



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년04월26일

(11) 등록번호 10-1615505

(24) 등록일자 2016년04월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*C07D 491/052* (2006.01) *A61K 31/407* (2006.01)  
*A61P 25/04* (2006.01) *C07D 471/04* (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2010-7024134
- (22) 출원일자(국제) 2009년03월25일  
 심사청구일자 2014년03월25일
- (85) 번역문제출일자 2010년10월27일
- (65) 공개번호 10-2010-0132048
- (43) 공개일자 2010년12월16일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/002186
- (87) 국제공개번호 WO 2009/118173  
 국제공개일자 2009년10월01일
- (30) 우선권주장  
 08005808.4 2008년03월27일  
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌  
 W02005066183 A1  
 W02008009416 A1
- (73) 특허권자  
 그뤼넨탈 게엠베하  
 독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6
- (72) 발명자  
 체몰카 자스키아  
 독일 52066 아헨 빅토리아슈트라쎄 56  
 놀데 베르트  
 독일 52078 아헨 본회퍼슈트라쎄 3  
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
 장훈

전체 청구항 수 : 총 9 항

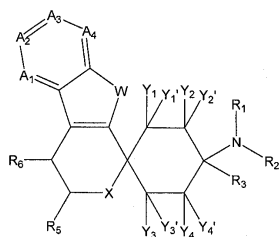
심사관 : 감유림

(54) 발명의 명칭 치환된 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체

### (57) 요약

본 발명은  $\mu$ -오피오이드 수용체 및 ORL 1-수용체에 친화성을 갖는 화합물, 이들의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약제, 및 약제를 제조하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.

화학식 1



(72) 발명자

**프로르만 스펜**

독일 52066 아헨 프랑켄버거 슈트라쎈 8

**힌체 클라우디아**

독일 35287 아피네부르크 슈톡비젠백 12

**린츠 클라우스**

독일 53343 바흐트베르크 후펜베르크슈트라쎈 36베

**슈뢰더 볼프강**

독일 52074 아헨 아우프 더 회른 92

**앵글버거 베르너**

독일 52223 슈톨베르크 존넨백 1

**쉬크 한스**

독일 13086 베를린 파르크슈트라쎈 36

**존넨샤인 헬무트**

독일 10245 베를린 조이메슈트라쎈 14

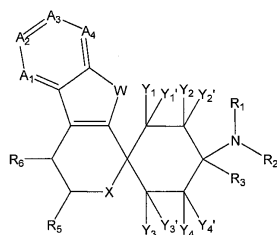
## 명세서

## 청구범위

### 청구항 1

단일 입체이성체 또는 이들의 혼합물, 유리된 화합물들 또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 형태의 화학식 1의 화합물.

화학식 1



위 화학식 1에서,

A<sub>1</sub>은 -N= 또는 -CR<sub>7</sub>=이고,

A<sub>2</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>8</sub>=이고,

A<sub>3</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>9</sub>=이고,

A<sub>4</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>10</sub>=이고,

단, 잔기 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> 및 A<sub>4</sub> 중의 둘 이하가 -N=이고,

W는 -NR<sub>4</sub><sup>-</sup>, -O- 또는 -S-이고,

X는 -NR<sub>17</sub><sup>-</sup>, -O-, -S(=O)<sub>0-2</sub>- 또는 -CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>-이고,

Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>'는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)-R<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub> 및 -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, Y<sub>1</sub>과 Y<sub>1</sub>', 또는 Y<sub>2</sub>와 Y<sub>2</sub>', 또는 Y<sub>3</sub>와 Y<sub>3</sub>', 또는 Y<sub>4</sub>와 Y<sub>4</sub>'가 함께 =O를 형성하고,

단, 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 적어도 하나는 -H가 아니고,

R<sub>0</sub>는 각각 독립적으로 -C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>3-12</sub>-사이클로지방족, -아릴, 헤테로아릴, -C<sub>1-8</sub>-지방족-C<sub>3-12</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-아릴, -C<sub>1-8</sub>-지방족-헤테로아릴, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-아릴 또는 -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-헤테로아릴이고,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 -H 또는 -R<sub>0</sub>이거나, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-이고,

R<sub>3</sub>는 -R<sub>0</sub>이고,

R<sub>4</sub>는 -H, -R<sub>0</sub>, -COR<sub>12</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>이고,

R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>은 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>13</sub>, -SR<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>13</sub>, -CN, -COOR<sub>13</sub>, -CONR<sub>13</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, =O 또는 -R<sub>0</sub>이거나, R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>가 함께 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-(여기서, 개개의 수소원자들은 -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>13</sub>, -CN 또는 -C<sub>1-6</sub>-지방족으로 대체될 수도 있다)이고,

R<sub>11</sub>은 각각 독립적으로 -H, -R<sub>0</sub> 또는 -C(=O)R<sub>0</sub>이고,

R<sub>12</sub>는 각각 독립적으로 -H, -R<sub>0</sub>, -OR<sub>13</sub> 또는 -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>이고,

R<sub>13</sub>은 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이고,

R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>은 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이거나, R<sub>14</sub>와 R<sub>15</sub>이 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-를 형성하고,

R<sub>16</sub>은 -H 또는 -C<sub>1-6</sub>-지방족이고,

R<sub>17</sub>은 -H, -R<sub>0</sub>, -COR<sub>12</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>이고,

여기서, "지방족"은 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 포화 또는 일불포화 또는 다불포화 지방족 탄화수소 잔기이고,

"사이클로지방족"은 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 또는 일불포화 또는 다불포화 지환족, 일환식 또는 다환식 탄화수소 잔기이고,

"지방족" 및 "사이클로지방족"에 관하여, "일치환 또는 다치환된"이란 하나 이상의 수소원자가 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, =O, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub>, -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -Si(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub> 또는 -PO(OR<sub>0</sub>)<sub>2</sub>로 일치환 또는 다치환됨을 의미하고,

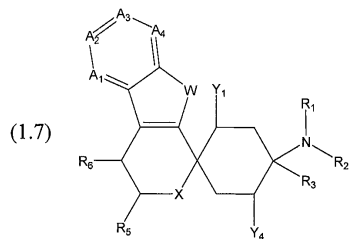
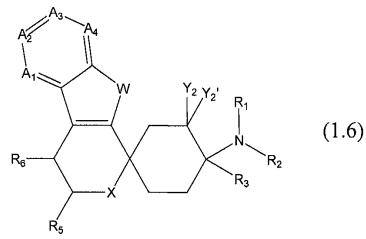
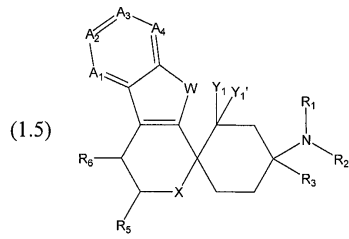
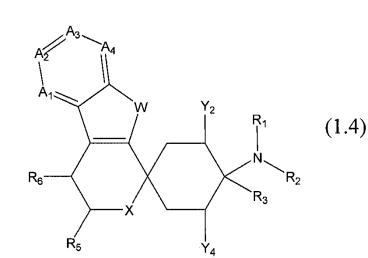
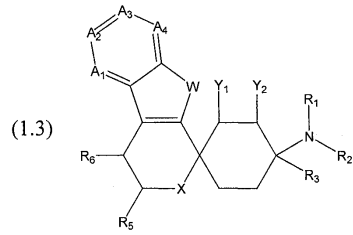
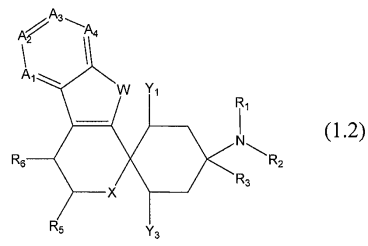
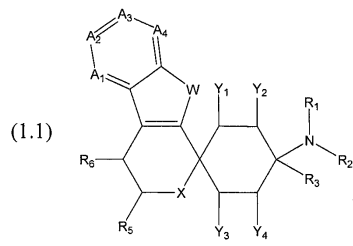
"아릴"은 각각 독립적으로 하나 이상의 방향족 환을 갖고 이 환 내에 헤테로원자를 갖지 않는 카보사이클릭 환 시스템으로서, 당해 아릴 잔기는 추가의 포화, (부분) 불포화 또는 방향족 환 시스템과 축합될 수 있고, 각각의 아릴 잔기는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 형태로 존재할 수 있으며, 이때 아릴 치환체들은 동일하거나 상이하고 당해 아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있고,

"헤테로아릴"은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원 사이클릭 방향족 잔기로서, 이때 헤테로원자들은 동일하거나 상이하고 질소, 산소 또는 황이며, 당해 헤테로사이클은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있고, 당해 헤테로사이클이 치환된 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있고 당해 헤테로아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있으며, 당해 헤테로사이클은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템의 부분일 수도 있고,

"아릴" 및 "헤테로아릴"에 관하여, "일치환 또는 다치환된"이란 환 시스템의 하나 이상의 수소원자가 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, =O, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)H, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NH-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub>, -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -Si(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub> 및 -PO(OR<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 치환체들로 일치환 또는 다치환됨을 의미하고, 이때 존재하는 N-환 원자들은 각각 산화될 수 있다.

## 청구항 2

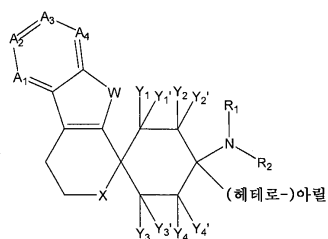
제1항에 있어서, 화학식 (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) 또는 (1.7)을 갖는, 화합물.



## 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 2를 갖는, 화합물.

화학식 2

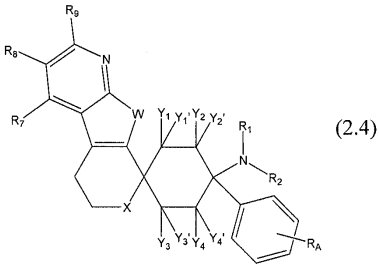
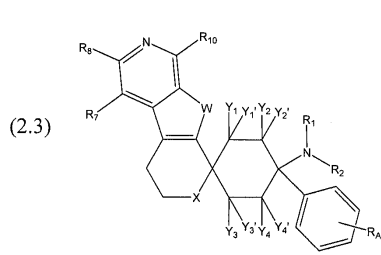
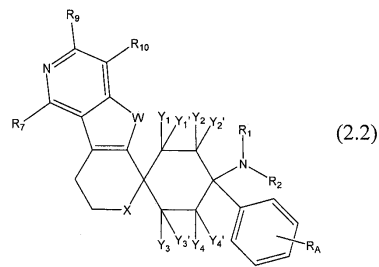
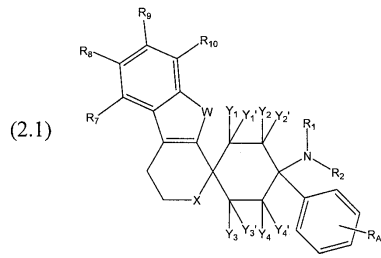


위 화학식 2에서,

(헤테로)아릴은 -아릴 또는 -헤테로아릴이다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 화학식 (2.1), (2.2), (2.3) 또는 (2.4)을 갖는, 화합물.

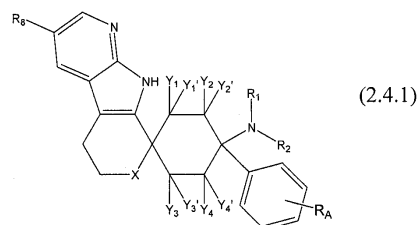
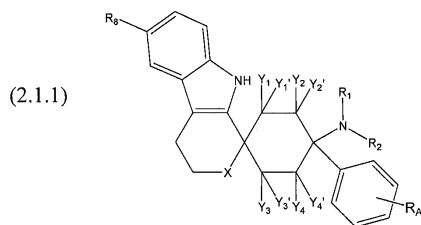


위 화학식들에서,

$R_A$ 는 -H, -F, -Cl, -CN 또는  $-CH_3$ 이다.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 화학식 (2.1.1) 또는 (2.1.4)을 갖는, 화합물.



#### 청구항 6

제5항에 있어서,

X가 -O- 또는  $-NR_{17}-$ 이고,

$R_0$ 가 각각 독립적으로  $-C_{1-8}$ -지방족,  $-C_{3-12}$ -사이클로지방족, -아릴, -헤테로아릴,  $-C_{1-8}$ -지방족- $-C_{3-12}$ -사이클로지방족,  $-C_{1-8}$ -지방족-아릴,  $-C_{1-8}$ -지방족-헤테로아릴,  $-C_{3-8}$ -사이클로지방족- $-C_{1-8}$ -지방족,  $-C_{3-8}$ -사이클로지방족-아릴 또는  $-C_{3-8}$ -사이클로지방족-헤테로아릴이고,

$R_1$ 이  $-CH_3$ 이고,

$R_2$ 가 -H 또는  $-CH_3$ 이고,

$R_8$ 가 -H 또는 -F이고,

$R_{12}$ 가 각각 독립적으로 -H,  $-R_0$ ,  $-OR_{13}$  또는  $-NR_{14}R_{15}$ 이고,

R<sub>13</sub>이 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이고,

R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>이 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이거나, R<sub>14</sub>와 R<sub>15</sub>이 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-를 형성하고,

R<sub>16</sub>이 -H 또는 -C<sub>1-6</sub>-지방족이고,

R<sub>17</sub>이 -H, -R<sub>0</sub>, -COR<sub>12</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>이고,

Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>'가 -H, -F, -Cl, -CN, -C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-NHC<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-N(C<sub>1-8</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -S-C<sub>1-8</sub>-지방족, -S-아릴, -아릴 및 -C<sub>1-8</sub>-지방족-아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 단 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 적어도 하나는 -H가 아니고,

R<sub>A</sub>가 -H, -F, -Cl, -CN 또는 -CH<sub>3</sub>인, 화합물.

## 청구항 7

제1항에 있어서,

- (±)-N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;  
2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;
- (±)-N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;  
2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;
- (±)-2-메틸-4-(디메틸아미노)1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,8,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-7-아자-인돌)]; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;
- (±)-2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- (±)-2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;
- (±)-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,3,5-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,6-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,5-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-(4-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,3-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-3,4-디페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3-((디메틸아미노)메틸)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,3-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

- 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-2-(메틸티오)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,2-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,3,5-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,6-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,5-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-(4-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,2,3-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-3,4-디페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3-((디메틸아미노)메틸)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N,3-트리메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-2-(메틸티오)-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,2-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-벤질-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-



4-아민;

· 6'-플루오로-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,2,6'-트리플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6'-디플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6,6'-트리플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 4-부틸-3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 4-부틸-2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 4-부틸-2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 4-부틸-3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 4-부틸-2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

· 3,3,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

- 2,2,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,6,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,2-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 3-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2,6-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,3-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,3,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,2,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- 2-메틸-4-(디메틸아미노)-1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,7,8,9-펜타하이드로-피리도[3,4-b]-7-아자-인돌)];
- N,N,2-트리메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

및

- 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 6'-플루오로-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트;
  - 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메탄올;
  - 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
  - 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에탄올;
  - 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온;
  - N-((4-(디메틸아미노)-4-(3-플루오로페닐)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)-3-페닐신남산 아미드;
  - 3급-부틸
- 2-(2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에톡시)아세테이트; 및
- 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)아세토니트릴을 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물 또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염.

## 청구항 8

삭제

## 청구항 9

제1항 또는 제2항에 따른 단일 입체이성체 또는 이들의 혼합물, 유리된 화합물들 또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 형태의 하나 이상의 화합물을 포함하는, 통증 치료용 약제학적 조성물.

## 청구항 10

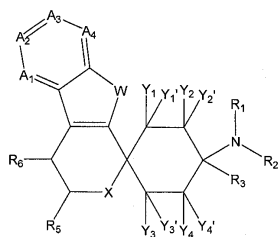
제1항 또는 제2항에 따른 단일 입체이성체 또는 이들의 혼합물, 유리된 화합물들 또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 형태의 하나 이상의 화합물을 포함하는, 불안증 상태, 스트레스 및 스트레스 관련 증후군, 우울증, 간질, 알츠하이머병, 노인성 치매, 일반 인지 장애, 학습 및 기억 장애(뇌기능 개선제(nootropic)로서), 금단 증상; 알코올, 약물 또는 약제 남용 또는 의존성; 성기능장애, 심혈관 질환, 저혈압, 고혈압, 이명증, 소양증, 편두통, 청력 손상, 장 운동성 결핍, 섭식 장애, 식욕 부진, 폭식증, 운동 장애, 설사, 악액질, 요실금 치료용, 또는 근육이완제, 항경련제 또는 마취제로서의, 또는 오피오이드 진통제 또는 마취제로 치료시의 동시 투여용, 이노 또는 항나트륨노, 항불안용, 운동 활동의 조절용, 신경퇴행성 질환의 치료용, 금단 증상의 치료용 또는 오피오이드의 중독 잠재성 감소용 약제학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 발명은  $\mu$ -오피오이드 수용체 및 ORL 1-수용체에 친화성을 갖는 치환된 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체, 이들의 제조 방법, 이들 화합물을 함유하는 약제, 및 약제를 제조하기 위한 이들 화합물의 용도에 관한 것이다.
- [0002]  $\mu$ -오피오이드 수용체 및 ORL 1-수용체에 친화성을 갖는 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체는 종래 기술에 공지되어 있다. 이와 관련하여, 예를 들면 WO 제2004/043967호, WO 제2005/063769호, WO 제2005/066183호, WO 제2006/018184호, WO 제2006/108565호, WO 제2007/124903호 및 WO 제2008/009416호의 전문을 참조할 수 있다.
- [0003] 그러나, 공지된 화합물들은 모든 면에서 만족스럽지 못하여, 이에 필적할 만하거나 더 우수한 특성을 갖는 추가의 화합물들이 요구된다.
- [0004] 이차림, 공지된 화합물들은 적합한 결합 분석에서 hERG 이온 채널, L-타입 칼슘 이온 채널(페닐알킬아민, 벤조티아제핀, 디하이드로피리딘 결합 부위)에, 또는 BTX 분석에서 나트륨 채널(바트라코톡신)에 때때로 특정한 친화성을 나타내는데, 이들은 각각 심혈관계 부작용의 전조로서 해석될 수 있다. 또한, 공지된 화합물들의 다수는 수성 매질 중에서 단지 낮은 용해성을 나타내어 특히 생체이용율에 악영향을 줄 수 있다. 또한, 공지된 화합물들의 화학적 안정성은 종종 불충분하다. 따라서, 이들 화합물은 때때로 충분한 pH, UV 또는 산화 안정성을 나타내지 않아 특히 저장 안정성 및 경구 생체이용율에 악영향을 줄 수 있다. 또한, 공지된 화합물들은 몇몇 경우 불리한 PK/PD(약동학/약력학) 프로파일을 갖는데, 이는 예컨대 너무 긴 효과 지속 시간으로 나타날 수 있다.
- [0005] 공지된 화합물들의 대사 안정성도 개선이 필요한 것으로 나타났다. 개선된 대사 안정성은 증가된 생체이용율로 이어질 수 있다. 의약 물질의 흡수 및 분비에 관여하는 수송체 분자와의 상호작용이 약하거나 없다는 것은 약제의 개선된 생체이용율 및 가능한 낮은 상호작용의 전조로서 간주되어야 한다. 또한, 의약 물질의 분해 및 분비에 관련된 효소와의 상호작용도 가능한 한 낮아야 하는데, 이러한 시험 결과 역시 낮거나 전무한 약제 상호작용을 예상할 수 있음을 보여주기 때문이다.
- [0006] 본 발명의 기초를 이루는 목적은 약제학적 용도에 적합하고 종래 기술의 화합물에 비해 이점을 갖는 화합물들을 제공하는 것이다.
- [0007] 이 목적은 특허청구범위의 주제에 의해 달성된다.
- [0008] 놀랍게도,  $\mu$ -오피오이드 수용체 및 ORL 1-수용체에 친화성을 갖는 치환된 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체가 제조될 수 있음이 밝혀졌다.
- [0009] 본 발명은 단일 입체이성체 또는 이들의 혼합물, 유리된 화합물들 및/또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 및/또는 용매화물 형태의 화학식 1의 화합물에 관한 것이다.

[0010] 화학식 1



[0011]

[0012] 위 화학식 1에서,

[0013] A<sub>1</sub>은 -N= 또는 -CR<sub>7</sub>=이고,

[0014] A<sub>2</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>8</sub>=이고,

[0015] A<sub>3</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>9</sub>=이고,

[0016] A<sub>4</sub>는 -N= 또는 -CR<sub>10</sub>=이고,

[0017] 단, 잔기 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> 및 A<sub>4</sub> 중 둘 이하, 바람직하게는 잔기 A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> 및 A<sub>4</sub> 중 0, 1 또는 2개가 -N=이고,

[0018] W는 -NR<sub>4</sub>-, -O- 또는 -S-, 바람직하게는 -NR<sub>4</sub>- 또는 -O-이고,

[0019] X는 -NR<sub>17</sub>-, -O-, -S(=O)<sub>0-2</sub>- 또는 -CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>-, 바람직하게는 -NR<sub>17</sub>- 또는 -O-이고,

[0020] Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>'는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)-H, -C(=O)-OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NHC(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)-NHR<sub>0</sub> 및 -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹, 바람직하게는 -H, -F, -Cl, -CN, -C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-NHC<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-N(C<sub>1-8</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -S-C<sub>1-8</sub>-지방족, -S-아릴, -아릴 및 -C<sub>1-8</sub>-지방족-아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, Y<sub>1</sub>과 Y<sub>1</sub>', 또는 Y<sub>2</sub>와 Y<sub>2</sub>', 또는 Y<sub>3</sub>와 Y<sub>3</sub>', 또는 Y<sub>4</sub>와 Y<sub>4</sub>'가 함께 =O를 형성하고,

[0021] 단, 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 적어도 하나, 바람직하게는 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 하나 또는 둘은 -H가 아니고,

[0022] R<sub>0</sub>는 각각 독립적으로 -C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>3-12</sub>-사이클로지방족, -아릴, 헤테로아릴, -C<sub>1-8</sub>-지방족-C<sub>3-12</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-아릴, -C<sub>1-8</sub>-지방족-헤테로아릴, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-아릴 또는 -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-헤테로아릴이고,

[0023] R<sub>1</sub> 및 R<sub>2</sub>는 각각 독립적으로 -H 또는 -R<sub>0</sub>이거나, R<sub>1</sub>과 R<sub>2</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>11</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-<sub>6</sub>-이고,

[0024] R<sub>3</sub>는 -R<sub>0</sub>이고,

[0025] R<sub>4</sub>는 -H, -R<sub>0</sub>, -COR<sub>12</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>이고,

[0026] R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>18</sub> 및 R<sub>19</sub>는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>13</sub>, -SR<sub>13</sub>, -SO<sub>2</sub>R<sub>13</sub>, -S(=O)<sub>2</sub>OR<sub>13</sub>, -CN, -COOR<sub>13</sub>, -CONR<sub>13</sub>, -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>, =O 또는 -R<sub>0</sub>이거나, R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>가 함께 -(CH<sub>2</sub>)<sub>2-6</sub>-(여기서, 개개의 수 소원자들은 -F, -Cl, -Br, -I, -NO<sub>2</sub>, -CF<sub>3</sub>, -OR<sub>13</sub>, -CN 또는 -C<sub>1-6</sub>-지방족으로 대체될 수도 있다)이고,

- [0027]  $R_{11}$ 은 각각 독립적으로 -H,  $-R_0$  또는  $-C(=O)R_0$ 이고,
- [0028]  $R_{12}$ 는 각각 독립적으로 -H,  $-R_0$ ,  $-OR_{13}$  또는  $-NR_{14}R_{15}$ 이고,
- [0029]  $R_{13}$ 은 각각 독립적으로 -H 또는  $R_0$ 이고,
- [0030]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 각각 독립적으로 -H 또는  $R_0$ 이거나,  $R_{14}$ 와  $R_{15}$ 이 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{16}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 이고,
- [0031]  $R_{16}$ 은 -H 또는  $-C_{1-6}$ -지방족이고,
- [0032]  $R_{17}$ 은 -H,  $-R_0$ ,  $-\text{COR}_{12}$  또는  $-\text{S}(=\text{O})_2R_{12}$ 이고,
- [0033] 여기서, "지방족"은 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 포화 또는 일불포화 또는 다불포화 지방족 탄화수소 잔기이고,
- [0034] "사이클로지방족"은 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 또는 일불포화 또는 다불포화 지환족, 일환식 또는 다환식 탄화수소 잔기로서, 이의 환-탄소원자의 수는 바람직하게는 명시된 범위를 갖고(즉, " $\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족"은 바람직하게는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환-탄소원자를 가짐),
- [0035] "지방족" 및 "사이클로지방족"에 관하여, "일치환 또는 다치환된"이란 하나 이상의 수소원자가 -F, -Cl, -Br, -I, -CN,  $-\text{NO}_2$ , -CHO, =O,  $-R_0$ ,  $-C(=O)R_0$ ,  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR_0$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR_0$ ,  $-C(=O)N(R_0)_2$ , -OH,  $-OR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)H$ ,  $-\text{OC}(=O)R_0$ ,  $-\text{OC}(=O)OR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)NHR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)N(R_0)_2$ , -SH,  $-\text{SR}_0$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}R_0$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}NH_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}_0$ ,  $-\text{N}(R_0)_2$ ,  $-\text{N}^+(R_0)_3$ ,  $-\text{N}^+(R_0)_2\text{O}^-$ ,  $-\text{NHC}(=O)R_0$ ,  $-\text{NHC}(=O)OR_0$ ,  $-\text{NHC}(=O)NH_2$ ,  $-\text{NHC}(=O)NHR_0$ ,  $-\text{NHC}(=O)N(R_0)_2$ ,  $-\text{Si}(R_0)_3$  및  $-\text{PO}(OR_0)_2$ 를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되는 치환체들로 일치환 또는 다치환, 예를 들면 일치환-, 이치환-, 삼치환- 또는 완전히 치환됨을 의미하고,
- [0036] "아릴"은 각각 독립적으로 하나 이상의 방향족 환을 갖고 이 환 내에 헤테로원자를 갖지 않는 카보사이클릭 환 시스템으로서, 당해 아릴 잔기는 필요에 따라 추가의 포화, (부분) 불포화 또는 방향족 환 시스템과 축합될 수 있고, 각각의 아릴 잔기는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 형태로 존재할 수 있으며, 이때 아릴 치환체들은 동일하거나 상이하고 당해 아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있고,
- [0037] "헤테로아릴"은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원 사이클릭 방향족 잔기로서, 이때 헤테로원자들은 동일하거나 상이할 수 있고 질소, 산소 또는 황이며, 당해 헤테로사이클은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있고, 당해 헤테로사이클이 치환된 경우, 치환체들은 동일하거나 상이하고 당해 헤테로아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있으며, 당해 헤테로사이클은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템의 부분일 수도 있고,
- [0038] "아릴" 및 "헤테로아릴"에 관하여, "일치환 또는 다치환된"이란 환 시스템의 하나 이상의 수소원자가 -F, -Cl, -Br, -I, -CN,  $-\text{NO}_2$ , -CHO, =O,  $-R_0$ ,  $-C(=O)R_0$ ,  $-C(=O)H$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR_0$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR_0$ ,  $-C(=O)N(R_0)_2$ , -OH,  $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}-$ ,  $-OR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)H$ ,  $-\text{OC}(=O)R_0$ ,  $-\text{OC}(=O)OR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)NHR_0$ ,  $-\text{OC}(=O)N(R_0)_2$ , -SH,  $-\text{SR}_0$ ,  $-\text{SO}_3\text{H}$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}R_0$ ,  $-\text{S}(=\text{O})_{1-2}NH_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}_0$ ,  $-\text{N}(R_0)_2$ ,  $-\text{N}^+(R_0)_3$ ,  $-\text{N}^+(R_0)_2\text{O}^-$ ,  $-\text{NHC}(=O)R_0$ ,  $-\text{NHC}(=O)OR_0$ ,  $-\text{NH}-\text{C}(=O)NH_2$ ,  $-\text{NHC}(=O)NHR_0$ ,  $-\text{NHC}(=O)N(R_0)_2$ ,  $-\text{Si}(R_0)_3$  및  $-\text{PO}(OR_0)_2$ 를 포함하는 그룹으로부터 선택되는 치환체들로 일치환 또는 다치환됨을 의미하고, 이때 존재하는 임의의 N-환 원자들은 각각 산화(N-옥사이드)될 수 있다.
- [0039] 상이한 잔기들의 조합(예:  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ ) 및 이들의 치환체들에서 잔기들의 조합(예:  $-\text{OR}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2R_{13}$  또는  $-\text{COOR}_{13}$ )에서, 치환체(예:  $R_{13}$ )는 하나의 물질 내에서 둘 이상의 잔기들(예:  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ )에 대해 서로 다른 의미를 가질 수 있다.
- [0040] 본 발명에 따른 화합물은 ORL 1-수용체 및  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한 유리한 결합을 나타낸다.
- [0041] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 0.1 이상의  $\text{ORL1}/\mu$  친화도 비를 갖는다. 당해  $\text{ORL1}/\mu$  비는

$1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ 로서 정의된다. ORL1/ $\mu$  비는 바람직하게는 0.2 이상 또는 0.5 이상, 더욱 바람직하게는 1.0 이상 또는 2.0 이상, 특히 더 바람직하게는 3.0 이상 또는 4.0 이상, 가장 바람직하게는 5.0 이상 또는 7.5 이상, 특히 10 이상 또는 15 이상이다. 바람직한 양태에서, ORL1/ $\mu$  비는 0.1 내지 30 범위, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 25 범위이다.

