12} -알킬", " C_{1-10} -알킬", " C_{1-8} -알킬", " C_{1-6} -알킬", " C_{1-4} -알킬", " C_{1-3} -알킬" 및 " C_{1-2} -알킬"이라는 용어는 (C_{1-18} -알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 18개의 C원자(즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17 또는 18) 또는 (C_{1-12} -알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 12개의 C원자(즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 또는 12) 또는 (C_{1-10} -알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 10개의 C원

자(즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10) 또는 (C₁₋₈-알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 8개의 C원자(즉, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 또는 8) 또는 (C₁₋₆-알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 6개의 C원자(즉, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6) 또는 (C₁₋₄-알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 4개의 C원자(즉, 1, 2, 3 또는 4) 또는 (C₁₋₃-알킬의 경우에서와 같이) 1 내지 3개의 C원자(즉, 1, 2 또는 3) 또는 (C₁₋₂-알킬의 경우에서와 같이) 1 또는 2개의 C원자를 갖는, 측쇄이거나 직쇄일 수 있고 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환될 수 있는 q비환식 포화 또는 불포화 탄화수소 라디칼, 예를 들면, C₁₋₁₈⁻, C₁₋₁₀⁻, C₁₋₈⁻, C₁₋₆⁻, C₁₋₄⁻, C₁₋₃⁻ 및 C₁₋₂-알카닐, C₂₋₁₈⁻, C₂₋₁₂⁻, C₂₋₁₀⁻, C₂₋₈⁻, C₂₋₆⁻, C₂₋₄⁻, C₂₋₃⁻ 및 C₂-알케닐 및 C₂₋₁₈⁻, C₂₋₁₂⁻, C₂₋₁₀⁻, C₂₋₈⁻, C₂₋₆⁻, C₂₋₄⁻, C₂₋₃⁻ 및 C₂-알키닐을 포함한다. 여기서, "알케닐"은 하나 이상의 C-C 이중결합을 포함하고, "알키닐"은 하나 이상의 C-C 삼중결합을 포함한다. 알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 2-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, 이소-펜틸, 네오-펜틸, n-헥실, 2-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-도데실; 에테닐 (비닐), 에티닐, 프로페닐 (-CH₂CH=CH₂, -CH=CH-CH₃, -C(=CH₂)-CH₃), 프로피닐 (-CH₂-C≡CH, -C≡C-CH₃), 부테닐, 부티닐, 펜테닐, 펜티닐, 헥세닐, 헥시닐, 옥테닐 및 옥티닐을 포함하는 그룹으로부터 유리하게 선택된다.

<25> 본 발명에 따르면, "C₃₋₁₀-사이클로알킬" 및 "C₃₋₈-사이클로알킬"(및 "사이클로알킬")은 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개 및 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 C-원자를 갖는 사이클릭 포화 또는 불포화 탄화수소 라디칼을 나타내며, 여기서, 이들 라디칼은 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환될 수 있으며 임의로 벤조축합될 수 있다. 이는 비사이클릭, 트리사이클릭 또는 폴리사이클릭 환 시스템이라고 할 수도 있다. 예로서, 사이클로알킬은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵타닐 및 사이클로옥타닐과 아다만틸 및 비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일을 나타낸다.

<26> 본 발명의 목적을 위해, "아릴"이라는 용어는 페닐, 나프틸, 페난트레닐, 안트라세닐 및 비페닐을 포함하는 그룹으로부터 선택된 라디칼을 의미하며, 이들은 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환된다. 아릴은 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환된 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸인 것이 바람직하다.

<27> "헤테로사이클릴"이라는 용어는 하나 이상의 사이클러스가 N, O 및 S를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하거나 2, 3, 4 또는 5개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 함유하는 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 유기 라디칼을 나타내며, 이들 라디칼은 포화되거나 불포화되고 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환된다. 본 발명에 따르는 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 질소, 산소 및/또는 황인 헤테로원자를 한개 갖거나 2, 3, 4 또는 5개의 동일하거나 상이한 헤테로원자를 갖는 모노사이클릭 5, 6 또는 7 원 유기 라디칼 및 공지된 이의 벤조축합된 동족체이다. 헤테로원자에 함유된 하나 이상의 사이클러스가 헤테로방향족인 헤테로사이클릴인 "헤테로아릴" 라디칼은 헤테로사이클릴 라디칼의 하위부류이다. 각각의 헤테로아릴 라디칼은 치환되지 않거나 일치환되거나 동일하거나 상이하게 다치환될 수 있다. 본 발명에 따르는 헤테로사이클릴 라디칼의 예는 피롤리딘, 테트라하이드로푸릴, 1,4-디옥사닐, 피페리딘, 피페라지닐 및, 특히 모르폴리닐이다. 헤테로아릴 라디칼의 예는 피롤릴, 푸라닐, 티에닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 이소옥사졸릴, 티에노[2,3-d]피리미디닐, 인돌릴 및 피리디닐과 이의 벤조축합된 동족체이다. 이들 라디칼 모두는 각각 치환되지 않거나 치환될 수 있다.

<28> 본 발명의 목적을 위해, "(C₁₋₁₂-알킬)-C₃₋₁₀-사이클로알킬", "(C₁₋₆-알킬)-C₃₋₁₀-사이클로알킬", "(C₁₋₄-알킬)-C₃₋₁₀-사이클로알킬", "(C₁₋₃-알킬)-C₃₋₁₀-사이클로알킬", "(C₁₋₁₂-알킬) 헤테로사이클릴", "(C₁₋₆-알킬)-헤테로사이클릴", "(C₁₋₄-알킬)-헤테로사이클릴", "(C₁₋₃-알킬)-헤테로사이클릴", "(C₁₋₁₂-알킬)-아릴", "(C₁₋₆-알킬)-아릴", "(C₁₋₄-알킬)-아릴" 및 "(C₁₋₃-알킬)-아릴"이라는 용어는 사이클로알킬, 헤테로사이클릴 및 아릴 라디칼이 이에 의해 치환된 화합물에 C₁₋₁₂⁻, C₁₋₆⁻, C₁₋₄⁻ 또는 C₁₋₃-그룹을 통해 결합됨을 의미한다. "알킬 사이클로알킬"의 특히 바람직한 예는 사이클로프로필메틸 라디칼이다.

<29> "알킬", "알카닐", "알케닐", "알키닐" 및 "사이클로알킬"과 관련하여, 본 발명에 따르는 "치환된"이라는 용어는 - 용어가 상세한 설명부 또는 청구의 범위에서 달리 정의되지 않는 한 - 예를 들면, F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-알킬, NH-아릴, NH-알킬-아릴, NH-헤테로사이클릴, N(알킬)₂, N(알킬-아릴)₂, N-알킬-N-아릴, NO₂, OH, O-알킬, S-알킬, O-아릴, O-알킬-아릴, O-알킬-O-알킬, C(=O)C₁₋₆-알킬, C(=O)아릴, C(=O)C₁₋₆-알킬-아릴,

C(=O)-헤테로사이클릴, CO₂H, CO₂-알킬, CO₂-알킬-아릴, C(=O)NH₂, C(=O)NH-알킬, C(=O)NH아릴, C(=O)NH-헤테로사이클릴, C(=O)N(알킬)₂, C(=O)N(알킬-아릴)₂, 사이클로알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릴에 의해 하나 이상의 수소원자가 일치환 또는 다치환됨을 의미하며, 여기서 다치환은 상이하거나 동일한 원자에서 다중으로, 예를 들면, 이중 또는 삼중으로 이루어지며, 예를 들면, CF₃ 또는 -CH₂CF₃의 경우에서와 같이 동일한 탄소원자에서 또는 -CH(OH)-CH=CCl-CH₂Cl의 경우에서와 같이 상이한 위치에서 삼중으로 이루어진다. 다치환은 동일하거나 상이한 치환체를 사용하여 수행할 수 있다. 본 발명의 목적을 위해서는 치환된 알킬로서 CF₃가 특히 바람직하다.

<30> 본 발명에 따르면, "아릴", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로아릴"과 관련하여, "치환된"은 적당한 치환체에 의해 환 시스템의 하나 이상의 수소원자가 일치환 또는 다치환, 예를 들면, 이치환, 삼치환 또는 사치환됨을 의미한다. "아릴", "헤테로사이클릴" 및 "헤테로아릴"과 관련하여 이러한 적당한 치환체의 의미가 상세한 설명부 또는 청구의 범위에서 달리 정의되지 않는 한, 적당한 치환체는 하나 또는 임의로 각종 원자(여기서, 치환체는 임의로 치환될 수 있다) 상의 F, Cl, Br, I, -CN, NH₂, NH-알킬, NH-아릴, NH-알킬-아릴, NH-헤테로사이클릴, N(알킬)₂, N(알킬-아릴)₂, NO₂, SH, S-알킬, OH, O-알킬, O-사이클로알킬, O-아릴, O-알킬-아릴, O-헤테로사이클릴, CHO, C(=O)C₁₋₆-알킬, C(=O)아릴, C(=O)C₁₋₆-알킬-아릴, CO₂H, CO₂-알킬, CO₂-알킬-아릴, C(=O)NH₂, C(=O)NH-알킬, C(=O)NH아릴, C(=O)NH-헤테로사이클릴, C(=O)N(알킬)₂, SO₂NH₂, SO₃H, CF₃, CHF₂, CH₂F, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, 알킬, 사이클로알킬, 아릴 및/또는 헤테로사이클릴이다. 다치환은 동일하거나 상이한 치환체를 사용하여 수행할 수 있다. 아릴 및 헤테로사이클릴에 특히 바람직한 치환체는 C₁₋₆-알킬, F, Cl, Br, I, CF₃, O알킬, OCF₃, 페닐, CN 및/또는 NO₂이다.

<31> 본 발명의 목적을 위해, "벤조축합된"은 벤젠 환이 다른 사이클러스에 융합됨을 의미한다.

<32> 본 발명에 따르는 약제학적으로 허용되거나 생리학적으로 허용되는 염은 약제학적 용도에 생리학적으로 허용되는, 특히 포유동물 및/또는 사람에게 사용시, 각 종의 생리학적인 작용에 어떠한 (급성) 근본적인 손상을 유발하지 않는 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 염이다. 약제학적으로 허용되는 (생리학적으로 허용되는) 염은, 예를 들면, 무기 산 또는 유기 산을 사용하거나 본 발명에 따르는 화합물이 산, 특히 카복실산인 경우에는 염기를 사용하여 형성할 수 있다.

<33> 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 메탄 설펡산, p-톨루엔 설펡산, 이산화탄소, 포름산, 아세트산, 옥살산, 숙신산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루탐산 또는 아스파르트산을 사용하여 형성하는 것이 바람직하다. 본 발명에 따르는 화합물이 산, 예를 들면, 카복실산인 경우, 약제학적으로 허용되는 염은 염기, 예를 들면, 수산화나트륨, 탄산수소나트륨 또는 탄산나트륨과 반응시켜 형성할 수도 있다. 형성된 염은 특히 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 포스페이트, 카보네이트, 하이드로겐 카보네이트, 포르메이트, 아세테이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 푸마레이트, 시트레이트 및 글루타미네이트와 나트륨염이다. 예를 들면, 수용액으로부터의 결정화에 의해 수득될 수 있는 본 발명에 따르는 화합물의 수화물도 바람직하다.

<34> 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물이 하나 이상의 비대칭 중심을 함유하는 한, 이들은 라세미체 형태, 순수한 에난티오머 및/또는 (비대칭 중심이 다수인 경우) 부분입체이성체의 형태 또는 이러한 에난티오머 또는 부분입체이성체의 블렌드 형태, 보다 정확하게는 이들 화합물 물질로 및 이들 화합물의 생리학적으로 허용되는 염으로 존재할 수 있다. 혼합물은 임의의 혼합비의 입체이성체로 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물은 에난티오머적으로 순수한 화합물로서 존재하는 것이 바람직하다.

