



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

(45) 공고일자 2010년08월10일  
 (11) 등록번호 10-0974901  
 (24) 등록일자 2010년08월03일

(51) Int. Cl.  
*C07D 471/10* (2006.01) *C07D 498/12* (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2004-7010194  
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2002년12월23일  
 심사청구일자 2007년12월21일  
 (85) 번역문제출일자 2004년06월25일  
 (65) 공개번호 10-2004-0077693  
 (43) 공개일자 2004년09월06일  
 (86) 국제출원번호 PCT/US2002/041476  
 (87) 국제공개번호 WO 2003/057698  
 국제공개일자 2003년07월17일  
 (30) 우선권주장  
 60/344,750 2001년12월28일 미국(US)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 US04255432 A1\*  
 W01995003303 A2\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
**아카디아 파마슈티칼스 인코포레이티드**  
 미국 캘리포니아 산디에고 소렌토 밸리 블러바드  
 3911  
 (72) 발명자  
**셜링거나탈리**  
 덴마크 DK-2000 프레데릭스베르크 1티브이 팔스테  
 르베흐 2  
 (74) 대리인  
**유미특허법인**

전체 청구항 수 : 총 47 항

심사관 : 이민정

**(54) 모노아민 수용체 조정자로서의 스피로아자사이클릭 화합물**

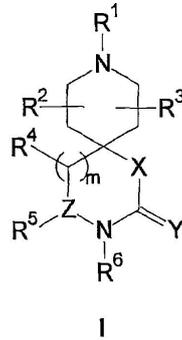
**(57) 요약**

본 발명은 모노아민 수용체 조정자로서의 스피로아자사이클릭 화합물; 상기 화합물을 포함하는 조성물; 상기 화합물을 이용하여 모노아민 수용체의 활성을 억제하는 방법; 상기 화합물을 이용하여 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태를 치료하는 방법; 및 상기 화합물을 이용하여 치료에 적합한 객체를 확인하는 방법에 관한 것이다.

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

하기 식 I의 화합물, 그의 염 및 입체 이성질체:



식 I에서,

X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은, C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알키닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 플루오르화 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 2**

삭제

**청구항 3**

제1항에 있어서,

Y가 0인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 4**

삭제

**청구항 5**

삭제

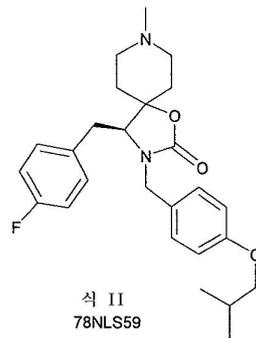
**청구항 6**

삭제

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 화합물이, 하기 식 II의 화합물과 호모키랄(homochiral)인 것을 특징으로 하는 화합물:



**청구항 8**

제1항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로아릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제1항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 9**

삭제

**청구항 10**

제8항에 있어서,

상기 선택적으로 치환된 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)이, (4-치환)-아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 11**

제8항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$  중 하나 이상이, 플루오로 치환된 아틸( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 플루오로 치환된 헤테로아틸( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 12**

제1항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$ 는 독립적으로, 할로젠, 0- $C_{1-6}$ 의 알킬 및 플루오르화 0- $C_{1-6}$ 의 알킬로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는 치환체로 1회 내지 3회 치환되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 13**

제12항에 있어서,

상기 할로젠은 플루오르인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 14**

제1항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$ 이 선택적으로 치환된 아틸( $C_{1-6}$ 의 알킬)이며, 여기서 아틸( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아틸 및 선택적으로 치환된다 는 것은 제1항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 15**

제14항에 있어서,

상기 아틸( $C_{1-6}$ 의 알킬)이 벤질인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 16**

제1항에 있어서,

상기 식 I의 화합물이 1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 17**

제1항에 있어서,

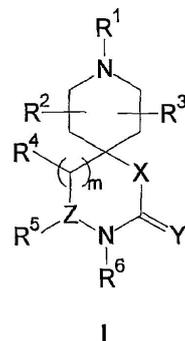
상기 화합물이,

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-메톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-에톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소프로폭시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-부톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-펜톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[3-(2-옥소-2,3-디하이드로-벤조이미다졸-1-일)-프로필]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(2-메틸티아졸-4-일-메틸)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이

소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;  
 8-에틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1.3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-8-(2-[1.3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1.3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(3-[(S)-4-이소프로필-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-프로필)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-메틸-4-(4-메틸벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 및 3-(4-메톡시벤질)-8-메틸-4-(4-메틸벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온으로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 18**

시험관 내에서, 모노아민 수용체 또는 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을, 유효량의 하기 식 I의 화합물, 그의 염 또는 입체 이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 모노아민 수용체의 활성 저해 방법:



식 I에서,

X는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알킬닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴

(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 19**

제18항에 있어서,

상기 모노아민 수용체가 세로토닌 수용체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 5-HT2A 수용체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 21**

제19항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 중추 신경계 내, 말초 신경계 내, 또는 혈액 세포 또는 혈소판 내에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

제19항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 돌연변이된 것 또는 변형된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 25**

제18항에 있어서,

상기 활성이, 신호 활성(signaling activity)이거나, 구조적이거나, 세로토닌 수용체의 활성화와 관련이 있는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 26**

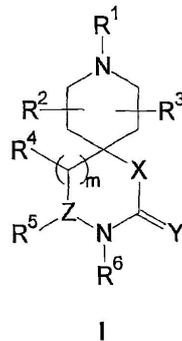
삭제

**청구항 27**

삭제

**청구항 28**

시험관 내에서, 모노아민 수용체 또는 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을, 유효량의 하기 식 I의 화합물, 그의 염 또는 입체 이성질체와 접촉시키는 단계를 포함하는, 모노아민 수용체의 활성화 억제 방법:



식 I에서,

X는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알키닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로피리딘, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸

린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

상기 활성화가 작용제에 의한 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서,

상기 작용제가 외인성(exogenous) 또는 내인성(endogenous)인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 31**

삭제

**청구항 32**

제28항에 있어서,

상기 활성화가 구조적인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 33**

제28항에 있어서,

상기 모노아민 수용체가 세로토닌 수용체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 34**

제33항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 5-HT<sub>2A</sub> 수용체인 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 35**

제33항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 중추 신경계 내, 말초 신경계 내, 또는 혈액 세포 또는 혈소판 내에 있는 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 36**

삭제

**청구항 37**

삭제

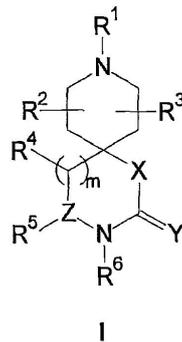
**청구항 38**

제33항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 돌연변이된 것 또는 변형된 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 39**

치료적 유효량의 하기 구조를 가지는 식 I의 화합물 중 하나 이상의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체 이성질체를 포함하는, 정신분열병(schizophrenia), 정신병(psychosis), 약물성 정신병(drug-induced psychosis), 치료원성 정신병(treatment-induced psychosis), 편두통(migraine), 고혈압(hypertension), 혈전증(thrombosis), 혈관 경련(vasospasm), 허혈(ischemia), 우울증(depression), 불안(anxiety), 수면 장애(sleep disorders) 및 식욕 장애(appetite disorders)로 이루어진 군에서 선택되는 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태를 치료하기 위한 약학적 조성물:



식 I에서,

X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알키닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미

딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 40**

삭제

**청구항 41**

제39항에 있어서,

상기 질병 상태가, 상기 모노아민 수용체의 기능 장애, 상기 모노아민 수용체의 활성화, 또는 상기 모노아민 수용체의 증가된 활성과 관련이 있는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 42**

삭제

**청구항 43**

삭제

**청구항 44**

제39항에 있어서,

상기 모노아민 수용체가 세로토닌 수용체인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 45**

제44항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 5-HT<sub>2A</sub> 수용체인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 46**

제44항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 중추 신경계 내, 말초 신경계 내, 또는 혈액 세포 또는 혈소판 내에 있는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 47**

삭제

**청구항 48**

삭제

**청구항 49**

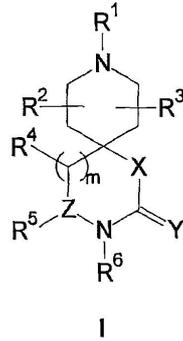
제44항에 있어서,

상기 세로토닌 수용체가 돌연변이된 것 또는 변형된 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 50**

치료적 유효량의 하기 구조를 가지는 식 I의 화합물 중 하나 이상의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체 이성질체