[0042] 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 화합물은 30초과, 더욱 바람직하게는 50 이상, 더 바람직하게는 100 이상, 가장 바람직하게는 200 이상, 특히 300 이상의 ORL1/ $\mu$  친화도 비를 갖는다.

[0043] 본 발명에 따른 화합물은 바람직하게는  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대해 최대 500nM, 더욱 바람직하게는 최대 100nM, 더 바람직하게는 최대 50nM, 가장 바람직하게는 최대 10nM, 특히 최대 1.0nM의  $K_i$  값을 갖는다.

[0044]  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대한  $K_i$  값의 측정 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 당해 측정은 바람직하게는 실시예와 관련하여 설명된 바와 같이 수행한다.

[0045] 놀랍게도, ORL 1-수용체 및  $\mu$ -오피오이드 수용체에 대해  $1/[K_{i(ORL1)}/K_{i(\mu)}]$ 로 정의된  $\mu$ 에 대한 ORL1의 비가 0.1 내지 30, 바람직하게는 0.1 내지 25 범위인 친화성을 갖는 화합물은 다른 오피오이드 수용체 리간드에 비해 상당한 이점을 갖는 약물학적 프로파일을 갖는 것으로 밝혀졌다:

[0046] 1. 본 발명에 따른 화합물은 급성 통증 모델에서 때때로 통상의 3단계 오피오이드에 필적하는 효능을 나타낸다. 그러나, 이와 동시에 이들은 전형적인  $\mu$ -오피오이드에 비해서 훨씬 더 우수한 상용성을 갖는 것이 특징이다.

[0047] 2. 통상의 3단계 오피오이드와 달리, 본 발명에 따른 화합물은 단일- 및 다발신경병증성 통증 모델에서 훨씬 더 높은 효능을 나타내는데, 이는 ORL 1 성분과  $\mu$ -오피오이드 성분의 상승효과에 기여할 수 있다.

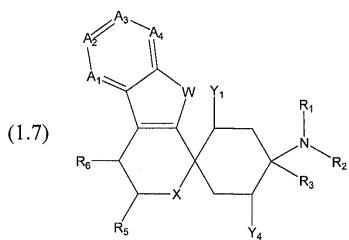
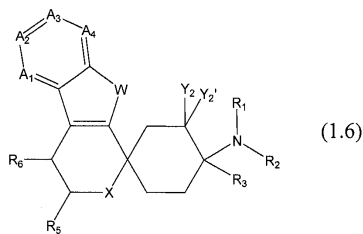
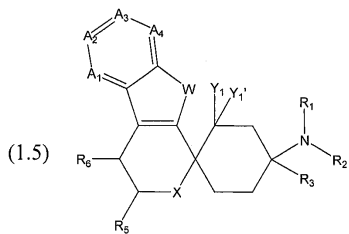
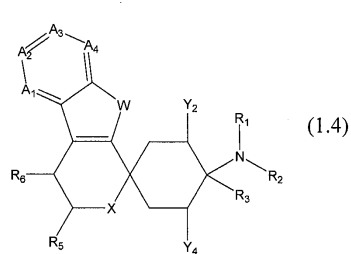
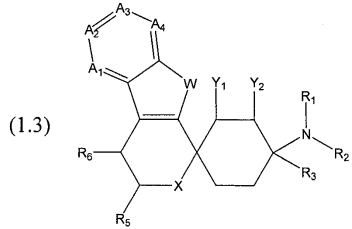
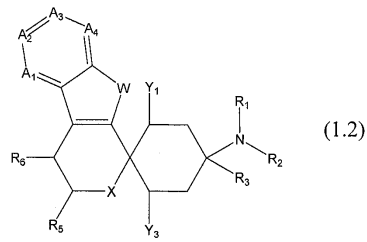
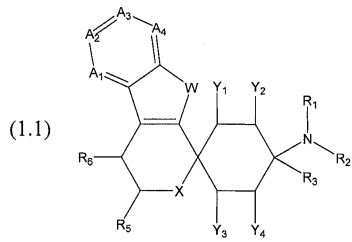
[0048] 3. 통상의 3단계 오피오이드와 달리, 본 발명에 따른 화합물은 신경병증성 동물에서 항이질통 또는 항통각과민 효과와 항침해수용 효과의 실질적인(바람직하게는 완전한) 분리를 나타낸다.

[0049] 4. 통상의 3단계 오피오이드와 달리, 본 발명에 따른 화합물은 동물 모델에서 급성 통증에 비해 만성 염증성 통증(카라기난- 또는 CFA-유도성 통각과민, 내장성 염증성 통증 등)에 대한 효능의 현저한 증가를 나타낸다.

[0050] 5. 통상의 3단계 오피오이드와 달리, 본 발명에 따른 화합물의 치료적 유효 용량 범위에서는  $\mu$ -오피오이드의 전형적인 부작용(호흡 부전, 오피오이드-유도성 통각과민, 신체적 의존/금단, 심리적 의존/중독 등)이 현저히 감소되거나 바람직하게는 전혀 관찰되지 않는다.

[0051] 따라서, 감소된  $\mu$ -오피오이드 부작용 및 만성 통증, 바람직하게는 신경병증성 통증에서의 증가된 효능을 고려할 때, 혼합된 ORL 1/ $\mu$  작용제는 순수한  $\mu$ -오피오이드에 비해 현저히 증가된 안전역(safety margins)을 갖는 것이 특징이다. 이것은 통증 상태, 바람직하게는 만성 통증, 더욱 바람직하게는 신경병증성 통증의 치료에서 현저히 증가된 "치료역 범위(therapeutic window)"를 유도한다.

[0052] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) 또는 (1.7)을 갖는다:



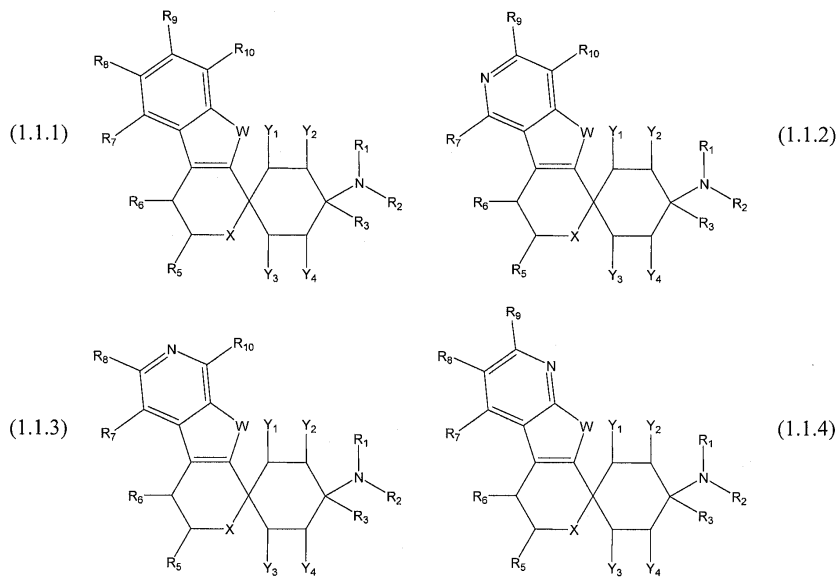
위 화학식들에서,

잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$ ,  $Y_3'$ ,  $Y_4$  및  $Y_4'$  중의 일부는 각각 -H이고, -H와 다를 수 있는 잔기들(그러나 -H일 수도 있음)만이 표시되어 있다.

본 발명에 따른 화합물 (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) 또는 (1.7)의 바람직한 양태에서,  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  및  $A_4$ 는 -N=이 아니다. 본 발명에 따른 화합물 (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) 또는 (1.7)의 다른 바람직한 양태에서, 잔기  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  및  $A_4$  중의 어느 셋은 -N=이 아니고, 나머지 잔기는 -N=이다. 바람직하게는,  $A_1$ ,  $A_2$  및  $A_3$ 가 -N=이 아니거나;  $A_1$ ,  $A_2$  및  $A_4$ 가 -N=이 아니거나;  $A_1$ ,  $A_3$  및  $A_4$ 가 -N=이 아니거나;  $A_2$ ,  $A_3$  및  $A_4$ 가 -N=이 아니다. 본 발명에 따른 화합물 (1.1), (1.2), (1.3), (1.4), (1.5), (1.6) 또는 (1.7)의 또 다른 바람직한 양태에서, 잔기  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$  및  $A_4$  중의 둘은 -N=이 아니고, 다른 두 잔기는 -N=이다. 바람직하게는,  $A_1$  및  $A_2$ 가 -N=이고  $A_3$  및  $A_4$ 는 -N=이 아니거나;  $A_2$  및  $A_3$ 가 -N=이고  $A_1$  및  $A_4$ 는 -N=이 아니거나;  $A_3$  및  $A_4$ 가 -N=이고  $A_1$  및  $A_2$ 는 -N=이 아니거나;  $A_1$  및  $A_3$ 가 -N=이고  $A_2$  및  $A_4$ 는 -N=이 아니거나;  $A_1$  및  $A_4$ 가 -N=이고  $A_2$  및  $A_3$ 는 -N=이 아니거나;  $A_2$  및  $A_4$ 가 -N=이고  $A_1$  및  $A_3$ 는 -N=이 아니다.

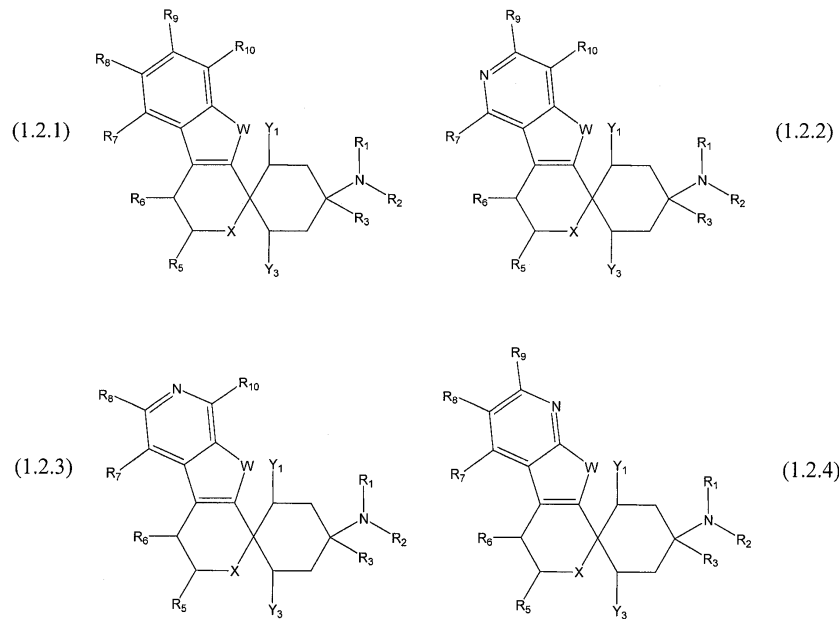


[0058] 본 발명의 바람직한 양태는 화학식 (1.1.1), (1.1.2), (1.1.3) 또는 (1.1.4)의 화합물이다.



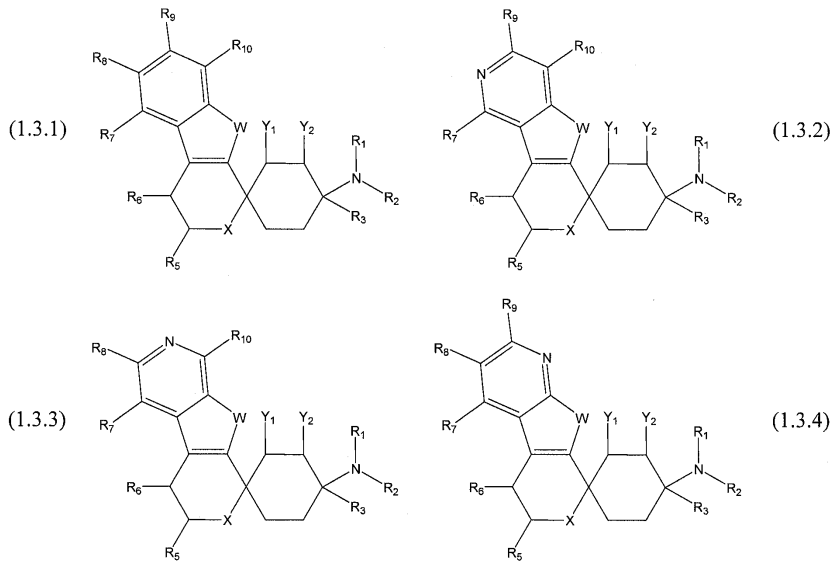
[0059]

[0060] 본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.2.1), (1.2.2), (1.2.3) 또는 (1.2.4)의 화합물이다.



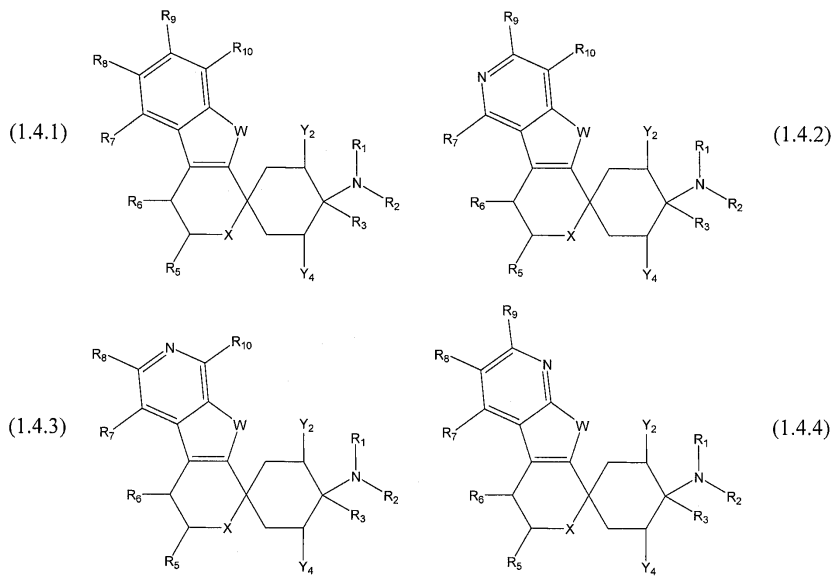
[0062]

[0063] 본 발명의 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.3.1), (1.3.2), (1.3.3) 또는 (1.3.4)의 화합물이다.



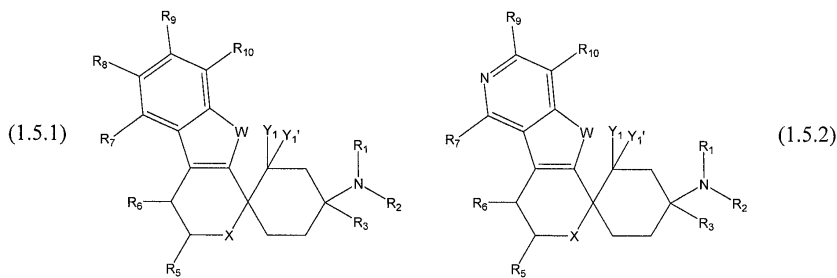
[0064]

[0065] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.4.1), (1.4.2), (1.4.3) 또는 (1.4.4)의 화합물이다.

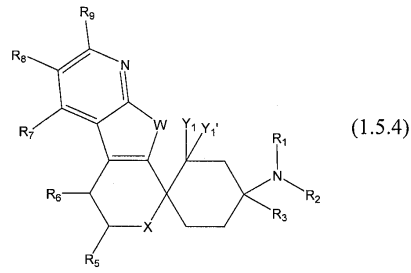
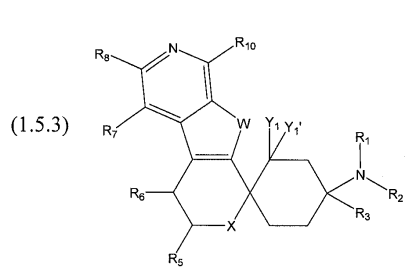


[0066]

[0067] 본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.5.1), (1.5.2), (1.5.3) 또는 (1.5.4)의 화합물이다.



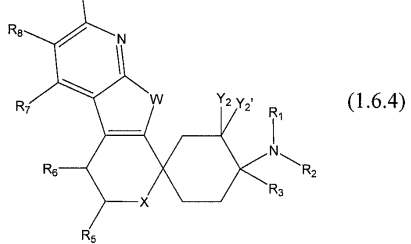
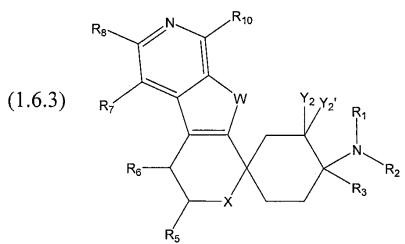
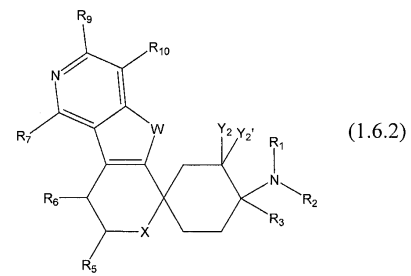
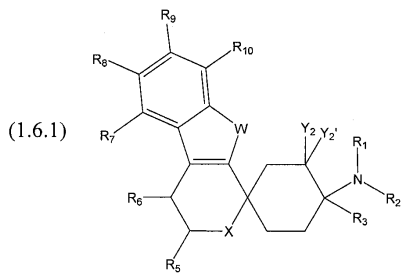
[0068]



[0069]

[0070]

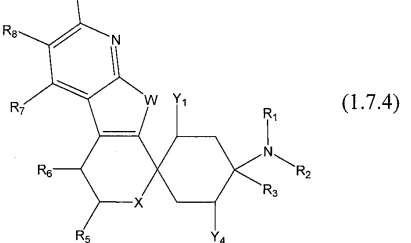
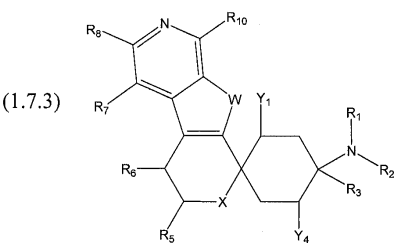
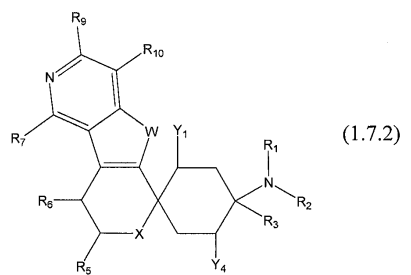
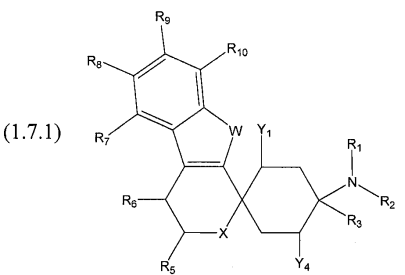
본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.6.1), (1.6.2), (1.6.3) 또는 (1.6.4)의 화합물이다.



[0071]

[0072]

본 발명의 또 다른 바람직한 양태는 화학식 (1.7.1), (1.7.2), (1.7.3) 또는 (1.7.4)의 화합물이다.

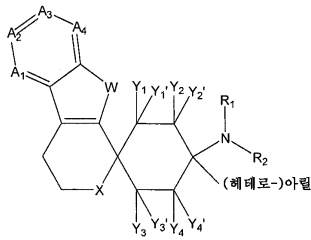


[0073]

[0074]

본 발명에 따른 화학식 1의 화합물의 추가의 바람직한 양태는 화학식 2를 갖는다.

[0075] 화학식 2

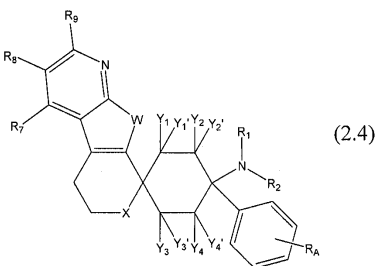
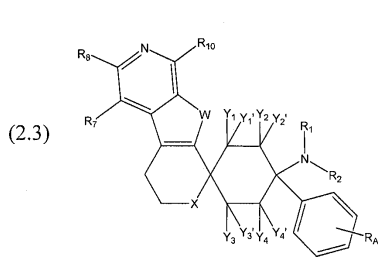
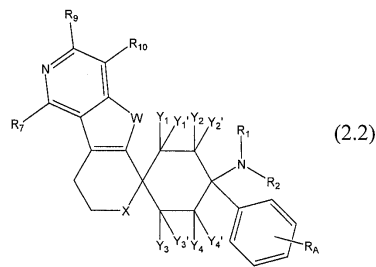
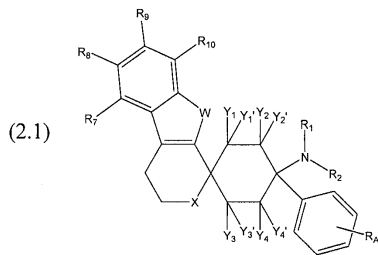


[0076]

[0077] 위 화학식 2에서,

[0078] (헤테로)아릴은 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, -아릴 또는 -헤테로아릴이다.

[0079] 화학식 2의 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (2.1), (2.2), (2.3) 또는 (2.4)를 갖는다.



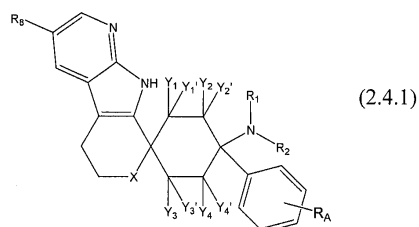
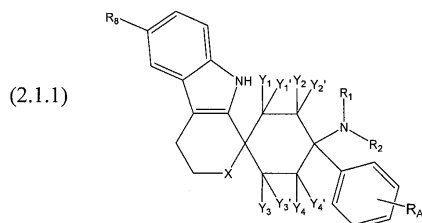
[0080]

[0081] 위 화학식들에서,

[0082] RA는 -H, -F, -Cl, -CN 또는 -CH3, 바람직하게는 -H이다.

[0083] 화학식 2, (2.1), (2.2), (2.3) 및 (2.4)의 화합물에서, W는 바람직하게는 -NH-이다.

[0084] 화학식 (2.1)의 화합물의 특히 바람직한 양태는 화학식 (2.1.1)을 갖고, 화학식 (2.4)의 특히 바람직한 양태는 화학식 (2.4.1)을 갖는다.



[0085]

[0086] 화학식 (2.1.1) 또는 (2.1.4)의 화합물들 중 특히 바람직한 것은,

[0087] X가 -O- 또는 -NR17-, 바람직하게는 -O- 또는 -NH-이고,

[0088] R0가 각각 독립적으로 -C1-8-지방족, -C3-12-사이클로지방족, -아릴, -헤테로아릴, -C1-8-지방족-C3-12-사이클로지방족, -C1-8-지방족-아릴, -C1-8-지방족-헤테로아릴, -C3-8-사이클로지방족-C1-8-지방족, -C3-8-사이클로지방족-아릴

또는 -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족-헤테로아릴이고,

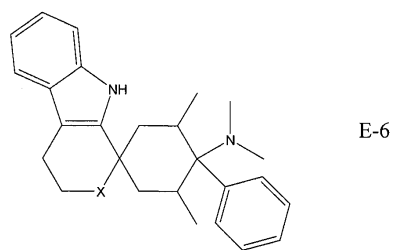
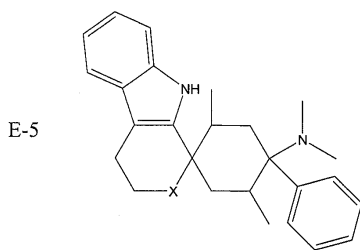
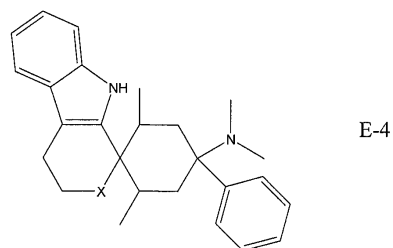
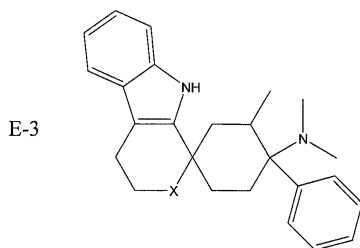
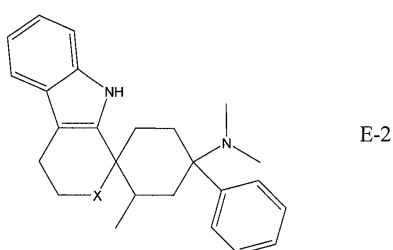
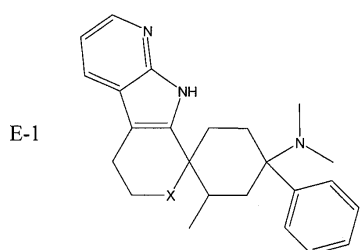
- [0089] R<sub>1</sub>이 -CH<sub>3</sub>이고,
- [0090] R<sub>2</sub>가 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이고,
- [0091] R<sub>8</sub>가 -H 또는 -F이고,
- [0092] R<sub>12</sub>가 각각 독립적으로 -H, -R<sub>0</sub>, -OR<sub>13</sub> 또는 -NR<sub>14</sub>R<sub>15</sub>이고,
- [0093] R<sub>13</sub>이 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이고,
- [0094] R<sub>14</sub> 및 R<sub>15</sub>가 각각 독립적으로 -H 또는 R<sub>0</sub>이거나, R<sub>14</sub>과 R<sub>15</sub>가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sub>16</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 또는 -(CH<sub>2</sub>)<sub>3-6</sub>-를 형성하고,
- [0095] R<sub>16</sub>이 -H 또는 -C<sub>1-6</sub>-지방족이고,
- [0096] R<sub>17</sub>이 -H, -R<sub>0</sub>, -COR<sub>12</sub> 또는 -S(=O)<sub>2</sub>R<sub>12</sub>이고,
- [0097] Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>'가 -H, -F, -Cl, -CN, -C<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-NHC<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-N(C<sub>1-8</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -S-C<sub>1-8</sub>-지방족, -S-아릴, -아릴 및 -C<sub>1-8</sub>-지방족-아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 단 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 하나 이상은 -H가 아니고,
- [0098] R<sub>A</sub>가 -H, -F, -Cl, -CN 또는 -CH<sub>3</sub>인 것들이다.
- [0099] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태에서, W는 -NR<sub>4</sub>-이고, X는 -NR<sub>17</sub>-, -O-, -S-, -S(=O)<sub>1-2</sub>-(즉, -S(=O)- 또는 -S(=O)<sub>2</sub>-) 또는 -CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>-이다.
- [0100] 본 발명에 따른 화합물의 다른 바람직한 양태에서, W는 -O-이고, X는 -NR<sub>17</sub>-, -O-, -S-, -S(=O)<sub>1-2</sub>- 또는 -CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>-이다.
- [0101] 본 발명에 따른 화합물의 또 다른 바람직한 양태에서, W는 -S-이고, X는 -NR<sub>17</sub>-, -O-, -S-, -S(=O)<sub>1-2</sub>- 또는 -CR<sub>18</sub>R<sub>19</sub>-이다.
- [0102] 바람직하게, Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>'는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NH<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub>-지방족, -NH-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -NH-C<sub>1-6</sub>-지방족-OH, -N(C<sub>1-6</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -N(C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족)<sub>2</sub>, -N(C<sub>1-6</sub>-지방족-OH)<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH-C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -NH-C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -NH-C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -NH-아릴, -NH-헤테로아릴, -SH, -S-C<sub>1-6</sub>-지방족, -S-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -S-C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -S-C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -S-C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -S-아릴, -S-헤테로아릴, -OH, -O-C<sub>1-6</sub>-지방족, -O-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -O-C<sub>1-6</sub>-지방족-OH, -O-C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -O-C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -O-C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -O-아릴, -O-헤테로아릴, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족, -O-C(=O)C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-OH, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -O-C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -O-C(=O)아릴, -O-C(=O)헤테로아릴, -C<sub>1-6</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-NHC<sub>1-8</sub>-지방족, -C<sub>1-8</sub>-지방족-N(C<sub>1-8</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -아릴, -헤테로아릴, -C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족, -C(=O)C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -C(=O)C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -C(=O)-아릴, -C(=O)헤테로아릴, -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-지방족, -CO<sub>2</sub>-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -CO<sub>2</sub>-C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -CO<sub>2</sub>-아릴 및 -CO<sub>2</sub>-헤테로아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되거나, Y<sub>1</sub>과 Y<sub>1</sub>', 또는 Y<sub>2</sub>와 Y<sub>2</sub>', 또는 Y<sub>3</sub>와 Y<sub>3</sub>', 또는 Y<sub>4</sub>와 Y<sub>4</sub>'가 함께 =O를 형성하고, 단 잔기 Y<sub>1</sub>, Y<sub>1</sub>', Y<sub>2</sub>, Y<sub>2</sub>', Y<sub>3</sub>, Y<sub>3</sub>', Y<sub>4</sub> 및 Y<sub>4</sub>' 중의 적어도 하나는 -H가 아니다.