<35> 본 발명에 따르는 바람직한 화학식 I의 화합물은

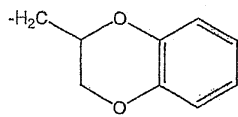
<36> R¹ 및 R²가 서로 독립적으로 H, C₁₋₈-알킬, C₃₋₈-사이클로알킬, (C₁₋₄-알킬)-C₃₋₈-사이클로알킬, 아릴, (C₁₋₄-알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, (C₁₋₄-알킬)-헤테로사이클릴 또는 NH-C(=O)-아릴이고, 단 R¹ 및 R² 중의 적어도 하나는 H가 아니거나, 함께 -(CR⁴R⁵)_m-(CR⁶R⁷)_n-Y-(CR⁸R⁹)_p-(CR¹⁰R¹¹)_q-(여기서, m은 1이고, n은 0 또는 1이며, p는 1 또는 2이고, q는 1 또는 2이다) 또는 -CH₂-CH₂-C(-아릴)=CH-CH₂-를 나타내며,

- <37> R^3 이 SO_2R^{12} 또는 COR^{13} 이고,
- <38> R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} 및 R^{11} 이 서로 독립적으로 H, C_{1-8} -알킬 또는 $C(=O)R^{14}$ 이며,
- <39> Y가 $CR^{15}R^{16}$ 또는 NR^{17} 이고,
- <40> R^{12} 가 C_{1-4} -알킬, $(C_{1-4}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $NR^{18}R^{19}$ 이며,
- <41> R^{13} 이 C_{1-6} -알킬, C_{3-10} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴 또는 헤테로사이클릴이고,
- <42> R^{14} 가 OR^{20} 이며,
- <43> R^{15} 및 R^{16} 이 서로 독립적으로 H, 아릴 또는 $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴이고,
- <44> R^{17} 이 H, C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 $C(=O)R^{22}$ 이며,
- <45> R^{18} 및 R^{19} 가 서로 독립적으로 H 또는 C_{1-6} -알킬이고,
- <46> R^{20} 이 C_{1-6} -알킬이며,
- <47> R^{22} 가 아릴, $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴 또는 OR^{24} 이고,
- <48> R^{24} 가 C_{1-6} -알킬 또는 $(C_{1-4}$ -알킬)-아릴임을 특징으로 하는 화합물이다.
- <49> 이러한 바람직한 화학식 I의 화합물의 특히 바람직한 하위부류는,
- <50> R^1 이 C_{1-6} -알킬, C_{3-8} -사이클로알킬, $(C_{1-3}$ -알킬)- C_{3-8} -사이클로알킬, 아릴, $(C_{1-3}$ -알킬)-아릴, 헤테로사이클릴, $(C_{1-3}$ -알킬)-헤테로사이클릴 또는 $NH-C(=O)$ -아릴이고,
- <51> R^2 가 H, C_{1-4} -알킬, $(C_{1-3}$ -알킬)-아릴 또는 $(C_{1-3}$ -알킬)-헤테로사이클릴인 화합물에 의해 형성되며,
- <52> 보다 특히 바람직한 화합물은
- <53> R^1 이 F, Cl, Br, I, -CN, N-알킬-N-아릴아민, N,N-디알킬아민, 아마이드, 카복시알킬 또는 카복시벤질로 치환되거나 치환되지 않은, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 2-메틸프로필, n-부틸, 3급-부틸, n-페닐, 3-메틸부틸 또는 $CH_2-C(CH_3)=CH_2$, 특히 메틸, 에틸, $CH_2-C(CH_3)=CH_2$, $CH(C(=O)OCH_2=CH_2)-CH_2C(=O)O$ -3급-부틸, 2-시아노에틸, $CH_2-CH_2-NH-C(=O)CH_3$, 2-(N-에틸-N-(3-메틸페닐)아미노)-에틸, 2-(N,N-디메틸아미노)-에틸, 2-($C(=O)$ -NH-(β -나프틸)-에틸, 1,2-($C(=O)O$ -3급-부틸)에틸, 3-(N-메틸-N-페닐아미노)-프로필, 1-($C(=O)O$ -벤질)-3-메틸부틸, 1-($C(=O)O$ -부틸)-3-메틸-부틸, CH_2CO_2 에틸, $CH_2-CH_2CO_2$ 에틸, CH_2-CH_2-O 페닐, $CH_2-CH_2-S-CH_2-CH_3$; F, Cl, Br, I, -CN, 알킬, 아릴, 카복시알킬, 카복시벤질, O-알킬 또는 O-벤질로 치환되거나 치환되지 않은, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일, 특히 2-페닐사이클로프로필, 2-(O-벤질)-사이클로펜틸, 2-(카복시에틸)사이클로헥실, 7,7-디메틸-2-메틸비사이클로[3.1.1]헵탄-3-일, 사이클로프로필메틸, 7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메틸;
- <54> 페녹시 또는 $-CH_2-P(=O)(O에틸)_2$ 로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸;
- <55> CH_2 -아릴, CH_2-CH_2 -아릴, $CH_2-CH_2-CH_2$ -아릴, $CH_2-CH_2-CH_2-CH_2$ -아릴, $CH(CH_3)$ -아릴, $CH(CH_3)-CH_2$ -아릴, CH_2-CH -(아릴)₂, $CH(CO_2알킬)-CH_2$ -아릴, CH_2-CH_2-CH -(아릴)₂(여기서, 아릴은 치환되지 않은 페닐, 1-나프틸 또는 2-나프틸이거나, F, Cl, Br, I, -CN, -NO₂, 알킬, CF₃, 알콕시 또는 알킬렌 디옥시로 치환된 페닐, 특히 벤질, -CH₂-나프트-1-일, 2-플루오로벤질, 3-플루오로벤질, 3-클로로벤질, 3-메톡시벤질, 2-에톡시벤질, 2,4-디플루오로벤질,

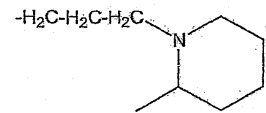
3,5-디클로로벤질, 3-플루오로-5-트리플루오로메틸벤질, 3-플루오로-4-트리플루오로메틸벤질, 2-클로로-6-플루오로벤질, 2,5-디메톡시벤질, 2-클로로-6-메틸-벤질, 3,4-디메톡시벤질, 3,4-디옥시메틸렌벤질, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -페닐, $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -(4- CH_3 -페닐), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ -(4-니트로페닐), $\text{CH}(\text{CH}_3)$ (2,3-디옥시에틸렌페닐), CH_2CH_2 -페닐, CH_2CH_2 -(2-플루오로페닐), CH_2CH_2 -(3-플루오로페닐), CH_2CH_2 -(4-플루오로페닐), CH_2CH_2 -(4-클로로페닐), CH_2CH_2 -(3,4-디클로로페닐), CH_2CH_2 -(3-메톡시페닐), CH_2CH_2 -(2,5-디메톡시페닐), $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-3급-부틸})\text{-CH}_2\text{-페닐}$, $\text{CH}(\text{CO}_2\text{-메틸})\text{-CH}_2\text{-(4-클로로페닐)}$, $\text{CH}_2\text{-CH}(\text{페닐})_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{-CH}_2\text{-(4-클로로페닐)}$, $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}(\text{페닐})_2$ 또는 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-페닐}$ 이다);

<56> 아릴, 알킬아릴 또는 카복시에틸로 치환되거나 치환되지 않은 피롤리딘 또는 피페리딘, 특히 피롤리딘-3-일, N-(4-트리플루오로벤질)-피롤리딘-3-일, N-(3-메톡시벤질)-피롤리딘-3-일, N-(CH_2 -(β -나프틸)-피롤리딘-3-일 또는 N-(카복시에틸)-피페리딘-4-일;

<57> 알킬, F, Cl, Br, I, -CN, 아릴 또는 알킬아릴로 치환되거나 치환되지 않은 $(\text{CH}_2)_{1-3}$ -헤테로사이클릴[여기서, 헤테로사이클릴은 푸라닐, 벤조푸라닐, 1,4-디옥사닐, 벤조-1,4-디옥사닐, 티에닐, 피리디닐, 피롤리디닐, 1H-인돌릴, 이미다졸릴, 피페리디닐, 테트라하이드로푸라닐, 특히 CH_2 -푸란-2-일, 5-메틸푸란-2-일



CH_2 -벤조푸란-2-일, CH_2 -티엔-2-일, CH_2 -피리딘-3-일, CH_2 -피리딘-4-일, CH_2CH_2 -피리딘-2-일, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -(1H-인돌-3-일), $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -피롤리딘-1-일, CH_2 -(N-2,6-디클로로벤질-피롤리딘-3-일), $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -(N-메



틸-피롤리딘-2-일), $-(\text{CH}_2)_3$ -이미다졸-1-일, CH_2 -(테트라하이드로푸란-2-일), $\text{CH}(\text{CO}_2\text{메틸})\text{-CH}_2\text{-(1H-인돌-3-일)}$ 이다]; 또는

<58> $\text{NH-C(=O)-(4-디에틸아미노페닐)}$ 이고,

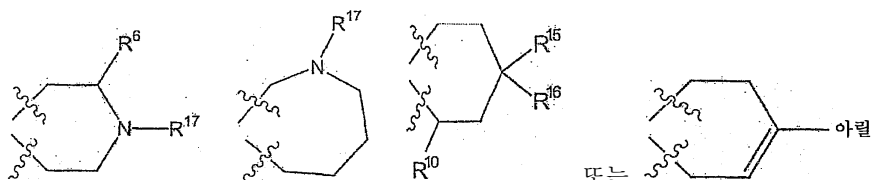
<59> R^2 가 H;

<60> F, Cl, Br, I 또는 -CN으로 치환되거나 치환되지 않은, 메틸, 에틸 또는 $\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$, 특히 메틸, 에틸, 2-시아노에틸, $\text{CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)=CH}_2$;

<61> F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시 또는 에톡시로 치환되거나 치환되지 않은, 벤질 또는 펜에틸, 특히 벤질, 4-플루오로벤질, 2-클로로-6-플루오로벤질, 2,5-디메톡시벤질 또는 펜에틸; 또는

<62> CH_2 -푸라닐, 특히 CH_2 -푸란-2-일, CH_2 -벤조푸라닐, 특히 CH_2 -벤조푸란-2-일, CH_2 -피리디닐, 특히 CH_2 -피리딘-3-일, CH_2 -테트라하이드로푸라닐, 특히 CH_2 -테트라하이드로푸란-2-일, $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -피리디닐, 특히 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ -피리딘-2-일인 화합물이다.

<63> 본 발명에 따르는 바람직한 화학식 I의 화합물의 추가의 그룹은



<64> R^1 및 R^2 가 함께 아릴은 페닐, 또는 F, Cl, Br 또는 I로 치환된 페닐, 특히 4-플루오로페닐이다)을 나타내고,

<65> R^6 이 H 또는 C_{1-4} -알킬, 특히 메틸이며,

<66> R^{10} 이 H, C(=O)O메틸 , C(=O)O에틸 , C(=O)O-n-프로필 , C(=O)O-이소-프로필 , C(=O)O-n-부틸 또는 C(=O)O-3급-부틸 이고,

- <67> R^{15} 가 H 또는 CH_2 -아릴이며,
- <68> R^{16} 이 H이고,
- <69> R^{17} 이 H;
- <70> C_{3-8} -사이클로알킬, 특히 사이클로헥틸;
- <71> 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시 또는 3급-부톡시로 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 특히 페닐 또는 나프틸;
- <72> $((CH_2)_{1-3}$ -알킬)-아릴 또는 $CH(CH_3)$ -아릴(여기서, 아릴은 알킬, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN 또는 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 페닐 또는 나프틸이다);
- <73> 알킬, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN 또는 알콕시로 치환되거나 치환되지 않은 피리디닐, 피라지닐 또는 티엔[2,3-d]피리미디닐; 또는
- <74> $C(=O)R^{22}$ 이며,
- <75> R^{22} 가 페닐 또는 알콕시-치환된 페닐, 0-메틸, 0-에틸, 0-n-프로필, 0-이소-프로필, 0-n-부틸, 0-3급-부틸, 0-벤질, 치환되지 않은 벤질, F로 치환된 벤질, 치환되지 않은 피라지닐 또는 알킬로 치환된 피라지닐임을 특징으로 하는 화합물에 의해 형성되며,
- <76> 이러한 화합물 중의 보다 특히 바람직한 것은
- <77> R^6 이 H 또는 메틸이고,
- <78> R^{10} 이 H 또는 $C(=O)O$ 에틸이며,
- <79> R^{15} 가 H 또는 벤질이고,
- <80> R^{16} 이 H이며,
- <81> R^{17} 이 H;
- <82> 사이클로헥틸 ;
- <83> 페닐, 2-메틸페닐, 3-메틸페닐, 2,4-디메틸페닐, 2-에틸페닐, 3-트리플루오로메틸, 4-플루오로페닐, 4-클로로페닐, 2-메톡시페닐, 3,5-디메톡시페닐, 3-클로로-6-메틸페닐;
- <84> 벤질, CH_2 -(4-3급-부틸페닐), CH_2 -(β -나프틸), $CH(CH_3)$ -페닐, $(CH_2)_3$ -페닐;
- <85> 피리딘-2-일, (4-트리플루오로메틸)-피리딘-2-일, 티에노[2,3-d]피리미딘-4-일; 또는
- <86> $C(=O)$ -(4-메톡시페닐), $C(=O)$ -벤질, $C(=O)-CH_2$ -(3,4-디플루오로페닐), $C(=O)$ -(2-메틸피라진-5-일), $C(=O)O$ -3급-부틸 또는 0-벤질인 화합물이다.
- <87> 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물에서
- <88> R^3 이 SO_2R^{12} 이고,
- <89> R^{12} 가 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, 특히 n-프로필;
- <90> 7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메틸;
- <91> 페닐이거나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF_3 , F, Cl, Br, I, -CN, NO_2 , 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, OCF_3 또는 CO_2 -메틸로 치환된 페닐, 특히 4-메틸페닐,