를 포함하는, 정신분열병 치료용 약학적 조성물:



식 I에서,

X는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알킬닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴 (C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

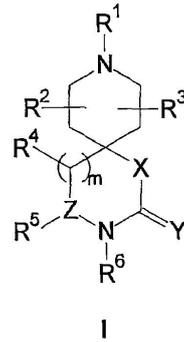
상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 51**

치료적 유효량의 하기 구조를 가지는 식 I의 화합물 중 하나 이상의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체 이성질체를 포함하는, 편두통 치료용 약학적 조성물:



식 I에서,

X는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알키닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

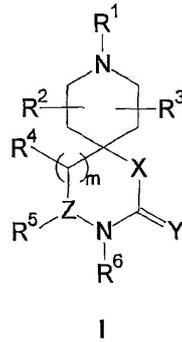
상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이소옥사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

### 청구항 52

치료적 유효량의 하기 구조를 가지는 식 I의 화합물 중 하나 이상의 화합물, 또는 그의 염 또는 입체 이성질체를 포함하는, 정신병 치료용 약학적 조성물:



식 I에서,

X는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Y는 0 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

Z는 CH이고;

R<sup>1</sup>은 수소; 또는 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>2-8</sub>의 알케닐, C<sub>2-8</sub>의 알키닐, C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

m은 0이고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬), 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고;

R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 수소이고;

상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 아릴은 페닐 및 나프탈레닐로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로사이클릴은 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘 및 1,3-옥사티올란으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬)의 헤테로아릴은 푸란, 티오펜, 피롤, 피리딘, 티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 피라졸, 테트라졸, 푸라잔, 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 피롤, 옥사졸, 이속사졸 및 옥사디아졸로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 R<sup>1</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>에 있어서, 선택적으로 치환된다는 것은 C<sub>1-6</sub>의 알킬, C<sub>1-6</sub>의 알콕시, 카르복실, 하이드록시, 니트로, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐, 포르밀, 아미노, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬 및 할로젠으로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 하나 이상의 기로 치환될 수 있음을 의미함.

**청구항 53**

삭제

**청구항 54**

삭제

**청구항 55**

삭제

**청구항 56**

제1항에 있어서,

$R^1$ 은,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이고, 여기서, 상기 헤테로아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)은 티아졸( $C_{1-6}$ 의 알킬)이며 상기 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제1항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 57**

제1항에 있어서,

$R^1$ 은,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되며, 여기서 상기 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴은 제1항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 58**

삭제

**청구항 59**

삭제

**청구항 60**

제1항에 있어서,

상기 식 I의 화합물이,

3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 한 종류의 거울상 이성질형(enantio-pure) 또는 여러 종류의 거울상 이성질형(enantio-enriched) (4S)-3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 한 종류의 거울상 이성질형 또는 여러 종류의 거울상 이성질형 (4R)-3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 라세미 (4S)/(4R)-3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 한 종류의 거울상 이성질형 또는 여러 종류의 거울상 이성질형 (4S)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 한 종류의 거울상 이성질형 또는 여러 종류의 거울상 이성질형 (4R)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 및 라세미 (4S)/(4R)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 61**

삭제

**청구항 62**

삭제

**청구항 63**

8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-

사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로프로필메틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥실메틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로프로필메틸-3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로헥실메틸-3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

8-사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 및

3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온으로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물.

**청구항 64**

제18항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제18항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 65**

제28항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제28항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 방법.

**청구항 66**

제39항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제39항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 67**

제50항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제50항에 정의된 바와 같은 것을

특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 68**

제51항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제51항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 69**

제52항에 있어서,

$R^1$ 이,  $C_{1-6}$ 의 알킬,  $C_{2-8}$ 의 알케닐,  $C_{2-8}$ 의 알키닐,  $C_{3-8}$ 의 사이클로알킬, 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬) 및 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)로 이루어진 군으로부터 선택되는 선택적으로 치환된 치환체이며, 여기서 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 아릴, 헤테로사이클릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)의 헤테로사이클릴 및 선택적으로 치환된다는 것은 제52항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

**청구항 70**

제14항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$ 이 서로 상이한 모노치환된 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)인 것을 특징으로 하는 화합물.

**청구항 71**

제14항에 있어서,

$R^5$  및  $R^6$  중 하나 이상이  $C_{1-6}$ 의 알콕시-치환된 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)이고,  $R^5$  및  $R^6$  중 하나 이상이 할로겐-치환된 아릴( $C_{1-6}$ 의 알킬)인 것을 특징으로 하는 화합물.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 세로토닌(serotonin) 수용체를 포함하며 모노아민 수용체를 조정하는 신규한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 5-HT<sub>2A</sub> 서브타입의 인간 세로토닌 수용체에서 역작용제로서 활성이 있는, 즉, 대항제로서의 화합물을 제공한다. 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 이용하여, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 활성의 변화가 바람직한 질환을 치료 또는 완화시키는데 유용한 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 매개건을 조정하는 방법을 제공한다.

**배경기술**

[0002] 세로토닌 또는 5-하이드록시트립타민(5-HT: 5-hydroxytryptamine)은 포유류에서 중요한 작용을 한다. 이 5-HT는 포유류의 중추 신경계에서 중요한 신경 전달 물질이자 신경 조절 물질로서, 수면, 식사, 보행, 통증의 경감, 학습과 기억, 성적 행위, 체온 및 혈압의 조절 등과 같은 다양한 행동과 반응에 영향을 끼친다. 세로토닌은 척주(脊柱)에 있는 구심성 말초 통각 수용기의 조절 시스템에서 중요한 작용을 한다(Moullignier, Rev. Neurol. 150:3-15, (1994)). 심장 혈관계, 혈액계 및 위장관(GI)계에서의 말초 기능도 5-HT에 의한 것이다. 5-HT는 혈관과 비혈관의 원활한 근육 수축 작용 및 혈소판의 응집을 포함하여 수축, 분비 및 전자생리(electrophysiologic) 효과를 다양하게 조정한다고 알려져 있다(Fuller, *Biology of Serotonergic Transmission*, 1982; Boullin, *Serotonin In Mental Abnormalities* 1:316(1978); Barchas, et al., *Serotonin and Behavior*, (1973)). 상기 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 서브타입(서브클래스(subclass)라고도 칭함)은 상위의 인지 작용 및 정동 작용의 조절을 포함하는 것으로 가정되는 다양한 피질 영역, 변연 영역 및 전뇌 영역을 포함하는 인간의 뇌에서 널리, 개별적으로 발현된다. 또한, 이러한 수용체 서브타입은 특히 혈소판의 응집, 혈관의 혈전증의

진행 초기 단계 중 한 단계를 매개하는 성숙한 혈소판에서 발견된다. 세로토닌은 체내에 널리 분포해 있기 때문에 세로토닌 시스템에 영향을 끼치는 약제에 대한 관심이 집중되고 있다(Gershon, et al., *The Peripheral Actions of 5-Hydroxytryptamine*, 246(1989); Saxena, et al., *J. Cardiovascular Pharmacol.* 15: Supp. 7(1990)).