[0103] 더욱 바람직하게,  $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$  및  $Y_4'$ 는 -H, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -C<sub>1-6</sub>-지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-NHC<sub>1-6</sub>-지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-N(C<sub>1-8</sub>-지방족)<sub>2</sub>, -C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족, -C<sub>1-6</sub>-지방족-아릴, -C<sub>1-6</sub>-지방족-헤테로아릴, -S-C<sub>1-8</sub>-지방족, -S-아릴, -아릴 및 -헤테로아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

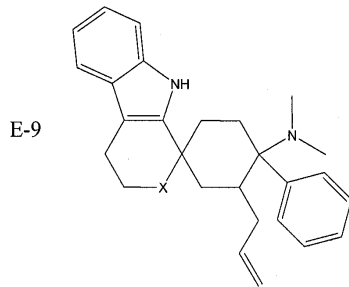
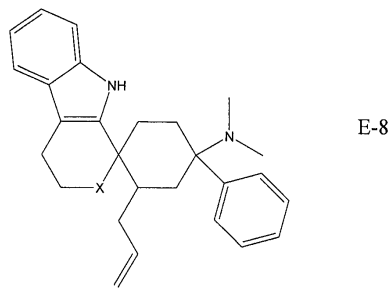
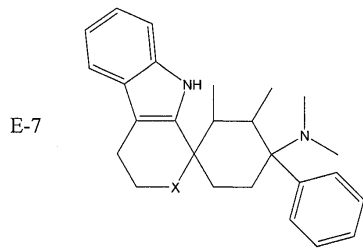
[0104] 특히 더 바람직하게,  $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$  및  $Y_4'$ 는 -H, -F, -Cl, -C<sub>1-6</sub>-알킬, -C<sub>2-6</sub>-알케닐, -C<sub>1-6</sub>-알킬-NH-C<sub>1-6</sub>-알킬, -C<sub>1-6</sub>-알킬-N(C<sub>1-6</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -아릴, -C<sub>1-6</sub>-알킬-아릴, -S-C<sub>1-6</sub>-알킬 및 -S-아릴을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다.

[0105] 특히 바람직한 양태에서, 잔기  $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 하나, 바람직하게는  $Y_1, Y_1', Y_3$  또는  $Y_3'$ , 또는 잔기  $Y_1, Y_1', Y_2, Y_2', Y_3, Y_3', Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 둘은 각각 -C<sub>1-6</sub>-지방족, 바람직하게는 -CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CH=CH<sub>2</sub>이고, 나머지 잔기들은 -H이다.

[0106] 바람직한 대표적 예는 화합물 E-1 내지 E-9(여기서, X는 각각 -O- 또는 -NH-이다)이다.



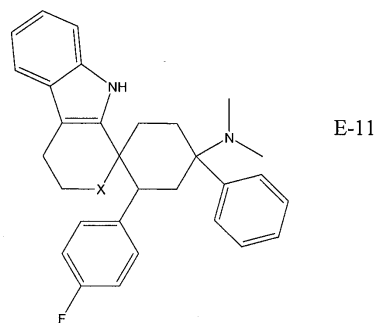
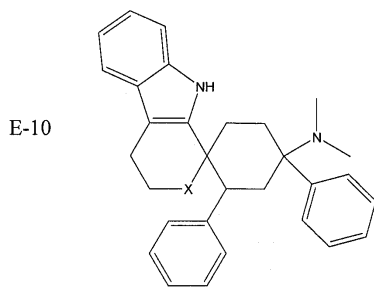
[0107]



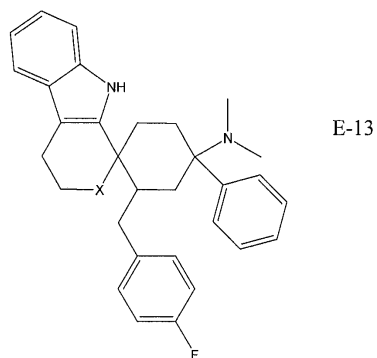
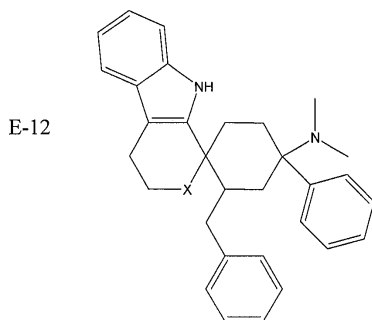
[0108]

[0109] 특히 바람직한 다른 양태에서, 잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$ ,  $Y_3'$ ,  $Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 하나, 바람직하게는  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_3$  또는  $Y_3'$ 는 -아릴(바람직하게는 -페닐 또는 4-플루오로-페닐) 또는 - $C_{1-6}$ -지방족-아릴(바람직하게는 -벤질 또는 4-플루오로-벤질)이고, 나머지 잔기들은 -H이다.

[0110] 바람직한 대표적 예는 화합물 E-10 내지 E-13(여기서, X는 각각 -O- 또는 -NH-이다)이다.



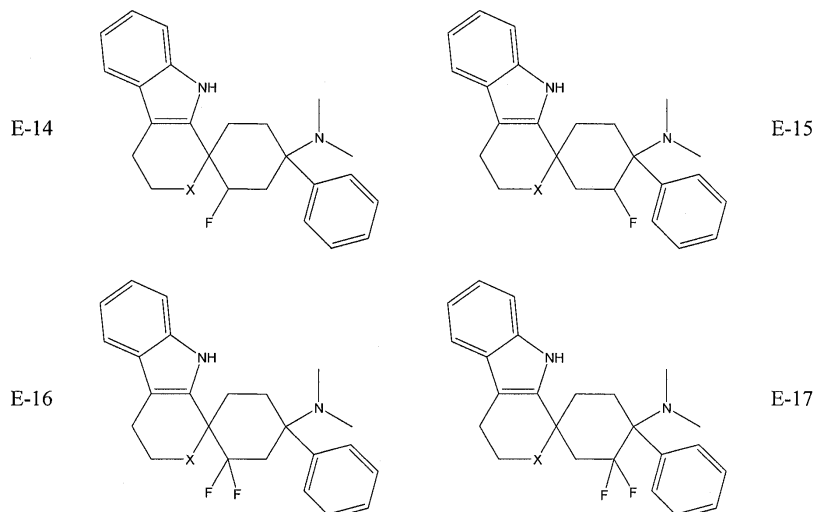
[0111]



[0112]

[0113] 특히 바람직한 또 다른 양태에서, 잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$ ,  $Y_3'$ ,  $Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 하나, 바람직하게는  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_3$  또는  $Y_3'$ , 또는 잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$ ,  $Y_3'$ ,  $Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 둘은 각각 -F이고, 나머지 잔기들을 -H이다.

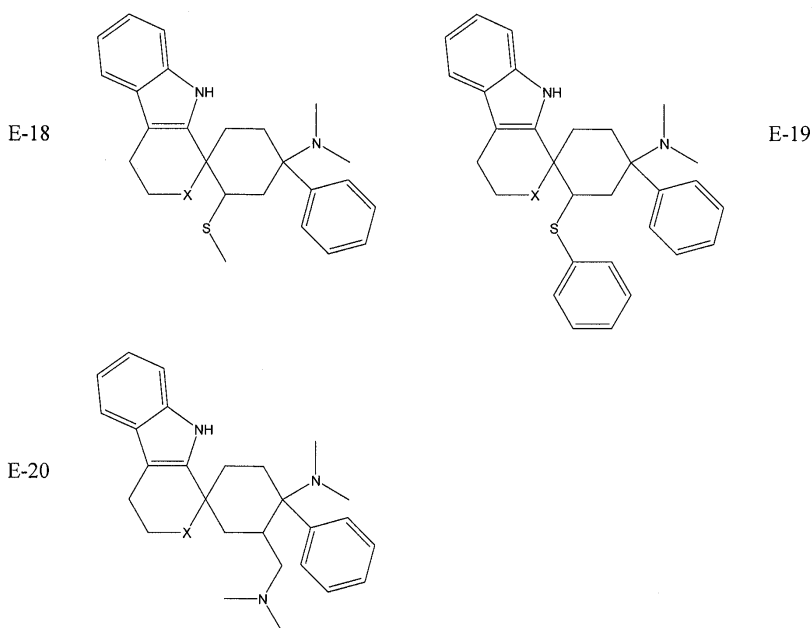
[0114] 바람직한 대표적 예는 화합물 E-14 내지 E-17(여기서, X는 각각 -O- 또는 -NH-)이다.



[0115]

[0116] 특히 바람직한 또 다른 양태에서, 잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$ ,  $Y_3'$ ,  $Y_4$  및  $Y_4'$  중의 어느 하나, 바람직하게는  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_3$  또는  $Y_3'$ 는 -S- $C_{1-6}$ -지방족(바람직하게는 -S- $C_{1-6}$ -알킬), -S-아릴(바람직하게는 -S-페닐) 또는 - $C_{1-6}$ -지방족-N( $C_{1-6}$ -지방족)<sub>2</sub>(바람직하게는 - $C_{1-6}$ -알킬-N( $C_{1-6}$ -알킬)<sub>2</sub>)이고, 나머지 잔기들은 -H이다.

[0117] 바람직한 대표적 예는 화합물 E-18 내지 E-20(여기서, X는 각각 -O- 또는 -NH-)이다.



[0118]

[0119]  $R_0$ 는 바람직하게는 각각 독립적으로 - $C_{1-8}$ -지방족, - $C_{3-12}$ -사이클로지방족, -아릴, -헤테로아릴, - $C_{1-8}$ -지방족- $C_{3-12}$ -사이클로지방족, - $C_{1-8}$ -지방족-아릴 또는 - $C_{1-8}$ -지방족-헤테로아릴이다. 이 경우, - $C_{1-8}$ -지방족- $C_{3-12}$ -사이클로지방족, - $C_{1-8}$ -지방족-아릴 또는 - $C_{1-8}$ -지방족-헤테로아릴은 각각 이가 브릿지 - $C_{1-8}$ -지방족-을 통해 결합된, - $C_{3-12}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 -헤테로아릴 잔기를 의미한다. - $C_{1-8}$ -지방족-아릴의 바람직한 예는 -CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> 및 -CH=CH-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>이다.

[0120]  $R_1$  및  $R_2$ 는 바람직하게는 각각 독립적으로 -H, - $C_{1-6}$ -지방족, - $C_{3-8}$ -사이클로지방족, - $C_{1-6}$ -지방족-아릴, - $C_{1-6}$ -지방족- $C_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 - $C_{1-6}$ -지방족-헤테로아릴이거나, 잔기  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-,



$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 를 형성하여 환을 이룬다.

[0121] 더욱 바람직하게,  $R_1$  및  $R_2$ 는 각각 독립적으로  $-\text{H}$  또는  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족이거나, 잔기  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NR}_{11}-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ (여기서,  $R_{11}$ 은 바람직하게는  $-\text{H}$  또는  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족이다) 또는  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 를 형성하여 환을 이룬다.

[0122] 특히 바람직한 화합물은  $R_1$  및  $R_2$ 가 각각 독립적으로  $-\text{CH}_3$  또는  $-\text{H}$ (여기서,  $R_1$ 과  $R_2$ 가 동시에  $-\text{H}$ 는 아니다)이거나,  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께  $-(\text{CH}_2)_{3-4}-$ 를 형성하여 환을 이루는 것들이다.

[0123] 가장 바람직한 화합물은  $R_1$  및  $R_2$ 가  $-\text{CH}_3$ 인 것들이다.

[0124]  $R_3$ 는 바람직하게는  $-\text{C}_{1-8}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴, -헤테로아릴; 또는 각각  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족 그룹을 통해 결합된, -아릴, -헤테로아릴 또는  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족이다.

[0125] 특히 바람직하게,  $R_3$ 는 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, -에틸, -프로필, -부틸, -펜틸, -헥실, -헵틸, -사이클로헵틸, -사이클로헥실, -페닐, -벤질, -나프틸, -안트라세닐, -티오펜일, -벤조티오펜일, -푸릴, -벤조푸라닐, -벤조디옥솔라닐, -인돌릴, -인다닐, -벤조디옥사닐, -피롤릴, -피리딜, -피리미딜 또는 -피라지닐; 또는 각각 포화된 비분지형  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족 그룹을 통해 결합된, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된,  $-\text{C}_{5-6}$ -사이클로지방족, -페닐, -나프틸, -안트라세닐, -티오펜일, -벤조티오펜일, -피리딜, -푸릴, -벤조푸라닐, -벤조디옥솔라닐, -인돌릴, -인다닐, -벤조디옥사닐, -피롤릴, -피리미딜, -트리아졸릴 또는 -피라지닐이다.

[0126] 더욱 바람직하게,  $R_3$ 는 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, -프로필, -부틸, -펜틸, -헥실, -페닐, -푸릴, -티오펜일, -나프틸, -벤질, -벤조푸라닐, -인돌릴, -인다닐, -벤조디옥사닐, -벤조디옥솔라닐, -피리딜, -피리미딜, -피라지닐, -트리아졸릴 또는 -벤조티오펜일; 또는 각각 포화된 비분지형  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족 그룹을 통해 결합된, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, -페닐, -푸릴 또는 -티오펜일이다.

[0127] 더욱 바람직하게,  $R_3$ 는 각각 치환되지 않거나 치환된, -프로필, -부틸, -펜틸, -헥실, -페닐, -페네틸, -티오펜일, -피리딜, -트리아졸릴, -벤조티오펜일 또는 -벤질이고, 특히 바람직하게는 -프로필, -3-메톡시프로필, -부틸, -펜틸, -헥실, -페닐, -3-메틸페닐, -3-플루오로페닐, -벤조[1,3]-디옥솔릴, -티에닐, -벤조티오펜일, -4-클로로벤질, -벤질, -3-클로로벤질, -4-메틸벤질, -2-클로로벤질, -4-플루오로벤질, -3-메틸벤질, -2-메틸벤질, -3-플루오로벤질, -2-플루오로벤질, -1-메틸-1,2,4-트리아졸릴 또는 -페네틸이다.

[0128] 특히 바람직하게,  $R_3$ 는 -부틸, -에틸, -3-메톡시프로필, -벤조티오펜일, -페닐, -3-메틸페닐, -3-플루오로페닐, -벤조[1,3]-디옥솔릴, -벤질, -1-메틸-1,2,4-트리아졸릴, -티에닐 또는 -페네틸이다.

[0129] 가장 바람직하게,  $R_3$ 는 각각 치환되지 않거나 당해 환에서 일치환 또는 다치환된, -페닐, -벤질 또는 -페네틸; 또는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{4-6}$ -사이클로지방족, -피리딜, -티에닐, -티아졸릴, -이미다졸릴, -1,2,4-트리아졸릴 또는 -벤즈이미다졸릴이다.

[0130] 특히 바람직하게,  $R_3$ 는 치환되지 않거나  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{C}_2\text{H}_5$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OC}_2\text{H}_5$  또는  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 로 일치환 또는 다치환된, -페닐, -벤질, -페네틸, -티에닐, -피리딜, -티아졸릴, -이미다졸릴, -1,2,4-트리아졸릴, -벤즈이미다졸릴 또는 -벤질(여기서, -티에닐, -피리딜, -티아졸릴, -이미다졸릴, -1,2,4-트리아졸릴 및 -벤즈이미다졸릴은 바람직하게는 치환되지 않는다); 또는 각각 치환되지 않거나  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OCH}_3$  또는  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ 로 일치환 또는 다치환된, -에틸, -n-프로필, -2-프로필, -알릴, -n-부틸, -이소-부틸, -2급-부틸, -3급-부틸, -n-펜틸, -이소-펜틸, -네오-펜틸, -n-헥실, -사이클로헵틸 또는 -사이클로헥실이다.

[0131] 특히 바람직하게,  $R_3$ 는 치환되지 않거나  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CN}$  또는  $-\text{CH}_3$ 로 일치환된 -페닐; -티에닐; 또는 치환되지 않거나  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{OH}$  또는  $-\text{OC}_2\text{H}_5$ , 특히  $-\text{OCH}_3$ 로 일치환 또는 다치환된, -에틸, -n-프로필 또는 -n-부틸이다.

[0132]  $R_4$ 는 바람직하게는  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족, -아릴, -헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-아릴,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-헤테로아릴 또는  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-사이클로지방족,  $-\text{COR}_{12}$  또는  $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 이다.

- [0133] 특히 바람직하게,  $R_4$ 는 -H이다.
- [0134]  $R_5$ 는 바람직하게는 =O, -H,  $-\text{COOR}_{13}$ ,  $-\text{CONR}_{13}$ ,  $-\text{OR}_{13}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족,  $\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, 아릴 또는 헤테로아릴, 또는 각각  $\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, 아릴,  $\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 헤테로아릴이다.
- [0135]  $R_6$ 는 바람직하게는 -H, -F, -Cl,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}_{13}$ , -CN,  $-\text{COOR}_{13}$ ,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 헤테로아릴; 또는 각각  $\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 -헤테로아릴이거나;  $R_5$ 와  $R_6$ 가 바람직하게는 함께  $-(\text{CH}_2)_n-$ (여기서,  $n$ 은 2, 3, 4, 5 또는 6이고, 개개의 수소원자들은 -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_{13}$ , -CN 또는  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족으로 대체될 수도 있다)이다.
- [0136]  $R_5$ 는 더욱 바람직하게는 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족 또는  $-\text{COOR}_{13}$ 이다. 특히 바람직하게,  $R_5$ 는  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{COOH}$  또는  $-\text{COOCH}_3$ 이다. 가장 특히 바람직하게,  $R_5$ 는 -H이다.
- [0137]  $R_6$ 가 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족, -아릴, 또는  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족 그룹(브릿지)을 통해 결합된 -아릴인 화합물도 바람직하다. 바람직하게,  $R_6$ 는 -H,  $-\text{CH}_3$ , -페닐 또는 -벤질이다. 가장 특히 바람직하게,  $R_6$ 는 -H이다.
- [0138]  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 바람직하게는 각각 독립적으로 -H, -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{CF}_3$ ,  $-\text{OR}_{13}$ ,  $-\text{SR}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{R}_{13}$ ,  $-\text{SO}_2\text{OR}_{13}$ , -CN,  $-\text{COOR}_{13}$ ,  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ ;  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족; -아릴 또는 헤테로아릴; 또는 각각  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 헤테로아릴이다.
- [0139] 더욱 바람직하게,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 -H, -메틸, -에틸, -프로필, -부틸, -피리딜, -O-벤질, -F, -Cl, -Br, -I,  $-\text{CF}_3$ , -OH,  $-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{CO}-\text{OCH}_3$ ,  $-\text{NHCH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$  또는  $-\text{NO}_2$ 이다.
- [0140] 특히 바람직하게,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 각각 독립적으로 -H, -F, -OH,  $-\text{CH}_3$ , -Cl,  $-\text{OCH}_3$ , -Br 또는  $-\text{NO}_2$ 이다.
- [0141] 바람직한 양태에서,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$ 은 -H이다.
- [0142] 다른 바람직한 양태에서, 잔기  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중의 어느 셋은 -H이고, 나머지 잔기, 바람직하게는  $R_8$  또는  $R_9$ 은 -H가 아니며, 바람직하게는 -F, -Cl, -OH 또는  $-\text{OCH}_3$ 이다.
- [0143] 다른 바람직한 양태에서, 잔기  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_9$  및  $R_{10}$  중의 어느 둘은 -H이고, 나머지 두 잔기는 -H가 아니다.
- [0144]  $R_{11}$ 은 바람직하게는 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴, 헤테로아릴,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-아릴,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족- $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-헤테로아릴,  $-\text{C}(=\text{O})$ 아릴,  $-\text{C}(=\text{O})$ 헤테로아릴 또는  $-\text{C}(=\text{O})\text{C}_{1-6}$ -지방족이다.
- [0145]  $R_{12}$ 는 바람직하게는 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 헤테로아릴, 또는 각각  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 헤테로아릴, 또는  $-\text{OR}_{13}$  또는  $-\text{NR}_{14}\text{R}_{15}$ 이다. 특히 바람직하게,  $R_{12}$ 는  $-\text{C}_2$ -지방족(바람직하게는  $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-\text{CH}=\text{CH}-$ )을 통해 결합된 -아릴(바람직하게는 페닐)이다.
- [0146]  $R_{13}$ 은 바람직하게는 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 헤테로아릴; 또는 각각  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 헤테로아릴이다.
- [0147]  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 은 바람직하게는 각각 독립적으로 -H,  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 헤테로아릴; 또는 각각  $-\text{C}_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 헤테로아릴이거나,  $R_{14}$ 과  $R_{15}$ 이 함께  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_2-$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}-\text{R}_{16}\text{CH}_2\text{CH}_2-$  또는  $-(\text{CH}_2)_{3-6}-$ 를 형성한다.
- [0148]  $R_{16}$ 은 바람직하게는 -H 또는  $-\text{C}_{1-5}$ -지방족이다.
- [0149]  $R_{17}$ 은 바람직하게는 -H,  $-\text{R}_0$ (바람직하게는  $-\text{C}_{1-8}$ -지방족),  $-\text{COR}_{12}$  또는  $-\text{SO}_2\text{R}_{12}$ 이다. 바람직한 양태에서,  $R_{17}$ 은 -H 또는  $-\text{COR}_0$ , 더욱 바람직하게는 -H 또는  $-\text{CO}-\text{C}_{1-8}$ -지방족-아릴, 특히 바람직하게는 -H 또는  $-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-$ 아릴이다.

- [0150]  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 은 바람직하게는 각각 독립적으로는  $-H$ ,  $-C_{1-5}$ -지방족,  $-C_{3-8}$ -사이클로지방족, -아릴 또는 -헤테로아릴; 또는 각각  $-C_{1-3}$ -지방족을 통해 결합된, -아릴,  $-C_{3-8}$ -사이클로지방족 또는 -헤테로아릴이다. 특히 바람직하게,  $R_{18}$  및  $R_{19}$ 은  $-H$ 이다.
- [0151] 설명을 위해, 탄화수소 잔기는 지방족 탄화수소 잔기와 방향족 탄화수소 잔기로 구분된다.
- [0152] 지방족 탄화수소 잔기는 다시 비(non)-사이클릭 지방족 탄화수소 잔기("지방족")와 사이클릭 지방족 탄화수소 잔기, 즉 지환족 탄화수소 잔기("사이클로지방족")로 구분된다. 사이클로지방족 화합물은 일환식 또는 다환식일 수 있다. 지환족 탄화수소 잔기("사이클로지방족")는 순수한 지방족 카보사이클 및 지방족 헤테로사이클을 둘 다 포함하므로, 특별히 명시되지 않는다면, "사이클로지방족"은 순수한 지방족 카보사이클(예: 사이클로헥실), 순수한 지방족 헤테로사이클(예: 피페리딘 또는 피페라질), 및 혼합형일 수도 있는 비-방향족 다환식 시스템(예: 데칼리닐, 테카하이드로퀴놀리닐)을 포함한다.
- [0153] 방향족 탄화수소는 다시 카보사이클릭 방향족 탄화수소("아릴")와 헤테로사이클릭 방향족 탄화수소("헤테로아릴")로 구분된다.
- [0154] 적어도 부분적으로 방향족인 다환식 시스템의 구분은 바람직하게는 다환식 시스템의 적어도 하나의 방향족 환이 이 환 안에 적어도 하나의 헤테로원자(보통, N, O 또는 S)를 갖는지에 좌우된다. 만일 이러한 헤테로원자가 이 환 안에 적어도 하나 존재한다면 이것은 바람직하게는 "헤테로아릴"이고(헤테로원자를 갖거나 갖지 않는 추가의 카보사이클릭 방향족 또는 비-방향족 환이 다환식 시스템의 추가로 존재하는 부가적인 사이클로서 존재할 수는 있음), 이러한 헤테로원자가 다환식 시스템의 가능한 여러 방향족 환들 중 어디에도 존재하지 않는다면 이것은 바람직하게는 "아릴"이다(환 헤테로원자가 다환식 시스템의 부가적으로 존재하는 비-방향족 사이클 안에 존재할 수는 있음).
- [0155] 따라서, 사이클릭 치환체의 분류에서는 다음과 같은 우선 순위가 적용된다: 헤테로아릴 > 아릴 > 사이클로지방족.
- [0156] 설명을 위해, 일가 및 다가(즉, 이가) 탄화수소 잔기는 개념적으로, 즉 문맥에 따라서는 서로 구별되지 않으며, " $C_{1-3}$ -지방족"은 예를 들면  $-C_{1-3}$ -알킬,  $-C_{1-3}$ -알케닐 및  $-C_{1-3}$ -알키닐, 뿐만 아니라 예를 들면  $-C_{1-3}$ -알킬렌-,  $-C_{1-3}$ -알케닐렌- 및  $C_{1-3}$ -알키닐렌을 포함한다.
- [0157] 지방족은 바람직하게는 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 포화 또는 일불포화 또는 다불포화 지방족 탄화수소 잔기이다. 지방족이 일치환 또는 다치환된 경우, 치환체들은  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-NO_2$ ,  $-CHO$ ,  $=O$ ,  $-R_0$ ,  $-C(=O)R_0$ ,  $-C(=O)OH$ ,  $-C(=O)OR_0$ ,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NHR_0$ ,  $-C(=O)N(R_0)_2$ ,  $-OH$ ,  $-OR_0$ ,  $-OC(=O)H$ ,  $-OC(=O)R_0$ ,  $-OC(=O)OR_0$ ,  $-OC(=O)NHR_0$ ,  $-OC(=O)N(R_0)_2$ ,  $-SH$ ,  $-SR_0$ ,  $-SO_3H$ ,  $-S(=O)_{1-2}-R_0$ ,  $-S(=O)_{1-2}NH_2$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR_0$ ,  $-N(R_0)_2$ ,  $-N^+(R_0)_3$ ,  $-N^+(R_0)_2O^-$ ,  $-NHC(=O)R_0$ ,  $-NHC(=O)OR_0$ ,  $-NH-C(=O)NH_2$ ,  $-NHC(=O)NHR_0$ ,  $-NHC(=O)-N(R_0)_2$ ,  $-Si(R_0)_3$  및  $-PO(OR_0)_2$ 를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 따라서, "지방족"은 분지형 또는 직쇄형일 수 있는 비환식의 포화 또는 불포화 탄화수소 잔기, 즉 알카닐, 알케닐 및 알키닐을 포함한다. 이 경우, 알케닐은 하나 이상의  $C=C$  이중 결합을 갖고, 알키닐은 하나 이상의  $C\equiv C$  삼중 결합을 갖는다. 바람직한 비치환 일가 지방족은  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)_2$ ,  $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $-C(CH_3)_3$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-CH_2CH_3$  및  $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$ ; 및  $-CH=CH_2$ ,  $-C\equiv CH$ ,  $-CH_2CH=CH_2$ ,  $-CH=CHCH_3$ ,  $-CH_2C\equiv CH$ ,  $-C\equiv CCH_3$  및  $-CH=CHCH=CH_2$ 를 포함한다. 바람직한 비치환 이가 지방족은  $-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH_2-$ ,  $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ,  $-CH_2CH(CH_3)-CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)-$ ,  $-CH-(CH_2CH_3)CH_2-$  및  $-CH_2CH_2-CH_2CH_2-$ ; 및  $-CH=CH-$ ,  $-C\equiv C-$ ,  $-CH_2CH=CH-$ ,  $-CH=CHCH_2-$ ,  $-CH_2C\equiv C-$  및  $-C\equiv CCH_2-$ 를 포함한다. 바람직한 치환된 일가 지방족은  $-CH_2F$ ,  $-CHF_2$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$ ,  $-CF_2CF_3$ ,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2CH_2OH$ ,  $-CH_2CHOHCH_3$ ,  $-CH_2OCH_3$ ,  $-CH_2CH_2OCH_3$  및  $-CH_2N(CH_3)_2$ 를 포함한다. 바람직한 치환된 이가 지방족은  $-CF_2-$ ,  $-CF_2CF_2-$ ,  $-CH_2CHOH-$ ,  $-CHOHCH_2-$  및  $-CH_2CHOHCH_2-$ 를 포함한다. -메틸-, -에틸-, -n-프로필- 및 -n-부틸-이 특히 바람직하다.
- [0158] 사이클로지방족은 바람직하게는 각각 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 포화 또는 일불포화 또는 다불포화

된 지방족(즉, 비-방향족) 일환식 또는 다환식 탄화수소 잔기이다. 환-탄소원자의 수는 바람직하게는 명시된 범위를 갖는다(즉, "C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족"은 바람직하게는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환-탄소원자를 가짐). 설명을 위해, "C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족"은 바람직하게는 3, 4, 5, 6, 7 또는 8개의 환-탄소원자를 갖는 포화 또는 불포화된 비-방향족 사이클릭 탄화수소이며, 여기서 1 또는 2개의 탄소원자는 각각 독립적으로 헤테로원자 S, N 또는 O로 대체될 수 있다. 사이클로알킬이 일치환 또는 다치환된 경우, 치환체들은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, =O, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NH-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub>, -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -Si(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub> 및 -PO(OR<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 유리하게, C<sub>3-8</sub>-사이클로지방족은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헥틸, 사이클로옥틸, 사이클로펜테닐, 사이클로헥세닐, 사이클로헥테닐 및 사이클로옥테닐, 및 테트라하이드로피라닐, 디옥사닐, 디옥솔라닐, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피페라지닐, 피라졸리노닐 및 피롤리디닐을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.