3-트리플루오로메틸페닐, 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 4-메톡시페닐, 4-트리플루오로메톡시페닐, 4-니트로페닐, 2-CO₂-메틸-페닐, 2,5-디클로로페닐, 3-플루오로-6-메틸페닐, 3-브로모-6-메톡시페닐, 2-메틸-5-니트로페닐 또는 2,4,6-트리메틸페닐;

<92> 벤질이거나, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시 또는 OCF₃로 치환된 벤질;

<93> 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시 또는 3급-부톡시로 치환되거나 치환되지 않은, 푸라닐 또는 티에닐, 특히 티엔-2-일 또는 5-클로로티엔-2-일; 또는

<94> NR¹⁸R¹⁹이며,

<95> R¹⁸ 및 R¹⁹가 서로 독립적으로 H, 메틸 또는 에틸인 것도 바람직하다.

<96> 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물에서

<97> R³이 COR¹³이고,

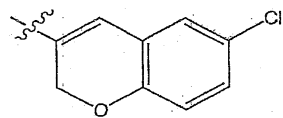
<98> R¹³이 메틸, 에틸, C(=O)메틸, n-프로필, 이소-프로필, 2-메틸프로필, n-부틸, 3급-부틸, n-펜틸 또는 3-메틸부틸, 특히 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, 3급-부틸, n-펜틸, CH₂-O-CH₂-CH₂-OCH₃, CH(CH₃)-O-페닐, CH₂-CH₂-C(=O)OCH₃, C(CH₃)₂-OC(=O)CH₃, CH₂-O-벤질, CH₂-O-(3-클로로페닐), CH₂-CH₂-CH₂-O-페닐, CH(OC(=O)메틸)CH₃;

<99> O-메틸, O-에틸, O-(CH₂)₂OCH₃, O-벤질, 또는 페닐이 F, Cl, Br, I, -CN, O-C(=O)-메틸 또는 O-C(=O)-에틸로 치환되거나 치환되지 않은 O-페닐로 치환되거나 치환되지 않은, 사이클로프로필, 2-페닐사이클로프로필 또는 1-아다만틸;

<100> F, Cl, Br, I, -CN, 페닐, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소-프로필, n-부틸, 3급-부틸, CF₃, F, Cl, Br, I, -CN, NO₂, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소-프로폭시, n-부톡시, 3급-부톡시, OCF₃, OCHF₂, OCH₂F, SCF₃, SCHF₂, SCH₂F, SCH₃, CH₂OC(=O)페닐 또는 -N(CH₃)로 치환되거나 치환되지 않은, 페닐 또는 나프틸, 특히 4-플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-브로모페닐, 4-페닐페닐 (4-비페닐), 4-에틸페닐, 4-CF₃-페닐, 4-메톡시페닐, 2-에톡시페닐, 4-3급-부틸, 3-OCF₃-페닐, 4-OCF₃-페닐, 4-SCF₃-페닐, 3-SCF₂-페닐, 2-CH₂-OC(=O)페닐, 3-디메틸아미노페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3-클로로-4-플루오로페닐, 3-클로로-2-플루오로페닐, 4-CF₃-3-플루오로페닐, 3-CF₃-6-플루오로페닐, 4-브로모-3-메틸페닐, 2-클로로-4-니트로페닐, 2,3,4,5,6-펜타플루오로페닐, 2,6-디플루오로-3-메틸페닐, 2,3-디플루오로-4-메틸페닐, 2-클로로-5-메틸-6-플루오로페닐, 1-나프틸, 2-나프틸;

<101> 치환되거나 치환되지 않은 (C₁₋₂-알킬)-아릴, 특히 벤질, 펜에틸, CH(C₂H₅)-페닐, CH(NH-SO₂-(4-메틸페닐))-CH₂-페닐, CH=CH-페닐, CH=CH-(3-트리플루오로페닐); 또는

<102> 알킬, CF₃, 아릴, O-페닐, 염소, S-메틸 또는 S-에틸로 치환되거나 치환되지 않은, 치환되지 않거나 알킬 치환된 푸라닐, 벤조푸라닐, 티에닐, 피리디닐, 피라졸릴, 벤조디하이드로피라닐, 이소옥사졸릴, 특히 1,5-디메틸푸란-3-일, 2-메틸-5-3급-부틸-푸란-3-일, 3-클로로티엔-2-일, 1-(4-클로로페닐)-5-트리플루오로메틸-피라졸-4-일, 1-메틸-3-3급-부틸-피라졸-5-일,



, 피리딘-4-일, 2-메틸티오피리딘-3-일, 2-에틸티오피리딘-3-일, 2-페녹시피리딘-3-일, 2-클로로피리딘-3-일, 5-메틸-3-(2,6-디클로로페닐)-이소옥사졸-4-일, 5-메틸-3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-이소옥사졸-4-일인 것도 바람직하다.

<103> 본 발명에 따르는 선택된 특히 바람직한 화학식 I의 화합물은 다음과 같다:

- <104> 3-(1H-인돌-3-일)-2-([8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-프로피온산 메틸 에스테르,
- <105> {4-[(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸 에스테르,
- <106> (4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <107> [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-페닐-피페라진-1-일)-메탄온,
- <108> 8-(2-클로로-4-니트로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥틸아미드,
- <109> (4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-메탄온,
- <110> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸아미드,
- <111> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-페닐-에틸) 아미드,
- <112> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸] 아미드,
- <113> 4-디에틸아미노-벤조산 N'-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-하이드라지드,
- <114> 8-(3-클로로-4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-피롤리딘-1-일-에틸) 아미드,
- <115> 8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸 아미드,
- <116> 8-벤젠설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,
- <117> [4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <118> 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필] 아미드,
- <119> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸 아미드,
- <120> 8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-아세틸아미노-에틸) 아미드,
- <121> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸 아미드,
- <122> 8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아미드,
- <123> 8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아미드,
- <124> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸) 아미드,
- <125> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (4-페녹시-페닐) 아미드,
- <126> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸) 아미드,
- <127> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-벤질 아미드,
- <128> 2-페닐-1-{4-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-에탄온,
- <129> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-3-일] 아미드,

- <130> [8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
- <131> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질-(2-시아노-에틸) 아마이드,
- <132> [8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-일)-메탄온,
- <133> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸) 아마이드,
- <134> (3-메틸-4-m-톨릴-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <135> [4-(1-페닐-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <136> [4-(2,4-디메틸-페닐)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <137> 8-(2-클로로-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아מיד,
- <138> (4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <139> 8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설포닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-3-일메틸) 아마이드,
- <140> 8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아마이드,
- <141> 8-(4-니트로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <142> 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질 아마이드,
- <143> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤즈하이드릴 아마이드,
- <144> 8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설포닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아마이드,
- <145> [(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-에틸 아세테이트,
- <146> 8-(3-디메틸아미노-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아마이드,
- <147> 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸] 아마이드,
- <148> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸) 아마이드,
- <149> [4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-일)-메탄온,
- <150> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아마이드,
- <151> 8-아세틸-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <152> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 2,5-디플루오로-벤질 아마이드,
- <153> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일) 아마이드,
- <154> 8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 2-에톡시-벤질 아마이드,
- <155> 8-(4-에틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <156> 2-[(8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]테크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-숙신산 1-알릴에

스테르-4-3급-부틸에스테르,

- <157> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 나프탈렌-2-일아미드,
- <158> 4-{[8-(2-페닐-사이클로프로판카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <159> 4-{[8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <160> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸) 아마이드,
- <161> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸] 아마이드,
- <162> 8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸) 아마이드,
- <163> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-에틸] 아마이드,
- <164> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸] 아마이드,
- <165> 4-{[8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <166> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,5-디클로로-벤질 아마이드,
- <167> 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(3-메톡시-벤질)피롤리딘-3-일] 아마이드,
- <168> 3-(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아מיד,
- <169> 3-{[8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
- <170> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아마이드,
- <171> 8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,4-디메톡시-벤질 아마이드,
- <172> (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <173> 3-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아מיד,
- <174> [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(3,5-디메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <175> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질 아마이드,
- <176> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸) 아마이드,
- <177> 4-[(8-부티릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <178> 8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필) 아마이드,
- <179> [8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4(5-메틸-피라진-2-카보닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <180> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2,4-디플루오로-벤질아מיד,
- <181> 8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-플루오로-페닐)-에틸] 아마이드,
- <182> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,2-디페닐-에틸) 아마이드,
- <183> 3-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아מיד,

- <184> 3-{{8-(3,5-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
- <185> 8-(프로판-1-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,
- <186> [4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <187> 8-(티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸] 아마이드,
- <188> 8-부틸릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아מיד,
- <189> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로옥틸아מיד,
- <190> 8-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <191> 8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,
- <192> 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [3-(메틸-페닐-아미노)-프로필] 아마이드,
- <193> 4-{{8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <194> [8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(4-플루오로-페닐)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <195> 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸 아마이드,
- <196> 2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-에탄온,
- <197> 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
- <198> 3-{{8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
- <199> 8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <200> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-헥에틸 아마이드,
- <201> 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-헥에틸 아마이드,
- <202> 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-피리딘-3-일메틸 아마이드,
- <203> 8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(테트라하이드로푸란-2-일메틸) 아마이드,
- <204> 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸 아마이드,
- <205> 8-(피리딘-4-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <206> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 에틸-(2-메틸-알릴) 아마이드,
- <207> 8-(4-메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(2-플루오로-페닐)-에틸] 아

미드,

- <208> 8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,
- <209> 8-(3-페닐-아크릴로일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <210> 8-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <211> 8-(4-트리플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <212> 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸) 아미드,
- <213> 8-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <214> 8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아미드,
- <215> 8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (테트라하이드로푸란-2-일메틸) 아미드,
- <216> {[8-(3-클로로-티오펜-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-아세트산 에틸에스테르,
- <217> 4-옥소-4-{3-[(티오펜-2-일메틸)-카바모일]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일}-부티르산 메틸에스테르,
- <218> 8-(2-에틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
- <219> 3-{{[8-(2-클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸에스테르,
- <220> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <221> 8-(4-페녹시-부티릴)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <222> [8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <223> 8-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <224> 8-(4-메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아미드,
- <225> 4-{{[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸에스테르,
- <226> 8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <227> 8-(4-플루오로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸] 아미드,
- <228> 8-(2-메틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,
- <229> 8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥실 아미드,
- <230> 8-(4-클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <231> 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (나프탈렌-1-일메틸) 아미드

드,

- <232> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-플루오로-페닐)-에틸] 아미드,
- <233> 8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸) 아미드,
- <234> 8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
- <235> 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-클로로-벤질 아미드,
- <236> (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메탄온,
- <237> (8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메탄온,
- <238> 8-(4-트리플루오로메틸설포닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <239> 8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
- <240> 8-(4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아미드,
- <241> 2-(3-이소부틸카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포닐) 벤조산 메틸에스테르,
- <242> 2-[(8-디메틸설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-3-페닐-프로피온산 3급-부틸 에스테르,
- <243> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸] 아미드,
- <244> 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <245> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필) 아미드,
- <246> 4-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐] 피페라진-1-카복실산 벤질에스테르,
- <247> 3-(4-사이클로헥실-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포닐산 디메틸아미드,
- <248> 4-메틸-2-[(8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-펜탄산 3급-부틸 에스테르,
- <249> 8-(3-클로로-2-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <250> 2-[(8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-4-메틸-펜탄산 3급-부틸에스테르,
- <251> 3-[(8-(6-클로로-2-플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-프로피온산 에틸에스테르,
- <252> 8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
- <253> 8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <254> [8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-메탄온,
- <255> 8-(2-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <256> 8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥실아미드,
- <257> 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설포닐-에틸) 아미드,