- [0003] 세로토닌 수용체는 세포간 상호 작용의 조정자로서 작용하는 막간 단백질(membrane-spanning protein)의 인간의 거대한 유전자군의 구성요소이다. 세로토닌은 신경세포 및 혈소판을 포함하여 다양한 세포형 표면에 존재하며, 이러한 표면에서 내인성 리간드 세로토닌 또는 외부 투여된 약제에 의해 세로토닌이 활성을 나타내는 경우, 세로토닌의 입체 구조가 변하고, 이어서 세포 신호(cellular signaling)의 하부 중재자와 상호 반응한다. 5-HT<sub>2A</sub> 서브클래스를 포함하는 다양한 수용체로는, 구아닌 뉴클레오타이드 결합 프로틴(G-프로틴: guanine nucleotide binding protein)의 활성화에 의한 신호에 의해 환형 AMP, 이노시톨 포스페이트(inositol phosphate) 및 디아실글리세롤과 같은 2차 전달 분자의 생성 또는 억제에 유발하는 G-프로틴 결합된 수용체(GPCRs: G-protein coupled receptors)가 있다.
- [0004] 유전적으로 상이한 적어도 15개의 5-HT 수용체 서브타입은 동일하고, 7개의 군(5-HT<sub>1-7</sub>) 중 적어도 한 군에 속해 있다. 각각의 서브타입은 독특한 분포, 다양한 리간드에 대한 선호도 및 기능적 상관 관계(들)를 나타낸다.
- [0005] 세로토닌은 정신과 질환(우울증, 공격성, 공황 발작, 강박 장애(obsessive compulsive disorders), 정신병(psychosis), 정신분열병, 자살 성향(suicidal tendency)), 신경퇴행성 장애(neurodegenerative disorders)(알츠하이머형 치매, 파킨슨병, 헌팅턴 무도병(Huntington's chorea)), 거식증, 대식증, 알코올 중독과 관련된 장애, 뇌혈관 사고(cerebral vascular accidents) 및 편두통과 같은 다양한 유형의 병리 상태에 있어서 중요한 요소일 수 있다(Meltzer, *Neuropsychopharmacology*, 21:106S-115S (1999); Barnes & Sharp, *Neuropharmacology*, 38:1083-1152 (1999); Glennon, *Neurosci. Biobehavioral Rev.*, 14:35 (1990)). 최근에는 5-HT<sub>2</sub> 수용체 서브타입이 고혈압, 혈전증, 편두통, 혈관 경련(vasospasm), 허혈(ischemia), 우울증, 불안증(anxiety), 정신병, 정신분열병, 수면 장애(sleep disorders) 및 식욕 장애(appetite disorders)와 같은 의학적 상태의 병인과 관련이 있다고 밝혀졌다.
- [0006] 정신분열병은 약 1%의 인구에게 영향을 끼치는 특히 파괴적인 신경정신 장애이다. 정신분열병의 진단, 치료에 소모되는 전체 비용 및 상기 질환을 앓고 있는 개개인의 사회적인 생산성 손실이 미국 국민 총생산(GNP: gross national product)의 2%를 초과하는 것으로 추정되고 있다. 현재의 치료법으로는 항정신병제(antipsychotics)로 알려진 일군의 약제를 이용한 약물 요법이 있다. 이러한 항정신병제는 양성 증상(예를 들면, 환각증 및 망상증)을 개선하는데는 유효하나, 음성증상(예를 들면, 사회적 및 감정적 허탈감(withdrawal), 무관심 및 화술 부족)을 개선하는데는 효과적이지 않다.
- [0007] 최근에는 9개 주요군의 항정신병제를 처방하여 정신병 증상을 치료한다. 그러나, 이러한 화합물의 용도는 그 부작용 프로파일로 인해 제한적이다. 거의 모든 "전형적인" 또는 이전의 제2 화합물은 인간의 운동 기능에 있어 매우 불리한 효과를 나타낸다. 이러한 "엑스트라피라미드형(extrapyramidal)" 부작용은 인간의 조절성 운동 시스템에서의 부작용을 일컫는 것으로서, 급성(예를 들면, 근육긴장 반응, 잠재적으로 생명을 위협하나 거의 회귀한 항정신병 약물악성 증후군(neuroleptic malignant syndrome)일 수도 있고, 만성(예를 들면, 정좌불능증(akathisia), 진전(tremors) 및 지연운동 이상증(tardive dyskinesia))일 수 있다. 이에 따라, 이러한 부정적인 효과가 없는 신규한 "비전형(atypical)" 약제의 개발이 필요한 실정이다.
- [0008] 항정신병 약제는 도파민 수용체, 세로토닌 수용체, 아드레날린 수용체, 무스카린 수용체 및 히스타민 수용체를 포함하여, 많은 중앙 모노아민 신경전달물질 수용체들과 상호 작용하는 것으로 확인된 바 있다. 이러한 약제의 치료 효과 및 부작용은 특별한 수용체 서브타입에 의해 매개되기 쉽다. 이러한 수용체 서브타입들 간의 유전적으로나 약리적으로 높은 상동성으로 인해, 임의의 특정 수용체 서브타입의 통상 생리적인 또는 병인적 역할뿐만 아니라, 서브타입 선택성 화합물의 개발이 제한된다. 따라서, 모노아민 신경전달물질 수용체들 중에서 각각의 수용체 클래스 및 서브클래스에 대해 선택적인 약제를 개발해야 할 필요가 있다.
- [0009] 항정신병 약제의 작용 메커니즘에 대한 한 이론으로는 도파민 D<sub>2</sub> 수용체의 대항 작용이 있다. 그러나, 유감스럽게도 도파민 D<sub>2</sub> 수용체의 대항 작용 역시 엑스트라피라미드형 부작용을 매개하기 쉽다. 5-HT<sub>2A</sub>의 대항 작용은 세로토닌 시스템을 통해 증가 또는 과장된 신호 조정의 대항 작용에 의해 항정신병 효능이 있는 약제에 대해 교대적으로 나타나는 분자 메커니즘이다. 그러므로, 5-HT<sub>2A</sub> 대항제는 엑스트라피라미드형 부작용이 없는, 정신병 치료에 좋은 것이다.

- [0010] 통상적으로 이러한 수용체는 작용제(수용체를 활성화시키는 약제)의 결합에 의해 활성화되지 않으면 정지 상태로 존재하는 것으로 가정되어 왔다. 현재에는, 대부분의 경우는 아니지만, 세로토닌 수용체를 포함하여 많은 GPCR 모노아민 수용체가 내인성 작용제 없이도 부분적으로 활성화된 상태로 존재할 수 있다고 추정된다. 이처럼 증가된 기초 활성화(구조적 활성화)는 역작용제(inverse agonist)라 불리는 화합물에 의해 억제될 수 있다. 작용제와 역작용제는 모두 수용체에서 내재적 활성을 가지며, 이러한 활성을 통해 각각 분자를 활성화하거나 비활성화할 수 있다. 한편, 통상의 또는 중성 대항제는 수용체로의 접근에 있어서 작용제 및 역작용제와 경쟁하나, 수용체의 상승된 기초 또는 구조적 반응을 억제하는 내재적 능력을 갖고 있지는 않다.
- [0011] 최근, 본 발명자들은 5-HT<sub>2</sub> 서브클래스의 세로토닌 수용체를 연구하는데 R-SAT 기술(Receptor Selection and Amplification Technology)(미국 특허 제5,707,798호, 1998; *Chem Abstr.* 128:111548(1998) 및 상기 특허에서의 인용 부분)을 적용하여, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 작용의 중요한 일면을 알아내었다. R-SAT는 포유류의 섬유모세포 내에서 수용체의 이중 발현을 포함하는 수용체 작용의 표현형 분석법이다. 상기 기술을 이용하여 본 발명자들은 천연 5-HT<sub>2A</sub> 수용체가 유효한 구조적 또는 작용제 독립적인, 수용체 활성을 갖는 것을 확인할 수 있었다(Weiner et al. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 299(1), 268-276). 아울러, 신경정신 질환에 있어서 공지된 임상적 활성을 갖는 다양한 중앙 작용 매개 화합물을 직접적으로 테스트함으로써, 항정신병 효능을 갖는 화합물은 공통된 분자 특성을 갖는다고 결론지었다. 정신과 의사가 정신병을 치료하는데 이용하는 거의 모든 화합물들은 잠재적인 5-HT<sub>2A</sub> 역작용제라고 알려져 있다. 이처럼, 단일 수용체 서브타입에서의 독특한 임상적-약리적 상관 관계는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 역작용이 인간의 항정신병 효능의 분자 메카니즘임을 뒷받침하는 것이다.
- [0012] 많은 항정신병 화합물의 약리적 특성으로는 이들이 다양하게 연관된 수용체 서브타입에서 폭넓은 활성을 갖는다는 것이다. 이들 화합물 중 대부분이 세로토닌 수용체, 도파민 수용체, 아드레날린 수용체, 무스카린 수용체 및 히스타민 수용체를 포함하는 다양한 모노아민 수용체 서브타입에서 작용제, 경쟁적인 대항제 또는 역작용제 활성을 나타낸다. 이러한 폭넓은 활성으로 인해, 안정 효과, 강압 효과 및 이러한 화합물의 운동 부작용이 조정될 수 있다. 따라서, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체의 선택적인 역작용제인 이러한 화합물을 개발하면 많은 이점이 있을 수 있으나, 기타 모노아민 수용체 서브타입, 특히 도파민 D<sub>2</sub> 수용체에 대해서는 활성이 거의 또는 전혀 없다. 이러한 화합물들은 인간의 질병을 치료하는데(예를 들면, 항정신병) 이용될 수 있으며, 비선택적 수용체의 상호 작용과 관련된 부작용을 피할 수 있다.
- [0013] 미국 특허 제4,853,394호에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 것으로서, 논스피로사이클릭(non-spirocyclic) 피페리딜 에스테르 및 아미드에 대해 기재되어 있다.
- [0014] Smith 등의 문헌에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 것으로서, 옥사졸리디논, 하이단토인, 이미다졸리디논, 피롤리디논, 피라졸리도논 및 피롤리딘을 포함하는 스피로피페리딘이 기재되어 있다(*J. Med Chem.* 1995, 38, 3772).
- [0015] Maunke 등의 문헌에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 1,3,8-트리아자[4.5]데칸-4-온 고리 시스템을 포함하는 가펩타이드 배디키닌(pseudopeptide badykinin) B<sub>2</sub> 수용체 대항제에 대해 기재되어 있다(*J. Med Chem.* 1996, 39, 3169).
- [0016] Strosberg 등의 문헌에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 1-옥사-3,8-디아자스피로[4.5]데칸-2-온에 대해 기재되어 있다(*J. Med Chem.* 1981, 24, 1320).
- [0017] Strosberg 등의 문헌에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 9-치환된 1-옥사-4,9-디아자스피로[5.5]데칸-3-온에 대해 기재되어 있다(*J. Med Chem.* 1983, 27, 855).
- [0018] Tsukamoto 등의 문헌에는 M<sub>1</sub> 무스카린 작용제로서 1-옥사-2,8-디아자스피로[4.5]데칸-3-온이 기재되어 있다(*Chem. Pharm. Bull.* 1995, 43(9),1523). 그러나, Tsukamoto 등의 화합물은 화합물 I의 화합물의 범위에 포함되지 않으며, Tsukamoto 등의 화합물은 본 발명의 방법에 관한 것이 아니다.
- [0019] WO 제97/11940호에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는, 섬유소원 의존성(fibrinogen-dependent) 혈소판 응집의 억제제로서의 화합물이 기재되어 있다.
- [0020] Weiner 등의 문헌에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 5-HT<sub>2A</sub> 역작용제에 대해 기재되어 있다(*J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001, 299(1), 268-276).
- [0021] PCT/US01/07187에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 것으로서, 비사이클릭 N-(4-피페리디닐)디벤질