[0159] "지방족" 또는 "사이클로지방족"과 관련하여, "일치환 또는 다치환된"이란 바람직하게는 하나 이상의 수소원자가 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC<sub>1-6</sub>-알킬, -OC(=O)C<sub>1-6</sub>-알킬, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-알킬, -N(C<sub>1-6</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -C(=O)OC<sub>1-6</sub>-알킬 또는 -C(=O)OH로 일치환 또는 다치환, 예를 들면 일치환, 이치환, 삼치환 또는 사치환됨을 의미한다. 특히 바람직한 치환체는 -F, -Cl, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> 및 -C(=O)OH이다.

[0160] 다치환된 잔기는 동일하거나 상이한 원자 위에서 다치환, 예를 들면 이치환 또는 삼치환된 잔기[예를 들면 -CF<sub>3</sub> 또는 -CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>의 경우에서와 같이 동일한 C-원자에서 또는 -CH(OH)-CH=CH-CHCl<sub>2</sub>의 경우에서와 같이 상이한 위치에서 삼치환된 잔기]를 의미한다. 다치환은 동일하거나 상이한 치환체에 의해 이루어질 수 있다. 치환체 자체도 치환될 수 있다. 따라서, -O-지방족은 특히 -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH를 포함한다. 바람직하게, 지방족 또는 사이클로지방족은 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환된다. 가장 특히 바람직하게, 지방족 또는 사이클로지방족은 -OH, -OCH<sub>3</sub> 또는 -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>로 치환된다.

[0161] 아릴은 바람직하게는 각각 독립적으로 하나 이상의 방향족 환을 갖고 이 환 내에 헤테로원자를 갖지 않는 카보사이클릭 환 시스템으로서, 당해 아릴 잔기는 추가의 포화, (부분) 불포화 또는 방향족 환 시스템과 축합될 수 있고, 각각의 아릴 잔기는 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 형태로 존재할 수 있으며, 이때 아릴 치환체들은 동일하거나 상이하고 당해 아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있다. 바람직한 아릴은 페닐, 나프틸, 안트라세닐, 페난트레닐, 플루오로안테닐, 플루오레닐, 인다닐 및 테트라리닐이다. 페닐 및 나프틸이 특히 바람직하다. 아릴이 일치환 또는 다치환된 경우, 아릴 치환체들은 동일하거나 상이하고 당해 아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있으며, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, =O, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NHC(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NH-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub>, -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -Si(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub> 및 -PO(OR<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된다. 바람직한 치환된 아릴은 2-플루오로페닐, 3-플루오로페닐, 4-플루오로페닐, 2,3-디플루오로페닐, 2,4-디플루오로페닐, 3,4-디플루오로페닐, 2-클로로페닐, 3-클로로페닐, 4-클로로페닐, 2,3-디클로로페닐, 2,4-디클로로페닐, 3,4-디클로로페닐, 2-메톡시-페닐, 3-메톡시-페닐, 4-메톡시-페닐, 2,3-디메톡시-페닐, 2,4-디메톡시-페닐, 3,4-디메톡시-페닐, 2-메틸-페닐, 3-메틸-페닐, 4-메틸-페닐, 2,3-디메틸-페닐, 2,4-디메틸-페닐 및 3,4-디메틸-페닐이다.

[0162] 헤테로아릴은 바람직하게는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 헤테로원자를 함유하는 5-, 6- 또는 7원 사이클릭 방향족 잔기로서, 이때 헤테로원자들은 동일하거나 상이하고 질소, 산소 또는 황이며, 당해 헤테로사이클은 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환될 수 있고, 당해 헤테로사이클이 치환된 경우, 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있고 당해 헤테로아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있으며, 당해 헤테로사이클은 바이사이클릭 또는 폴리사이클릭 시스템의 부분일 수도 있다. "헤테로아릴"은 바람직하게는 피롤릴, 인돌릴, 푸릴(푸라닐), 벤조푸라닐, 티에닐(티오펜), 벤조티에닐, 벤조티아디아졸릴, 벤조옥사디아졸릴, 벤조티아졸릴, 벤조옥사졸릴, 벤

조트리아졸릴, 벤조디옥솔라닐, 벤조디옥사닐, 프탈라지닐, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피리디닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 피라지닐, 피라닐, 인다졸릴, 푸리닐, 인돌리지닐, 퀴놀리닐, 이소퀴놀리닐, 퀴나졸리닐, 카바졸릴, 페나지닐, 페노티아지닐 또는 옥사디아졸릴을 포함하는 그룹으로부터 선택되고, 이때 결합은 당해 헤테로아릴 잔기의 임의의 목적하는 가능한 환 원을 통해 일어날 수 있다. 헤테로아릴이 일치환 또는 다치환된 경우, 헤테로아릴 치환체들은 동일하거나 상이할 수 있고 헤테로아릴의 임의의 목적하는 가능한 위치에 존재할 수 있으며, -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -NO<sub>2</sub>, -CHO, =O, -R<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -C(=O)OH, -C(=O)OR<sub>0</sub>, -C(=O)-NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -OH, -O(CH<sub>2</sub>)<sub>1-2</sub>O-, -OR<sub>0</sub>, -OC(=O)H, -OC(=O)R<sub>0</sub>, -OC(=O)OR<sub>0</sub>, -OC(=O)NHR<sub>0</sub>, -OC(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -SO<sub>3</sub>H, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -NH-C(=O)R<sub>0</sub>, -NHC(=O)OR<sub>0</sub>, -NH-C(=O)NH<sub>2</sub>, -NHC(=O)NHR<sub>0</sub>, -NHC(=O)-N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -Si(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub> 및 -PO(OR<sub>0</sub>)<sub>2</sub>를 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 이때 존재할 수 있는 임의의 N-환 원자들은 각각 산화(N-옥사이드)될 수 있다.

[0163] "아릴" 또는 "헤테로아릴"과 관련하여, "일치환 또는 다치환된"이란 당해 환 시스템의 하나 이상의 수소원자가 일치환 또는 다치환, 예를 들면 이치환-, 삼치환-, 사치환- 또는 오치환됨을 의미한다.

[0164] 특히 바람직한 (헤테로)아릴 치환체는 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CHO, -CO<sub>2</sub>H, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NHR<sub>0</sub>, -N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>3</sub>, -N<sup>+</sup>(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -SH, -SR<sub>0</sub>, -OH, -OR<sub>0</sub>, -C(=O)R<sub>0</sub>, -CO<sub>2</sub>R<sub>0</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -C(=O)NHR<sub>0</sub>, -C(=O)N(R<sub>0</sub>)<sub>2</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>-R<sub>0</sub>, -S(=O)<sub>1-2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>3</sub>H, =O 또는 -R<sub>0</sub>로부터 각각 독립적으로 선택된다. 바람직한 치환체는 -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OC<sub>1-6</sub>-알킬, -O-C(=O)-C<sub>1-6</sub>-알킬, -SH, -NH<sub>2</sub>, -NHC<sub>1-6</sub>-알킬, -N(C<sub>1-6</sub>-알킬)<sub>2</sub>, -C(=O)OC<sub>1-6</sub>-알킬 또는 -C(=O)OH이다. 특히 바람직한 치환체는 -F, -Cl, -OH, -SH, -NH<sub>2</sub> 및 -C(=O)OH이다.

[0165] 본 발명에 따른 화합물은 단일 입체이성체 또는 이들의 혼합물, 유리된 화합물들 및/또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 및/또는 용매화물의 형태로 존재할 수 있다.

[0166] 본 발명에 따른 화합물은 치환 패턴에 따라서 키랄 또는 비키랄(achiral)일 수 있다.

[0167] 스피로 환 시스템과 관련하여, 본 발명에 따른 화합물은 스피로-사이클로헥산 환 시스템 위의 치환 패턴이 또한 시스/트랜스, Z/E 또는 syn/anti라고도 언급될 수 있는 이성체와 관련한다. "시스-트랜스-이성체"는 입체이성체의 하위그룹(배위 이성체)이다.

[0168] 바람직한 양태에서, 시스-이성체의 부분입체이성체 과량(de)은 50% 이상, 더욱 바람직하게는 75% de 이상, 특히 더 바람직하게는 90% de 이상, 가장 바람직하게는 95% de 이상, 특히 99% de 이상에 달한다. 다른 바람직한 양태에서, 트랜스-이성체의 부분입체이성체 과량은 50% de 이상, 더욱 바람직하게는 75% de 이상, 특히 더 바람직하게는 90% de 이상, 가장 바람직하게는 95% de 이상, 특히 99% de 이상에 달한다.

[0169] 이성체(부분입체이성체)들의 적합한 분리 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예로는 컬럼 크로마토그래피, 분취용 HPLC 및 결정화 방법을 들 수 있다.

[0170] 본 발명에 따른 화합물이 키랄인 경우, 이들은 바람직하게는 라세미체로서 또는 에난티오머의 농축된 형태로 존재한다. 바람직한 양태에서 S-에난티오머의 에난티오머 과량(ee)은 50% ee 이상, 더욱 바람직하게는 75% ee 이상, 특히 더 바람직하게는 90% ee 이상, 가장 바람직하게는 95% ee 이상, 특히 99% ee 이상에 달한다. 다른 바람직한 양태에서, R-에난티오머의 에난티오머 과량(ee)은 50% ee 이상, 더욱 바람직하게는 75% ee 이상, 특히 더 바람직하게는 90% ee 이상, 가장 바람직하게는 95% ee 이상, 특히 99% ee 이상에 달한다.

[0171] 에난티오머들의 적합한 분리 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예로는 키랄 정지상 분취용 HPLC 및 부분입체이성체성 중간체로의 전환을 들 수 있다. 부분입체이성체성 중간체로의 전환은, 예를 들면 에난티오머-순수 키랄 산에 의한 염 형성으로서 일어날 수 있다. 이렇게 형성된 부분입체이성체들의 분리 후, 염을 유리 염기로 전환시키거나 또 다른 염으로 다시 전환시킬 수 있다.

[0172] 특별히 명시되지 않는다면, 본 발명에 따른 화합물에 대한 모든 언급은 임의의 목적하는 혼합비를 갖는 모든 이성체(예: 입체이성체, 부분입체이성체, 에난티오머)들을 포함한다.

[0173] 특별히 명시되지 않는다면, 본 발명에 따른 화합물에 대한 모든 언급은 유리된 화합물들(즉, 염 형태로서 존재



하지 않는 형태들) 및 생리학적으로 혼화성인 모든 염들을 포함한다.

- [0174] 설명을 위해, 본 발명에 따른 화합물의 생리학적으로 혼화성인 염은 각 화합물의 음이온 또는 산과 특히 사람 및/또는 포유동물에 적용되는 경우 생리학적으로 혼화성인 무기 또는 유기 산과의 염으로서 존재한다.
- [0175] 특정 산과의 생리학적으로 혼화성인 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 메탄 설폰산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 말산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루탐산, 삭카린산, 모노메틸 세박산, 5-옥소-프롤린, 핵산-1-설폰산, 니코틴산, 2-, 3- 또는 4-아미노벤조산, 2,4,6-트리메틸 벤조산,  $\alpha$ -리폰산, 아세틸글리신, 아세틸살리실산, 히푸르산 및/또는 아스파르트산과의 염이다. 하이드로클로라이드, 시트레이트 및 헤미시트레이트가 특히 바람직하다.
- [0176] 양이온 또는 염기와의 생리학적으로 혼화성인 염은 음이온인 각 화합물과 특히 사람 및/또는 포유동물에 적용되는 경우 생리학적으로 혼화성인 하나 이상의, 바람직하게는 무기 양이온과의 염이다. 알칼리 금속 염 및 알칼리 토금속 염 및 암모늄 염, 특히 (일-) 또는 (이-)나트륨, (일-) 또는 (이-) 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘 염이 바람직하다.
- [0177] 본 발명에 따른 화합물은 치환체들, 예를 들면  $R_1$ ,  $R_2$  및  $R_3$ (1차 치환체(substituents of the first generation))에 의해 정의되고, 이들 치환체는 그 자체도 치환될 수 있다(2차 치환체). 정의에 따라, 이러한 치환체들의 치환체들 자체도 다시 치환될 수 있다(3차 치환체). 예를 들면,  $Y_1$ 이  $-R_0$ 이고,  $-R_0$ 가  $-C_{1-8}$ -지방족(1차 치환체)인 경우,  $-C_{1-8}$ -지방족은 그 자체가, 예를 들면  $-OR_0$ (여기서,  $R_0$ 는 -아틸이다)(2차 치환체)로 치환될 수 있다. 그 결과 관능성 그룹  $-C_{1-8}$ -지방족-O-아틸이 생성된다. -아틸은 다시, 예를 들면  $-Cl$ (3차 치환체)로 치환될 수 있다. 그 결과 관능성 그룹  $-C_{1-8}$ -지방족-O-아틸- $Cl$ 이 생성된다.
- [0178] 바람직한 양태에서, 3차 치환체들은 다시 치환될 수 없으며, 즉 4차 치환체는 존재하지 않는다.
- [0179] 다른 바람직한 양태에서, 2차 치환체들은 다시 치환될 수 없으며, 즉 3차 치환체는 존재하지 않는다. 환언하면, 당해 양태에서 관능성 그룹  $R_0$  내지  $R_{19}$ 은 각각 치환될 수 있으나, 각각의 치환체들 자체는 다시 치환될 수는 없다.
- [0180] 다른 바람직한 양태에서, 1차 치환체들은 다시 치환될 수 없으며, 즉 2차 치환체와 3차 치환체는 존재하지 않는다. 환언하면, 당해 양태에서 관능성 그룹  $R_0$  내지  $R_{19}$ 은 각각 치환되지 않는다.
- [0181] "치환된 지방족" 또는 "치환된 사이클로지방족"이  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  또는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된 지방족 또는 사이클로지방족을 의미하고, "치환된 아틸" 또는 "치환된 헤테로아틸"이  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-I$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  또는  $-N(CH_3)_2$ 로 치환된 아틸 또는 헤테로아틸을 의미하는, 라세미체; 에난티오머들, 부분입체이성체들, 에난티오머들과 부분입체이성체들의 혼합물, 또는 단일 에난티오머 또는 부분입체이성체; 생리학적으로 혼화성인 염 또는 양이온의 염기 및/또는 염 형태인 화합물이 바람직하다.
- [0182] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태는  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께  $-CH_2CH_2CH_2-$  또는  $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ 를 형성하여 환을 이루는 화합물이다.  $R_1$ 과  $R_2$ 가 함께  $-CH_2CH_2CH_2-$ 를 형성하여 환을 이루는 화합물이 특히 바람직하다.
- [0183] 추가로,  $R_3$ 가 각각 치환되지 않거나 환상에서 일치환 또는 다치환된, 페닐, 벤질 또는 페네틸, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된  $-C_{1-5}$ -알킬, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된  $-C_{4-6}$ -사이클로알킬, 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된, -피리딜, -티에닐, -티아졸릴, -이미다졸릴, -1,2,4-트리아졸릴 또는 -벤즈이미다졸릴인 화합물도 바람직하다.
- [0184]  $R_3$ 가 치환되지 않거나  $-F$ ,  $-Cl$ ,  $-Br$ ,  $-CN$ ,  $-CH_3$ ,  $-C_2H_5$ ,  $-NH_2$ ,  $-NO_2$ ,  $-SH$ ,  $-CF_3$ ,  $-OH$ ,  $-OCH_3$ ,  $-OC_2H_5$  또는  $-N(CH_3)_2$ 로 일치환 또는 다치환된, -페닐, -벤질, -페네틸, -티에닐, -피리딜, -티아졸릴, -이미다졸릴, -1,2,4-트리아졸릴, -벤즈이미다졸릴 또는 -벤질; 각각 치환되지 않거나  $-OH$ ,  $-OCH_3$  또는  $-OC_2H_5$ 로 일치환 또는 다치환된, -에틸, -n-프로필, -2-프로필, -알릴, -n-부틸, -이소-부틸, -2급-부틸, -3급-부틸, -n-펜틸, -이소-펜틸, -네오-펜틸, -n-헥실, -사이클로펜틸 또는 -사이클로헥실(여기서, -티에닐, -피리딜, -티아졸릴, -이미다

졸릴, -1,2,4-트리아졸릴 및 -벤즈이미다졸릴은 바람직하게는 치환되지 않는다); 특히 치환되지 않거나 -F, -Cl, -CN 또는 -CH<sub>3</sub>로 일치환된 -페닐; 치환되지 않거나 -OCH<sub>3</sub>, -OH 또는 -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, 특히 -OCH<sub>3</sub>로 일치환 또는 다 치환된, -에틸, -n-프로필 또는 -n-부틸인 화합물이 특히 바람직하다.

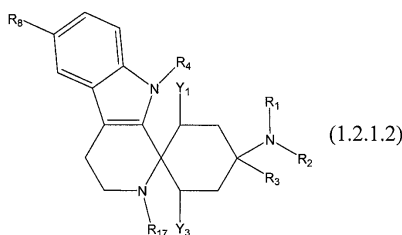
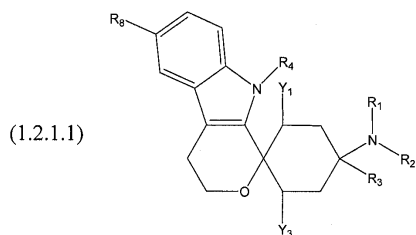
[0185] 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태는 R<sub>5</sub>가 -H, -CH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>O-페닐(여기서, 페닐 잔기는 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환될 수 있다) 또는 -CH<sub>2</sub>OH인 화합물이다. R<sub>5</sub>가 H인 화합물이 특히 바람직하다.

[0186] R<sub>6</sub>가 -H, -메틸, -에틸, -CF<sub>3</sub>, -벤질 또는 -페닐(여기서, 벤질 또는 페닐 잔기는 -F, -Cl, -Br, -I, -CN, -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -SH, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> 또는 -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 치환될 수 있다)인 화합물도 특히 바람직하다. R<sub>6</sub>가 H인 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체가 특히 바람직하다.

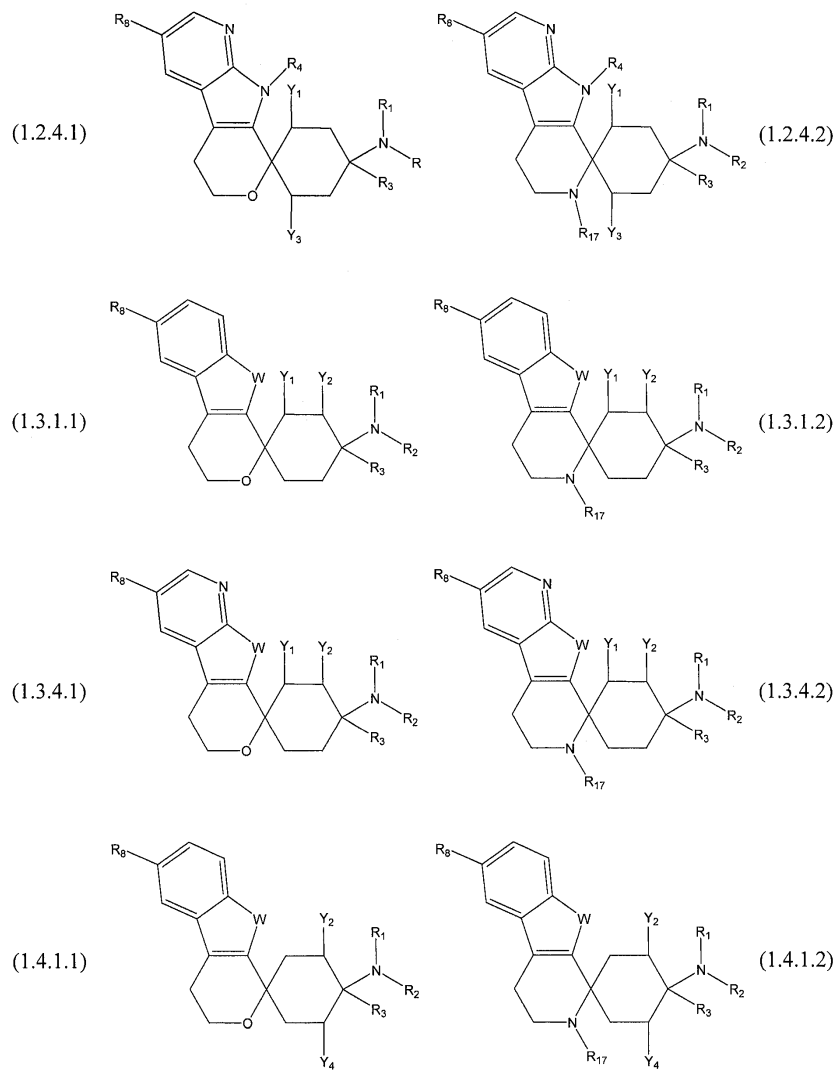
[0187] R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>이 각각 독립적으로 -H; 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 -C<sub>1-5</sub>-알킬; -F, -Cl, -Br, -I, -CF<sub>3</sub>, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -티에닐, -피리미디닐, -피리딜, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NO<sub>2</sub>인 화합물, 바람직하게는 잔기 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중의 어느 하나는 -H; 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 -C<sub>1-5</sub>-알킬; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NO<sub>2</sub>이고 나머지 잔기들은 -H이거나, 잔기 R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub> 중의 어느 둘은 각각 독립적으로 -H; 치환되지 않거나 일치환 또는 다치환된 분지형 또는 비분지형의 -C<sub>1-5</sub>-알킬; -F, -Cl, -Br, -I, -OH, -OCH<sub>3</sub>, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -NH<sub>2</sub>, -NHCH<sub>3</sub>, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 또는 -NO<sub>2</sub>이고 나머지 잔기들은 -H인 화합물도 바람직하다. R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub> 및 R<sub>10</sub>이 각각 독립적으로 -H, -F, -OH, -Cl 또는 -OCH<sub>3</sub>인 스피로사이클릭 사이클로헥산 유도체가 특히 바람직하다.

[0188] X가 -O-인 화합물이 특히 바람직하다. X가 -NR<sub>17</sub>-인 화합물도 특히 바람직하다.

[0189] 화학식 (1.2.1), (1.2.4), (1.3.1), (1.3.4), (1.4.1), (1.4.4), (1.5.1), (1.5.4), (1.6.1), (1.6.4), (1.7.1) 및 (1.7.4)의 본 발명에 따른 화합물의 바람직한 양태는 화학식 (1.2.1.1), (1.2.1.2), (1.2.4.1), (1.2.4.2), (1.3.1.1), (1.3.1.2), (1.3.4.1), (1.3.4.2), (1.4.1.1), (1.4.1.2), (1.4.4.1), (1.4.4.2), (1.5.1.1), (1.5.1.2), (1.5.4.1), (1.5.4.2), (1.6.1.1), (1.6.1.2), (1.6.4.1), (1.6.4.2), (1.7.1.1), (1.7.1.2), (1.7.4.1) 및 (1.7.4.2)를 갖는다.

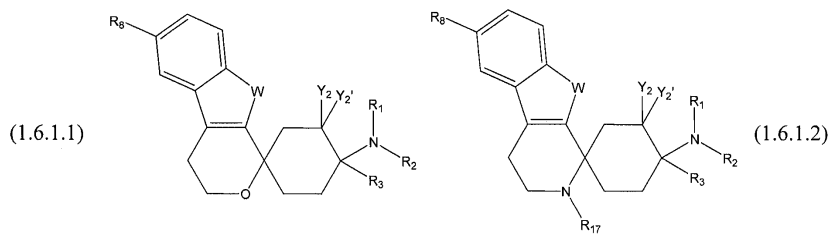
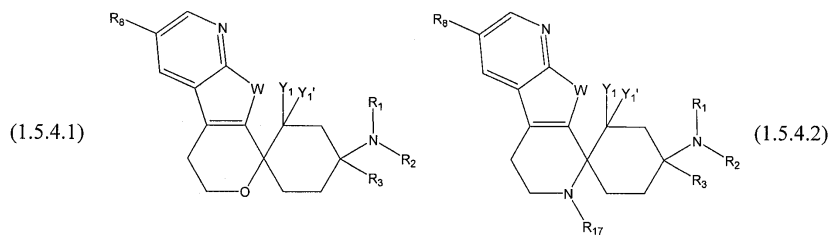
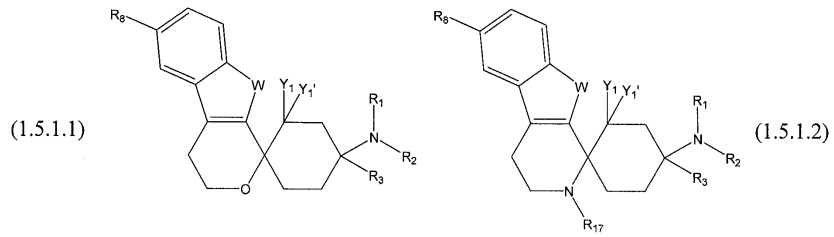
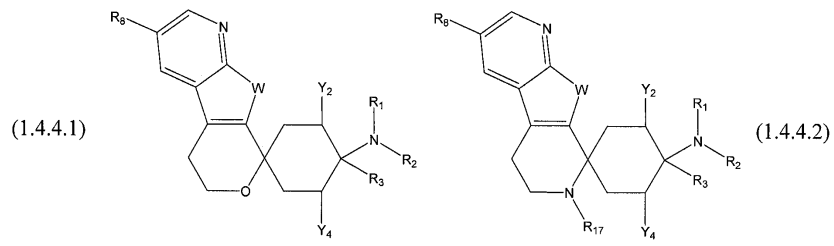


[0190]

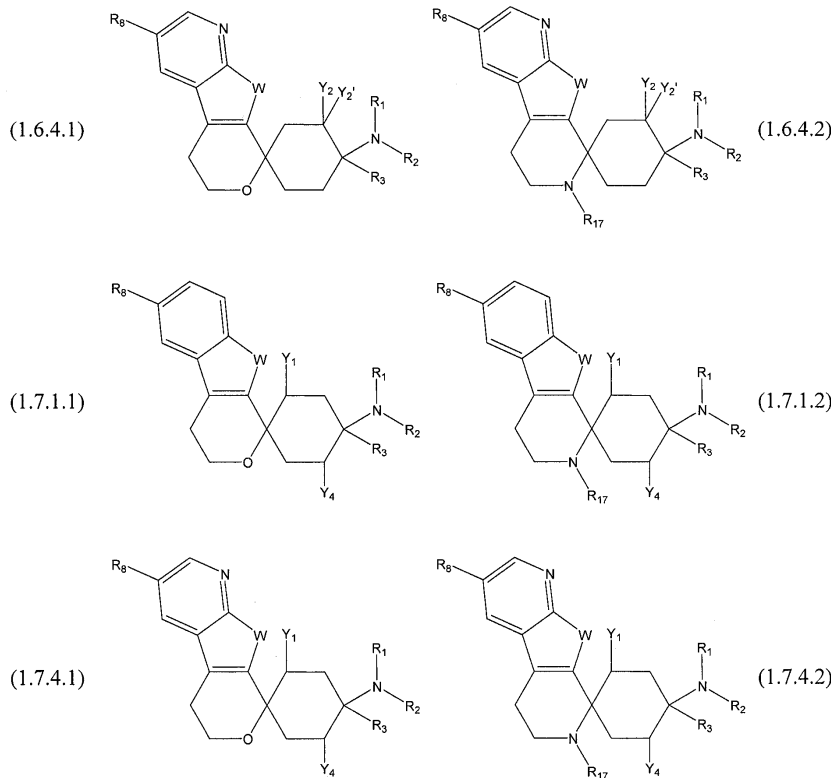


[0191]





[0192]