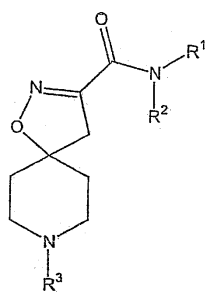
- <258> 1-[8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸에스테르,
- <259> 8-(2-클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <260> 8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
- <261> 8-헥사노일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
- <262> 8-(2,3-디플루오로-4-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아마이드,
- <263> 8-(4-플루오로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,5-디메톡시-벤질)-푸란-2-일메틸 아마이드,
- <264> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,
- <265> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-메톡시-벤질 아마이드,
- <266> 8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아마이드,
- <267> 8-(4-메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸] 아마이드,
- <268> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸] 아마이드,
- <269> 8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <270> 8-(4-플루오로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(2-피리딘-2-일-에틸) 아마이드,
- <271> 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸] 아마이드,
- <272> 8-(4-메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아마이드,
- <273> 8-(2,6-디플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <274> 8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <275> 8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아미드,
- <276> 8-(5-브로모-2-메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥실아미드,
- <277> 아세트산 2-(3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일)-1,1-디메틸-2-옥소-에틸에스테르,
- <278> 8-[3-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아마이드,
- <279> [4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <280> 8-[3-(2-클로로-6-플루오로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <281> 8-(나프탈렌 카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸 아마이드,
- <282> 1-[8-(5-3급-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸에스테르,
- <283> 8-(3-디플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,

- <284> 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아미드,
- <285> 8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필) 아미드,
- <286> 8-(4-페녹시-부틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <287> 8-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <288> 8-(5-3급-부틸-2-메틸-2H-피라졸-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸) 아미드,
- <289> [8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-메탄온,
- <290> 8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸) 아미드,
- <291> 벤조산 2-(3-사이클로헥실카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카보닐)-벤질 에스테르,
- <292> 3-[4-(4-3급-부틸-벤질)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아미드,
- <293> {[8-(2-에톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-아세트산 에틸에스테르,
- <294> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아미드,
- <295> 8-(나프탈렌-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <296> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (3-페닐-프로필) 아미드,
- <297> 8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸) 아미드,
- <298> 1-[8-(4-3급-부틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르,
- <299> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸] 아미드,
- <300> 8-[3-(2,6-디클로로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아미드,
- <301> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸] 아미드,
- <302> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아미드,
- <303> 3-(4-클로로-페닐)-2-[[8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로 [4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노]-프로피온산 메틸 에스테르,
- <304> 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실) 아미드,
- <305> 8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페녹시-에틸) 아미드,
- <306> 8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,
- <307> 8-(나프탈렌-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸 아미드,
- <308> 8-(3-클로로-4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아미드,

- <309> 8-(2-페닐-부틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸) 아마이드,
- <310> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2-플루오로-벤질 아마이드,
- <311> 8-(3-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸) 아마이드,
- <312> (4-벤질-피페라진-1-일)-[8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <313> 8-(3-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <314> (4-벤질-피페리딘-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <315> 8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <316> 8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-니트로-페닐)-에틸] 아마이드,
- <317> 4-메틸-2-([8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-펜탄산 3급-부틸 에스테르,
- <318> [4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-[8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일] 메탄온,
- <319> 8-디메틸실과모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(에틸-m-톨릴-아미노)-에틸] 아마이드,
- <320> 8-(2,5-디메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <321> (4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄온,
- <322> 8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질 아마이드,
- <323> R,R-8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸) 아마이드 및 이의 하이드로클로라이드.
- <324> 본 발명은 또한 본 발명에 따르는 화학식 I의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체의 제조방법에 관한 것이기도 하다. 당해 방법은,
- (a) 시판되거나 피페리딘-4-온 및 BOC 폐환제로부터 용이하게 제조할 수 있는 화학식 II의 화합물을 THF 속에서 칼륨-3급-부틸레이트의 존재하에 메틸화제, 바람직하게는 $\text{Ph}_3\text{PCH}_3\text{Br}$ 과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 형성하는 단계,
- <325> (b) 화학식 III의 화합물을 바람직하게는 유기 용매, 특히 메탄올, 디클로로메탄 또는 THF 속에서 염기, 바람직하게는 탄산수소나트륨 또는 수산화리튬의 존재하에 화학식 IV의 에틸클로로옥시이미도아세테이트와 반응시켜 화학식 V의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체를 형성하는 단계,
- <326> (c) 화학식 V의 화합물을 직접 또는 화학식 V의 화합물의 카복실산 에틸에스테르 작용기의 전-비누화 후에 임의로 이렇게 하여 형성된 카복실화 작용기를 활성화시키면서 화학식 HNR^1R^2 의 아민(여기서, R^1 및 R^2 는 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다)과 반응시켜 화학식 VI의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체를 형성하는 단계,
- <327> (d) 화학식 VI의 화합물로부터 BOC 보호 그룹을 제거하여 R^3 이 H인 화학식 I의 화합물을 수득하는 단계 및
- <328> (e) 임의로, R^3 이 H인 화학식 I의 화합물을 화학식 $\text{R}^{12}\text{SO}_2\text{Cl}$ 의 산 클로라이드를 사용하여 R^3 이 SO_2R^{12} 인 화학식 I의 화합물(여기서, R^{12} 는 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다)로 전환시키거나, 화학식 R^{13}COCl 의 카복실산 클로라이드를 사용하여 R^3 이 COR^{13} 인 화학식 I의 화합물(여기서, R^{13} 은 제1항 내지 제8항 중의 어느 한 항에서 정의한 바와 같다)로 전환시키는 단계를 특징으로 한다.

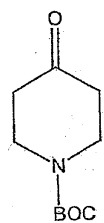
<329>

화학식 I



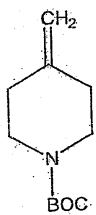
<330>

화학식 II



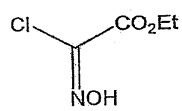
<331>

화학식 III



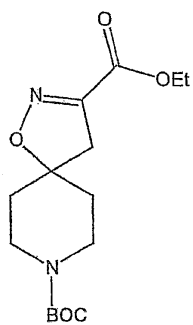
<332>

화학식 IV



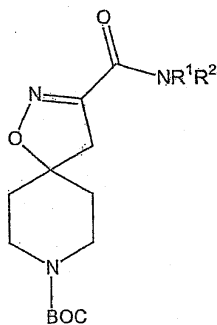
<333>

화학식 V



<334>

화학식 VI

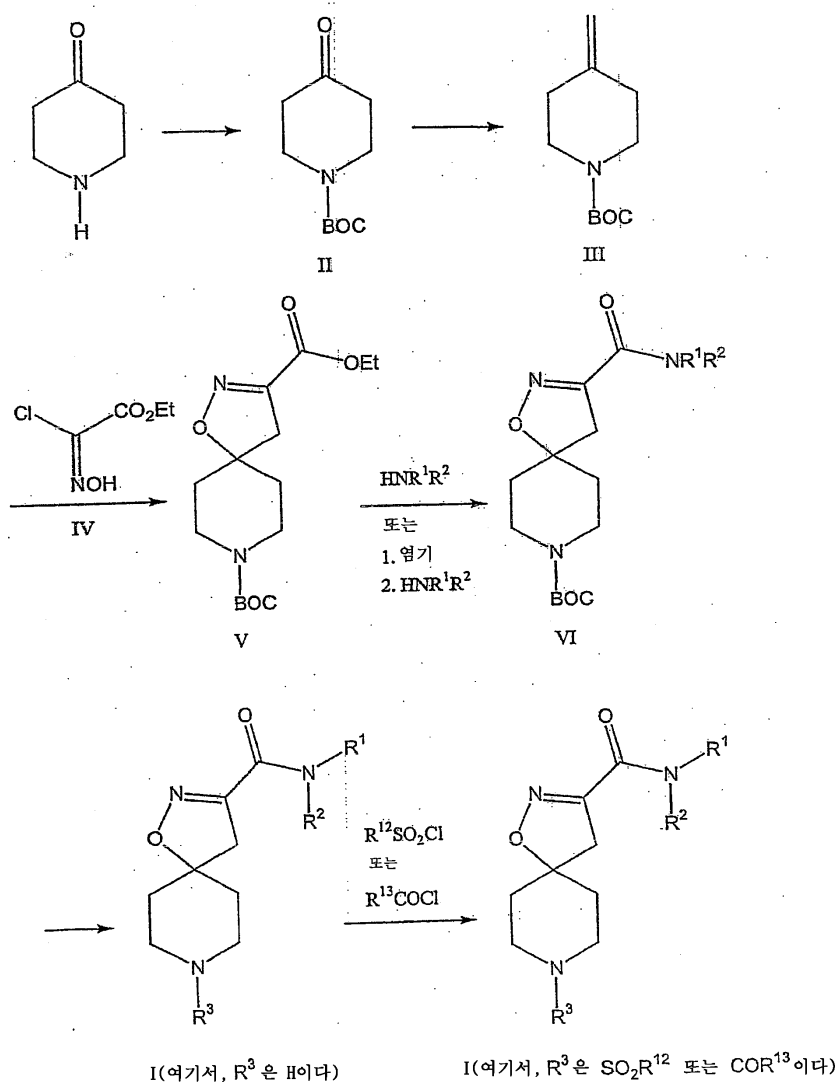


<335>

<336>

여기서, BOC 보호 그룹(BOC = 3급-부틸옥시카보닐)을 단계(a) 전에 도입하며, 본 발명에 따르는 방법의 단계(a)에서의 엑소-메틸렌 그룹의 형성과 단계(b)에서의 1,3-쌍극성 고리화 부가반응은 제W0 97/33887호의 제78면 내지 제82면에 따르는 문헌으로부터 공지된 지침과 유사하다. 뒤따르는 반응 단계(c), 단계(d) 및 임의로 단계(e)-예를 들면, DMF 중에서의 1급 또는 2급 아민과의 반응(c)(임의로, 에틸에스테르를 사전 분할한 후에, 임의로, 예를 들면, 디사이클로헥실카보디이미드(DCC), 1-하이드록실벤조트리아졸 및 트리에틸아민 또는 N-메틸모르폴린 및 카스트로 시약(BOP 시약)을 사용하여 유리 카복실산 작용기를 활성화시킴), 화학식 VI의 아미드로부터의 BOC 보호 그룹의 제거(d) 및 임의로 산 클로라이드 또는 설펜산 클로라이드와의 반응(e)에 의한 아미드 형성과 함께 화학식 V의 스피로에스테르로부터 진행하는-는 예를 들면, 문헌[참조; "Peptide Chemistry", M. Bodansky, Springer-Verlag, 1993]에 기재된 바와 같이 당해 기술분야의 숙련가들에게 일반적으로 공지되어 있는 방법을 사용하여 수행한다. 다음의 반응 순서는 본 발명에 따르는 합성 순서를 요약한 것이다.

반응식 1



<337>

<338>

본 발명에 따르는 방법에 사용된 화합물 및 시약은 시판되지 않는 것이라면 당해 기술분야의 숙련가들에게 공지되어 있는 방법들에 의해 수득할 수 있다.

<339>

본 발명에 따르는 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-유도체는 독물학적으로 무해해서, 약제학적 제제에서 약제학적 활성 성분으로서 적합하다.