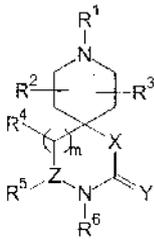
아미드 및 요소에 대해 기재되어 있다.

[0022] 미국특허 제6,150,393호, 제6,140,509호, 제6,107,324호 및 유럽특허 제1,071,701호에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 비스피로사이클릭 화합물에 대해 기재되어 있다.

[0023] W099/52927호에는 화학식 I의 화합물의 범위에 포함되지 않는 비스피로사이클릭 페닐 피라졸 유도체에 대해 기재되어 있다.

**발명의 상세한 설명**

[0024] 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그것의 염 및 입체 이성질체를 제공한다:



I

[0025] (상기 화학식 I에서,  
[0026]

[0027] 상기 X는 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, O, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, S, CH<sub>2</sub>N(R<sup>N</sup>), N(R<sup>N</sup>)CH<sub>2</sub> 및 N(R<sup>N</sup>) (이 때, 상기 R<sup>N</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로부터 선택됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0028] 상기 Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;

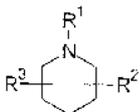
[0029] 상기 Z는 존재하지 않거나, 또는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0030] 상기 R<sup>1</sup>은 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>의 알킬기, C<sub>2-8</sub>의 알케닐기, C<sub>2-8</sub>의 알키닐기, 선택적으로 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0031] 상기 m은 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택되고;

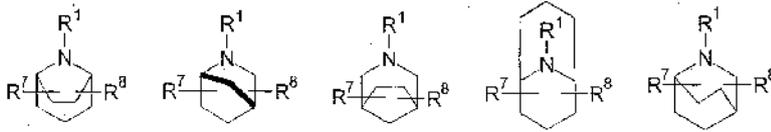
[0032] 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 하이드록시(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 아미노(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 할로(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 선택적으로 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중 적어도 2개는 독립적으로 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0033] 상기 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시기 및 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로부터 선택되거나, 또는 상기 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 모두 하기 화학식과 같은 고리 시스템을 형성하도록 선택됨:



[0034]

[0035] (상기 화학식의 고리 시스템은 하기 화학식으로 이루어진 군에서 선택됨:



[0036]

[0037] (상기 화학식에서, 상기 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 수소, 할로젠, 하이드록시기 및 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택됨)).

[0038] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 조성물은 제약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께 화학식 I의 화합물, 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 입체 이성질체를 포함한다.

[0039] 아울러, 본 발명은 모노아민 수용체의 활성 또는 활성화의 억제 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 모노아민 수용체의 활성이 억제되도록, 모노아민 수용체 또는 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 다른 구현예로서, 본 발명의 방법은 상기 모노아민 수용체의 활성화가 억제되도록, 모노아민 수용체 또는 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0040] 또한, 본 발명은 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 상기와 같은 질병 상태의 치료가 필요한 객체에게 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 치료에 유효한 양으로 투여하는 단계를 포함한다. 다양한 양태에서, 상기 질병은 정신분열병, 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애로 이루어진 군에서 선택된다.

[0041] 또한 본 발명은 질병 상태의 치료를 위한 약물 제조용으로서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 일 구현예로서, 약물 제조용으로서의 화학식 I의 화합물의 용도는 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태의 치료를 위한 것이다. 본 발명의 다양한 일면에 있어서, 상기 질병 상태는 정신분열병, 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애로 이루어진 군에서 선택된다.

[0042] 또한, 본 발명은 객체를 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물에 반응성이 있도록 하는 유전적 다형태증 (genetic polymorphism)을 확인하는 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 유효량의 상기 화합물을 객체에 투여하는 단계; 상기 화합물에 대한 상기 객체의 반응을 측정함으로써, 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태가 개선된, 반응성이 있는 객체를 확인하는 단계; 및 상기 반응성이 있는 객체에서 객체를 상기 화합물에 반응성이 있도록 하는 유전적 다형태증을 확인하는 단계를 포함한다.

[0043] 또한, 본 발명의 다른 양태로서, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 이용하여 치료하는데 적합한 객체를 확인하는 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 상기 방법은 객체 내에서 다형태증의 유무를 조사하는 단계를 포함하고, 상기 다형태증은 상기 객체를 상기 화합물에 반응성을 나타내도록 하고, 상기 다형태증이 존재하는 경우, 상기 객체는 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 이용하여 치료하는데 적합한 것으로 확인되는 것을 특징으로 한다.

[0044] 본 발명은 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물 및 본 발명의 방법을 실행하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다. 일 구현예로서, 상기 설명서는 모노아민 수용체의 활성 또는 활성화의 억제 방법에 대한 것이다. 다른 구현예로서, 상기 설명서는 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태의 치료에 대한 것이다. 또 다른 구현예로서, 상기 설명서는 상기와 같은 치료가 필요한 객체에게 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 치료에 유효한 양으로 투여하는 것에 대한 것이다. 다양한 양태에서, 상기 객체는 정신분열병, 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애가 있거나, 또는 상기 질병을 앓을 위험이 있다.

[0045] 하기의 정의는 모두 기술적인 용어를 정의하는데 사용된 것이다. 용어 "구조적 활성(Constitutive activity)"이란, 작용제의 존재 여부에 독립적으로 증가된 수용체의 기초 활성으로서 정의된다. 수용체의 구조적 활성은 세포(예를 들면, 세포막) 제조법(예를 들면, Barr & Manning, *J. Biol. Chem.* 272:32979-87 (1997) 참조), 인지질 소포 내의 관련된 G-프로틴을 이용하여 또는 이용하지 않고 정제 가공된 수용체(Cerione et al., *Biochemistry* 23:4519-25 (1984)) 및 기능적 세포 분석법(미국 특허 출원 일련 번호 제09/413,626호)을 포함한다.

다양한 방법을 이용하여 측정될 수 있다.