- [0193]
- [0194] 위 화학식들에서, 바람직하게,
- [0195]  $R_1$ 은  $-\text{CH}_3$ 이고,
- [0196]  $R_2$ 는  $-\text{H}$  또는  $-\text{CH}_3$ 이고,
- [0197]  $R_3$ 는 치환되지 않거나  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{CN}$  또는  $-\text{CH}_3$ 로 일치환 또는 다치환된  $-\text{페닐}$ 이고,
- [0198]  $R_4$ 는  $-\text{H}$  또는  $-\text{COR}_{12}$ 이고,
- [0199]  $R_8$ 는  $-\text{H}$  또는  $-\text{F}$ 이고,
- [0200]  $R_{17}$ 은  $-\text{H}$  또는  $-\text{COR}_{12}$ 이고,
- [0201]  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$  및  $Y_4$ 는, 존재하는 경우,  $-\text{H}$ ,  $-\text{F}$ ,  $-\text{Cl}$ ,  $-\text{Br}$ ,  $-\text{I}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족- $\text{NHC}_{1-6}$ -지방족,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족- $\text{N}(\text{C}_{1-8}$ -지방족) $_2$ ,  $-\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족- $\text{C}_{3-8}$ -사이클로지방족,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-아릴,  $-\text{C}_{1-6}$ -지방족-헤테로아릴,  $-\text{S}-\text{C}_{1-8}$ -지방족,  $-\text{S}$ -아릴,  $-\text{아릴}$  및  $-\text{헤테로아릴}$ 을 포함하는 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택되고, 단 잔기  $Y_1$ ,  $Y_1'$ ,  $Y_2$ ,  $Y_2'$ ,  $Y_3$  및  $Y_4$  중의 적어도 하나는  $-\text{H}$ 가 아니다.
- [0202] 가장 바람직한 화합물은,
- [0203]  $\cdot (\pm)\text{-N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;}$
- [0204]  $\cdot (\pm)\text{-N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;}$
- [0205]  $\cdot (\pm)\text{-2-메틸-4-(디메틸아미노)-1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,8,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-7-아자-인돌)]; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트;}$
- [0206]  $\cdot (\pm)\text{-2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;}$

- [0207] · (±)-2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복살레이트;
- [0208] · (±)-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0209] · N,N,3,5-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0210] · N,N,2,6-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0211] · N,N,2,5-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0212] · 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0213] · 2-(4-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0214] · N,N,2,3-테트라메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0215] · N,N-디메틸-3,4-디페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0216] · 2-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0217] · 3-((디메틸아미노)메틸)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0218] · N,N,3-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0219] · 3-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0220] · 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0221] · N,N-디메틸-2-(메틸티오)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0222] · N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0223] · 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0224] · 2,2-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0225] · 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0226] · N,N,3,5-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0227] · N,N,2,6-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0228] · N,N,2,5-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0229] · 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0230] · 2-(4-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0231] · N,N,2,3-테트라메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0232] · N,N-디메틸-3,4-디페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

- [0233] · 2-(4-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0234] · 3-((디메틸아미노)메틸)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0235] · N,N,3-트리메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0236] · 3-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0237] · 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0238] · N,N-디메틸-2-(메틸티오)-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0239] · N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0240] · 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0241] · 2,2-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0242] · 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0243] · 2-벤질-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0244] · 6'-플루오로-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0245] · 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0246] · 3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0247] · 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0248] · 3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0249] · 2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0250] · 2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0251] · 2,2,6'-트리플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0252] · 2,6'-디플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0253] · 2,6,6'-트리플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0254] · 3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;

- [0255] · 4-부틸-3,3,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0256] · 2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0257] · 4-부틸-2,2,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0258] · 2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0259] · 4-부틸-2,6,6'-트리플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0260] · 3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0261] · 4-부틸-3,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0262] · 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-(티오펜-2-일)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0263] · 4-부틸-2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0264] · 3,3,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0265] · 2,2,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0266] · 3,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0267] · 2,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0268] · 2,6,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0269] · 3,3-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0270] · 2,2-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0271] · 3-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0272] · 2-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0273] · 2,6-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0274] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0275] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2-플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;

- [0276] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,3-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0277] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,2-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0278] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0279] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0280] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6'-디플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0281] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-3,3,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0282] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,2,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0283] · (E)-1-(4-(디메틸아미노)-2,6,6'-트리플루오로-4-(3-플루오로페닐)-3',4'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-2'(9'H)-일)-3-페닐프로프-2-엔-1-온;
- [0284] · 2-메틸-4-(디메틸아미노)1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,7,8,9-펜타하이드로-피리도[3,4-b]-7-아자-인돌)];
- [0285] · N,N,2-트리메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0286] · 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;  
및
- [0287] · 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0288] · 6'-플루오로-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0289] · 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0290] · N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0291] · N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0292] · 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0293] · 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트;
- [0294] · 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0295] · 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0296] · 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0297] · 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민;
- [0298] · 4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메탄올;
- [0299] · 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-

4-아민;

[0300] · 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

[0301] · 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민;

[0302] · 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에탄올;

[0303] · 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온;

[0304] · N-((4-(디메틸아미노)-4-(3-플루오로페닐)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)-3-페닐신남산 아미드;

[0305] · 3급-부틸  
2-(2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에톡시)아세테이트; 및

[0306] · 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)아세토니트릴을 포함하는 그룹으로부터 선택된 화합물, 또는 생리학적으로 혼화성인 이들의 염 및/또는 용매화물이다.

[0307] 본 발명에 따른 화합물은 각종 질환과 관련된 ORL 1-수용체에 작용하고, 따라서 이들은 약제에서 약제학적 활성 물질로서 적합하다.

[0308] 따라서, 본 발명은 본 발명에 따른 화합물 하나 이상 뿐만 아니라 가능한 적합한 첨가제 및/또는 보조제 및/또는 가능한 추가의 활성 물질을 함유하는 약제에 관한 것이다.

[0309] 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 외에, 본 발명에 따른 약제는 적합한 첨가제 및/또는 보조제, 또한 지지 물질, 충전제, 용매, 희석제, 착색제 및/또는 결합제를 임의로 함유하고, 주사 용액, 점적제 또는 주스 형태의 액상 약제 형태로서, 또는 과립, 정제, 펠릿, 패치, 캡슐, 플라스터/스프레이 플라스터 또는 에어로졸 형태의 반고형 약제 형태로서 투여될 수 있다. 보조제 등의 선택 및 이의 사용량은 약제가 경구(oral, orally), 비경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 비강내, 구강, 직장 또는 국소(예: 피부, 점막 또는 눈) 투여되는지에 따라 달라진다. 정제, 피복 정제, 캡슐, 과립, 점적제, 주스 및 시럽 형태의 제제는 경구 투여에 적합하고, 용액, 현탁액, 쉽게 재구성될 수 있는 건조 제제 및 스프레이는 비경구, 국소 및 흡입 적용에 적합하다. 임의로 피부 투과 촉진제를 첨가한 데포, 용해된 형태 또는 플라스터의 본 발명에 따른 화합물은 경피 적용에 적합한 제제이다. 경구 또는 경피로 사용될 수 있는 제제 형태는 본 발명에 따른 화합물을 지연된 방식으로 방출할 수 있다. 본 발명에 따른 화합물은 비경구의 장기적 데포 형태, 예를 들면 이식물 또는 이식 펌프로 적용될 수도 있다. 원칙적으로, 당업자에게 공지된 다른 추가의 활성 화합물들이 본 발명에 따른 약제에 첨가될 수 있다.

[0310] 환자에게 투여되는 활성 물질의 양은 환자의 체중, 적용 방식, 질환의 징후 및 중증도에 따라 달라진다. 일반적으로는 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 0.00005 내지 50mg/kg, 바람직하게는 0.001 내지 0.5mg/kg이 투여된다.

[0311] 본 발명에 따른 약제의 앞서 언급된 모든 형태에 대해, 특히 바람직하게 당해 약제는 본 발명에 따른 하나 이상의 화합물 외에, 추가의 활성 물질, 특히 오피오이드, 바람직하게는 강력한 오피오이드, 특히 모르핀, 또는 마취제, 바람직하게는 헥소바비탈 또는 할로탄을 추가로 함유한다.

[0312] 당해 약제의 바람직한 형태에서, 함유된 본 발명에 따른 화합물은 순수한 부분입체이성체 및/또는 에난티오머의 형태로 존재한다.

[0313] ORL 1-수용체는 특히 통증 과정에서 확인된다. 따라서, 본 발명에 따른 화합물은 통증, 특히 급성, 신경병증성 또는 만성 통증 치료용 약제의 제조에 사용될 수 있다.

[0314] 따라서, 본 발명은 통증, 특히 급성, 내장성, 신경병증성 또는 만성 통증 치료용 약제의 제조를 위한 본 발명의



화합물의 용도도 제공한다.

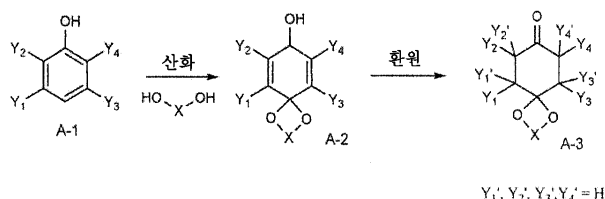
[0315] 본 발명은 또한 불안증 상태, 스트레스 및 스트레스 관련 증후군, 우울증, 간질, 알츠하이머병, 노인성 치매, 일반 인지 장애, 학습 및 기억 장애(뇌기능 개선제(nootropic)로서), 금단 증상, 알코올 및/또는 약물 및/또는 약제 남용 및/또는 의존성, 성기능장애, 심혈관 질환, 저혈압, 고혈압, 이명증, 소양증, 편두통, 청력 손상, 장 운동성 결핍, 섭식 장애, 식욕 부진, 폭식증, 운동 장애, 설사, 악액질, 요실금 치료를 위한, 또는 근육이완제, 항경련제 또는 마취제로서의, 또는 오피오이드 진통제 또는 마취제로 치료시 동시 투여하기 위한, 이뇨 또는 항나트륨뇨(anti-natriuresis), 항불안을 위한, 운동 활동의 조절을 위한, 신경전달 물질 분비 조절을 위한 및 이와 관련된 신경퇴행성 관련 질환의 치료를 위한, 금단 증상의 치료를 위한 및/또는 오피오이드의 중독 잠재성 감소를 위한 본 발명에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0316] 이 경우, 상기 용도 중의 하나에서, 사용되는 화합물은 순수한 부분입체이성체 및/또는 에난티오머, 라세미체, 또는 부분입체이성체들 및/또는 에난티오머들의 비-등몰량 또는 등몰량의 혼합물 형태로 존재하는 것이 바람직할 수 있다.

[0317] 본 발명은 통증, 특히 만성 통증의 치료를 필요로 하는 사람 또는 사람이 아닌 포유동물에 본 발명에 따른 화합물 또는 본 발명에 따른 약제의 치료적 유효량을 투여하는, 특히 앞서 언급된 징후 중의 하나를 치료하는 방법도 제공한다.

[0318] 본 발명은 하기 설명 및 실시예에 기재된 바와 같은 본 발명에 따른 화합물의 제조 방법도 제공한다.

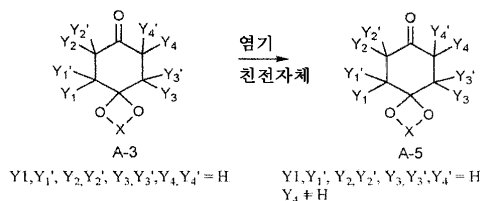
[0319] a) 사이클로헥산 디온 케톤 아세탈의 2,3,5 및/또는 6 위치에서의 유도체화



[0320]

[0321] 공지된 화학식 A-1의 유리체로부터 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 화학식 A-3의 치환된 사이클로헥산 디온 케톤 아세탈을 합성할 수 있다. 화학식 A-1의 페놀을 초원자가 요오드 시약으로 산화시켜서 중간체 A-2의 사이클로헥사디엔 케톤 아세탈을 형성하는 것이 전문 문헌[참조: Rose et al., Can. J. Chem., 74, 1996, 1936]에 기술되어 있다. 이어서 상응하는 화학식 A-2의 케톤 아세탈을 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 수소 분리기 및 금속 촉매, 예를 들면 로듐계 촉매의 존재하에 환원시켜서 화학식 A-3의 화합물을 수득할 수 있다.

[0322] b) 사이클로헥산 디온 케톤 아세탈의 2 위치에서의 유도체화



[0323]

[0324] 화학식 A-3의 치환되지 않은 케톤 아세탈을  $-78^{\circ}\text{C}$  내지  $150^{\circ}\text{C}$ 의 온도에서 유기 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들면 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE), 디에틸 에테르( $\text{Et}_2\text{O}$ ), 테트라하이드로푸란(THF), 디메톡시에탄(DME), 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에서 염기, 예를 들면 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 리튬 헥사메틸 디실라자이드(LHMDS), 칼륨 헥사메틸 디실라자이드(KHMDs), 나트륨 하이드라이드(NaH), 칼륨 하이드라이드(KH), 나트륨 메타놀레이트( $\text{NaOMe}$ ), 칼륨 3급-부톡실레이트( $\text{K}^t\text{OBu}$ ), 아민 염기, 예를 들면 디에틸아민( $\text{HNEt}_2$ ), 디이소프로필에틸아민(휘니그 염기), 피페리딘, 피롤리딘 또는 프롤린 및 상응하는 친전자체, 예를 들면 화학식  $\text{Y}_4\text{-X}$ (여기서, X는 예를 들면 Br, I, OTos, OTf 등이고,  $\text{Y}_4$ 는 예를 들면 알킬 또는 벤질이다)를 사용하여 화학식 A-5의  $\alpha$ -치환된 사이클로헥산 디온 케톤 아세탈로 전환시킬 수 있다. 추가로, 생성된 음이온을 상응하는 마이클(Michael) 수용체 시스템을 사용하여 전환시킬 수 있다.

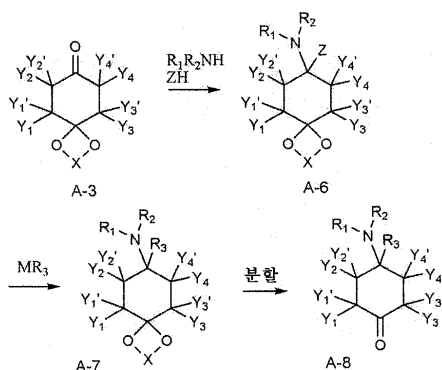


다. 헤테로원자의 도입은 이황 화합물( $Y_4 = S$ -알킬 또는  $S$ -아릴), 상응하는 친전자성 불화 시약, 예를 들면 Selectfluor<sup>TM</sup>( $Y_4 = F$ ), 상응하는 친전자성 아민화 시약, 예를 들면  $N$ -알콕시카보닐- 또는  $N$ -카복스아미도-옥사 지리딘( $Y_4 = NR_2$ ) 또는 상응하는 친전자성 하이드록실화 시약, 예를 들면 옥소디퍼옥시 폴리브테늄(피리딘)(헥사 메틸 인 트리아미드) 착체(MoOPH)( $Y_4 = OH$ )를 사용하는 전환에 의해 일어날 수 있다.

[0325] 알돌 형태의 전환이 산 매질 중에서 일어날 수도 있다. 추가로, 치환체들은 산 조건(캄포르선폰산,  $p$ -TosOH 등)하에 만니히(Mannich) 반응에 의해 도입될 수 있다.

### [0326] c) 아미노 사이클로헥산온의 합성

[0327] (1) 아미노니트릴/트리아졸 경로



[0328]

[0329] 화학식 A-3의 케톤을 아민 및 산  $Z-H$  반응물과 반응시켜서 화학식 A-6의 구조를 제조할 수 있다. 적합한  $Z-H$  반응물은 예를 들면 하이드로젠 시아나이드, 1,2,3-트리아졸, 벤조트리아졸 또는 피라졸이다.

[0330] A-6 구조의 화합물로의 특히 바람직한 경로는 케톤을  $-40^\circ C$  내지  $60^\circ C$ 의 온도에서 산의 존재하에 바람직하게는 알코올 중에서 금속 시아나이드 및 상응하는 아민을 사용하여 전환시키는 것으로, 바람직하게는 실온에서 메탄올 중에 알칼리 금속 시아나이드를 사용한다.

[0331] A-6 구조의 화합물로의 특히 바람직한 추가의 경로는 케톤을 탈수 조건하에(바람직하게는 승온에서 불활성 용매 중에 물 분리기를 사용하거나, 분자체 또는 다른 탈수제를 사용함) 1,2,3-트리아졸 및 상응하는 아민을 사용하여 전환시키는 것이다. 트리아졸 그룹 대신 벤조트리아졸 또는 피라졸 그룹을 사용하여 유사한 방법으로 화학식 A-6 동족체 구조들을 도입할 수 있다.

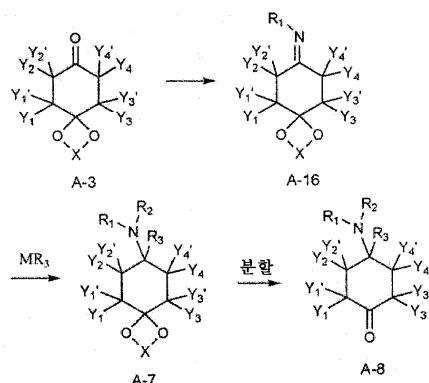
[0332] 일반적으로, 화학식 A-7의 케톤 아세탈은 또한 화학식 A-6의 구조 내의 적합한  $Z$  이탈 그룹을 치환시켜서 얻을 수 있다. 적합한 이탈 그룹은 바람직하게는 시아노 그룹; 1,2,3-트리아졸-1-일 그룹이다. 추가의 적합한 이탈 그룹은 1H-벤조[d][1,2,3]트리아졸-1-일 그룹 및 피라졸-1-일 그룹이다[참조: Katritzky et al., Synthesis 1989, 66-69].

[0333] A-7 구조의 화합물로의 특히 바람직한 경로는 화학식 A-6의 아미노니트릴을 바람직하게는 실온에서 바람직하게는 에테르 중에 상응하는 유기금속 화합물, 바람직하게는 그리냐드(Grignard) 화합물을 사용하여 전환시키는 것이다. 유기금속 화합물은 시판 중이거나 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. A-7 구조의 화합물의 특히 바람직한 추가의 경로는 화학식 A-6의 아미노트리아졸을 바람직하게는 실온에서 바람직하게는 에테르 중에 상응하는 유기금속 화합물, 바람직하게는 그리냐드 화합물을 사용하여 전환시키는 것이다.

[0334] 유기금속 화합물은 시판 중이거나 전문 문헌으로부터 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

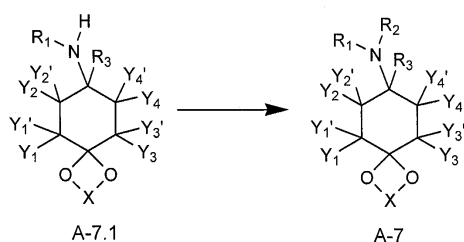
[0335] 화학식 A-8의 화합물은 상응하는 화학식 A-7의 케톤 아세탈 또는 이들의 염을 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 산으로 탈보호시켜서 유리할 수 있다. 이 경우,  $X$ 는 알킬, 알킬/알킬리덴/아릴 또는 알킬로 치환된 알킬리덴(포화/불포화)의 그룹으로부터 선택된다.

[0336] (2) 이민 경로



[0337]

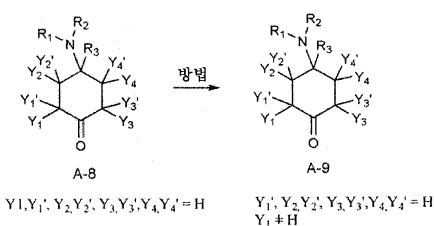
[0338] 이민 경로에서는 화학식 A-3의 케톤 전구체로부터 화학식 A-16의 이민을 합성하고, 이것을  $MR_3$  친핵체를 사용하여 화학식 A-7 단위로 전환시킨 후 화학식 A-8로 더 전환시킨다. 필요한 화학식 A-16 이민 단위는 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다[참조: Layer, Chem. Rev., 1963, 8, 489-510]. 화학식 A-16의 이민에  $MR_3$  유기금속 종을 첨가하는 것은 전문 문헌으로부터 공지된 방법을 사용한다[참조: Maddox et al., J. Med. Chem., 1965, 8, 230-235. Kudzma et al., J. Med. Chem., 1989, 32, 2534-2542].



[0339]

[0340] 질소원자에 최대 하나의 치환체를 갖는 화학식 A-7.1의 아미노 아세탈을 당업자에게 원리적으로 공지된 방법(예: 환원적 아민화)을 사용하여 질소원자에 하나 또는 둘의 추가의 치환체( $R_2 \neq H$ )를 갖는 상응하는 화학식 A-7의 아미노 아세탈로 전환시킬 수 있다.

[0341] d) 아미노 사이클로헥산온의 2 위치에서의 유도체화



[0342]

[0343] 공지된 화학식 A-8 유도체로부터 당업자에게 공지된 방법을 사용하여 화학식 A-9의 치환된 아미노 사이클로헥산온을 합성할 수 있다.

[0344] 방법 1:

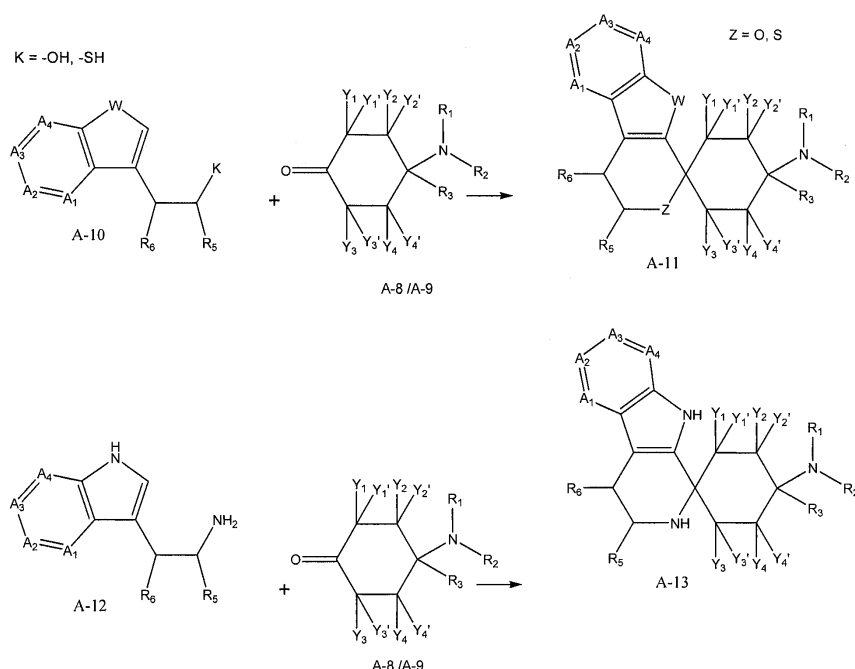
[0345] 화학식 A-8의 케톤을 적합한 포스핀 리간드, 예를 들면 크산트포스의 존재하에 팔라듐 촉매에 의해 상응하는 아릴 할라이드, 예를 들면 화학식  $Y_1-X$ (여기서,  $Y_1$ 은 아릴/헤테로아릴이고,  $X$ 는 Br 또는 I이다)를 사용하여  $\alpha$ -아릴화하는 방법이 전문 문헌에 기술되어 있다[참조: Elliott et al. Bioorg. Med. Chem. Lett.; EN; 16; 11; 2006; 2929; Dirat et al. Tetrahedron Lett.; EN; 47; 8; 2006; 1295].

[0346] 방법 2:

[0347] 치환되지 않은 화학식 A-8의 케톤 아세탈을  $-78^\circ C$  내지  $150^\circ C$ 의 온도에서 유기 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들

면 디클로로메탄(DCM), 디클로로에탄(DCE), 디에틸 에테르(Et<sub>2</sub>O), 테트라하이드로푸란(THF), 디메톡시에탄(DME), 메탄올(MeOH), 에탄올(EtOH), 디메틸포름아미드(DMF) 또는 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에서 염기, 예를 들면 리튬 디이소프로필아미드(LDA), 리튬 헥사메틸 디실라자이드(LHMDS), 칼륨 헥사메틸 디실라자이드(KHMDs), 나트륨 하이드라이드(NaH), 칼륨 하이드라이드(KH), 나트륨 메탄올레이트(NaOMe), 칼륨 3급-부톡실레이트(K<sup>t</sup>OBu), 아민 염기, 예를 들면 디에틸아민(HNEt<sub>2</sub>), 디이소프로필에틸아민(휘니그 염기), 피페리딘, 피롤리딘 또는 프롤린 및 상응하는 친전자체, 예를 들면 화학식 Y<sub>4</sub>-X(여기서, X는 예를 들면 Br, I, OTos, OTf 등이다)를 사용하여 화학식 A-9의 α-치환된 아미노 사이클로헥산온으로 전환시킬 수 있다. 추가로, 생성된 음이온을 상응하는 마이클 수용체 시스템을 사용하여 전환시킬 수 있다. 헤테로원자의 도입은 이황 화합물(Y<sub>4</sub> = S-알킬 또는 S-아릴), 상응하는 친전자성 불화 시약, 예를 들면 Selectfluor™(Y<sub>4</sub> = F), 상응하는 친전자성 아민화 시약, 예를 들면 N-알콕시카보닐- 또는 N-카복스아미도-옥사지리딘(Y<sub>4</sub> = NR<sub>2</sub>) 또는 상응하는 친전자성 하이드록실화 시약, 예를 들면 옥소디퍼옥시 몰리브데늄(피리딘)(헥사메틸 인 트리아미드) 착체(MoOPH)(Y<sub>4</sub> = OH)를 사용하는 전환에 의해 일어날 수 있다. 알돌 형태의 전환이 산 매질 중에서 일어날 수도 있다. 추가로, 치환체들은 산 조건(캄포르선포산, p-TosOH 등)하에 만나히 반응에 의해 도입될 수 있다.

[0348] e) 화학식 A-11 및 A-13의 스피로사이클릭 화합물의 합성



[0349]

[0350]

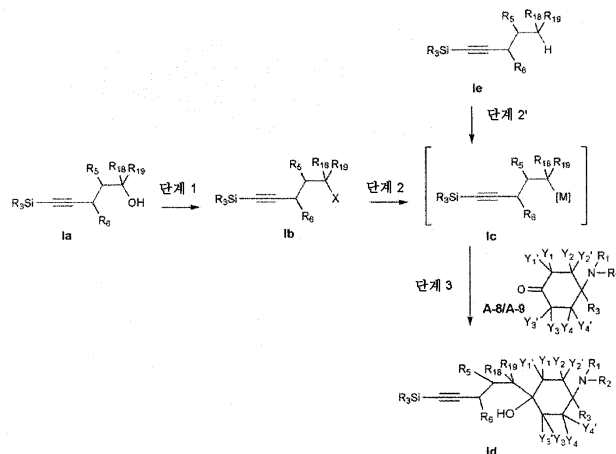
화학식 A-10(K = O)의 트립토폴 또는 다른 헤테로사이클은 옥사-픽텟-스팽글러(Oxa-Pictet-Spengler) 형태의 반응으로, 화학식 A-12의 트립타민 또는 다른 헤테로사이클은 픽텟-스팽글러 형태의 반응으로, 산, 산 무수물, 에스테르 또는 약산-반응성 염 또는 루이스 산의 그룹으로부터의 하나 이상의 적합한 시약을 첨가하여 화학식 A-8/A-9의 케톤과 반응시켜서 화학식 A-11/A-13의 생성물을 형성할 수 있다. X가 SH인 경우도 유사한 방식으로 반응이 진행된다. 이 경우, 승온 또는 감소된 온도에서 마이크로파 입사 방사선을 사용하거나 사용하지 않고 가능한 적합한 용매 또는 용매 혼합물, 예를 들면 염소화되거나 염소화되지 않은 탄화수소(바람직하게는 방향족), 아세토니트릴; 에테르 용매, 바람직하게는 디에틸 에테르 또는 THF; 또는 니트로메탄, 적합한 경우 알코올 또는 물 중에서, 바람직하게는 카복실산, 인산 또는 설포산 또는 이들의 각각의 무수물, 카복실산 트리알킬실릴 에스테르, 산 반응성 염, 광물 염 또는 루이스 산, 예를 들면 보론 트리플루오라이드, 인듐(III) 클로라이드, 티타늄 테트라클로라이드, 알루미늄(III) 클로라이드를 포함하는 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 시약을 사용하거나, 하나 이상의 전이 금속 염, 바람직하게는 하나 이상의 전이 금속 트리플레이트(전이 금속 트리플루오로메탄 설포네이트), 특히 바람직하게는 스칸듐(III) 트리플루오로메탄 설포네이트, 이테르븀(III) 트리플루오로메탄 설포네이트 및 인듐(III) 트리플루오로메탄 설포네이트를 포함하는 그룹으로부터 선택된 전이 금속 트리

플루오로메탄 설퍼네이트를 첨가하고, 고체상-결합된 반응물 또는 시약과 함께 셀라이트를 임의로 첨가한다.