<340>

따라서, 본 발명의 목적은 라세미체, 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태이거나, 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 임의의 혼합비의 블렌드 형태이거나, 도어진 형태 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 보다 특히 바람직하게는 이의 용매화물, 특히 수화물 형태의 상기한 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체를 하나 이상 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

<341>

본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 주사액, 점적제 또는 시럽 형태로 액체 약제학적 조성물로서, 과립, 정제, 펠릿, 패치제, 캡슐제, 석고 또는 에어로졸 형태의 반고체 약제학적 조성물로서 투여될 수 있으며, 또한 본 발명에 따르는 화학식 I의 하나 이상의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 임의로, 생약 형태에 따라 부형제, 충전제, 용매, 희석제, 안료 및/또는 결합제를 함유한다. 따라서, 보조제 및 이의 사용량의 선택은 약제학적 조성물이, 예를 들면, 피부, 점액막 또는 안구 감염에 구강, 경구, 비경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 비강내, 협측, 직장내 또는 국소 투여되는지에 좌우된다. 정제, 당제, 캡슐제, 과립제, 점적제 및 시럽 형태의 제제는 경구 투여에 적합하며, 용액, 현탁액, 용이하게 재구성가능한 무수 제제 및 분무제는 비경구, 국소 및 흡입 투여에 적합하다. 임의로, 피부 침투 촉진제를 첨가한 침전물, 용해 형태 또는 석고 중의 본 발명에 따르는 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-유도체는 경피 투여 제제에 적합하다. 경구 또는

경피 투여 제제 형태는 지연 후 본 발명에 따르는 치환된 C-사이클로헥실메틸아민 유도체를 방출시킬 수 있다. 환자에게 투여될 활성 성분량은 환자의 체중, 투여 방법, 질환의 징후 및 중증도의 함수로서 가변적이다. 통상적으로, 본 발명에 따르는 하나 이상의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-유도체 2 내지 500mg/kg을 적용한다.

<342> 본 발명에 따르는 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-유도체는 통증, 특히 신경병증 통증 및/또는 만성 통증 뿐만 아니라 또한 편두통의 치료에 사용되어서, 본 발명은 통증, 특히 신경병증 통증 및/또는 만성 통증의 치료 및/또는 편두통의 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 화학식 I의 하나 이상의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 이의 라세미체; 에난티오머 또는 부분입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체, 또는 개별적인 에난티오머 또는 부분입체이성체의 블렌드; 이의 염기 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 산의 염, 특히 하이드로클로라이드 염 형태의 용도에 관한 것이다.

<343> 놀랍게도, 본 발명에 이르러, 화학식 I의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-유도체가 요실금, 과민증, 이명(Tinnitus aurium) 및/또는 설사 치료에 매우 적합함이 밝혀졌다. 따라서, 본원은 요실금, 과민증, 이명 및/또는 설사 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 화학식 I의 하나 이상의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체, 이의 라세미체; 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체, 또는 개별적인 에난티오머 또는 부분입체이성체의 블렌드 형태; 이의 염기 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 산의 염, 특히 하이드로클로라이드 염 형태의 용도에 관한 것이다.

<344> BTX 결합 부위에 대한 친화력에 기인한 추가의 치료적용 영역으로서 화학식 I의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체는 라세미체, 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태이거나, 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 임의의 혼합비의 블렌드 형태이거나, 도시된 형태 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 보다 특히 바람직하게는 이의 용매화물, 특히 수화물 형태로 사용되어, 마취제, 특히 국소 마취제용 및/또는 부정맥 및/또는 구토 및/또는 심혈관 질환 및/또는 뇌경색 및/또는 알콜 의존성 및/또는 약물 의존성 및/또는 약제 의존성 및/또는 염증 및/또는 현기증의 치료 및/또는 예방용 및/또는 뇌보약(항신경제) 및/또는 근육이완제로서의 약제학적 조성물을 제조하기 위해 사용된다.

<345> NMDA 길항제로서 NMDA 수용체에 대한 친화력에 기인한 추가의 치료 영역에 적용하여 공지되어 있는 바와 같이, 특히 신경보호 작용을 해서, 파킨슨병 및 헌팅턴 무도병 등과 같은 증상 동반 신경퇴행 및 손상에 효과적으로 사용될 수도 있다. 본 발명에 따르는 NMDA 길항제의 추가의 징후에는 간질, 녹내장, 골다공증, 내이독성, 금단 증상 동반 알콜 및/또는 약물 남용, 발작, 이와 관련된 뇌허혈, 뇌경색, 뇌부종, 저산소증, 산소결핍증, 불안완화 및 무감각증이 있다. 따라서, 본 발명은 간질, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병, 녹내장, 내이독성, 알콜 및/또는 약물 남용의 경우 금단 증상, 발작, 뇌허혈, 뇌경색, 뇌부종, 저산소증, 산소결핍증 및/또는 불안완화 및/또는 무감각증의 경우 통증 치료/예방용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 라세미체; 에난티오머 또는 부분입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체, 또는 개별적인 에난티오머 또는 부분입체이성체의 블렌드; 이의 염기 및/또는 이의 생리학적으로 허용되는 산의 염, 특히 하이드로클로라이드 염 형태일 수 있는 화학식 I의 하나 이상의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체의 용도에 관한 것이다.

<346> 또한, 본 발명에 따르는 화학식 I의 화합물은 α_{2A} -수용체에 효과적으로 결합하고, 그 자체가 NA-흡수/5HT 흡수 억제제로서 입증되어 왔다. 따라서, 본 발명은, 염증 반응 및/또는 알러지 반응 및/또는 위염 및/또는 궤양 및/또는 우울증 및/또는 쇼크 상태 및/또는 기면증 및/또는 간질 및/또는 과체중 및/또는 천식 및/또는 녹내장 및/또는 운동과다 증후군; 무력증 및/또는 폭식증 및/또는 식욕부진 및/또는 강경증의 치료 및/또는 예방용 및/또는 불안 완화용 및/또는 각성 및/또는 성욕 증진용; 이극성 장애 및/또는 폐경기후 조혼 및/또는 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및/또는 반사성 교감신경성 이영양증(RSD) 및/또는 경련성 마비 및/또는 하지 불안 증후군 및/또는 후천성 안진 및/또는 다발성 경화증 및/또는 파킨슨병 및/또는 알츠하이머병 및/또는 헌팅턴 무도병 치료 및/또는 예방용 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 라세미체, 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태이거나, 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 임의의 혼합비의 블렌드 형태이거나, 도시된 형태 또는 이의 산 또는 이의 염기 형태 또는 이의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 보다 특히 바람직하게는 하이드로클로라이드 형태 또는 용매화물, 특히 수화물 형태의 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체의 용도에 관한 것이다.

<347> 또한, 본 발명은 라세미체, 순수한 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체 형태이거나, 입체이성체, 특히 에난티오머 또는 부분입체이성체의 임의의 혼합비의 블렌드 형태; 도시된 형태 또는 이의 산 또는 이의 염

기 형태 또는 이의 염, 특히 생리학적으로 허용되는 염, 보다 특히 바람직하게는 하이드로클로라이드 형태 또는 용매화물, 특히 수화물 형태일 수 있는 화학식 I의 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체; 또는 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 형태의 치료학적 유효량을 투여함으로써 의학 관련 증상 치료를 필요로 하는 사람이 아닌 포유동물 또는 사람을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은, 특히 통증, 특히 신경병증 통증 및/또는 만성 통증 및/또는 편두통 및/또는 요실금 및/또는 과민증 및/또는 이명 및/또는 설사 및/또는 부정맥 및/또는 구토 및/또는 심혈관 질환 및/또는 뇌경색 및/또는 알콜 의존성 및/또는 약물 의존성 및/또는 약제 의존성 및/또는 염증 및/또는 현기증 및/또는 염증 반응 및/또는 알리지 반응 및/또는 위염 및/또는 궤양 및/또는 우울증 및/또는 쇼크 상태 및/또는 기면증 및/또는 간질 및/또는 과체중 및/또는 천식 및/또는 녹내장 및/또는 운동과다 증후군; 무력증 및/또는 폭식증 및/또는 식욕부진 및/또는 강경증의 치료용 및/또는 불안 완화용 및/또는 각성 및/또는 성욕 증진용; 이극성 장애 및/또는 폐경기후 조혼 및/또는 근위축성 측삭 경화증(ALS) 및/또는 반사성 교감신경성 이영양증(RSD) 및/또는 경련성 마비 및/또는 하지 불안 증후군 및/또는 후천성 안진 및/또는 다발성 경화증 및/또는 파킨슨병 및/또는 알츠하이머병 및/또는 헌팅턴 무도병을 치료하기 위한 상응하는 방법에 관한 것이다.

<348> 본 발명은 실시예에 의해 이후에 보다 상세히 기술되나, 이에 제한되지 않는다.

<349> 실시예

<350> 사용한 화학 약품 및 용매는 하기 제조사 중의 하나로부터 구입하였거나, 당해 기술분야에 일반적으로 공지되어 있는 방법으로 제조하였다: 길소재의 아크로스(Acros); 헤이삼 항구소재의 아보카도(Avocado); 디젠호펜소재의 알드리치(Aldrich); 질제소재의 플루카(Fluka); 몰하임소재의 랭카스터(Lancaster); 틸타겔소재의 메이브릿지(Maybridge); 다름슈타트소재의 머크(Merck); 다이젠호펜소재의 시그마(Sigma); 일본소재의 티씨아이(TCI).

<351> 박층 크로마토그래피 시험은 실리카 겔 60 F 154[제조사: 다름슈타트소재의 이. 머크]상에서 HPTLC 크로마토판을 사용하여 수행하였다.

<352> 각각의 샘플을 ESI-MS 및/또는 NMR을 사용하여 분석하였다. 질량 분광 시험법(ESI-MS)은 핀네간(Finnegan), LCQ 클래식으로부터 질량 분광계를 사용하여 수행하였다. 본 발명에 따르는 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 시험은 브루커(Bruker)사의 300MHz DPX 어드밴스(Advance) NMR 장치를 사용하여 수행하였다.

<353> 본 발명에 따르는 치환된 1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데크-2-엔 유도체의 제조

<354> 4-메틸렌-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스테르

<355> 칼륨 t-부틸레이트 1.6g(14mmol)을 0°C(빙욕)에서 교반하면서 디에틸에테르 50ml 중의 메틸트리페닐포스포늄 브로마이드의 현탁액 5.34g(15mmol)에 첨가한다. 15분 동안 교반시킨 후에, 디에틸에테르 15mmol 중의 1-boc-4-피페리돈(제조사: 머크 KGaA) 용액 2.00g(10mmol)을 서서히 첨가한다. 현탁액을 0°C에서 추가의 30분 동안 교반시킨다. 10%의 NH_4Cl 수용액 60ml를 첨가한 후에, 유기 상을 분리제거하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 진공하에 용매를 제거한다. 실리카 겔상에서 크로마토그래피(핵산:에틸아세테이트 = 5:1)한 후에, 4-메틸렌-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스테르 1.71g(89%)을 무색 액체로서 수득하였다.

<356> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼(d_6 -DMSO/ $\text{TMS}_{\text{ext.}}$): δ = 1.47ppm(s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); 2.16-2.19ppm(m, 4H, CH_2); 3.40-3.44ppm(m, 4H, CH_2); 4.74(s, 2H, $\text{C}=\text{CH}_2$)

<357> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-t-부틸에스테르 3-에틸에스테르

<358> 이전에 새롭게 증류시킨 트리에틸아민 0.55ml(3.9mmol)를 0°C(빙욕)에서 디클로로메탄 10ml 중의 4-메틸렌-피페리딘-1-카복실산 t-부틸에스테르 0.50g(2.6mmol)과 2-클로로-2-하이드록시이미노에틸아세테이트 0.60g(3.9mmol)과의 혼합물에 서서히 첨가한다. 주위 온도에서 12시간 동안 교반시킨 후에, 2-클로로-2-하이드록시이미노에틸아세테이트 0.79g(5.1mmol) 및 트리에틸아민 0.72ml(5.1mmol)를 0°C에서 첨가한 다음, 24시간 동안 추가로 교반시킨다. 10%의 수성 시트르산 및 포화된 수성 NaCl로 세척한 후에, 황색 오일을 수득하여, 유기 상을 건조(MgSO_4)시키고 진공하에 용매를 제거한다. 실리카 겔상에서 칼럼 크로마토그래피(핵산:디에틸에테르 = 4:1)한 후에, 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-t-부틸에스테르 3-에틸에스테르 320mg(39%)을

담황색의 오일 형태로 수득하였다.