- [0046] 용어 "작용제(agonist)"는 수용체와 접촉 시에 수용체의 활성을 증가시키는 화합물로서 정의된다.
- [0047] 용어 "대항제(antagonist)"는 작용제와 경쟁하는 화합물 또는 수용체에 결합하여 수용체의 작용을 억제하는 수용체의 역작용제(inverse agonist)로서 정의된다. 그러나, 대항제("중성" 대항제라고도 알려져 있음)는 수용체의 구조적 활성화에는 영향을 끼치지 않는다.
- [0048] 용어 "역작용제(inverse agonist)"란, 수용체의 기초 활성(즉, 상기 수용체에 의해 매개되는 신호)을 감소시키는 화합물로서 정의된다. 이러한 화합물은 음성 대항제(negative antagonist)라고도 공지되어 있다. 이러한 역작용제는 상기 수용체가 임의의 리간드 부재 시에 나타나는 기저 상태보다도 비활성 상태를 채택하도록 하는 수용체 리간드이다. 따라서, 대항제가 작용제의 활성을 억제할 수 있는 한편, 역작용제는 작용제의 부재 시에 수용체의 입체 형태를 변화시킬 수 있는 리간드이다. 역작용제의 개념에 대해서는 Bond et al.에 의해 연구된 바 있다(*Nature* 374:272(1995)). 이를 구체적으로 설명하면, Bond et al.는 리간드가 없는  $\beta_2$ -아드레날린 수용체(unliganded  $\beta_2$ -adrenoceptor)가 비활성 입체 형태와 자발적으로 활성이 있는 입체 형태 사이의 평형 상태로 존재한다고 제안하였다. 또한, 작용제는 활성 입체 형태의 수용체를 안정화시킨다고 제안되어 있다. 이와는 반대로, 역작용제는 비활성 수용체 입체 형태를 안정화한다고 간주된다. 따라서, 대항제는 작용제를 억제함으로써 그 활성을 나타내며, 역작용제는 리간드가 없는 수용체의 활성 입체 형태로의 자발적인 전환을 억제함으로써, 작용제의 부재 시에 그 활성을 추가적으로 나타낼 수 있는 것이다.
- [0049] 용어 "5-HT2A 수용체"는 인간의 세로토닌 수용체 서브타입의 활성화에 해당하는 활성을 갖는 수용체로서 정의되며, Saltzman et al의 문헌에 기재된 바와 같이, 분자 클로닝 및 약리학을 통해 특징이 규정된다(*Biochem. Biophys. Res. Comm.* 181:1469-78; 및 Julius et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:928-932).
- [0050] 용어 "객체(subject)"란, 포유류와 같은 동물, 예를 들면, 인간을 칭하는 것으로서, 치료, 관찰 또는 실험의 객체이다.
- [0051] 용어 "선택적(selective)"이란, 화합물의 양을 특정 수용체 타입, 서브타입, 클래스 또는 서브클래스로부터의 바람직한 반응 효과를 얻는데 충분하게 함으로써, 기타 수용체 타입에 대한 활성 효과가 실질적으로 작거나 전혀 없는 화합물의 특성으로서 정의된다.
- [0052] 역작용제에 대해서는 "선택도(selectivity)" 또는 "선택적(selective)"이란 용어가 화합물을 5-HT2A 수용체에 반작용하는데 유효한 양으로 함으로써, 상기 수용체의 활성을 저하시키고, 기타 수용체, 관련되거나 또는 무관한 수용체에 대한 역작용 활성 또는 대항 활성이 거의 없거나 전혀 없도록 하는 화합물의 특성으로서 간주되지 않는다. 특히, 놀랍게도 본 발명의 화합물은 5-HT2A 수용체의 신호가 강하게 또는 완전히 억제되는 농도에서는 기타 세로토닌 수용체(5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E, 5-HT1F, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT4A, 5-HT6 및 5-HT7)와 강한 상호 작용을 하지 않는 것으로 확인되었다. 또한, 본 발명에 따른 화합물은 도파민 수용체, 히스타민 수용체, 아드레날린 수용체 및 무스카린 수용체와 같은, 기타 모노아민이 결합된 수용체에 대해 선택적일 수 있다. 5-HT2A 수용체에 대해 매우 선택도가 높은 화합물은 다른 약제와 연관된 역효과를 내지 않으면서, 정신병, 정신분열병 또는 이와 유사한 신경정신 장애의 치료에 유익한 효과를 나타낼 수 있다.
- [0053] 작용제에서의  $EC_{50}$ 이란, 화합물의 농도를 R-SAT에서 나타나는 최대 반응의 50%를 얻는데 필요한 화합물의 농도를 나타내는 것으로 한다. 역작용제에 있어서  $EC_{50}$ 이란, 기저 수준, 즉, 화합물이 없는 수준에서부터 R-SAT 반응의 50% 억제율을 얻는데 필요한 화합물의 농도를 나타내는 것으로 한다.
- [0054] 본 명세서에서 사용되는 용어 "공동 투여(coadministration)"란, 체내에서든 시험관 내에서도든, 2종 이상의 각각의 화학 물질의 전달을 칭한다. 이러한 공동 투여는 각각의 약제를 동시에 전달하는 것; 약제의 혼합물을 동시에 전달하는 것; 그리고 제1 약제의 전달 후, 제2 약제 또는 추가 약제를 전달하는 것을 일컫는다. 모든 경우에 있어서, 공동 투여되는 약제는 함께 작용하는 것으로 한다.
- [0055] 본 명세서에서 용어 " $C_{1-6}$ 의 알킬기"란, 가장 긴 사슬이 1개 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형의 포화 탄화수소 사슬을 의미하며, 그 예로서, 메틸기, 에틸기, n-프로필기, 이소프로필기, n-부틸기, 이소부틸기, sec-부틸기, tert-부틸기, 펜틸기, 이소펜틸기, 네오펜틸기 및 헥실기를 들 수 있다.
- [0056] 또한, 본 명세서에서 용어 " $C_{2-8}$ 의 알케닐기"란, 2개 내지 8개의 탄소 원자를 가지며 1개 이상의 이중 결합을 갖

는 선형 또는 분지형의 탄화수소기를 의미한다. 이러한 C<sub>2-8</sub>의 알케닐기를 예시하면, 알릴기, 호모-알릴기, 비닐기, 크로틸기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기, 헵테닐기 및 옥테닐기를 들 수 있다. 1개를 초과하는 이중 결합을 갖는 C<sub>2-8</sub>의 알케닐기를 예시하면, 부타디에닐기, 펜타디에닐기, 헥사디에닐기, 헵타디에닐기, 헵타트리에닐기 및 옥타트리에닐기와 전술한 것의 분지형을 들 수 있다. 그 불포화 결합(상기 이중 결합) 위치는 상기 탄소 사슬 주위에 임의의 위치일 수 있다.

[0057] 본 명세서에서 용어 "C<sub>2-8</sub>의 알킬닐기"란, 2개 내지 8개의 탄소 원자를 함유하며 1개 이상의 삼중 결합을 갖는 선형 또는 분지형의 탄화수소기를 의미한다. 이러한 C<sub>2-8</sub>의 알킬닐기를 예시하면, 에틸닐기, 프로피닐기, 부틸닐기, 펜틸닐기, 헥실닐기, 헵틸닐기 및 옥틸닐기와 전술한 것의 분지형을 들 수 있다. 그 불포화 결합(상기 삼중 결합) 위치는 상기 탄소 사슬 주위에 임의의 위치일 수 있다. 1개를 초과하는 결합은 "C<sub>2-8</sub>의 알킬닐기"가 동 기술 분야의 당업자들에게 공지된 바와 같이, 디-인(di-yne) 또는 엔디-인(enedi-yne)과 같은 불포화 결합일 수 있다.

[0058] 용어 "할로알킬기", "하이드록시알킬기" 및 "아미노알킬기"는 그 각각이 적어도 1개의 할로겐, 하이드록시기 또는 아미노기를 갖는, 앞서 정의된 바와 같은 C<sub>1-6</sub>의 알킬기를 의미하는 것으로 한다.

[0059] 본 명세서에서, 용어 "저급 알킬렌"이란, 1개 내지 6개의 탄소 원자를 포함하는 2가의 탄화수소 사슬을 의미한다. 추가적으로, "저급 알킬렌" 사슬이란, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 할로겐, 하이드록시기 및 아미노기에서 선택되는 1종 이상의 치환체를 선택적으로 포함할 수 있다. 상기 "저급 알킬렌"기를 예시하면, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 헥사메틸렌 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0060] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로사이클릴"이란, 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 탄소 원자가 고리를 이룬 3원환(三員環), 4원환, 5원환, 6원환, 7원환 및 8원환을 의미하는데 반해, 용어 "C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬기"는 탄소 원자만을 포함하는 3원환, 4원환, 5원환, 6원환, 7원환 및 8원환을 의미한다. 이러한 헤테로사이클릴기의 헤테로 원자는 산소, 황 및 질소로부터 독립적으로 선택된다.

[0061] 용어 "헤테로사이클릴"기는 락탐, 락톤, 환형 이미드, 환형 티오이미드, 환형 카바메이트 등과 같은 옥소 시스템 및 티오 시스템이 포함되는 것으로 정의되도록, 1개 이상의 카르보닐기 또는 티오카르보닐기를 추가로 포함할 수 있다.