[0351] 이 경우, 특히 바람직하게는 피리디늄-과라-톨루올 설퍼네이트, 셀라이트 존재하의 인 펜톡사이드, 보론 트리플루오라이드 에테레이트, 트리플루오로아세트산, 오르토티탄산 테트라이소프로필에스테르와 트리플루오로아세트산, 트리플루오로메탄 설퍼산 트리메틸실릴 에스테르, 트리플루오로메탄 설퍼산, 메탄설퍼산, 트리플루오로아세트산, 아세트산, 인산, 폴리인산, 폴리포스페이트 에스테르, p-톨루올 설퍼산, 염산 HCl 기체, 황산과 아세테이트 완충액, 주석 테트라클로라이드를 사용한다.

[0352] **f) 화학식 A-14의 스피로사이클릭 화합물의 합성**

[0353] 단위 합성 - 알킨



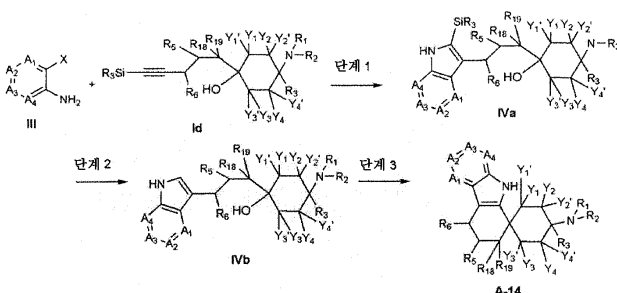
[0354]

[0355] 단계 1에서 화학식 Ia의 알코올을 이탈 그룹(예:  $-\text{OSO}_2\text{-Me}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{-p-톨루올}$ ,  $-\text{OTf}$ )으로 전환시킨 후 또는 직접 [무카이야마(Mukaiyama) 산화환원 축합에 의해서] 화학식 Ib( $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$ )의 할라이드로 전환시킨다. 이들을 할로젠 금속 교환에 의해 화학식 Ic의 상응하는 리튬 오가닐( $[\text{M}]=\text{Li}$ ) 또는 그리냐드 시약( $[\text{M}]=\text{MgX}$ )으로 전환시킨다(단계 2).

[0356] 다른 방법으로, 단계 2'에서 화학식 Ie( $\text{R}_{18}$  또는  $\text{R}_{19}$ 는 예를 들면  $\text{SO}_2\text{Ph}$ ,  $\text{SOPh}$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)\text{OCH}_3$ 이다)의 알킨으로부터 리튬 아미드(예: LDA)를 사용한 탈보호화에 의해 화학식 Ic의 리튬 오가닐을 제조한다.

[0357] 단계 3에서 화학식 Ic의 금속화 오가닐을 화학식 A-8/A-9의 사이클로헥산온의 카보닐 그룹에의 1,2-첨가에 의해서 화학식 Id의 상응하는 알킨 단위로 전환시킨다.

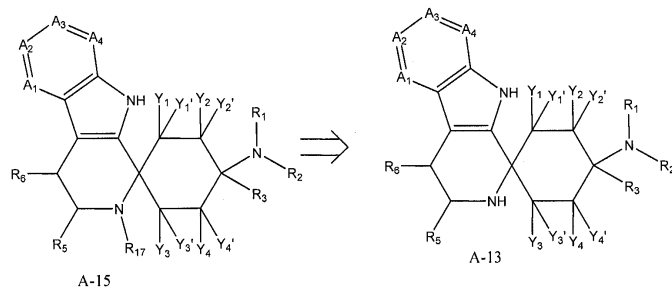
[0358] 라록(Larock) 반응 및 스피로사이클릭화



[0359]

[0360] 단계 1에서 화학식 III(여기서, X는 할로젠 잔기 또는 설퍼산 에스테르이다)의 화합물을 화학식 Id의 알킨과 함께 라록에 따른 인돌 합성에 의해서 팔라듐 촉매 첨가하에 화학식 IVa의 인돌로 전환시킨다. 화학식 III의 화합물은 시판 중이다(전형적인 합성은 WO 제2008009416호를 참조한다). 단계 2에서 화학식 IVa의 화합물을 플루오라이드의 존재하에 또는 무기 산 또는 유기 산의 존재하에 탈실릴화하여 화학식 IVb의 화합물로 전환시킨다. 화학식 IVb의 알코올을 유기 산 또는 이의 트리메틸실릴 에스테르 또는 무기 산을 첨가하거나 전이 금속 염을 첨가하여 화학식 A-14의 스피로사이클릭 화합물을 제조한다.

[0361] **g) 스피로사이클릭 화합물(2급 아민)의 유도체화**



[0362]

[0363] 화학식 A-13의 2급 아민을 당업자에게 공지된 방법에 의해 아실화, 설폰닐화 또는 카바모일화하여 화학식 A-15의 화합물을 수득할 수 있다. 이들 반응은 바람직하게는 승온에서, 특히 바람직하게는 마이크로파 입사 방식을 사용하여 수행한다.

[0364] 당업자에게 공지된 이러한 방법은 염기, 예를 들면 트리에틸아민의 첨가하에 무수물 또는 산 클로라이드를 사용하는 전환일 수 있다.

[0365] 화학식 A-13의 화합물을 이소시아네이트와 함께 화학식 A-15의 상응하는 우레아 유도체로 전환시킬 수 있다.

[0366] 추가로, 화학식 A-13을 하나 이상의 환원제의 첨가하에 알데하이드와 함께 환원적 아민화에 의해서 화학식 A-15의 화합물로 전환시킬 수 있다.

[0367] **h) 예비 단계**

[0368] 화학식 A-1, A-3, A-10 및 A-12의 화합물들은 시판 중이거나 종래 기술에 이들의 제조방법이 공지되어 있거나 종래 기술로부터 당업자에게 명백한 방법으로 유도될 수 있다. 이와 관련하여 특별히 하기 문헌들을 열거한다 [참조: Jirkovsky et al., J. Heterocycl. Chem., 12, 1975, 937-940; Beck et al., J. Chem. Soc. Perkin 1, 1992, 813-822; Shinada et al., Tetrahedron Lett., 39, 1996, 7099-7102; Garden et al., Tetrahedron, 58, 2002, 8399-8412; Lednicer et al., J. Med. Chem., 23, 1980, 424-430; Bandini et al. J. Org. Chem. 67, 15; 2002, 5386-5389; Davis et al., J. Med. Chem. 35, 1, 1992, 177-184; Yamagishi et al., J. Med. Chem. 35, 11, 1992, 2085-2094; Gleave et al.; Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 10, 1998, 1231-1236; Sandmeyer, Helv. Chim. Acta; 2; 1919; 239; Katz et al.; J. Med. Chem. 31, 6, 1988; 1244-1250; Bac et al. Tetrahedron Lett. 1988, 29, 2819; Ma et al. J. Org. Chem. 2001, 66, 4525; Kato et al. J. Fluorine Chem. 99, 1, 1999, 5-8].

[0369] 본 발명에 따른 화합물의 합성에 대한 추가의 설명, 특히 적합한 유리체 단위들의 합성에 관해서는 WO 제 2004/043967호, WO 제2005/063769호, WO 제2005/066183호, WO 제2006/018184호, WO 제2006/108565호, WO 제 2007/124903호 및 WO 제2008/009416호의 전문을 참조한다. 당업자는 본 발명에 따른 화합물의 합성에 적합한 유리체 단위들이 이들 문헌에 기술된 합성 다이어그램 및 대표적인 양태와 유사한 방법으로 제조될 수 있음을 알고 있다.

[0370] **실시예**

[0371] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하기 위해 제공될 뿐 본 발명을 제한하지 않는다.

[0372] 생성된 화합물의 수율은 최적화되지 않았다. 모든 온도는 보정되지 않았다. 용어 "에테르"는 디에틸 에테르, "EE"는 에틸 아세테이트, 및 "DCM"은 디클로로메탄을 의미한다. 용어 "당량"은 동등한 물질 양, "mp"는 융점 또는 용융 범위, "decomp."는 분해, "RT"는 실온, "abs."는 무수(물을 함유하지 않음), "rac."는 라세미체, "conc."는 농축됨, "min"는 분, "h"는 시간, "d"는 일(day), "용적%"는 용적 백분율, "중량%"는 중량 백분율, 및 "M"은 mol/l 단위의 농도 정보를 의미한다.

[0373] 컬럼 크로마토그래피의 정지상으로는 실리카 겔 60(0.040 내지 0.063mm, 제조원: E. Merck, Darmstadt)을 사용하였다. 박층 크로마토그래피 시험은 실리카 겔 60 F 254 HPTLC 크로마토플레이트(제조원: E. Merck, Darmstadt)를 사용하여 수행하였다. 크로마토그래피 시험을 위한 이동상 용매의 혼합 비율은 용적/용적으로 한

다.

1. 단위 합성:

케톤 단위

(±)-4-디메틸아미노-2-메틸-4-페닐사이클로헥산온

디이소프로필아민(2.1ml, 15mmol)을 아르곤에서 무수 THF에 넣고 30℃에서 헥산 중 n-부틸 리튬(2.5M, 6ml, 15mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 무수 THF 10ml에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 이 용액에 10분 내로 적가하였다. 당해 배치(batch)를 -78℃에서 30분간 교반한 후 메틸 요오다이드(1.86ml, 30mmol)와 혼합하였다. 이것을 실온으로 가열하고 18시간 동안 더 교반하였다. 용매를 회전 증발기에서 제거하고 잔류물을 DCM에 흡수시켰다. 1N HCl(3×30ml)로 추출하였다. 수성상을 5N NaOH(20ml)로 염기성화하고 DCM(3×30ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 H<sub>2</sub>O(2×10ml)로 세척하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 용매 제거 후 수득된 반고체 잔류물(1.2g)을 에틸 아세테이트(1ml)로부터 재결정화하였다.

수율: 549mg (23%)

융점: 50℃

(±)-2-벤질-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온

디이소프로필아민(2.1ml, 15mmol)을 아르곤에서 무수 THF(30ml)에 넣고 -30℃의 욕 온도에서 헥산 중 부틸 리튬 용액(2.5M, 6ml, 15mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수 THF(10ml)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 15분 내로 적가하였다. 당해 배치를 -78℃에서 30분간 방치하였다. 이어서 무수 THF(20ml)에 용해된 벤질 브로마이드(3.6ml, 30mmol)를 10분 내로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 15분간 더 교반한 후 냉각을 제거하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 18시간 동안 더 교반하였다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1ml)과 혼합한 후 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(40ml)을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고 수성 용액을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(2×40ml)으로 세척하였다. 이어서 유기상을 1N HCl(50ml)과 혼합하고 철저히 진탕시켰다. 산 수성상을 분리시키고, 유기상을 물(2×20ml)로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(1×30ml)로 세척하였다. 그런 다음 당해 수성 용액을 2N NaOH 70ml에 넣었다. 알칼리 용액으로부터 오일이 분리되었다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 잔류물(2.27g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(50g); 에틸 아세테이트(1000ml)]에 의해 가능한 부분입체이성체들 중의 하나가 분리되었다.

수율: 1.2g (40%)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 32.8, 33.2, 34.9, 37.3, 38.1, 38.3, 38.7, 47.6, 61.5, 126.1, 127.0, 127.6, 128.2, 128.3, 129.0, 135.4, 139.8, 211.4.

(±)-2-(3-플루오로벤질)-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온

디이소프로필아민(2.1ml, 15mmol)을 아르곤에서 무수 THF(30ml)에 넣고 -30℃(욕 온도)에서 헥산 중 부틸 리튬 용액(2.5M, 6ml, 15mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수 THF(20ml)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 15분 내로 적가하였다. 당해 배치를 -78℃에서 30분간 방치하였다. 이어서 무수 THF(10ml)에 용해된 1-(브로모메틸)-3-플루오로벤졸(3.7ml, 30mmol)을 1분 내로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 더 교반한 후 냉각을 제거하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 18시간 동안 더 교반하였다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1ml)과 혼합한 후 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(40ml)을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고 수성 용액을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(2×40ml)으로 세척하였다. 이어서 유기상을 1N HCl(30ml)과 혼합하고 철저히 진탕시켰다. 산 수성상을 분리시키고, 유기상을 물(2×20ml)로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(1×30ml)로 세척하였다. 그런 다음 당해 수성 용액을 2N NaOH 70ml에 넣었다. 알칼리 용액으로부터 오일이 분



리되었다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 잔류물(2.1g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(70g); 에틸 아세테이트(700ml)]에 의해 가능한 부분입체이성체들 중의 하나가 분리되었다.

[0386] 수율: 1.11g (약 34%), 순도: 약 90%

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 33.0, 34.7, 38.1, 38.3, 38.7, 38.8, 47.3, 61.5, 113.0, 113.1, 115.7, 115.9, 124.7, 127.0, 127.1, 127.3, 127.5, 127.9, 128.3, 129.7, 129.8, 135.4, 142.4, 142.5, 161.7, 164.1, 211.0.

[0387]

[0388] (±)-4-디메틸아미노-4-페닐-2-티오펜일사이클로헥산온(더 비-극성인 부분입체이성체 및 더 극성인 부분입체이성체)

[0389] 디이소프로필아민(1.65ml, 11.4mmol)을 아르곤에서 무수 THF(20ml)에 넣고 -30℃(욕 온도)에서 헥산 중 부틸 리튬 용액(2.5M, 5ml, 12.5mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수 THF(10ml)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 1 내지 2분 내로 적가하였다. 당해 배치를 -78℃에서 30분간 방치하였다. 이어서 무수 THF(10ml)에 용해된 디페닐 디설파이드(2.18g, 10mmol)를 10분 내로 첨가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 60분간 더 교반한 후 냉각을 제거하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 18시간 동안 더 교반하였다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1ml)과 혼합한 후 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(40ml)을 첨가하였다. 상들을 잘 혼합한 후, 유기 용매를 분리시키고 수성상을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(2×40ml)으로 세척하였다. 이어서 유기상을 1N HCl(50ml)과 혼합하고 철저히 진탕시켰다. 산 수성상을 분리시키고, 유기상을 물(2×20ml)로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(1×30ml)로 세척하였다. 그런 다음 당해 수성 용액을 2N NaOH 70ml에 넣었다. 알칼리 용액으로부터 오일이 분리되었다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 잔류물(2.48g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(50g); 사이클로헥산(500ml), 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:1(500ml), 에틸 아세테이트(500ml)]에 의해 케톤의 더 비-극성인 부분입체이성체가 540g(16%)의 수율로, 및 케톤의 더 극성인 부분입체이성체가 730mg(22%)의 수율로 백색 고체 물질들로서 분리되었다. 두 부분입체이성체는 각각의 다른 이성체를 약 10%의 양으로 함유하였기 때문에 순수한 물질의 용점을 측정하는 것은 불가능하였다.

[0390] \*클로로포름 용액 중에서 장기간 방치했을 때 부분입체이성체의 이성체화가 관찰(14일 후 비-극성/극성 이성체 비율은 약 1:9에서 약 1:1.7로 변화되었음)되었는데, 이 때문에 이성체들을 각각 순수한 형태로 분리하는 것이 불가능했을 것이다.

[0391] 더 비-극성인 부분입체이성체:

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 33.8, 36.5, 38.0, 41.4, 53.5, 60.0, 126.6, 127.1, 127.5, 127.7, 128.9, 132.9, 133.9, 137.2, 206.4

[0392]

[0393] (다른 이성체의 신호를 차감한 후)

[0394] 더 극성인 부분입체이성체:

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 32.4, 37.2, 38.7, 40.7, 54.4, 61.6, 127.3, 127.4, 127.6, 128.4, 128.9, 132.9, 133.8, 135.9, 206.0

[0395]

[0396] (다른 이성체의 신호를 차감한 후)

[0397] (±)-(5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실) 메틸 아크릴레이트(더 비-극성인 부분입체이성체 및 더 극성인 부분입체이성체)

[0398] 디이소프로필아민(2.1ml, 15mmol)을 아르곤에서 무수 THF(30ml)에 넣고 -30℃(욕 온도)에서 헥산 중 부틸 리튬 용액(2.5M, 5ml, 12.5mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수

THF(10ml)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 1분 내로 적가하였다. 배치를 -78℃에서 30분간 방치하였다. 이어서, 무수 THF(5ml)에 용해된 메틸 브로모아세테이트(1ml, 10.6mmol)를 1분 내로 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 4시간 동안 더 교반하였다. 약 2시간 후 배치가 탁해지고 침전물이 분리되기 시작했다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1ml)과 혼합한 후 NaCl 포화 용액(30ml)과 2N HCl(20ml)의 혼합물을 첨가하였다. 혼합물을 10분간 교반하고, 유기상을 분리시키고 NaCl 포화 용액(2×10ml)으로 추출하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 세척한 후 중화를 위해 NaHCO<sub>3</sub> 포화 용액(약 30ml)에 첨가하였다. 형성된 유화액을 2N NaOH로 강염기성화하고 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 잔류물(2.53g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 2:1(70ml), 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:1(70ml), 에틸 아세테이트(70ml)]에 의해 케톤의 가능한 두 부분입체이성체들이 710g(더 비-극성인 부분입체이성체, 24%) 및 260mg(약 10%의 디에스테르 불순물을 갖는 더 극성인 부분입체이성체, 약 8%)의 수율로 분리되었다. 지금까지 이루어진 모든 관찰에 따르면 이치환된 케톤은 트립토판과 반응하지 않기 때문에, 더 극성인 화합물의 추가의 정제는 생략할 수 있다.

[0399] (±)-2-알릴-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(더 비-극성인 부분입체이성체 및 더 극성인 부분입체이성체)

[0400] 디이소프로필아민(2.1ml, 15mmol)을 아르곤에서 무수 THF(30ml)에 넣고 -30℃(욕 온도)에서 헥산 중 부틸 리튬 용액(2.5M, 6ml, 15mmol)과 혼합하였다. 반응 혼합물을 -78℃로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수 THF(20ml)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 15분 내로 적가하였다. 배치를 -78℃에서 30분간 방치하였다. 이어서, 무수 THF(20ml)에 용해된 알릴 브로마이드(2.6ml, 30mmol)를 1분 내로 적가하였다. 반응 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반한 후 냉각을 제거하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 18시간 동안 더 교반하였다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1ml)과 혼합한 후 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(40ml)을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 NH<sub>4</sub>Cl 포화 용액(2×40ml)으로 세척하였다. 이어서 유기상을 1N HCl(30ml)과 혼합하고 철저히 진탕시켰다. 산 수성상을 분리시키고, 유기상을 물(2×20ml)로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트(1×30ml)로 세척하였다. 그런 다음 당해 수성 용액을 2N NaOH 70ml에 넣었다. 알칼리 용액으로부터 오일이 분리되었다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트(3×30ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 잔류물(2g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(50g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:10(700ml)]에 의해 케톤의 더 비-극성인 부분입체이성체가 540g(22%)의 수율로 분리되었다. 더 극성인 부분입체이성체는 470mg(19%)의 수율로 수득되었다.

[0401] (±)-4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온

[0402] 리튬 디이소프로필아미드(16.6ml, 29.91mmol, 1.8M 테트라하이드로푸란, 헥탄, 에틸 벤졸 중 용액)를 -78℃에서 아르곤 분위기하에 무수 테트라하이드로푸란(70ml) 중의 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산(5.00mg, 23.01mmol)의 용액에 적가하였다. 혼합물을 -78℃에서 10분간 교반한 후 실온으로 가열하였다. 이어서 반응 혼합물을 다시 -78℃로 냉각시키고, N-플루오로-비스(페닐설폰닐)아민(NFSI, 9.43g, 29.91mmol)의 무수 테트라하이드로푸란(100ml) 중 용액을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가열하고 4시간 동안 교반하였다. 이어서 휘발성 성분들을 진공 중에서 완전히 제거하였다. 그런 다음 잔류물을 에틸 아세테이트(100ml) 및 물(80ml)과 혼합하였다. 상들을 분리시켰다. 수성상을 에틸 아세테이트(3×40ml)로 추출하였다. 합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고 여과하고, 휘발성 성분들을 진공 중에서 제거하였다. 남은 담황색 수지를 에틸 아세테이트(50ml)를 사용하여 조대한 실리카 겔에 적용하고 크로마토그래피[실리카 겔(150g), 사이클로헥산/에틸 아세테이트 3:1(500ml), 2:1(500ml), 1:1(500ml), 1:2(1000ml)]로 분리시켰다. 비-극성 케톤 663mg(2.82mmol, 12%) 및 극성 케톤 1488mg(6.32mmol, 27%)이 무색의 미세결정성 분말로서 분리되었다.



$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  ppm (더 비-극성인 부분 입체 이성체): 32.9 (1 C), 35.2 (1 C), 37.9 (2 C), 39.3 (1 C, d,  $J = 18$  Hz, with  $\text{DMSO-}D_3$ ), 61.2 (1 C, d,  $J = 11$  Hz), 90.0 (1 C, d,  $J = 185$  Hz), 126.7 (2 C), 126.9 (1 C), 127.5 (2 C), 136.3 (1 C), 205.0 (1 C, d,  $J = 13$  Hz)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz,  $\text{DMSO-}D_6$ )  $\delta$  ppm (더 극성인 부분 입체 이성체): 32.0 (1 C), 34.8 (1 C), 38.3 (2 C), 39.4 (1 C, d,  $J = 18$  Hz, with  $\text{DMSO-}D_3$ ), 61.4 (1 C,  $J = 11$  Hz), 89.4 (1 C, d,  $J = 187$  Hz), 127.1 (1 C), 127.3 (2 C), 128.0 (2 C), 135.4 (1 C), 204.3 (1 C, d,  $J = 14$  Hz)

[0403]

[0404] 2-(5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실메틸)이소인돌린-1,3-디온(가능한 두 부분입체이성체 중의 하나)

[0405]

리튬 디이소프로필아미드 용액(1.8M 헥산 중 용액, 6mL, 10mmol)을 무수 테트라하이드로푸란(10mL)에 넣었다. 용액을  $-78^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이 온도에 도달된 후, 무수 THF(5mL)에 용해된 4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(1.1g, 5mmol)을 1분 내로 적가하였다. 당해 배치를  $-78^\circ\text{C}$ 에서 30분간 방치하였다. 이어서, 무수 THF(20mL)에 용해된 N-(브로모메틸)프탈이미드(3.6mL, 15mmol)를 1분 내로 적가하였다. 반응 혼합물을  $-78^\circ\text{C}$ 에서 1시간 동안 교반한 후 냉각을 제거하였다. 실온에 도달된 후, 배치를 18시간 동안 더 교반하였다. 후처리를 위해 배치를 조심스럽게 물(1mL)과 혼합한 후  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액(40mL)을 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 에틸 아세테이트( $3 \times 30\text{mL}$ )로 추출하였다. 합한 유기상을  $\text{NH}_4\text{Cl}$  포화 용액( $1 \times 40\text{mL}$ )으로 세척하였다. 이어서 유기상을 1N HCl(50mL)과 혼합하고 철저히 진탕시켰다. 산 수성상을 분리시키고 유기상을 물( $2 \times 20\text{mL}$ )로 세척하였다. 합한 수성상을 에틸 아세테이트( $1 \times 30\text{mL}$ )로 세척하였다. 그런 다음 당해 수성 용액을 2N NaOH 70mL에 넣었다. 알칼리 용액으로부터 오일이 분리되었다. 형성된 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 30\text{mL}$ )로 추출하였다. 합한 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 수득된 잔류물(2g)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(50g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:10(700mL)]에 의해 가능한 두 부분입체이성체 중의 하나가 223mg(12%)의 수율로 분리되었다.

[0406]

(±)-3-(5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실)프로피오니트릴(가능한 두 부분입체이성체 중의 하나)

[0407]

4-(디메틸아미노)-4-페닐사이클로헥산온(2.17g, 10mmol)을 톨루올 10mL 중의 사이클로헥실아민(109mg, 1mmol), 빙초산(26mg, 0.43mmol) 및 4-메톡시페놀(26mg, 0.21mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을  $90^\circ\text{C}$ (욕 온도)로 가열하고 2시간 내에 아크릴로니트릴(4mL, 60.8mmol)과 혼합하였다. 이어서 배치를  $120^\circ\text{C}$ 로 가열하였다. 3시간 후 가열을 제거하고, 실온에 도달된 후 배치를 1N NaOH(20mL)와 혼합하였다. 수득된 혼합물을 에틸 아세테이트( $3 \times 20\text{mL}$ )로 추출하였다. 합한 유기상을 물로 세척한 후  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 용매 제거 후 수득된 잔류물(2.2g)은 방치 시 응고되며, 초기 케톤 및 이에 비해 더 비-극성인 생성물로 주로 구성되었다. 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:10(120mL)]에 의해 케톤의 가능한 두 부분입체이성체 중의 하나가 오일 형태로서 400mg(14%)의 수율로 수득되었다.

[0408]

실시예 1 및 실시예 2

[0409]

단계 1:

[0410]

N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(비-극성 부분입체이성체 및 극성 부분입체이성체 혼합물)

[0411]

(±)-4-디메틸아미노-2-메틸-4-페닐사이클로헥산온(461mg, 2mmol)을 트립토폴(322mg, 2mmol)과 함께 DCM(100mL)에 용해시키고 트리플루오로메탄 설폰산(0.19mL, 2.14mmol)과 혼합하였다. 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 2N NaOH(2mL) 및  $\text{H}_2\text{O}$ (2mL)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기 잔류물을 먼저 2N NaOH(5mL)로, 이어서  $\text{H}_2\text{O}$ (5mL)로 세척하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 반고체 잔류물을 에탄올 10mL에 흡수시키고 2시간 동안  $5^\circ\text{C}$ 로 냉각시켰다. 이 동안 침전된 고체를 폐기하였다. 모액 중에 남은 잔류물을 실리카 겔 상의 컬럼 크로마토그래피(50g, EE/에탄올 = 4:1)로 정제하였다.

- [0412] 수율(비-극성 부분입체이성체): 375mg (50%), 백색 고체
- [0413] 융점: 190 내지 210℃
- [0414] 수율(더 극성인 부분입체이성체 혼합물): 83mg (11%), 추가의 부분입체이성체 유래 불순물을 20% 이하로 함유.
- [0415] 단계 2:
- [0416] N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트(1:1) (실시예 1, 비-극성 부분입체이성체)
- [0417] (±)-N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(240 mg, 0.64mmol)을 비등하는 에탄올(100ml)에 용해시켰다. 이어서 에탄올(10ml)에 용해된 시트르산(124mg, 0.65mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 약 5℃로 냉각시켰다. 이 온도에서 60시간 후 침전된 고체를 분리시켰다.
- [0418] 수율: 135mg (37%), 담황색 결정성 고체
- [0419] 융점: 221 내지 223℃
- [0420] HPLC/MS 분석: Rt = 2.87분; m/z = 374.9
- [0421] N,N,2-트리메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민; 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트(1:1) (실시예 2, 극성 부분입체이성체 혼합물)
- [0422] 더 극성인 스피로 에테르 혼합물(83mg, 0.22mmol)을 비등하는 에탄올(20ml)에 용해시켰다. 이어서 에탄올(10ml)에 용해된 시트르산(43mg, 0.22mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 용매 제거 후 유리질의 고체 형태의 시트레이트가 얻어졌다.
- [0423] 수율: 124mg (100%)
- [0424] 융점: 64 내지 83℃
- [0425] HPLC/MS 분석: Rt = 2.63분; m/z = 375.0 (80%) 및 Rt = 2.76분; m/z = 374.9 (20%)
- [0426] 실시예 3
- [0427] 단계 1:
- [0428] 2-메틸-4-(디메틸아미노)1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,8,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-7-아자-인돌)]
- [0429] 4-디메틸아미노-2-메틸-4-페닐사이클로헥산온(0.42g, 1.85mmol)을 2-(1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-일)에탄올(0.30g, 1.85mmol)과 함께 질소하에 극건조 상태에서 디클로로메탄(5ml)에 넣었다. 이어서 트리메틸실릴 트리플루오로메탄 설포네이트(1.43ml, 7.4mmol)를 신속하게 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7일간 교반하였다. 디클로로메탄 첨가 후 혼합물을 1M Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액으로 염기성화하고 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고 수성상을 디클로로메탄(3×)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 NaCl 포화 용액으로 세척하고 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 건조제를 여과한 후 용매를 회전 증발기에서 제거하였다. 수득된 고체를 메탄올(5ml)과 혼합하고, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 고체를 흡인하고, 소량의 메탄올로 세척하고, 50℃에서 오일 펌프 진공을 통해 건조시켰다.
- [0430] 수율: 0.2g (28%)
- [0431] 단계 2:
- [0432] 2-메틸-4-(디메틸아미노)1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,8,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-7-아자-

인돌)); 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트(1:1) (실시예 3, 부분입체이성체)

[0433] (±)-2-메틸-4-(디메틸아미노)-1-4-페닐-스피로[사이클로헥산-1,8'-(5,6,8,9-테트라하이드로-피라노[3,4-b]-7-아자-인돌)](0.194g, 0.52mmol)을 고온의 에탄올(6ml)에 현탁시키고, 역시 고온의 에탄올(3ml) 중 시트르산(0.099g) 용액과 혼합하였다. 용액을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서 침전물을 흡인하고, 에테르로 분획으로 세척하고, 60℃에서 높은 진공을 통해 건조시켰다.