- <359> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.37\text{ppm}(\text{t}, \text{J}=6.0\text{Hz}, 3\text{H}, \text{CH}_3)$; $1.46\text{ppm}(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$; $1.67\text{--}1.75\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.85\text{--}1.92\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.96\text{ppm}(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.39\text{--}3.49\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.60\text{--}3.70\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $4.35(\text{q}, \text{J} = 6.0\text{Hz}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$.
- <360> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-*t*-부틸에스테르
- <361> MeOH 2ml 중의 4-메틸렌-피페리딘-1-카복실산 *t*-부틸에스테르-3-에틸에스테르 320mg(1mmol)과 H_2O 1.3ml 중의 수산화리튬 일수화물 70mg(1.5mmol)과의 혼합물을 주위 온도에서 1.5시간 동안 교반시킨다. 진공하에 용매 혼합물을 제거한 후에, 잔류물을 물 및 에틸아세테이트에 흡수시키고, 분배시킨 다음, 수성 상을 시트르산을 사용하여 pH 4로 조절한다. 유기 상을 건조(MgSO_4)시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 무색 고체 형태의 유리 산 280mg(98%)을 수득한다.
- <362> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.47\text{ppm}(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$; $1.73\text{--}1.78\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.88\text{--}1.93\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.97\text{ppm}(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.39\text{--}3.48\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.65\text{--}3.74\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $9.35(\text{s}, 1\text{H}, \text{COOH})$.
- <363> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-*t*-부틸에스테르를 1급 또는 2급 아민과 반응시키기 위한 일반적인 설명
- <364> DMF 중의 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-*t*-부틸에스테르 1당량, 개별적인 아민 1당량, *N*-메틸모르폴린 2.7당량 및 카스트로 시약(BOP 시약) 1.8당량의 혼합물을 주위 온도에서 12시간 동안 교반시킨다. 진공하에 DMF를 제거한 후에, 잔류물을 H_2O 및 에틸 아세테이트와 혼합하고, 분배한다. 유기 상을 H_2O , 10%의 시트르산, Na_2CO_3 포화액 및 NaCl 포화액으로 세척하고, 건조(MgSO_4)시킨 다음, 진공하에 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디에틸 에테르:헥산 = 10:1)한 후에, 개별적인 결합 생성물을 수득하였다.
- <365> 몇몇 경우에 있어서, DMF 중의 DCC(1당량), 1-하이드록시벤조트리아졸(1당량) 및 트리에틸아민(1당량)을 0°C 에서 결합시켰다. 0°C 에서 1시간 후에, 혼합물을 주위 온도로 가열시키고, 12시간 동안 추가로 교반시킨다. 이어서, 혼합물을 여과하고, 여액을 NaHCO_3 포화 수용액과 디에틸에테르 사이에 분배시킨다. 유기 상을 10%의 시트르산, NaHCO_3 포화액 및 NaCl 포화액으로 세척하고, 건조(MgSO_4)시킨 다음, 진공하에 용매를 제거한다. 칼럼 크로마토그래피(실리카 겔, 디에틸 에테르:헥산 = 10:1)한 후에, 개별적인 결합 생성물을 수득하였다.
- <366> 3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 *t*-부틸에스테르
- <367> 3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 *t*-부틸에스테르 250mg(56%)을 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-*t*-부틸에스테르 340mg(1.2mmol) 및 벤질아민 130mg(1.2mmol)으로부터 상기한 일반적인 설명(카스트로 시약 사용)과 유사하게 무색 고체 형태로 수득하였다.
- <368> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.46\text{ppm}(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$; $1.63\text{--}1.70\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.79\text{--}1.89\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.98\text{ppm}(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.35\text{--}3.45\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.55\text{--}3.65\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $4.51\text{ppm}(\text{d}, \text{J} = 6\text{Hz}, 2\text{H}, \text{N-CH}_2)$; $7.15\text{--}7.20\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.26\text{--}7.33\text{ppm}(\text{m}, 5\text{H}, \text{아릴-H})$.
- <369> R,R-3-(2-벤질옥시-사이클로펜틸카바모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 *t*-부틸에스테르
- <370> R,R-3-(2-벤질옥시-사이클로펜틸카바모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 *t*-부틸에스테르 700mg(55%)을 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3,8-디카복실산 8-*t*-부틸에스테르 800mg(2.8mmol) 및 R,R-2-벤질옥시-사이클로펜틸아민 540mg(2.8mmol)으로부터 상기한 일반적인 설명(DCC를 사용함)과 유사하게 무

색 고체 형태로 수득하였다.

<371> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.46\text{ppm}(\text{s}, 9\text{H}, \text{C}(\text{CH}_3)_3)$; $1.60\text{--}2.00\text{ppm}(\text{m}, 9\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.15\text{--}2.30\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.99\text{ppm}(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.40\text{--}3.50\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.59\text{--}3.65\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.80\text{--}3.90\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH})$; $4.25\text{--}4.35\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH})$; $4.61\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{O-CH}_2)$; $6.51\text{--}6.53\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.25\text{--}7.34\text{ppm}(\text{m}, 5\text{H}, \text{아릴-H})$.

<372> Boc-그룹을 분리시키기 위한 일반적인 설명

<373> 적합한 N-Boc-피페리딘을 주위 온도에서 과량의 4M 메탄올성 HCl 용액과 혼합하고, 교반시킨다(DC 조절). 반응을 완결시킨 후에, 용액을 증발시켜 제1 얼룩을 만들고, 디에틸에테르와 혼합한 다음, 4℃에서 밤새 저장하여 침전을 완성시킨다. 침전된 고체를 여과 제거하고, 소량의 디에틸에테르로 세척한 다음, 진공하에 건조시킨다.

<374> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드 하이드로클로라이드

<375> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드 130mg(60%)은 3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 t-부틸에스테르 250mg(0.7mmol)으로부터 상기한 설명과 유사하게 무색 고체 형태의 염산염으로서 수득하였다.

<376> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.92\text{--}2.06\text{ppm}(\text{m}, 4\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.10\text{--}3.18\text{ppm}(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2)$; $4.31\text{--}4.40\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $7.15\text{--}7.33\text{ppm}(\text{m}, 5\text{H}, \text{아릴-H})$; $8.99\text{--}9.13\text{ppm}(\text{m}, 3\text{H}, \text{NH})$.

<377> R,R-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시사이클로펜틸)-아미드 하이드로클로라이드

<378> R,R-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시사이클로펜틸)-아미드 490mg(50%)은 R,R-3-(2-벤질옥시사이클로펜틸카바모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카복실산 t-부틸에스테르 700mg(2.5mmol)으로부터 일반적인 설명과 유사하게 무색 고체 형태의 염산염으로서 수득하였다.

<379> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.50\text{--}1.75\text{ppm}(\text{m}, 4\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.92\text{--}2.11\text{ppm}(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.06\text{--}3.20\text{ppm}(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.82\text{--}3.95\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH})$; $4.10\text{--}4.20\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH})$; $4.42\text{--}4.60\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{O-CH}_2)$; $7.20\text{--}7.34\text{ppm}(\text{m}, 5\text{H}, \text{아릴-H})$; $8.47\text{--}8.54\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{NH})$; $9.05\text{--}9.15\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{NH})$.

<380> 피페리딘을 카복실산 할로젠화물 또는 설폰산 할로젠화물과 반응시키기 위한 일반적인 설명

<381> 개별적인 피페리딘(1당량)을 0℃에서 디클로로메탄 중의 상당하는 산 할로젠화물(1.5당량), 트리에틸아민(2당량) 및 N,N-디메틸-4-아미노피리딘(DMAP; 촉매량) 용액에 첨가한다. 혼합물을 주위 온도로 가열하고, 밤새 교반시킨다. 10%의 NH_4Cl 수용액으로 가수분해시킨 후에, 유기 상을 건조(MgSO_4)시키고, 진공하에 용매를 제거한다. 실리카 겔 상에서 칼럼 크로마토그래피(다양한 조성의 에틸아세테이트-헥산 혼합물)한 후에, 표적 화합물을 수득하였다.

<382> 8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드(실시예 219)

<383> 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드(염기, 수성 NaOH를 사용하여 제거함) 120mg(0.42mmol)을 벤질옥시아세틸 클로라이드 116mg(0.63mmol)을 사용하여 상기한 일반적인 설명과 유사하게 반응시켜 8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드 60mg(34%)을 형성한다. 주위 온도에서 장시간 동안 방치시킨 후에 서서히 결정화된 무색 오일을 수득하였다.

<384> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼($\text{d}_6\text{-DMSO/TMS}_{\text{ext.}}$): $\delta = 1.55\text{--}1.69\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.75\text{--}1.85\text{ppm}(\text{m}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $2.92\text{ppm}(\text{s}, 2\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.20\text{--}3.32\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.35\text{--}3.48\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.50\text{--}3.60\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2)$; $3.94\text{--}4.05\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{CH}_2)$; $6.95\text{--}7.05\text{ppm}(\text{m}, 1\text{H}, \text{NH})$; $7.15\text{--}7.35\text{ppm}(\text{m}, 10\text{H}, \text{아릴-H})$.

- <385> R,R-8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드(실시예 220)
- <386> R,R-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드(염기, 수성 NaOH를 사용하여 제거함) 490mg(1.24mmol)을 5-클로로티오펜-2-설폰닐클로라이드 410mg(1.86mmol)을 사용하여 상기한 바와 같이 반응시켜 8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시사이클로펜틸)-아미드 480mg(72%)을 형성한다. 무색의 결정성 고체를 수득하였다.
- <387> $^1\text{H-NMR}$ -스펙트럼(d_6 -DMSO/ TMS_{ext}): δ = 1.40-1.55ppm(m, 1 H, CH_2); 1.60-2.05ppm(m, 8H, CH_2); 2.10-2.30ppm(m, 1H, CH_2); 2.93-3.05ppm(m, 2H, CH_2); 2.00ppm(m, 2H, CH_2); 3.41-3.55ppm(m, 2H, CH_2); 3.75-3.88ppm(m, 1H, CH); 4.20-4.32ppm(m, 1H, CH); 4.42-4.60ppm(m, 2H, O- CH_2); 6.42-6.48ppm(d, 1H, 아릴-H); 7.00ppm(d, J = 3Hz, 1H, 아릴-H); 7.22-7.40ppm(m, 5H, 아릴-H).
- <388> 표 1a 내지 1j에 기재되어 있는 화합물은 상기 방법으로 제조하였다. 또는, 동시 합성, 반자동 생성도 가능하다.

표 1a

실시예	화합물
1	3-(1H-인돌-3-일)-2-{[8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 메틸 에스테르
2	{4-[(8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)아미노]-벤질}-포스폰산 디에틸에스테르
3	(4-사이클로헥틸-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
4	[8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-페닐-피페라진-1-일)-메타논
5	8-(2-클로로-4-니트로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아미드
6	(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-(8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-메타논
7	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸-아미드
8	8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산(1-페닐-에틸)-아미드
9	8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
10	4-디에틸아미노-벤조산 N'-[8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-하이드라지드
11	8-(3-클로로-4-플루오로벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3 카복실산 2-피롤리딘-1-일-에틸)-아미드
12	8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 펜에틸-아미드
13	8-벤젠설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드
14	[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
15	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산[3-(2-메틸-피페리딘-1-일)-프로필]-아미드
16	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1H-인돌-3-일)-에틸]-메틸-아미드
17	8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-아세틸아미노-에틸)-아미드
18	8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸-아미드
19	8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드
20	8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드

21	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-아미드
22	8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (4-페녹시-페닐)-아미드
23	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸)-아미드
24	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로벤질아미드

표 1b

<390>

실시예	화합물
25	2-페닐-1-{4-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-에타논
26	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피롤리딘-3-일]-아미드
27	[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-o-톨릴-피페라진-1-일)-메타논
28	8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-(2-시아노-에틸)-아미드
29	[8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-일)-메타논
30	8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (벤조[1,3]디옥솔-5-일메틸)-아미드
31	(3-메틸-4-m-톨릴-피페라진-1-일)-[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
32	[4-(1-페닐-에틸)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
33	[4-(2,4-디메틸-페닐)-피페라진-1-일]-[8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
34	8-(2-클로로-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아미드
35	(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
36	8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설포닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-3-일메틸)-아미드
37	8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드
38	8-(4-니트로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
39	8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-5-트리플루오로메틸-벤질아미드
40	8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤즈하이드릴-아미드
41	8-[3-페닐-2-(톨루엔-4-설포닐아미노)-프로피오닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드
42	[(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)아미노]-에틸아세테이트
43	8-(3-디메틸아미노-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드
44	8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸]아미드
45	8-(톨루엔-4-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-p-톨릴-에틸)-아미드
46	[4-(4-클로로-페닐)-피페라진-1-일]-(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-메타논
47	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드
48	8-아세틸-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드