[0062] C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬 고리 및 헤테로사이클릴 고리는 방향족 π-전자 시스템이 발생되지 않는 조건 내에서 1개 이상의 불포화 결합을 선택적으로 포함할 수 있다.

[0063] 또한, 헤테로사이클릴 고리는 바이사이클릭 구조체가 포함되는 것으로 정의되도록, 아릴 고리에 융합될 수 있다. 이처럼 융합된 헤테로사이클릴기는 선택적으로 치환된 벤젠 고리와 1개의 결합을 공유할 수 있다. 벤조 융합된 헤테로사이클릴기를 예시하면, 벤즈이미다졸리딘, 테트라하이드로퀴놀 및 메틸렌디옥시벤젠 고리 구조체를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0064] C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬기를 예시하면, 카르보사이클 사이클로프로판, 사이클로부탄, 사이클로펜탄, 사이클로헥탄, 사이클로헵타디엔, 사이클로헥산, 사이클로헥센, 1,3-사이클로헥사디엔, 1,4-사이클로헥사디엔, 사이클로헵탄, 사이클로헵텐, 1,2-사이클로헵타디엔, 1,3-사이클로헵타디엔, 1,4-사이클로헵타디엔 및 1,3,5-사이클로헵타트리엔을 들 수 있다.

[0065] "헤테로사이클릴"을 예시하면, 헤테로사이클 테트라하이드로티오피란, 4H-피란, 테트라하이드로피란, 피페리딘, 1,3-디옥신, 1,3-디옥산, 1,4-디옥신, 1,4-디옥산, 피페라진, 1,3-옥사티안, 1,4-옥사티인, 1,4-옥사티안, 테트라하이드로-1,4-티아진, 2H-1,2-옥사진, 말레이미드, 숙신이미드, 바비투르산(barbituric acid), 티오바비투르산, 디옥소피페라진, 하이단토인(hydantoin), 디하이드로우라실, 모르폴린, 트리옥산, 헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 테트라하이드로티오펜, 테트라하이드로푸란, 피롤린, 피롤리딘, 피롤리돈, 피롤리디온, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 1,3-디옥솔, 1,3-디옥솔란, 1,3-디티올, 1,3-디티올란, 이소옥사졸린, 이소옥사졸리딘, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 티아졸린, 티아졸리딘, 1,3-옥사티올란을 들 수 있다. 상기 헤테로사이클에 대한 결합은 헤테로 원자의 위치에 존재하거나, 또는 헤테로사이클의 탄소 원자를 통해서 또는 벤조 융합 유도체(benzo-fused derivatives)에 대해, 벤제노이드 고리(benzenoid ring)의 탄소를 통해 존재할 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴기"란, 카르보사이클릭 방향족 고리 또는 고리 시스템을 의미한다. 아울러,

상기 "아릴기"는 적어도 2개의 아릴 고리, 또는 적어도 1개의 아릴기 및 적어도 1개의 C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬기가 적어도 1개의 화학 결합을 공유하는 융합된 고리 시스템을 포함한다. 이러한 "아릴" 고리를 예시하면, 선택적으로 치환된 페닐기, 나프탈레닐기, 페난트레닐기, 안트라세닐기, 테트라리닐기, 플루오레닐기, 인데닐기 및 인다닐기를 들 수 있다. 다른 아릴기를 예시하면 페닐기를 들 수 있다. 용어 "아릴기"는 고리를 형성하는 탄소 원자들 중 한 개의 탄소 원자를 통해 연결되고, 할로(halo), 하이드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 알킬아미도기, 아실기, C<sub>1-6</sub>의 알콕시기, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, C<sub>1-6</sub>의 하이드록시알킬기, C<sub>1-6</sub>의 아미노알킬기, C<sub>1-6</sub>의 알킬아미노기, 알킬설페닐기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 설파모일기 및 트리플루오로메틸기로부터 선택되는 1종 이상의 치환체를 선택적으로 포함하는 벤제노이드기와 같은 방향족을 의미한다. 전술한 바와 같이, 상기 아릴기는 페닐기일 수 있으며, 상기 페닐기에는 전술한 치환체 중 서로 동일하거나 상이한 1개 또는 2개의 치환체를 포함하는, 치환된 페닐기가 포함된다. 상기 치환체에 있어서 치환 형태를 특히 예시하면, 파라(para) 및/또는 메타(meta) 형태를 들 수 있다. 상기 아릴기를 구체적으로 예시하면 페닐기, 3-할로페닐기, 4-할로페닐기, 3-하이드록시페닐기, 4-하이드록시페닐기, 3-아미노페닐기, 4-아미노페닐기, 3-메틸페닐기, 4-메틸페닐기, 3-메톡시페닐기, 4-메톡시페닐기, 3-시아노페닐기, 4-시아노페닐기, 디메틸페닐기, 나프틸기, 하이드록시나프틸기, 하이드록시메틸페닐기, 트리플루오로메틸페닐기, 알콕시페닐기를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0067] 본 명세서에서 사용되는 용어 "헤테로아릴기"는 방향족 고리 중에 1개 이상의 탄소 원자가 질소, 황, 인 및 산소에서 선택되는 1종 이상의 헤테로 원자로 치환되어 있는 헤테로사이클릭 방향족기를 의미한다.

[0068] 아울러, 본 명세서에서의 "헤테로아릴기"는 적어도 1개의 아릴 고리와 적어도 1개의 헤테로아릴 고리가, 적어도 2개의 헤테로아릴 고리, 적어도 1개의 헤테로아릴 고리 및 적어도 1개의 헤테로사이클릭 고리가, 또는 적어도 1개의 헤테로아릴 고리와 적어도 1개의 C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬 고리가 적어도 한 개의 화학 결합을 공유하고 있는 융합된 고리 시스템을 포함한다.

[0069] 상기 "헤테로아릴기"는 1개의 0원자나 S원자 또는 4개 이하의 N원자, 또는 1개의 O원자 또는 S원자와 2개 이하의 N원자와의 조합을 추가로 포함하는 방향족기, C<sub>2-6</sub>의 사이클릭기, 및 통상적으로 고리를 형성하는 탄소 원자들 중 한 개의 탄소 원자를 통해 연결된 벤조-융합 유도체 및 피리도-융합 유도체와 같은 그의 치환체에 관한 것으로 간주된다. 상기 헤테로아릴기는 할로, 하이드록시기, 아미노기, 시아노기, 니트로기, 알킬아미도기, 아실기, C<sub>1-6</sub>의 알콕시기, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, C<sub>1-6</sub>의 하이드록시알킬기, C<sub>1-6</sub>의 아미노알킬기, C<sub>1-6</sub>의 알킬아미노기, 알킬설페닐기, 알킬설피닐기, 알킬설포닐기, 설파모일기 및 트리플루오로메틸기에서 선택되는 1종 이상의 치환체를 포함할 수 있다. 특히, 상기 헤테로아릴기는 전술한 치환체에서 선택되는 서로 동일하거나 상이할 수 있는 0, 1개, 2개의 치환체를 포함하는 5원환 및 6원환의 방향족 헤테로사이클릭 시스템이 바람직하다. 이러한 헤테로아릴기를 구체적으로 예시하면, 푸라잔(furazan), 1,2,3-옥사디아졸, 1,2,3-티아디아졸, 1,2,4-티아디아졸, 트리아졸, 벤조트리아졸, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 피리다진, 피리미딘, 푸린(purine), 피라진, 프테리딘(pteridine), 피롤, 페녹사졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 벤조피라졸, 인다졸, 퀴놀리진, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린 및 퀴녹살린(quinoxaline) 외에도, 푸란, 벤조푸란, 티오펜, 벤조티오펜, 피롤, 피리딘, 인돌, 옥사졸, 벤조옥사졸, 이속사졸(isoxazole), 벤즈이속사졸, 티아졸, 벤조티아졸, 이소티아졸, 이미다졸, 벤즈이미다졸, 피라졸, 인다졸 및 테트라졸의 비치환 유도체 및 모노치환 또는 디치환 유도체를 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 상기 치환체로는 할로, 하이드록시기, 시아노기, 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 하이드록시-C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 아미노-C<sub>1-6</sub>의 알킬기가 가장 바람직하다.