[0434] 수율: 0.215g (73%)

[0435] HPLC/MS 분석: Rt = 2.0분; m/z = 376.0

[0436] 실시예 4

[0437] 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 4, 부분입체이성체)

[0438] (±)-2-벤질-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(349mg, 1.14mmol)을 트립토폴(184mg, 1.14mmol)과 함께 디클로로메탄(30ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설폰산 트리메틸실릴 에스테르(0.24ml, 1.24mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 몇 시간(약 1시간) 후 침전물이 분리되어 나오기 시작했다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 이 동안 침전물이 용해되었다. 유기상을 분리시키고 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 저 용적으로 농축시켰다. 수득된 잔류물(535mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트 300ml]에 의해 가능한 부분입체이성체성 스피로 에테르 중의 하나가 분리되었다.

[0439] 수율: 392mg (76%)

[0440] 융점: 122 내지 125℃ (톨루올로부터)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.5, 27.8, 31.7, 31.9, 36.3, 38.2, 44.9, 60.0, 61.7, 74.7, 109.5, 110.8, 118.0, 119.4, 121.6, 125.7, 126.6, 127.0, 127.6, 127.8, 128.0, 129.0, 135.8, 136.3, 137.0, 141.2.

[0441]

[0442] 실시예 5

[0443] 단계 1:

[0444] 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민

[0445] (±)-2-벤질-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(307mg, 1mmol)을 트립타민(160mg, 1mmol)과 함께 메탄올에 용해시키고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(20ml)에 용해시켰다. 혼합물을 트리플루오로아세트산(1.7ml, 22.8mmol)과 혼합하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 증발 농축시켰다. 수득된 잔류물(260mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트/에탄올 1:1(80ml), 메탄올(60ml)]에 의해 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 분리되었다.

[0446] 수율: 80mg (17%), 유리질의 고체(순도 약 95%)

<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>-D<sub>6</sub>) δ ppm: 23.1, 28.4, 32.0, 33.2, 36.7, 38.1, 39.7, 45.1, 55.6, 61.9, 110.7, 110.9, 117.9, 119.2, 121.4, 125.9, 126.6, 127.5, 127.8, 127.9, 128.1, 129.1, 135.5, 135.6, 138.3, 141.0

[0447]

[0448] 단계 2:

- [0449] 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민 2-하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실레이트(1:1) (실시예 5, 부분입체이성체)
- [0450] 2-벤질-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민(4 개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나, 62mg, 0.14mmol)을 비등열로 2-프로판올(3ml)에 용해시키고, 고온의 시트르산 용액[40mg, 0.2mmol, 고온의 이소프로판올(1ml) 중 용액]과 혼합하였다. 침전물이 즉시 분리되어 나왔다. 당해 배치를 5℃에서 2시간 동안 방치하여 침전을 완결한 후, 고체를 프릿화 유리 필터로 분리시키고 건조시켰다.
- [0451] 수율: 48mg (53%), 순도 약 90%
- [0452] 융점: 148℃부터
- <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ ppm: 21.8, 23.1, 26.0, 29.8, 32.5, 35.6, 37.3, 43.1, 43.9, 56.0, 61.9, 71.4, 108.6, 111.1, 117.4, 118.2, 120.6, 126.0, 126.6, 128.0, 128.2, 128.4, 128.6, 129.0, 131.7, 136.0, 137.0, 139.9, 171.2, 176.4
- [0453]
- [0454] 실시예 6
- [0455] 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 6, 부분입체이성체)
- [0456] (±)-2-(3-플루오로벤질)-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(325mg, 1mmol)을 트립토폴(161mg, 1mmol)과 함께 디클로로메탄(30ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설폰산 트리메틸실릴 에스테르(0.22ml, 1.14mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 2.5시간 동안 교반하였다. 몇 시간(약 1시간) 후 침전물이 분리되어 나오기 시작했다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 이 동안 침전물이 용해되었다. 유기상을 분리시키고 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 증발 농축시켰다. 수득된 잔류물(352mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트 150ml]에 의해 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 분리되었다.
- [0457] 수율: 240mg (51%)
- [0458] 융점: 108℃부터
- <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 22.5, 27.6, 31.6, 32.1, 36.1, 38.2, 44.7, 60.0, 61.7, 74.6, 109.6, 110.9, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 118.0, 119.5, 121.7, 124.8, 126.7, 127.0, 127.9, 128.0, 129.3, 129.4, 135.7, 136.3, 136.7, 143.8, 143.9, 161.5, 164.0
- [0459]
- [0460] 실시예 7
- [0461] 단계 1:
- [0462] 6'-플루오로-2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 7, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)
- [0463] (±)-2-(3-플루오로벤질)-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(325mg, 1mmol, 가능한 두 라세미 부분입체이성체 중의 하나)을 5-플루오로트립토폴(179mg, 1mmol)과 함께 디클로로메탄(30ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설폰산 트리메틸실릴 에스테르(0.22ml, 1.14mmol)와 혼합하였다. 투명한 담황색 용액이 갈색으로 변했다. 당해 배치를 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 1N NaOH(30ml)와 혼합하고 15분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(2×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 증발 농축시켰다. 수득된 잔류물(477mg)을 크로마토그래피를 위해 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 이 동안 백색 고체(86mg)가 분리되어 나왔으며, 이것은 NMR 및 LC/MS에 의해 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나로 확인되었다. 여액을 저 용적으로 농축시키고, 크로마토그래피[실리카 겔 60(20g); 에틸 아세테이트(600ml)]로 정제하였다. 수득된 생성물(242mg)을 고체와 합하였다. 이렇게 하여 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 328mg(67%)의 총 수율 및 융점 133 내지 135℃로 수득되었다.

- [0464] 실시예 7:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm : 22.4, 27.5, 31.6, 32.2, 36.1, 38.2, 44.6, 59.9, 61.6, 74.5, 103.0, 103.3, 109.6, 109.9, 111.3, 111.4, 112.5, 112.7, 115.5, 115.7, 124.7, 126.7, 127.3, 127.4, 127.9, 128.0, 129.4, 132.2, 136.4, 138.8, 143.8, 156.7, 159.0, 161.5, 164.0
- [0465]
- [0466] 실시예 8, 실시예 9 및 실시예 10
- [0467] 단계 1:
- [0468] 2-(3-플루오로벤질)-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 8, 더 극성인 이성체, 실시예 9, 더 비-극성인 이성체, 실시예 10, 두 번째로 더 극성인 이성체, 4개의 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 셋)
- [0469] (±)-2-(3-플루오로벤질)-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(478mg, 1.47mmol, 가능한 두 부분입체이성체 중의 하나)을 트립타민(235mg, 1.47mmol)과 함께 메탄올(20ml)에 용해시키고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(20ml)에 용해시켰다. 혼합물을 트리플루오로아세트산(1.5ml, 20.3mmol)과 혼합하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(24ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄( $4 \times 20\text{ml}$ )으로 추출하였다. 합한 유기상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 잔류물(510mg)로부터 비교적 극성의 라세미 부분입체이성체 쌍(4개의 가능한 이성체 중의 하나)이 유리질의 고체로서 130mg (18%, 방치 시 응고되는 오일)의 수율 및 95% 이상의 순도로 분리되었다(더 극성인 이성체).
- [0470] 비-극성 분획의 두 번째 크로마토그래피 분리[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트(140ml), 에틸 아세테이트/에탄올 1:1(30ml)]에 의해 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 둘 이상을 분리할 수 있었다. 더 비-극성인 이성체를 함유하는 분획으로부터 메탄올(1ml) 세척에 의해 비전환된 케톤을 분리시켰다. 이렇게 하여 258°C부터의 융점을 갖는 라세미 부분입체이성체 쌍이 29mg(수율 4%, 더 비-극성인 이성체)의 수율로 수득되었다. 두 번째로 더 극성인 라세미 부분입체이성체 쌍도 상응하는 분획 잔류물을 메탄올(약 1ml)로 러빙(rubbing)함으로써 결정 형태(결정 변형 시 138°C부터의 융점)로서 8mg(1.7%, 두 번째로 더 극성인 이성체)의 수율로 수득되었다.
- [0471] 실시예 8:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 23.0, 28.2, 32.2, 33.0, 36.5, 38.1, 39.7, 44.7, 50.5, 61.7, 110.7, 112.6, 112.8, 115.6, 115.8, 117.9, 119.1, 121.3, 124.9, 126.6, 127.3, 127.8, 128.0, 129.4, 129.5, 135.6, 135.7, 138.1, 143.8, 143.9, 161.5, 163.9
- [0472]
- [0473] 실시예 9:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 23.2, 28.5, 31.6, 32.3, 36.6, 37.8, 39.8, 42.8, 55.6, 59.3, 110.6, 110.9, 112.6, 112.8, 115.7, 115.9, 118.0, 119.2, 121.4, 124.8, 126.6, 126.7, 127.3, 127.6, 129.5, 129.6, 135.8, 139.0, 139.1, 144.3, 144.4, 161.5, 164.0
- [0474]
- [0475] 실시예 10:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ ppm: 23.1, 31.2\*, 36.4, 36.9, 38.1, 39.7, 45.4, 56.1, 61.5\*, 111.2, 112.8, 113.0, 115.7, 115.8, 118.0, 119.2, 121.6, 124.78, 124.81, 126.6, 127.2, 127.9, 128.1, 129.6, 129.7, 135.9, 143.7, 161.7, 164.1
- [0476]
- [0477] \* 광폭 신호
- [0478] 실시예 11
- [0479] 단계 1:

- [0480] N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민 (실시예 11, 4개의 가능한 라세미 부분입체 이성체 쌍 중의 하나)
- [0481] (±)-4-디메틸아미노-4-페닐-2-티오펜일사이클로헥산온(300mg, 0.92mmol)과 트립토폴(148mg, 0.92mmol)의 혼합물을 디클로로메탄(50ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.2ml, 1.1mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(10ml)와 혼합하고, 2시간 동안 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 잔류물(420mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 4:1(150ml)]에 의해 4개의 가능한 부분입체 이성체 중의 하나가 유리질의 고체로서 분리되었고, 이것은 에탄올(2ml)을 사용한 러빙 후 응고되었다. 이렇게 하여 228 내지 233℃(결정 변형 시 120℃부터)의 융점을 갖는 생성물이 79mg(18%)의 수율로 수득되었다.
- [0482] 실시예 11:
- <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δppm: 22.4, 26.9, 28.0, 30.4, 36.5, 38.0, 54.4, 60.48, 60.52, 75.0, 109.5, 111.0, 118.2, 119.4, 121.6, 126.7, 126.9, 127.0, 127.4, 128.6, 133.0, 135.8, 136.1, 136.9, 138.6
- [0483]
- [0484] 실시예 12 및 실시예 13
- [0485] 단계 1:
- [0486] N,N-디메틸-4-페닐-2-(페닐티오)-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 12, 더 비-극성인 이성체, 및 실시예 13, 더 극성인 이성체, 4개의 가능한 라세미 부분입체 이성체 쌍 중의 둘)
- [0487] 더 극성인 4-디메틸아미노-4-페닐-2-티오펜일사이클로헥산온(277mg, 0.85mmol)을 트립타민(136mg, 0.85mmol)과 함께 메탄올(20ml)에 용해시키고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(20ml)에 용해시켰다. 혼합물을 트리플루오로아세트산(1.5ml, 20.3mmol)과 혼합하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고 30분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 증발 농축시켰다. 수득된 잔류물(410mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트/에탄올 3:1(150ml), 메탄올(60ml)]에 의해 가능한 부분입체 이성체 중의 둘이 얻어졌다. (MeOH을 사용하여 러빙한 후) 더 비-극성인 이성체 쌍이 190 내지 192℃의 융점을 갖는 고체로서 72mg(17%)의 수율로 형성되었다. 더 극성인 이성체 쌍은 상응하는 분획 잔류물을 메탄올(1ml)로 러빙함으로써 129mg(32%)의 수율 및 융점 171 내지 173℃로 수득되었다.
- [0488] 실시예 12:
- <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.3, 29.9, 35.6, 38.1, 38.9, 39.6, 55.4, 56.2, 62.1, 111.0, 111.3, 118.1, 119.1, 121.8, 126.4, 127.2, 127.4, 127.8, 128.2, 128.8, 132.2, 132.6, 134.4, 136.0
- [0489]
- [0490] 실시예 13:
- <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 23.0, 27.0, 33.2, 35.2, 38.3, 39.6, 55.7, 55.8, 62.8, 110.7, 110.9, 118.0, 119.0, 121.3, 126.9, 127.2, 127.4, 127.9, 128.1, 128.4, 133.7, 134.2, 135.5, 136.3, 137.5
- [0491]
- [0492] 실시예 14
- [0493] 단계 1:
- [0494] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(실시예 14, 더 비-극성인 케톤으로부터 유도된 더 비-극성인 부분입체 이성체, 4개의 가능한 라세미 부



분입체이성체 쌍 중의 하나)

[0495] 더 비-극성인 (5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실)메틸 아세테이트(310mg, 1.07mmol)를 트립토폴(172mg, 1.07mmol)과 함께 디클로로메탄(30ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.2ml, 1.1mmol)와 혼합하였다. 3시간 후 실질적인 전환을 나타내는 DC 시료가 얻어졌다. 당해 배치를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(10ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 고체를 메탄올(3ml)과 혼합하였다. 혼합물을 비등 시까지 가열하였다(이때 고체는 용액에 일부만 용해되었다). 혼합물을 5℃에서 2시간 동안 방치하여 침전을 완결하였다. 그런 다음 고체를 프릿화 유리 필터로 분리시키고 진공 중에서 건조시켰다. 이렇게 하여 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나가 317mg(68%)의 수율 및 융점 262 내지 268℃로 분리되었다.

[0496] 실시예 14:

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 22.4, 28.2, 29.5, 34.1, 34.8, 37.0, 38.1, 51.3, 59.4, 59.8, 74.4, 109.2, 111.1, 118.0, 119.3, 121.6, 126.6, 126.8, 127.3, 135.9, 137.1, 139.2, 174.3

[0497]

[0498] 실시예 15

[0499] 단계 1:

[0500] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(실시예 15, 더 극성인 케톤으로부터 유도된 더 극성인 부분입체이성체, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)

[0501] 더 극성인 (5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실)메틸 아세테이트(350mg, 순수한 모노에스테르를 기준으로 산출된 약 10%의 디에스테르 불순물 함유, 1.2mmol)를 트립토폴(194mg, 1.2mmol)과 함께 디클로로메탄(20ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.24ml, 1.33mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 용액으로부터 침전된 침전물을 프릿화 유리 필터로 분리시키고, (이 침전물은 스피로 에테르의 트리플루오로메탄 설펜산 염이기 때문에) 실온에서 2시간 동안 디클로로메탄(10ml)과 2N NaOH(5ml)의 혼합물 중에서 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×10ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 이르게 하여 스피로 에테르 이성체의 제1 배치가 67mg의 수율로 수득되었다(융점 253 내지 269℃). 후처리를 완결하기 위해, 모액으로서 수득된 반응 용액을 2N NaOH(10ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 고체를 메탄올(2ml)과 혼합하고, 비등 시까지 가열하였다. 실온에 도달된 후, 혼합물을 5℃에서 17시간 동안 방치하여 침전을 완결하였다. 이어서 고체를 프릿화 유리 필터로 분리시키고 진공 중에서 건조시켰다. 라세미 부분입체이성체 쌍의 추가의 배치가 198mg의 수율 및 융점 256 내지 263℃로 분리되었다 [총 수율: 265mg, (51%) (100% 모노에스테르 케톤을 기준으로 산출됨)].

[0502] 실시예 15:

<sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 22.3, 28.1, 31.3, 33.0, 35.1, 38.3, 39.0, 51.3, 59.7, 61.9, 74.1, 109.5, 111.0, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 128.0, 128.2, 135.7, 136.2, 136.4, 174.1

[0503]

[0504] 실시예 16

[0505] 단계 1:

[0506] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(실시예 16, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)

- [0507] (5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실)메틸 아세테이트(310mg, 1.07mmol)를 트립토폴(172mg, 1.2mmol)과 함께 디클로로메탄(20ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.2ml, 1.1mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 20시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 용액을 2N NaOH(5ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 MgSO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 고체 잔류물을 메탄올(3ml)과 혼합하고, 5℃에서 2시간 동안 방치하였다. 이어서 고체를 프릿화 유리 필터로 분리시키고, 진공 건조시켰다. 이렇게 하여 목적 생성물의 제1 배치가 47mg의 수율로 분리되었다. 메탄올 모액을 저 용적으로 농축시키고, 수득된 잔류물(385mg)을 크로마토그래피[실리카 겔 60 G(10g); 에틸 아세테이트/에탄올 2:1(120ml)]로 정제하였다. 이미 가수분해된 소량의 생성물(유리 알코올) 외에, 제1 배치와 동일한 것으로 나타난 라세미 부분입체이성체 쌍을 함유하는 분획들을 얻을 수 있었다. 존재하는 불순물을 제거하기 위해, 분획들을 함께 저 용적으로 농축시키고, 메탄올(1ml)로 러빙하고, 5℃에서 48시간 동안 방치하였다. 이렇게 하여 라세미 부분입체이성체 쌍이 98mg(21%)의 총 수율 및 융점 233 내지 237℃로 분리되었다.
- [0508] 실시예 16:
- <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm : 20.6, 22.2, 27.6, 30.9, 31.7, 38.3, 41.5, 59.8, 61.5, 65.7, 73.0, 108.7, 110.8, 118.0, 119.5, 121.7, 126.9, 127.0, 127.8, 128.2, 135.9, 136.3, 136.5, 170.9
- [0509]
- [0510] 실시예 17
- [0511] 단계 1:
- [0512] 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 17, 더 극성인 케톤으로부터 유도됨, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)
- [0513] 더 극성인 2-알릴-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(230mg, 0.89mmol)을 트립토폴(143mg, 0.89mmol)과 함께 디클로로메탄(20ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.21ml, 1.2mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 수득된 잔류물(390mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(50g); 에틸 아세테이트(500ml)]에 의해 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 130mg(37%)의 총 수율 및 융점 69 내지 71℃로 분리되었다.
- [0514] 실시예 17:
- <sup>13</sup>C-NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm: 22.4, 27.5, 31.7, 32.1, 34.5, 38.2, 42.2, 59.8, 62.1, 74.5, 109.3, 110.8, 116.2, 117.9, 119.4, 121.5, 126.8, 126.9, 128.0, 128.1, 135.6, 136.7, 136.9, 137.3
- [0515]
- [0516] 실시예 18
- [0517] 단계 1:
- [0518] 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(더 비-극성인 케톤으로부터 유도됨, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)
- [0519] 더 비-극성인 2-알릴-4-디메틸아미노-4-페닐사이클로헥산온(250mg, 0.97mmol)을 트립토폴(156mg, 0.97mmol)과 함께 디클로로메탄(25ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.245ml, 1.35mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 혼합물을 2N NaOH(20ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(4×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 증발 농축시켰다. 수득된 잔류물(400mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(50g); 에틸 아세테이트(500ml)]에 의해 가능한 부분입체이성체 중의 하나가



290mg(74%)의 수율로 분리되었다.

[0520] 단계 2:

[0521] 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민 하이드록시프로판-1,2,3-트리카복실산(실시예 18, 더 비-극성인 케톤으로부터 유도됨, 4개의 가능한 라세미 부분입체 이성체 쌍 중의 하나)

[0522] 시트레이트 제조를 위해, 단계 1에서 얻은 2-알릴-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(290mg, 0.72mmol)을 고온의 이소프로판올(80ml)에 용해시키고, 역시 고온의 이소프로판올 시트르산 용액(140mg, 0.72mmol, 3ml 중 용액)과 혼합하였다. 이어서 반응 혼합물을 냉장고에 넣었다. 수득된 고체를 흡인하였다. 이렇게 시트레이트가 백색 고체(융점: 233 내지 236℃)로서 157mg(37%)의 수율로 수득되었다.

[0523] 실시예 18:

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 22.1, 27.9, 29.4, 32.5, 34.2, 37.9, 38.9, 42.9, 59.1, 59.4, 72.2, 74.5, 106.111.3, 115.9, 117.4, 118.3, 120.4, 126.4, 126.5, 127.4, 136.0, 137.7, 137.8, 139.2, 171.3, 175.0

[0524]

[0525] 실시예 19, 실시예 20 및 실시예 21

[0526] 단계 1:

[0527] 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 19, 비-극성 부분입체이성체, 실시예 20, 평균의 부분입체이성체, 및 실시예 21, 극성 부분입체이성체)

[0528] (±)-4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온(1.61g, 6.83mmol, 두 부분입체이성체들의 혼합물, 주로 극성 부분입체이성체)을 트리토폴(1.10g, 6.83mmol)과 함께 0℃(내부 온도)에서 무수 디클로로메탄(75ml)에 용해시켰다. 이어서 트리메틸실릴 트리플레이트(1.67g, 7.51mmol, 1.36ml, 1.225g/ml)를 무수 디클로로메탄(10ml)에 신속하게 적가하였다. 반응 혼합물이 황색에서 적갈색으로 즉시 변했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다(이 동안 반응물이 탁해졌다). 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(100ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 10분간 교반하였다. 상 분리 후 수성상을 디클로로메탄(4×50ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과한 후, 휘발 성분들을 진공 중에서 완전히 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피[실리카 겔(150g), 클로로포름/에탄올 50:1(500ml), 19:1(500ml), 9:1(1000ml), 1:1(500ml), 메탄올(1000ml)]로 분리하였다. 더 비-극성인 부분입체이성체 467mg(1.23mmol, 18%, 융점 259 내지 263℃), 평균 극성의 부분입체이성체 506mg(1.34mmol, 20%, 융점 217 내지 222℃) 및 더 극성인 부분입체이성체 168mg(0.44mmol, 6%, 융점 245 내지 247℃)이 분리되었다. 개개의 분획들을 메탄올로부터 재결정화하였다.

[0529] 실시예 19:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm (더 비-극성인 부분 입체 이성체): 21.9 (1 C), 27.2 (1 C), 28.2 (1 C), 33.3 (1 C, d, J = 18 Hz), 38.4 (2 C), 58.5 (1 C), 60.0 (1 C), 72.6 (1 C, J = 22 Hz), 92.1 (1 C, d, J = 181 Hz), 106.5 (1 C), 111.7 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.7 (1 C), 125.8 (1 C), 126.5 (2 C), 127.4 (2 C), 128.2 (1 C, d, J = 26 Hz), 135.0 (1 C), 136.2 (1 C), 137.7 (1 C)

[0530]

[0531] 실시예 20:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm (평균 극성의 부분 입체 이성체): 21.8 (1 C), 26.6 (1 C), 30.6 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 60.7 (1 C), 62.4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.5 (1 C, d, J = 182 Hz), 107.7 (1 C), 111.0 (1 C), 117.6 (1 C), 118.3 (1 C), 120.8 (1 C), 126.4 (1 C, d, J = 8 Hz), 126.8 (1 C), 127.3 (2 C), 127.9 (2 C), 134.4 (1 C), 135.9 (1 C), 136.2 (1 C)

[0532]

[0533] 실시예 21:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm (더 극성인 부분 입체 이성체):

21.4 (1 C), 27.3 (1 C), 31.3 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.9 (1 C, d, J = 20 Hz), 38.7 (2 C), 61.4 (1 C), 63.2 (1 C, br, d, J = 15 Hz), 74.3 (1 C, J = 16 Hz), 93.2 (1 C, d, J = 182 Hz), 108.4 (1 C), 111.7 (1 C), 118.2 (1 C), 119.1 (1 C), 121.5 (1 C), 127.5 (1 C), 127.0 (1 C), 128.1 (2 C), 128.6 (2 C), 135.1 (1 C), 136.4 (1 C, br), 136.6 (1 C)

[0534]

[0535] 실시예 22 및 실시예 23

[0536] 단계 1:

[0537] 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 22, 더 비-극성인 부분입체이성체, 및 실시예 23, 더 극성인 부분입체이성체)

[0538] 더 극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온(950mg, 4.04mmol)을 트립토폴(723mg, 4.04mmol)과 함께 0℃(내부 온도)에서 무수 디클로로메탄(45ml)에 용해시켰다. 이어서 트리메틸실릴 트리플레이트(987mg, 4.44mmol, 0.81ml, 1.225g/ml)를 무수 디클로로메탄(10ml)에 신속하게 적가하였다. 반응 혼합물이 황색에서 적갈색으로 즉시 변했다. 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다(이 동안 반응물이 탁해졌다). 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(60ml)을 반응 혼합물에 첨가하고, 10분간 교반하였다. 무색의 고체가 2상 혼합물로부터 분리되어 나왔다. 이것을 프릿화 유리 필터로 여과한 후 메탄올(50ml)로 세척하였다. 이 고체는 더 극성인 부분입체이성체(241mg)였다. 더 극성인 부분입체이성체를 여액으로부터 다시 분리시키고, 다시 한번 여과하였다. 상 분리 후 수성상을 디클로로메탄(4×40ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과한 후, 휘발 성분들을 진공 중에서 완전히 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피[실리카 겔(150g), 클로로포름/에탄올 19:1(1000ml), 메탄올(500ml)]로 분리시켰다. 더 비-극성인 부분입체이성체 676mg(1.70mmol, 42%, 융점 260 내지 265℃) 및 더 극성인 부분입체이성체 총 572mg(1.44mmol, 36%, mp 237-242℃)이 분리되었다.

[0539] 실시예 22:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm (더 비-극성인 부분

입체 이성체): 21.8 (1 C), 27.2 (1 C), 28.1 (1 C), 33.2 (1 C, d, J = 18 Hz), 38.3 (2 C), 58.5 (1 C), 60.0 (1 C), 72.5 (1 C, J = 22 Hz), 92.0 (1 C, d, J = 179 Hz), 102.3 (1 C, d, J = 23 Hz), 106.9 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.7 (1 C, d, J = 26 Hz), 112.5 (1 C, d, J = 10 Hz), 125.9 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.4 (1 C), 126.5 (2 C), 127.3 (2 C), 132.8 (1 C), 137.0 (1 C), 137.6 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

[0540]

[0541] 실시예 23:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  ppm (더 극성인 부분 입체 이성체):

21.7 (1 C), 26.6 (1 C), 30.5 (1 C, d, J = 5 Hz), 33.3 (1 C, d, J = 19 Hz), 38.0 (2 C), 60.6 (1 C), 62.4 (1 C, d, J = 13 Hz), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.5 (1 C, d, J = 182 Hz), 102.4 (1 C, d, J = 23 Hz), 108.1 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.6 (1 C, d, J = 26 Hz), 111.8 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.5 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.8 (1 C), 127.3 (2 C), 127.9 (2 C), 132.5 (1 C), 135.7 (1 C), 136.6 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

[0542]

[0543] 실시예 24

[0544] 단계 1:

[0545] 2,6'-디플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 24, 부분입체이성체)

[0546] 더 비-극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온(400mg, 1.70mmol)을 5-플루오로트립토폴(305mg,

1.70mmol)과 함께 0℃(내부 온도)에서 무수 디클로로메탄(20ml)에 용해시켰다. 이어서 트리메틸실릴 트리플레이트(416mg, 1.87mmol, 0.34ml, 1.225g/ml)를 무수 디클로로메탄(10ml)에 신속하게 적가하였다. 반응 혼합물이 황색에서 적갈색으로 즉시 변했다. 반응 혼합물을 실온에서 48시간 동안 교반하였다(이 동안 반응물이 탁해졌다). 이어서 5N 나트륨 하이드록사이드 용액(60ml)을 첨가하고, 10분간 교반하였다. 상 분리 후 수성상을 디클로로메탄(4×40ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과한 후, 휘발 성분들을 진공 중에서 완전히 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피[실리카 겔 60(80g), 트리클로로메탄/에탄올 19:1(500ml); 트리클로로메탄/에탄올 9:1(1000ml), 트리클로로메탄/에탄올 9:1 + 1% 암모니아 수용액(1000ml), 메탄올 + 1% 암모니아 수용액(500ml)]로 분리시켰다. 가능한 두 부분입체이성체 중의 하나(50mg, 0.13mmol, 7%)가 무색 고체(융점 258 내지 264℃)로서 분리되었다.