49	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2,5-디플루오로-벤질아미드
----	--

표 1c

<391>

실시예	화합물
50	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (1-나프탈렌-2-일메틸-피롤리딘-3-일)-아미드
51	8-페닐메탄설폰일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2-에톡시-벤질아미드
52	8-(4-에틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
53	2-{[8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노-숙신산 1-알릴 에스테르 4-t-부틸 에스테르
54	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 나프탈렌-2-일아미드
55	4-{[8-(2-페닐-사이클로프로판카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
56	4-{[8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
57	8-(톨루엔-4-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-디메틸아미노-에틸)-아미드
58	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로페닐)-에틸]-아미드
59	8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸)-아미드
60	8-(티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로페닐)-에틸]-아미드
61	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(1-메틸-피롤리딘-2-일)-에틸]-아미드
62	4-{[8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
63	8-(톨루엔-4-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,5-디클로로벤질아미드
64	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(3-메톡시-벤질)-피롤리딘-3-일]-아미드
65	3-(4-나프탈렌-2-일메틸-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설폰산 디메틸아미드
66	3-{[8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르
67	8-(톨루엔-4-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥센틸)-아미드
68	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3,4-디메톡시-벤질아미드
69	(8-페닐메탄설폰일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-[4-(3-페닐-프로필-피페라진-1-일)-메탄올
70	3-(4-티에노[2,3-d]피리미딘-4-일-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설폰산 디메틸아미드
71	[8-(5-클로로-티오펜-2-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(3,5-디메톡시-페닐)-피페라진-1-일]-메탄올
72	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤질아미드
73	8-(톨루엔-4-설폰일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥센틸)-아미드

표 1d

<392>

실시예	화합물
74	4-[(8-부티릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐)-아미노]-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
75	8-(톨루엔-4-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필)-아미드
76	[8-(4-플루오로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(5-메틸-피라진-2-카보닐)-피페라진-1-일]-메타논
77	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2,4-디플루오로벤질아미드
78	8-페닐메탄설폰닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-플루오로페닐)-에틸]-아미드
79	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,2-디페닐-에틸)-아미드
80	3-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설폰산 디메틸아미드
81	3-{{8-(3,5-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}아미노}-프로피온산 에틸 에스테르
82	8-(프로판-1-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
83	[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
84	8-(티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸]-아미드
85	8-부티릴-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아미드
86	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로옥틸아미드
87	8-[2-(2-메톡시-에톡시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
88	8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
89	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산[3-(메틸-페닐-아미노)-프로필]-아미드
90	4-{{8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
91	[8-(5-클로로-티오펜-2-설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-메타논
92	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸-아미드
93	2-(3,4-디플루오로-페닐)-1-{4-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-일}-메타논
94	8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
95	3-{{8-(2-메틸-5-니트로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐}-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르
96	8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산(티오펜-2-일메틸)-아미드
97	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸-아미드

표 1e

<393>

실시예	화합물
98	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질-펜에틸-아미드
99	8-(2,5-디클로로-벤젠설폰닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-피리딘-3-일메틸-아미드

100	8-(2,5-디클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아미드
101	8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 메틸-피리딘-3-일메틸-아미드
102	8-(피리딘-4-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
103	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 에틸-(2-메틸-알릴)-아미드
104	8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(2-플루오로페닐)-에틸]-아미드
105	8-(5-t-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
106	8-(3-페닐-아크릴로일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
107	8-(4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
108	8-(4-트리플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
109	8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (5-메틸-푸란-2-일메틸)-아미드
110	8-(3-플루오로-4-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
111	8-(7,7-디메틸-2-옥소-비사이클로[2.2.1]헵트-1-일메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸)-아미드
112	8-(2,4-디플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (테트라하이드로-푸란-2-일메틸)-아미드
113	{[8-(3-클로로-티오펜-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-에틸 에스테르
114	4-옥소-4-{3-[(티오펜-2-일메틸)-카바모일]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일}-부티르산 메틸 에스테르
115	8-(2-에틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
116	3-{[8-(2-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르
117	8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
118	8-(4-페녹시-부티릴)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
119	[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(4-트리플루오로메틸-피리딘-2-일)-피페라진-1-일-메탄]
120	8-(2-클로로-5-트리플루오로메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드

표 1f

<394>

실시예	화합물
121	8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드
122	4-{[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-피페리딘-1-카복실산 에틸 에스테르
123	8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
124	8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-메톡시-페닐)-에틸]-아미드
125	8-(2-메틸설파닐-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
126	8-(5-t-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아미드

127	8-(4-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
128	8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 나프탈렌-1-일메틸-아미드
129	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-플루오로페닐)-에틸]-아미드
130	8-(4-브로모-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드
131	8-(4-메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
132	8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-클로로벤질아미드
133	(8-페닐메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4- <i>o</i> -톨릴-피페라진-1-일)-메타논
134	(8-페닐메탄설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-(4-피리딘-2-일-피페라진-1-일)-메타논
135	8-(4-트리플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
136	8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
137	8-(4-플루오로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
138	2-(3-이소부틸카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포닐)-벤조산 메틸 에스테르
139	2-[(8-디메틸설파모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노-3-페닐-프로피온산 <i>t</i> -부틸 에스테르
140	8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-5-일)-에틸]-아미드
141	8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
142	8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (3-이미다졸-1-일-프로필)-아미드
143	4-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페라진-1-카복실산 벤질 에스테르

표 1g

<395>

실시예	화합물
144	3-(4-사이클로헥실-피페라진-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설포산 디메틸아미드
145	4-메틸-2-{[8-(티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노-펜탄산 <i>t</i> -부틸 에스테르
146	8-(3-클로로-2-플루오로벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
147	2-{[8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노-4-메틸-펜탄산 <i>t</i> -부틸 에스테르
148	3-{[8-(6-클로로-2-플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-프로피온산 에틸 에스테르
149	8-(2-페녹시-프로피오닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
150	8-(5-플루오로-2-메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
151	[8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(2-메톡시-페닐)-피페리딘-1-일]-메타논
152	8-(2-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
153	8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로헥실아미드
154	8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸)-아미드
155	1-[8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르

156	8-(2-클로로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
157	8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
158	8-헥사노일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
159	8-(2,3-디플루오로-4-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
160	8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,5-디메톡시-벤질)-푸란-2-일메틸-아미드
161	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸)-아미드
162	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 3-메톡시-벤질아미드
163	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드
164	8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드
165	8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3,4-디클로로-페닐)-에틸]-아미드
166	8-[2-(3-클로로-페녹시)-아세틸]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드

표 1h

<396>

실시예	화합물
167	8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-(2-피리딘-2-일-에틸)-아미드
168	8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(4-클로로-페닐)-1-메틸-에틸]-아미드
169	8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로펜틸)-아미드
170	8-(2,6-디플루오로-3-메틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
171	8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
172	8-(2,3-디클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아미드
173	8-(5-브로모-2-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로펜틸아미드
174	아세트산 2-(3-벤질카바모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-일)-1,1-디메틸-2-옥소-에틸 에스테르
175	8-[3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설파닐-에틸)-아미드
176	[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-[8-(4-트리플루오로메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메탄올
177	8-[3-(2-클로로-6-플루오로페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
178	8-(나프탈렌-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 이소부틸-아미드
179	1-[8-(5-t-부틸-2-메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르
180	8-(3-디플루오로메틸설파닐-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
181	8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 페닐아미드
182	8-(4-메톡시-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페닐-사이클로프로필)-아미드
183	8-(4-페녹시-부틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
184	8-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드

185	8-(5-t-부틸-2-메틸-2H-피라졸-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-에틸설폰-에틸)-아미드
186	[8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-[4-(3-페닐-프로필)-피페라진-1-일]-메타논
187	8-(4-트리플루오로메톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (피리딘-4-일메틸)-아미드
188	벤조산 2-(3-사이클로헥실카바모일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-카보닐)-벤질 에스테르
189	3-[4-(4-t-부틸-벤질)-피페라진-1-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-8-설폰산 디메틸아미드

표 1i

<397>

실시예	화합물
190	{[8-(2-에톡시-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노}-에틸 아세테이트
191	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸)-아미드
192	8-(나프탈렌-1-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
193	8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (3-페닐-프로필)-아미드
194	8-(5-클로로-티오펜-2-설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2,3-디하이드로-벤조[1,4]디옥신-2-일메틸)-아미드
195	1-[8-(4-t-부틸-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-피페리딘-2-카복실산 에틸 에스테르
196	8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(3-트리플루오로메틸-페닐)-에틸]-아미드
197	8-[3-(2,6-디클로로-페닐)-5-메틸-이소옥사졸-4-카보닐]-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
198	8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(나프탈렌-2-일카바모일)-에틸]-아미드
199	8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸)-아미드
200	3-(4-클로로-페닐)-2-([8-(4-메톡시-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-프로피온산 메틸 에스테르
201	8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥틸)-아미드
202	8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-페녹시-에틸)-아미드
203	8-(2-페녹시-피리딘-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
204	8-(나프탈렌-2-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 사이클로프로필메틸-아미드
205	8-(3-클로로-4-플루오로벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
206	8-(2-페닐-부틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-시아노-에틸)-아미드
207	8-(4-플루오로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 2-플루오로벤질아미드
208	8-(3-클로로-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (티오펜-2-일메틸)-아미드
209	(4-벤질-피페라진-1-일)-[8-(2,5-디클로로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
210	8-(3-클로로-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
211	(4-벤질-피페리딘-1-일)-[8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설폰)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
212	8-(4-브로모-벤조일)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드

표 1j

<398>

실시예	화합물
213	8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [1-(4-니트로-페닐)-에틸]-아미드
214	4-메틸-2-([8-(3-트리플루오로메틸-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카보닐]-아미노)-펜탄산 t-부틸 에스테르
215	[4-(4-플루오로-페닐)-3,6-디하이드로-2H-피리딘-1-일]-(8-페닐메탄설포닐-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일)-메타논
216	8-디메틸설파모일-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 [2-(에틸-m-톨릴-아미노)-에틸]-아미드
217	8-(2,5-디메틸-푸란-3-카보닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
218	(4-사이클로헥실-피페라진-1-일)-[8-(4-플루오로-벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-일]-메타논
219	8-(2-벤질옥시-아세틸)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 벤질아미드
220	R,R-8-(5-클로로-티오펜-2-설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산 (2-벤질옥시-사이클로헥실)-아미드

<399>

약리학적 시험

<400>

본 발명에 따르는 치환된 1-옥사-2,8-디아자-스피로[4.5]데크-2-엔 유도체로 다음의 약리학적 시험을 수행하였다:

<401>

나트륨 채널에 대한 결합 시험

<402>

결합 부위 2(BTX 결합):

<403>

나트륨 채널의 결합 부위 2는 바트라코톡신(BTX) 결합 부위로서 공지되어 있다. [³H]-바트라코톡시닌 A20 α-벤조에이트(배치 중의 10nM)를 리간드로서 사용하였다. 이러한 이온 채널 입자(시냅토솜)는 그레이(Gray) 및 휘타커(Whittaker)의 문헌[참조: E. G. Gray and V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79-88]에 의하면 쥐 대뇌피질에서 풍부하다. 베라트리딘의 존재하에 측정된 방사능은 비특이적 결합으로서 정의된다. 37℃에서 120분 동안 배양시킨다. 분석 조건은 파우웰스(Pauwels), 레이센(Leysen) 및 라두론(Laduron)의 간행물[참조: P. J. Pauwels, J. E. Leysen, P. M. Laduron (1986) Eur. J. Pharmacol. 124, 291-298]에 따라 선택하였다.