[0547] 실시예 24:

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  ppm, AS 03391): 21.7 (1 C), 27.2 (1 C), 29.9 (1 C, d, J = 4 Hz), 33.2 (1 C, d, J = 20 Hz), 37.9 (2 C), 60.6 (1 C), 61.4 (1 C, d, J = 12), 73.6 (1 C, J = 16 Hz), 92.4 (1 C, d, J = 180 Hz), 102.5 (1 C, d, J = 23 Hz), 108.0 (1 C, d, J = 5 Hz), 108.6 (1 C, d, J = 26 Hz), 112.0 (1 C, d, J = 10 Hz), 126.4 (2 C), 126.7 (1 C), 126.8 (1 C), 127.4 (2 C), 132.7 (1 C), 137.2 (1 C), 138.2 (1 C), 156.7 (1 C, d, J = 231 Hz)

[0548]

[0549] 실시예 25, 실시예 26, 실시예 27 및 실시예 28

[0550] 단계 1:

[0551] 2-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-2',3',4',9'-테트라하이드로스피로[사이클로헥산-1,1'-피리도[3,4-b]인돌]-4-아민(실시예 25, 실시예 26, 실시예 27, 실시예 28, 4개의 라세미 부분입체이성체 쌍)

[0552] 더 비-극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온의 전환

[0553] 더 비-극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온(481mg, 2.04mmol) 및 트립타민(327mg, 2.04mmol)을 아르곤 분위기하에 건조 메탄올(25ml)에 용해시키고, 형성된 반응 혼합물을 12시간 동안 교반하였다. 이어서 메탄올을 진공 중에서 완전히 제거시키고, 잔류물을 1,2-디클로로에탄(25ml)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 트리플루오로아세트산(2.5ml)과 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml) 및 1,2-디클로로에탄(25ml)으로 희석시켰다. 빙냉하에 반응 혼합물의 pH 값을 1N 나트륨 하이드록사이드 용액을 사용하여 pH 11로 조절하고, 1시간 동안 교반하였다. 침전물이 거의 형성되지 않았다. 프릿화 유리 필터로 분리하는 동안 잔류물이 남아있지 않았다. 상들을 분리시켰다. 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시킨 후, 휘발 성분들을 진공 중에서 완전히 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피[실리카 겔 60(80g), 에틸 아세테이트/메탄올 2:1(1000ml); 메탄올(500ml), 테트라하이드로푸란(500ml)]로 분리시켰다. 반응 동안 케톤이 이성체화되었고, 따라서 표적 화합물의 둘 이상의 부분입체이성체가 분리될 수 있었다. 반면, 두 부분입체이성체의 혼합물(9%, 71mg, 0.189mmol, 융점 206-236℃)이 분리되었다(실시예 28). 더 비-극성인 부분입체이성체(81mg, 0.21mmol, 10%, 융점 197 내지 237℃)도 추가로 분리되었다(실시예 25). 또한, 더 극성인 부분입체이성체(73mg, 0.19mmol, 9%, 융점 180 내지 182℃)도 분리되었다(실시예 26).

[0554] 더 극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온의 전환

[0555] 더 극성인 4-디메틸아미노-2-플루오로-4-페닐사이클로헥산온(1.47g, 6.27mmol) 및 트립타민(1.00g, 6.27mmol)을 아르곤 분위기하에 건조 메탄올(63ml)에 용해시키고, 형성된 반응 혼합물을 10시간 동안 교반하였다. 이어서 메탄올을 진공 중에서 완전히 제거시키고, 잔류물을 무수 1,2-디클로로에탄(63ml)에 현탁시켰다. 반응 혼합물을 트리플루오로아세트산(6.3ml)과 혼합하고, 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물(50ml) 및 1,2-디클로로에탄(25ml)으로 희석시켰다. 빙냉하에 반응 혼합물의 pH 값을 1N 나트륨 하이드록사이드 용액을 사용하여 pH 11로 조절하였다. 침전물이 형성되었다. 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 침전물을 프릿화 유리 필터로 분리시켰다. NMR에 따르면 침전물이 균일하지 않았기 때문에 이것을 플래쉬 크로마토그래피[실리카 겔 60(80g); 에틸 아세테이트/메탄올 2:1(1000ml), 메탄올(500ml), 테트라하이드로푸란(500ml)]로 분리시켰다. 반응 동안 케톤이 이성체화되었다. 따라서, 둘 이상의 가능한 부분입체이성체가 분리되었다. 이렇게 하여 두

부분입체이성체의 혼합물이 1%(20mg, 0.05mmol)의 수율로 분리되었다(실시예 28). 한층 더 비-극성인 부분입체이성체(122mg, 0.32mmol, 5%, 실시예 25)가 분리되었다. 또한, 두 부분입체이성체의 혼합물도 분리될 수 있었다(6%, 145mg, 0.38mmol). 여액의 상들을 분리시켰다. 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 휘발 성분들을 진공 중에서 제거하였다. 잔류물을 크로마토그래피[실리카 겔 60(80g), 에틸 아세테이트/메탄올 2:1(1000ml); 메탄올(500ml), 테트라하이드로푸란(500ml)]로 분리시켰다. 혼합물(실시예 28)로부터 더 극성인 부분입체이성체가 분리되었다(84mg, 0.22mmol, 4%, 융점 239 내지 247℃, 실시예 27). 더 비-극성인 부분입체이성체(241mg, 0.64mmol, 10%)도 분리될 수 있다(실시예 25). 또한, 더 극성인 부분입체이성체(163mg, 0.43mmol, 7%)도 분리되었다(실시예 26).

[0556] 실시예 25:

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  ppm, 부분 입체 이성체): 22.5 (1 C), 26.4 (1 C), 31.4 (1 C, d,  $J = 6$  Hz), 32.8 (1 C, d,  $J = 19$  Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d,  $J = 16$  Hz), 62.7 (1 C, d, 13 Hz), 93.9 (1 C,  $J = 178$  Hz), 109.2 (1 C), 110.9 (1 C), 117.3 (1 C), 118.0 (1 C), 120.5 (1 C), 126.7 (1 C), 127.0 (1 C), 127.4 (2 C), 127.9 (2 C), 135.7 (1 C), 136.3 (1 C), 136.9 (1 C), n.b. (1 C)

[0557]

[0558] 실시예 26:

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  ppm, 부분 입체 이성체): 22.6 (1 C), 26.5 (1 C), 29.9 (1 C), 33.7 (1 C, d,  $J = 19$  Hz), 37.6 (2 C), 53.7 (1 C, d,  $J = 20$  Hz), 59.5 (1 C, d, 2 Hz), 94.2 (1 C,  $J = 174$  Hz), 108.2 (1 C), 111.3 (1 C), 117.3 (1 C), 117.9 (1 C), 120.3 (1 C), 126.1 (1 C), 126.3 (1 C), 127.0 (2 C), 127.3 (2 C), 135.7 (1 C), 136.7 (1 C), 137.0 (1 C), n.b. (1 C)

[0559]

[0560] 실시예 27:

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz, DMSO- $D_6$ ,  $\delta$  ppm, 실시예 28의 더 극성인 부분 입체 이성체와 동일함): 22.6 (1 C), 27.1 (1 C), 30.4 (1 C), 30.7 (1 C, d,  $J = 5$  Hz), 32.9 (1 C, d,  $J = 19$  Hz), 38.0 (2 C), 55.1 (1 C, d,  $J = 16$  Hz), 61.6 (1 C, d, 12 Hz), 93.7 (1 C,  $J = 176$  Hz), 109.0 (1 C), 111.1 (1 C), 117.4 (1 C), 118.1 (1 C), 120.5 (1 C), 126.4 (2 C), 126.5 (1 C), 127.0 (1 C), 127.3 (2 C), 135.8 (1 C), 137.5 (1 C), 138.6 (1 C)

[0561]

[0562] 실시예 29

[0563] 단계 1:

[0564] 4-(디메틸아미노)-4'-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메탄올(실시예 29, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)

[0565] 2-(4-(디메틸아미노)-4'-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(실시예 16, 4개의 가능한 라세미 부분입체이성체 쌍 중의 하나)(190mg, 0.44mmol)를 2N HCl(20ml)과 에탄올(20ml)의 혼합물에 용해시키고, 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 에탄올을 진공 중에서 추출하고, 수성 잔류물을  $\text{NaHCO}_3$ 로 중성화하고 2N NaOH로 강염기성화하였다. 이 수용액을 에틸 아세테이트( $3 \times 10\text{ml}$ )로 추출하였다. 합한 유기상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시킨 후 저 용적으로 농축시켰다. 수득된 고체 잔류물은 목 적하는 알코올의 순수한 형태의 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나인 것으로 드러났다. 이렇게 하여 생성물이 153mg(89%)의 수율 및 융점 219 내지 233℃(프로판-2-올로부터)로 수득되었다.

- [0566] 실시예 29:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 22.1, 27.9, 30.5, 31.0, 37.9, 43.9, 59.1, 60.8, 61.6, 73.8, 106.5, 111.0, 117.3, 118.2, 120.4, 126.2, 126.3, 127.59, 127.63, 135.9, 136.6, 137.4
- [0567]
- [0568] 실시예 30
- [0569] 단계 1:
- [0570] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에탄올 (실시예 30, 4개의 가능한 라세미 부분입체 이성체 쌍 중의 하나)
- [0571] 더 극성인 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(254mg, 0.58mmol)를 무수 THF(20ml)에 용해시키고, 실온에서 10분 내로  $\text{LiAlH}_4$ (50mg, 1.16mmol)와 분획으로 혼합하였다. 첨가를 마친 후, 배치를 실온에서 90분간 교반하였다. 후처리를 위해 습윤 THF[물(약 0.3ml)과 THF(2ml)의 혼합물 2ml]를 첨가하여 과량  $\text{LiAlH}_4$ 를 분해시켰다. 수득된 혼합물을 실리카 겔(층 높이 약 2cm)을 갖는 프릿화 유리 필터에 통과시키고, 필터 케익을 에틸 아세테이트( $3 \times 30\text{ml}$ ) 및 테트라하이드로푸란( $3 \times 30\text{ml}$ )으로 세척하였다. 여액을 건조될 때까지 농축하였다. 이렇게 수득된 고체(230mg)는 목적하는 라세미 부분입체 이성체 쌍이었다. 이렇게 하여 목적하는 알코올이 230mg(98%,  $215^\circ\text{C}$ 부터 분해)의 수율로 분리되었다.
- [0572] 실시예 30:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 22.1, 27.5, 30.4, 31.0, 33.0, 33.4, 34.3, 37.9, 38.3, 59.0, 59.5, 61.0, 74.8, 106.8, 111.1, 117.3, 118.1, 120.3, 124.8, 126.2, 126.4, 127.5, 127.6, 135.8, 136.7, 137.8, 139.1
- [0573]
- [0574] 실시예 31
- [0575] 단계 1:
- [0576] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에탄올 (실시예 31, 4개의 가능한 라세미 부분입체 이성체 쌍 중의 하나)
- [0577] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸 아세테이트(279mg, 0.65mmol)를 무수 THF(20ml)에 용해시키고, 실온에서 10분 내로  $\text{LiAlH}_4$ (50mg, 1.32mmol)와 분획으로 혼합하였다. 첨가를 마친 후, 배치를 실온에서 90분간 교반하였다. 후처리를 위해 습윤 THF[물(약 0.3ml)과 THF(2ml)의 혼합물 2ml]를 첨가하여 과량  $\text{LiAlH}_4$ 를 분해시켰다. 수득된 혼합물을 실리카 겔(층 높이 약 2cm)을 갖는 프릿화 유리 필터에 통과시키고, 필터 케익을 에틸 아세테이트( $3 \times 30\text{ml}$ )로 세척하였다. 고체를 여액으로부터 분리시켰고, 2N NaOH와 함께 진탕시키는 동안에도 유기상 중에 고체가 남았다. 여과에 의해 고체를 용매 혼합물로부터 분리시켰다. 이렇게 하여 목적하는 라세미 부분입체 이성체 쌍의 제1 배치가 77mg의 수율 및 융점  $311^\circ\text{C}$  내지  $314^\circ\text{C}$ (결정 변형 시  $280^\circ\text{C}$ 부터)로 수득되었다. 모액의 유기상을 용매 혼합물로부터 분리시키고, 저 용적으로 농축시켰다. 형성된 잔류물을 클로로포름(1ml)으로 러빙하고, 형성된 결정을 프릿화 유리 필터로 분리하였다. 이렇게 얻은 고체도 목적하는 알코올이며, 따라서 130mg(49%)의 총 수율로 분리될 수 있다.
- [0578] 실시예 31:
- $^{13}\text{C-NMR}$  (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm: 22.2, 27.9, 29.5, 33.1, 33.9, 36.5, 38.0, 58.6, 59.0, 59.7, 74.9, 106.7, 111.3, 117.3, 118.1, 120.3, 126.2, 126.4, 127.2, 136.0, 138.4, 139.8
- [0579]

- [0580] 실시예 32
- [0581] 단계 1:
- [0582] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온(실시예 32, 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나)
- [0583] 트립토폴(97mg, 0.6mmol)을 2-(5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실메틸)이소인돌린-1,3-디온(220mg, 0.6mmol)과 함께 습기를 배제하면서 디클로로메탄(20ml)에 넣고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.26ml, 1.44mmol)와 신속하게 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 배치의 후처리를 위해 혼합물을 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(10ml)과 혼합하고 15분간 교반하였다. 수성상을 디클로로메탄(2×30ml)으로 추출하였다. 합한 유기상을 건조( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 후 저 용적으로 농축시켜서 갈색 오일(300mg)을 수득하였다. 메탄올(3ml) 첨가 후 백색 고체가 침전되었고, 이것을 흡인한 후 건조시켰다. 이렇게 하여 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나를 100mg(32%)의 수율 및 융점 148 내지 166°C로 수득할 수 있다.
- [0584] 실시예 32:
- $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$ ppm, AS 05791): 22.0, 27.8, 29.2, 32.0, 37.7, 37.9, 38.4, 58.5, 59.4, 73.2, 106.9, 111.1, 117.1, 117.9, 120.3, 122.3, 126.1, 126.3, 127.3, 131.1, 133.7, 136.1, 136.8, 139.4, 167.6
- [0585]
- [0586] 실시예 33
- [0587] 단계 1:
- [0588] 2-(아미노메틸)-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나)
- [0589] 하이드라진 수화물(97 $\mu\text{l}$ , 1.99mmol)을 실온에서 교반하에 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)이소인돌린-1,3-디온(190mg, 0.35mmol, 실시예 31)의 메탄올(50ml) 중 용액에 첨가하였다. 당해 배치를 테플론(Teflon) 용기 내에서 150°C에서 2일간 교반한 후,  $\text{H}_2\text{O}$ (50ml)와 혼합하였다. 용매 혼합물 중에 함유된 메탄올을 회전 증발기로 증류시켰다. 수성 잔류물을 에틸 아세테이트(3×20ml)로 추출하였다. 합한 유기상을  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후, 저 용적으로 농축시켰다. 오일상 잔류물(130mg, 수율 90%)은 NMR에서 실질적으로 균일한 생성물인 것으로 드러났다.
- [0590] 단계 2:
- [0591] N-((4-(디메틸아미노)-4-(3-플루오로페닐)-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)메틸)-3-페닐신남산 아마이드(실시예 33, 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나)
- [0592] 2-(아미노메틸)-4-(3-플루오로페닐)-N,N-디메틸-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-4-아민(130mg, 0.31mmol)을 아르곤하에 무수 테트라하이드로푸란(20ml)에 용해시켰다. 휘니그 염기(0.1ml, 0.63mmol), 및 무수 테트라하이드로푸란(8ml)에 용해된 신남산 클로라이드(105mg, 0.63mmol)를 실온에서 차례로 첨가하여 투명한 용액을 얻었다. 45분간의 반응 시간 후, 배치를 물(10ml) 및 2N 나트륨 하이드록사이드 용액(10ml)과 혼합하고, 1시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 테트라하이드로푸란을 완전히 증류시켰다. 수성 혼합물을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출하였다. 합한 유기 추출물을 물(20ml)로 다시 한번 세척하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고, 저 용적으로 농축시켰다. 원 생성물(247mg)을 크로마토그래피[실리카 겔 60(30g); 에틸 아세테이트/사이클로헥산 5:1(600ml)]로 분리시켰다. 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 백색 고체로서 108mg(65%)의 수율 및 융점 134 내지 140°C로 수득되었다.



- [0593] 실시예 33:
- $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ ,  $\delta$  ppm): 22.2, 28.0, 29.3, 30.4, 31.7, 37.9, 58.6, 59.3, 74.0, 106.7, 111.4, 112.9, 113.1, 113.4, 117.4, 118.2, 120.4, 122.3, 122.5, 126.3, 127.4, 128.8, 128.9, 129.0, 129.2, 134.9, 136.2, 137.4, 138.2, 142.9, 142.9, 160.7, 163.1, 164.8
- [0594]
- [0595] 실시예 34
- [0596] 단계 1:
- [0597] 3급-부틸 2-(2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에톡시)아세테이트(실시예 34, 더 비-극성인 케톤으로부터 유도된, 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나)
- [0598] 50% 나트륨 하이드록사이드 수용액(15ml)을 0℃에서 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)에탄올(285mg, 0.7mmol) 및 테트라-n-부틸 암모늄 브로마이드(10mg, 0.03mmol)의 테트라하이드로푸란(20ml) 중 용액에 첨가하였다. 이어서 브로모아세트산 3급-부틸 에스테르(275mg, 208 $\mu\text{l}$ , 1.4mmol)의 테트라하이드로푸란(2ml) 중 용액을 0℃에서 적가하였다. 불균질 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어서 브로모아세트산 3급-부틸 에스테르(550mg, 416 $\mu\text{l}$ , 2.8mmol)의 테트라하이드로푸란(2ml) 중 용액을 다시 한번 적가하고, 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 수성상을 분리시키고, 유기상을 물(4×30ml)로 중성 세척하였다. 유기상을 나트륨 설페이트 상에서 건조시키고, 진공 중에서 저 용적으로 농축시켰다. 수득된 잔류물(410mg)로부터 크로마토그래피 정제[실리카 겔 60(30g); 에틸 아세테이트(500ml)]에 의해 4개의 가능한 부분입체이성체 중의 하나가 오일로서 30mg(8%)의 수율로 수득되었다.
- [0599] 실시예 34:
- $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 22.4, 28.1, 28.2, 29.9, 34.1, 36.1, 38.1, 59.6, 59.7, 68.5, 69.9, 75.0, 81.5, 108.2, 111.2, 117.8, 119.0, 121.5, 126.5, 126.9, 127.3, 136.0, 138.3, 139.6, 169.9
- [0600]
- [0601] 실시예 35 및 실시예 36
- [0602] 단계 1:
- [0603] 2-(4-(디메틸아미노)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노[3,4-b]인돌]-2-일)아세토 니트릴(실시예 35, 비-극성 부분입체이성체, 및 실시예 36, 극성 부분입체이성체)
- [0604] (±)-3-(5-디메틸아미노-2-옥소-5-페닐사이클로헥실)프로피오니트릴(400mg, 1.48mmol)을 트립토폴(238mg, 1.48mmol)과 함께 디클로로메탄(20ml)에 용해시키고, 트리플루오로메탄 설펜산 트리메틸실릴 에스테르(0.3ml, 1.66mmol)와 혼합하였다. 당해 배치를 실온에서 18시간 동안 교반하였다. 후처리를 위해 반응 용액을 2N NaOH(10ml)와 혼합하고, 20분간 교반하였다. 유기상을 분리시키고, 수성상을 디클로로메탄(3×20ml)으로 추출 하였다. 합한 유기상을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조시켰다. 이어서 용매를 진공 중에서 제거하였다. 잔류물(601mg)을 메탄 올(20ml)과 혼합하였다(이때 투명한 용액이 형성되었다). 용액을 대략 절반 부피로 농축시키고, 5℃에서 2시간 동안 방치시켰다. 수득된 침전물을 프릿화 유리 필터로 분리시키고, 진공 중에서 건조시켰다. 이렇게 하여 더 비-극성인 부분입체이성체가 208 내지 213℃의 융점을 갖는 베이지색 고체로서 제1 배치(254mg, 41%) 중에 분리 되었다. 당해 결정은 약 1당량의 메탄올을 함유하였다. 모액(390mg)을 증발시킨 후의 잔류물 중에는 한층 더 비-극성인 생성물 이외에 더 극성인 부분입체이성체도 존재하였다. 컬럼 크로마토그래피[실리카 겔 60 G(10g); 사이클로헥산/에틸 아세테이트 1:1(120ml), 에틸 아세테이트(100ml), 에틸 아세테이트/에탄올 1:1(100ml)]에 의 해 한층 더 비-극성인 라세미 부분입체이성체[61mg(메탄올로부터의 재결정화 후), [총 수율 51%] 뿐만 아니라 극성 라세미 부분입체이성체(29mg, 4%, 융점 260 내지 267℃)가 분리될 수 있었다.

[0605] 실시예 35:

:  $^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 15.4, 22.5, 25.9, 28.1, 29.6, 33.4, 38.2, 38.8, 59.4, 59.8, 74.5, 108.8, 111.3, 118.0, 119.5, 120.2, 121.8, 126.77, 126.79, 127.5, 135.8, 137.1, 138.9

[0606]

[0607] 실시예 36:

$^{13}\text{C}$ -NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 15.1, 22.3, 26.1, 27.4, 31.5, 32.7, 38.3, 40.9, 59.8, 61.7, 74.3, 109.2, 111.1, 118.0, 119.6, 120.0, 121.9, 126.7, 127.1, 127.9, 128.3, 135.7, 136.2

[0608]

# [0609] 본 발명에 따른 화합물의 효능 연구

[0610] ORL 1-결합의 측정

[0611] 당해 화합물을  $^3\text{H}$ -노시셉틴/오르파닌 FQ와 제조함 CHO-ORL 1 세포의 막을 이용한 수용체 결합 분석으로 조사하였다. 이 시험 시스템은 하기 문헌에 설명된 방법에 따라 수행하였다[참조: Ardati et al., Mol. Pharmacol., 51, 1997, pp. 816-824]. 이들 실험에서  $^3\text{H}$ -노시셉틴/오르파닌 FQ의 농도는 0.5nM이었다. 결합 분석은 각각의 경우 50mM 헤페스(HEPES), pH 7.4, 10nM  $\text{MgCl}_2$  및 1mM EDTA 중에서 제제 200 $\mu\text{l}$ 당 막 단백질 20 $\mu\text{g}$ 에서 수행하였다. ORL 1-수용체에 대한 결합은 각각의 경우 WGA-SPA 비드(제조원: Amersham-Pharmacia, Freiburg) 1mg을 사용하여 실온에서 1시간 동안 제제를 배양한 후 트리룩스(Trilux) 신틸레이션 계수기(제조원: Wallac, Finland)를 사용하여 측정함으로써 측정하였다. 친화도를 표 1에 나노몰의  $K_i$  값 또는  $c=1\mu\text{M}$ 에서의 억제율(%)로서 기재하였다.

[0612]  $\mu$ -결합의 측정

[0613] 사람  $\mu$ -오피에이트 수용체에 대한 친화성을 마이크로티터 플레이트 위에서 균질한 제제로 측정하였다. 이를 위하여, 시험하고자 하는 각 화합물의 일련의 희석액을, 사람  $\mu$ -오피에이트 수용체를 발현하는 CHO-K1 세포의 수용체 막 제제(RB-HOM 수용체 막 제제, 제조원: NEN, Zaventem, Belgium)(배양 배지 250 $\mu\text{l}$ 당 단백질 15 내지 40 $\mu\text{g}$ )와 함께, 방사성 리간드 [ $^3\text{H}$ ]-날록손(NET719, NEN, Zaventem, Belgium) 1nmol/ $\ell$  및 WGA-SPA 비드(밀 배아 응집소 SPA 비드, 제조원: Amersham/Pharmacia, Freiburg, Germany) 1mg의 존재하에 250 $\mu\text{l}$ 의 총 용적으로 실온에서 90분간 배양하였다. 배양 완충액으로는 0.05중량%의 나트륨 아지드와 0.06중량%의 소 혈청 알부민을 보강한 트리스-HCl 50mmol/ $\ell$ 를 사용하였다. 비특이적 결합을 측정하기 위하여 날록손 25 $\mu\text{mol}/\ell$ 를 추가로 첨가하였다. 90분간의 배양 시간이 종료되면 마이크로티터 플레이트를 20분간 1,000g에서 원심분리시키고 방사능을  $\beta$ -계수기(Microbeta-Trilux, PerkinElmer Wallac, Freiburg, Germany)로 측정하였다. 시험 물질 1 $\mu\text{mol}/\ell$ 의 농도에서 방사성 리간드의 사람  $\mu$ -오피에이트 수용체에 대한 결합으로부터의 치환율을 측정하여 특이적 결합의 억제율(%)로서 표시하였다. 일부의 경우, 다양한 농도의 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물을 사용하여 수득한 치환율로부터 수행하여, 방사성 리간드의 50%의 치환율을 달성하는  $\text{IC}_{50}$  억제 농도를 산출하였다. 첵-프루소프(Cheng-Prusoff) 식에 의한 전환으로 시험 물질에 대한  $K_i$  값을 수득하였다. 일부의 경우,  $K_i$  값의 측정을 생략하고 1 $\mu\text{M}$ 의 시험 농도에서의 억제율만을 측정하였다.

[0614] 네펠로법 용해도(Nephelometric solubility) 연구 (포스페이트 완충액 pH 7.4):

[0615] 이 방법은 pH 7.4의 10mM 포스페이트 완충 용액 중에서의 고정 농도(1 $\mu\text{M}$ , 3 $\mu\text{M}$ , 10 $\mu\text{M}$ , 30 $\mu\text{M}$  및 100 $\mu\text{M}$ )로 물질의 용해도를 조사한다. 먼저 물질의 DMSO 중 10mM 용액이 필요하고, 이로부터 다시 상술된 농도 수준의 100배의 DMSO 중 저장 용액을 제조하고, 시험 배치의 최종 DMSO 농도는 1%(v/v)에 이른다. 측정을 위해 실험을 여러 번 수행한다. DMSO 저장 용액을 완충액에 첨가한 후, 배치를 37 $^{\circ}\text{C}$ 에서 2시간 동안 배양하고, 이후 620nm에서 흡수율을 측정한다. 시료의 흡수율이 순수한 완충액/DMSO 용액의 것 이상으로 증가하는 경우, 이는 침전물 형성의 지표로서 적용된다. 최저 용해도 한계["하한(lower boundary)"]는 침전물이 처음 형성된 농도의 이전



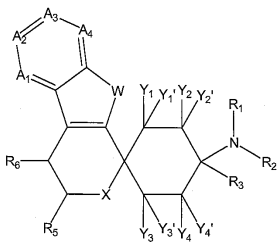
농도이다(예를 들어 10  $\mu$ M에서 침전물 형성이 검출된 경우 3  $\mu$ M이다).

번호	억제율(%) (ORL1) [1 $\mu$ M]	Ki (ORL1) 평균 [ $\mu$ M]	억제율(%) ( $\mu$ ) [1 $\mu$ M]	Ki ( $\mu$ ) 평균 [ $\mu$ M]
실시예 1	99	0.001	77	0.001
실시예 2	97	0.006	106	0.02
실시예 3	50	0.23	84	0.086
실시예 5	93	n.d.	96	n.d.
실시예 8	92	0.053	100	0.22
실시예 9	97	0.107	103	0.098
실시예 10	nd	0.016	nd	0.021
실시예 11	53	nd	90	nd
실시예 12	73	2.05	88	0.11
실시예 14	94	0.006	101	0.003
실시예 15	33	0.335	68	0.165
실시예 16	50	0.34	75	0.215
실시예 17	54	0.62	93	0.45
실시예 18	89	0.026	97	0.003
실시예 20	96	nd	96	nd
실시예 21	76	nd	99	nd
실시예 22	90	nd	nd	nd
실시예 23	29	2.815	nd	0.12
실시예 24	68	nd	99	nd
실시예 25	87	0.027	100	0.017
실시예 26	58	nd	87	nd
실시예 27	95	nd	102	nd
실시예 28	98	nd	99	nd
실시예 29	80	0.063	99	0.067
실시예 30	96	0.007	100	0.021
실시예 31	94	0.014	99	0.002
실시예 32	83	nd	101	nd
실시예 33	83	0.07	97	0.013

[0616]

[0617]

본 발명에 따른 화학식 1(X는 O 또는 -NH이고, R<sub>6</sub>는 H이고, Y<sub>3</sub>는 H가 아니다)의 화합물(실시예 29, 30 및 25)을  
상응하는 화학식 1(X는 O 또는 -NH이고, R<sub>6</sub>는 H 및 Me이고, Y<sub>3</sub>는 H이다)의 화합물(C-1 및 C-2)과 비교하였다.



(1)

실시예	X	Y <sub>3</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>6</sub>	네펠로범 (하한) μM
30	O			H	30
29	O			H	10
C-1:	O	H		H	1
25	NH	F		H	100
C-2:	NH	H		Me	10

[0618]

[0619]

위의 비교에서 나타나 듯이, 본 발명에 따른 화합물은 구조적으로 유사한 스피로 화합물(Y<sub>3</sub> = H)에 비해 수성 매질 중에서 더 우수한 용해도를 나타내고, 이는 특히 재흡수 특성 및/또는 생체이용율과 관계된 이점과 관련이 있다.