표 2a

실시예	BTX 결함, 10 μ M, 억제율(%)
1	68
2	55
3	78
5	64
6	49
8	63
11	69
14	79
15	88
16	60
18	53
19	66
20	69
21	63
23	60
24	41
26	84
27	74
28	52
30	56
31	80
32	66
33	67
35	50
37	70
38	65
40	47
45	49
47	71
48	43

<404>

표 2b

실시예	BTX 결합, 10 μ M, 억제율(%)
50	87
52	63
53	47
55	47
57	45
61	79
62	49
63	38
64	91
65	67
67	80
69	50
71	54
73	75
74	47
79	83
80	44
83	72
84	58
85	62
87	42
88	45
89	81
91	72
92	65
93	52
96	72
97	79
98	56
99	50
102	43

<405>

표 2c

실시예	BTX 결합, 10 μ M, 억제율(%)
103	53
106	62
108	43
115	48
119	72
121	42
124	54
126	56
127	70
133	47
135	85
136	44
140	60
141	61
144	53
146	67
149	40
150	86
152	56
153	41
155	48
156	70
160	75
163	40
164	52
166	58
168	69
169	48
170	59
171	44
172	60

<406>

표 2d

실시예	BTX 결합, 10 μ M, 억제율(%)
173	62
176	76
177	45
179	55
180	57
181	50
182	47
183	68
184	73
186	56
188	77
189	69
191	75
192	87
193	66
194	68
195	85
196	51
197	70
199	67
201	61
205	53
207	56
208	74
209	61
210	62
211	48
212	58
214	61
216	64
217	51
218	79

<407>

<408>

노르아드레날린 흡수 억제에 대한 시험(NA-흡수 억제)

<409>

이러한 시험관내 연구를 수행할 수 있기 위해, 쥐의 뇌 영역의 시냅토솜을 새롭게 분리하였다. 그레이 및 휘타커의 지시[참조: E. G. Gray, V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79-88]에 따라 제조된 "P₂" 분획이 각각의 경우에 사용되었다. 이러한 소포성 입자는 NA 흡수를 위해 수컷 쥐의 뇌의 시상하부로부터 분리시켰다.

<410>

다음의 특징적인 데이터가 NA 전달체에 대해 확인되었다.

<411>

NA-흡수: $K_m = 0.32 \pm 0.11 \mu M$

<412>

삭제

<413>

삭제

- <414> (N은 각각의 경우 4회, 즉 3회 동시 시험에서 수행된 일련의 4개의 독립 시험의 평균값 $\pm$ SEM이다).
- <415> 당해 방법에 대한 상세한 설명은 문헌[참조: M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand, B. Wilffert (1996); *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 46 (III), 11, 1029-1036]에 밝혀져있다.
- <416> 본 발명에 따르는 화합물은 이러한 분석법으로 시험하였으며, 측정 결과는 표 3a 내지 3e에 기재되어 있다.

표 3a

실시예	NA-흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
3	59
4	45
5	53
7	50
8	48
9	77
11	41
12	54
13	43
14	70
15	41
18	64
20	70
21	61
22	42
23	49
27	80
30	48
31	66
32	43
33	42
37	52
38	44
42	47
44	48
45	59
47	92
50	50
55	50
64	61
65	63
67	59
69	56
73	93

<417>

표 3b

실시예	NA- 흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
75	65
78	42
79	58
80	60
84	67
89	68
96	49
97	83
98	82
101	43
102	48
103	47
104	49
105	53
106	47
107	42
108	42
109	40
110	45
111	40
112	45
113	50
114	42
115	55
116	60
117	46
118	46
119	43
120	40
121	55
122	41

<418>

표 3c

실시예	NA- 흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
123	42
124	49
125	40
126	67
127	51
128	45
129	43
130	61
131	57
132	46
133	48
134	51
135	56
136	53
137	49
138	49
139	51
140	83
141	61
142	49
143	47
144	56
145	46
146	61
149	50
150	48
153	45
155	41
156	60
163	62
164	80

표 3d

실시예	NA- 흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
165	55
166	53
167	63
168	79
169	64
170	43
171	73
172	41
173	60
176	52
177	47
178	51
179	49
180	61
181	51
182	73
183	67
184	62
185	45
186	63
187	44
188	49
189	45
191	74
192	41
193	47
194	65
195	41
196	40
197	41
198	52

<420>

표 3e

실시예	NA-흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
199	78
200	43
201	58
203	58
204	48
205	46
207	50
208	52
209	51
210	42
211	49
212	55
213	46
214	45
215	42
216	40
217	40
218	44

<421>

<422> 세로토닌 흡수에 대한 시험(5HT 흡수 억제)

<423> 이러한 시험관내 연구를 수행할 수 있기 위해, 쥐의 뇌 영역의 시냅토솜을 새롭게 분리하였다. 그레이 및 휘타커의 지시[참조: E. G. Gray, V. P. Whittaker (1962), J. Anat. 76, 79-88]에 따라 제조된 "P₂" 분획이 각각의 경우에 사용되었다. 이러한 소포성 입자는 NA 흡수를 위해 수컷 쥐의 뇌의 시상하부로부터 분리시켰다.

<424> 당해 방법에 대한 상세한 설명은 문헌[참조: M. Ch. Frink, H.-H. Hennies, W. Englberger, M. Haurand, B. Wilffert (1996); Arzneimittel-/Drug Res. 46 (III), 11, 1029-1036]에 밝혀져있다.

<425> 본 발명에 따르는 화합물은 이러한 분석법으로 시험하였으며, 측정 결과는 표 4a 내지 4d에 기재되어 있다.

표 4a

실시예	5HT- 흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
1	47
2	55
3	51
4	54
5	59
6	54
9	75
10	40
14	78
15	55
16	60
17	46
19	80
24	40
25	51
26	65
27	49
28	43
29	42
31	69
33	57
35	44
37	70

<426>

표 4b

실시예	5HT-흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
39	65
40	45
41	70
43	41
44	80
46	40
48	41
49	50
50	57
51	49
52	60
53	53
54	43
55	65
56	52
57	41
58	55
59	45
60	65
61	72
62	73
63	55
64	61
65	81
66	40
67	58
68	52
69	63
70	54
71	43
72	42

<427>

표 4c

실시예	5HT-흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
73	46
74	43
76	42
77	41
81	46
82	42
83	52
84	68
85	41
86	46
87	40
88	46
90	48
91	45
92	51
93	42
94	57
95	54
99	44
100	43
101	46
104	41
109	56
130	64
144	41
147	67
148	47
150	70
152	41
154	48
156	41

<428>

표 4d

실시예	5HT- 흡수, 10 μ M, 억제율 (%)
157	52
158	42
159	40
160	50
161	44
162	40
164	54
165	41

<429>

<430> α_{2A} -분석

<431> 결합은 표지된 리간드의 치환으로 측정하였다. 당해 시험은 제이. 피. 테블린의 지시[참조: "High throughput screening - the discovery of bioactive substances", p. 275-453, Marcel Dekker, New York, 1997]에 따라 수행하였다. 시판되는 서브타입의 α 수용체를 함유하는 막(사람)을 입수하였다.

<432> 본 발명에 따르는 화합물은 이러한 분석법으로 시험하였으며, 측정 결과는 표 5에 기재되어 있다.

표 5

<433>

실시예	α_{2A} 사람, 1 μ M, 억제율(%)
21	31
27	37
151	33

<434> 수용체 결합(NMDA-수용체 채널의 글리신 결합 부위)

<435> NMDA 수용체 채널의 글리신 결합 부위에 대한 본 발명에 따르는 화합물의 친화력 측정 시험은 뇌막 균질물에서 수행하였다(수컷 쥐 뇌의 피질 및 해마 영역의 균질물, 비스타르 균주)[참조: B. M. Baron, B. W. Siegel, B. L. Harrison, R. S. Gross, C. Hawes, P. Towers, Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 279, S. 62, 1996].

<436> 이를 위해, 새롭게 제거된 쥐 뇌의 피질 및 해마를 신선한 상태로 준비하고, 5mmol/L의 트리스-아세테이트 완충액과 pH 7.4(10mL/g 초기 중량)의 0.32mol/L의 당을 얼음 냉각시키면서 포터(Potter) 균질화기[제조사: 브라운 멜준겐(Braun/Melsungen); 500rpm에서 10회 피스톤 왕복]를 사용하여 균질화시킨 다음, 1,000g 및 4℃에서 10분 동안 원심분리시킨다. 제1 상층액을 수거하고, 침전물을 다시 5mmol/L의 트리스-아세테이트 완충액과 pH 7.4(5mL/g 원 초기 중량)의 0.32mol/L의 당을 얼음 냉각시키면서 포터 균질화기(500rpm에서 10회 피스톤 왕복)를 사용하여 균질화시킨 다음, 1,000g 및 4℃에서 10분 동안 원심분리시킨다. 생성된 상층액을 첫번째 원심분리한 상층액과 합하고, 17,000g 및 4℃에서 20분 동안 원심분리시킨다. 이러한 원심분리 후의 상층액을 폐기하고, pH 8.0(20mL/g 원 초기 중량)의 5mmol/L의 트리스-아세테이트 완충액으로 용해시킨 다음, 500rpm에서 10회 피스톤 왕복하여 균질화시킨다. 이 후, 막 균질물을 4℃에서 1시간 동안 항온처리하고, 50,000g 및 4℃에서 30분 동안 원심분리시킨다. 상층액을 폐기하고, 막 침전물을 갖는 원심분리 튜브를 파라필름으로 밀봉시킨 다음, -20℃에서 24시간 동안 냉동시킨다. 다음 날, 막 침전물을 해동시키고, 5mmol의 빙냉 트리스-아세테이트 완충액 및 pH 7.0(10mL/g 원 초기 중량)의 0.1%(w/v)의 사포닌으로 용해시킨 다음, 500rpm에서 10회 피스톤 왕복하여 50,000g에서 4℃에서 20분 동안 원심분리시킨다. 생성된 상층액을 폐기하고, 침전물을 pH 7.0(약 2mL/g 원 초기 중량)의 5mmol/L의 트리스-아세테이트 완충액 소용적에 용해시킨 다음, 500rpm에서 10회 피스톤 왕복하여 다시 균질화시킨다. 단백질 함량을 측정한 후에, 막 균질물을 pH 7.0의 5mmol/L의 트리스-아세테이트 완충액을

사용하여 단백질 농도가 10mg 단백질/mL이 되도록 조절하고, 시험할 때까지 분취량을 냉동시킨다.

<437> 수용체 결합 시험에 있어서, 분취량을 해동시키고, pH 7.0의 5mmol/L의 트리스-아세트이트 완충액을 사용하여 1:10이 되도록 희석시킨 다음, 얼음 냉각시키면서 포터 균질화기(500rpm에서 10회 피스톤 왕복)를 사용하여 500rpm에서 10회 피스톤 왕복하여 균질화시키고, 55,000g 및 4℃에서 60분 동안 원심분리시킨다. 상층액을 폐기하고, 막 침전물을 pH 7.0의 50mmol의 빙냉 트리스-아세트이트 완충액을 1mg/mL 농도의 단백질로 조절한다. 다음, 500rpm에서 10회 피스톤 왕복하여 균질화시키고, 자기교반기로 교반하면서 빙욕에서 현탁액을 유지한다. 이러한 막 균질물은 수용체 결합 시험에 사용되었다.

<438> 결합 시험에서, pH 7.0의 50mmol/L의 트리스-아세트이트 완충액은 완충액으로서 사용되었고, 1nmol/L의 (³H)-MDL 105.519[참조: B. M. Baron et al. 1996]는 방사성 활성 리간드로서 사용되었다. 비특이적 결합 함량은 1mmol/L의 글리신의 존재하에 측정하였다.

<439> 추가의 बै치에서, 본 발명에 따르는 화합물을 일련의 농도로 가하였고, NMDA 수용체 채널의 글리신 결합 부위에 대한 이의 비특이적 결합으로부터의 방사성 활성 리간드의 치환을 확인하였다. बै치를 4℃에서 120분 동안 항온처리한 다음, 채취하여, 유리 섬유 필터 매트(GF/B)를 통해 여과시킴으로써 막 균질물에 결합된 방사성 활성 리간드를 측정한다. 유리 섬유 필터에 잔류하는 방사능은 신틸레이터를 첨가한 후에 β-계측기에서 측정하였다.

<440> 본 발명에 따르는 화합물은 이러한 분석법으로 시험하였으며, 측정 결과는 표 6에 기재되어 있다.

표 6

<441>

실시예	글리B-결합, 10 μM, 억제율(%)
34	37
36	38
137	36
174	41
175	91
190	89
202	59
206	39

<442> 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 약제학적 제형

<443> 8-(2,5-디클로로벤젠설포닐)-1-옥사-2,8-디아자-5-스피로[4.5]데크-2-엔-3-카복실산[1-(3-메톡시벤질)-피롤리딘-3-일]아미드의 하이드로클로라이드(실시예 64) 1g을 주사를 위해 주위 온도에서 물 1L에 용해시킨 다음, 염화나트륨을 첨가함으로써 등장성 조건으로 조절한다.