[0070] 본 명세서에서 사용된 용어 "아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)"는 치환체로서, 전술한 바와 같이 저급 알킬렌을 통해 연결된 아릴기이다. 상기 "아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)"의 아릴기는 치환된 것 또는 치환되지 않은 것일 수 있다. 상기 아릴기를 예시하면 벤질기, 치환된 벤질기, 2-페닐에틸, 3-페닐프로필 및 나프틸알킬을 들 수 있다.

[0071] 본 명세서에서 사용된 용어 "헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)"는 치환체로서, 전술한 바와 같이 저급 알킬렌을 통해 연결된 헤테로아릴기로서 간주된다. 헤테로아릴기의 헤테로아릴기는 치환된 것 또는 치환되지 않은 것일 수 있다. 상기 헤테로아릴기를 예시하면, 벤조 융합된 유사체 외에도 2-티에닐메틸, 3-티에닐메틸, 푸릴메틸, 티에닐메틸, 피롤릴알킬, 피리딜알킬, 이속사졸릴알킬, 이미다졸릴알킬 및 그의 치환체를 들 수 있다.

[0072] 또한, "헤테로사이클릭(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)"는 치환체로서, 전술한 바와 같이 저급 알킬렌을 통해 연결된 헤테로사이클릭기로서 간주된다.

[0073] 본 명세서에서 사용된 용어 "사이클로알킬(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)"는 치환체로서, 전술한 바와 같이 저급 알킬렌을 통해 연결된 사이클로알킬기로서 간주된다.

[0074] 본 명세서에서 사용된 용어 "O-C<sub>1-6</sub>의 알킬기"는 메톡시기, 에톡시기, n-프로폭시기, 이소프로폭시기, n-부톡시기, 이소부톡시기, sec-부톡시기, tert-부톡시기, 펜틸옥시기, 이소펜틸옥시기, 네오펜틸옥시기 및 헥실옥시기와 같은 C<sub>1-6</sub>의 알킬옥시기, 또는 알콕시기를 의미한다. 아울러, "O-C<sub>1-6</sub>의 알킬기"의 정의에는 최대 6개의 탄소 원자를 갖는 환형 알콕시기가 포함되는 것으로 간주한다. 상기 환형 알콕시기를 예시하면 사이클로부틸옥시기, 사이클로프로필메틸옥시기, 사이클로헥실옥시기 등을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[0075] 본 명세서에서 사용된 용어 "할로젠"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

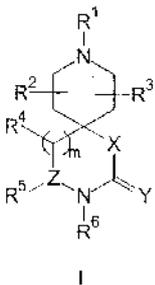
[0076] 본 명세서에서 사용된 용어 "C<sub>1-6</sub>의 알킬기", "아릴기", "헤테로아릴기", "헤테로사이클릴", "헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)", "아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)", "사이클로알킬(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)", "C<sub>3-8</sub>의 사이클로알킬기", "헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)", "O-C<sub>1-6</sub>의 알킬기", "C<sub>2-8</sub>의 알케닐기" 및 "C<sub>2-8</sub>의 알키닐기"와 관련하여 "선택적으로 치환된 (optionally substituted)"이란, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, C<sub>1-6</sub>의 알콕시기, 옥소(토토머 엔올(tautomeric enol) 형태로 표시될 수 있음), 카르보시기, 아미노기, 하이드록시기(엔올 시스템에 존재할 경우에는 토토머 케토 형태로 표시될 수 있음), 니트로기, 알킬설포닐기, 알킬설페닐기, 알킬설피닐기, C<sub>1-6</sub>의 알콕시카르보닐기, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐기, 포르밀기, 아미노기, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노기 및 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노기; 카르바모일기, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노카르보닐기 및 디(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노카르보닐기, 아미노-C<sub>1-6</sub>의 알킬-아미노카르보닐기, 모노(C<sub>1-6</sub>의 알킬)아미노-C<sub>1-6</sub>의 알킬-아미노카르보닐기, C<sub>1-6</sub>의 알킬카르보닐아미노기, 시아노기, 구아니디노기(guanidino), 카르바미도기(carbamido), C<sub>1-6</sub>의 알카노일옥시기, C<sub>1-6</sub>의 알킬설포닐옥시기, 디할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 트리할로젠-C<sub>1-6</sub>의 알킬기 및 할로에서 선택되는 1종 이상의 기로, 1회 내지 5회, 1회 내지 3회, 또는 1회 내지 2회와 같이, 1회 또는 수 회에 걸쳐 치환될 수 있음을 의미한다. 통상적으로, 전술한 치환체는 추가의 선택적으로 치환이 쉽다.

[0077] 호모키랄(homochiral)이란 용어는 "Principles of Asymmetric Synthesis"(Gawley and Aube, Pergamon, 1996, ISBN 0 08 0418759)에 나와 있는 정의에 따라 해석되어야 한다.

[0078] 용어 "염(salt)"은 아민과 같은 염기 형태의 작용기를, 예를 들면, 통상의 염산, 브롬화수소산, 플루오르화수소산, 또는 요오드화수소산과 같은 할로젠화수소산; 질산; 인산 등의 무기산과, 또는 예를 들면, 아세트산, 프로피온산, 하이드로아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 에탄디오산(ethandioic acid), 프로판디오산, 부탄디오산, (Z)-2-부텐디오산, (E)-부텐디오산, 2-하이드록시부탄디오산, 2,3-디하이드록시부탄디오산, 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카르복시산, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, 4-메틸벤젠설포산, 사이클로헥산설포산, 2-하이드록시벤조산, 4-아미노-2-하이드록시벤조산 등의 유기산과, 또는 동 기술 분야의 당업자들에게 공지된 기타 산과 같은 적절한 산으로 처리함으로써 얻을 수 있는 제약학적으로 허용 가능한 산 첨가 염을 의미한다.

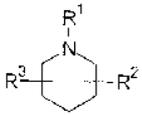
[0079] 또한, 본 발명은 세로토닌 수용체, 특히 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에 대해 비교적 높은 선택도를 나타내고, 신경정신 장애의 치료에 유익한 효과가 있는 서브세트의 화합물을 제공한다.

[0080] 바람직한 구현예로서, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I로 정의되며, 제약학적 조성물 외에도 상기 화합물의 염 및 입체 이성질체를 포함한다:

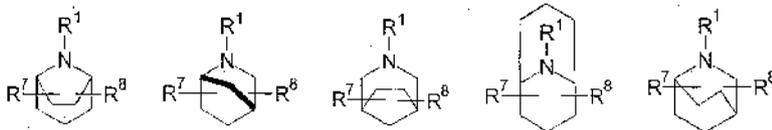


[0081]

- [0082] (상기 화학식 I에서,
- [0083] 상기 X는 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>O, OCH<sub>2</sub>, O, CH<sub>2</sub>S, SCH<sub>2</sub>, S, CH<sub>2</sub>N(R<sup>N</sup>), N(R<sup>N</sup>)CH<sub>2</sub> 및 N(R<sup>N</sup>)(이 때, 상기 R<sup>N</sup>은 수소 및 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로부터 선택됨)으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0084] 상기 Y는 O 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0085] 상기 Z는 존재하지 않거나, 또는 CH 및 N으로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0086] 상기 R<sup>1</sup>은 수소, 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>의 알킬기, C<sub>2-8</sub>의 알케닐기, C<sub>2-8</sub>의 알키닐기, 선택적으로 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0087] 상기 m은 0 및 1로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0088] 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 독립적으로, 수소, C<sub>1-6</sub>의 알킬기, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 하이드록시(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 아미노(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 할로(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 선택적으로 치환된 C<sub>3-6</sub>의 사이클로알킬기, 아릴기 및 헤테로아릴기로 이루어진 군으로부터 선택되며, 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중 적어도 2개는 독립적으로 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군으로부터 선택되고;
- [0089] 상기 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 독립적으로 수소, 할로젠, 하이드록시기 및 선택적으로 치환된 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로부터 선택되거나, 또는 상기 R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>가 모두 하기 화학식과 같은 고리 시스템을 형성하도록 선택됨:



- [0090]
- [0091] (상기 화학식의 고리 시스템은 하기 화학식으로 이루어진 군에서 선택됨:



- [0092]
- [0093] (상기 화학식에서, 상기 R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 수소, 할로젠, 하이드록시기 및 C<sub>1-6</sub>의 알킬기로 이루어진 군으로부터 선택됨)).
- [0094] 상기 화학식 I의 화합물은 모노아민 수용체, 특히 세로토닌 수용체에 활성을 나타낸다. 해당 화합물들은 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에서 역작용제로 작용하는 공통적인 특성을 갖고 있다. 그러므로, 인간 표현형의 상기 수용체를 일시적으로 발현시킨 세포 상에서 수행되는 실험을 통해, 상기 수용체에 작용하는 추가의 리간드가 존재하지 않는 경우, 상기 화학식 I의 화합물이 이러한 수용체의 신호를 약화시킴을 확인하였다. 따라서, 상기 화합물은 상기 수용체에서의 내부적 활성을 갖는다고 알려진 바 있으며, 5-HT<sub>2A</sub> 수용체가 나타나는 기초적인 비작용제 자극성의 구조적인 신호 반응을 약화시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물이 역작용제임을 확인함으로써, 상기 화합물이 내인 작용제 또는 외인 합성 작용제 리간드에 의해 매개되는 5-HT<sub>2A</sub> 수용체의 활성화에 대항할 수 있는 것으로도 확인된다.
- [0095] 따라서, 세로토닌(5-HT)군의 수용체에 비해서, 본 발명은 기타 수용체 외에도 5-HT<sub>2A</sub> 서브타입의 세로토닌 수용체에 대해, 가장 바람직하게는 도파민 수용체와 같은 모노아민 G-프로틴 결합된 수용체에 대해 비교적 높은 선택도를 갖는 화학식 I의 화합물, 그의 염 및 입체 이성질체를 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 화합물은 5-HT<sub>2A</sub> 서브타입의 세로토닌 수용체에서 역작용제로서 작용한다.

- [0096] 그러므로, 손상된 기능이 적합하지 않은 수준의 수용체 자극 또는 표현형 수차와 관련이 있어도, 화학식 I의 화

합물은 손상된 기능, 특히 5-HT2A 수용체 활성 수준의 상승과 관련된 질병 상태의 치료 또는 완화에 유용할 수 있다.

[0097] 모노아민 수용체의 구조적 활성 수준을 변화시킴으로써 특정 신경정신 질병에 영향을 끼칠 수도 있다는 가설이 제안된 바 있다. 이러한 구조적 활성은 관련이 있는 수용체를 합성 역작용제와 접촉시킴으로써 변화될 수 있다. 공지된 임상 활성을 갖는 중추적으로 작용하는 다양한 의약품 화합물을 신경정신성 질병에 직접적으로 시험함으로써, 항정신성 효과를 갖는 화합물은 모두 공통된 분자량을 갖는 것으로 확인되었다. 정신병을 치료하기 위해 정신과 의사들이 사용한 상기 화합물들 중 거의 모든 화합물이 유효한 5-HT2A 역작용제인 것으로 확인되었다. 이러한 관계를 통해, 5-HT2A 수용체 역작용이 인간의 항정신성 효능의 분자 메커니즘임을 뒷받침하는 증거임을 알 수 있다.

[0098] 다양한 항정신성 화합물의 세부적인 생리 특성으로서, 상기 화합물들은 다양한 관련 수용체 서브타입에서의 큰 활성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 이들 화합물 중 대부분이 세로토닌 수용체, 도파민 수용체, 아드레날린 수용체, 무스카린 수용체 및 히스타민 수용체를 포함하는 다양한 모노아민 수용체 서브타입에서 작용제 활성, 경쟁적 대항제 활성 또는 역작용제 활성 중 한 가지를 나타내었다. 이들 화합물의 이러한 폭넓은 활성으로 인해, 안정 효과, 강압 효과 및 이러한 화합물의 운동 부작용이 조정될 수 있다. 따라서, 본 명세서에 기재된 화합물은 예를 들면, 신규한 항정신병제로서의 효능을 가질 수 있으며, 기존의 화합물에 비해서는 더 적은 부작용 또는 훨씬 적은 부작용을 나타낼 수 있다.

[0099] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0100] 일 구현예로서, 상기 화학식 I에서 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중 적어도 2종은 4-모노치환된 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 4-모노치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다.

[0101] 통상적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는, 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중에서 적어도 1종은 플루오로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 플루오로 치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 선택된다. 또한, 통상적으로, 상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는, 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중에서 나머지는 (0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기)치환된 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 (0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기)치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 선택된다.

[0102] 어떤 구현예에서는 적어도 1종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 플루오로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 플루오로 치환된 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 선택된다.

[0103] 통상적으로, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)에서 독립적으로 선택되는 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 할로겐 및 선택적으로 치환된 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기로 이루어진 군에서 선택되는 치환체로 각각 1회, 2회 또는 3회 치환된다. 본 발명의 한 측면에서, 상기 할로겐은 플루오린이다. 본 구현예로서, 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 독립적으로 선택되는 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중에서 적어도 1종의 고리 시스템이 플루오르화된 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기와 같은 선택적으로 치환된 0-C<sub>1-6</sub>의 알킬기를 이용하여 1회, 2회 또는 3회와 같이, 1회 내지 3회 치환된다.

[0104] 또 다른 구현예로서, 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>는 선택적으로 치환된 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)이다. 바람직한 구현예에서는 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>이 선택적으로 치환된 벤질기이다.

[0105] 전술한 바와 같이, 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기) 및 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)로 이루어진 군에서 독립적으로 선택된다. 통상적으로, 상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)의 C<sub>1-6</sub>의 알킬기는 메틸렌(C<sub>1</sub>의 알킬기), 에틸렌(C<sub>2</sub>의 알킬기), 프로필렌(C<sub>3</sub>의 알킬기) 또는 부틸렌(C<sub>4</sub>의 알킬기)와 같은 C<sub>1-4</sub>의 알킬기이고, 더욱 바람직하게는 C<sub>1</sub>의 알킬기 또

는 C<sub>2</sub>의 알킬기이고, 가장 바람직하게는 C<sub>1</sub>의 알킬기이다. 적절한 구현예로서, 상기 아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로아릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기), 헤테로사이클릴(C<sub>1-6</sub>의 알킬기)의 C<sub>1-6</sub>의 알킬기는 분지형 탄화수소가 형성되도록 치환될 수 있다.

[0106] 구현예들의 조합으로서, 적어도 2종의 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>은 선택적으로 치환된 벤질기이다. 상기 R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup> 중 1종이 4-할로-벤질기일 수 있고, 또는 4-알콕시-벤질기일 수 있다. 상기 4-할로-벤질기는 통상적으로 4-플루오로-벤질기이다. 상기 4-알콕시-벤질기는 통상적으로 C<sub>2-5</sub>의 알콕시벤질기, 또는 플루오로메톡시-벤질기, 디플루오로메톡시-벤질기, 트리플루오로메톡시-벤질기 및 2,2,2-트리플루오로메톡시-벤질기와 같은, 선택적으로 플루오르화된 4-메톡시-벤질기이다.

[0107] 전술한 바와 같이, 본 발명의 화합물들은 (i) 1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; (ii) 1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; (iii) 1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; (iv) 1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; (v) 1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; (vi) 1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; (vii) 1,2,4,8-테트라아자-스피로[4.5]데칸-3-온; (viii) 2,4,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; (ix) 2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; (x) 2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; (xi) 1-티아-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 및 (xii) 1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0108] 적절한 구현예에 따른 본 발명의 화합물은 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-메톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-에톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소프로폭시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-부톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-3-(4-헥톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥센틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[3-(2-옥소-2,3-디하이드로-벤조이미다졸-1-일)-프로필]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(2-메틸티아졸-4-일-메틸)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로프로필메틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로메틸-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-클로로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로프로필메틸-3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥실메틸-3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온;

피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로펜틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로헥실메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-사이클로펜틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥산-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-{3-[(S)-4-이소프로필-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-프로필}-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-메톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-에톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2-(4-프로폭시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소프로폭시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-부톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2-(4-펜톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-클로로벤질)-2-(4-에톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-클로로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-클로로벤질)-2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-클로로벤질)-2-(4-디플루오로메톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-에틸벤질)-2-(4-에톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-에틸벤질)-2-(4-이소프로폭시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-에틸벤질)-2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-에틸벤질)-8-메틸-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-에틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-이소프로필-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-사이클로프로필메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 8-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 8-사이클로프로필메틸-1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 4-(4-에톡시벤질)-5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-4-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-4-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-클로로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-클로로벤질)-4-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-4,9-디아자-스

피로[5.5]운데칸-3-온; 9-에틸-5-(4-플루오로벤질)-4-(4-프로폭시벤질)-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-에톡시벤질)-9-메틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-9-메틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-프로폭시벤질)-9-메틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-에톡시벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-9-에틸-1,2,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 2-(4-에톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,2,4,8-테트라아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1,2,4,8-테트라아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-디플루오로메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-1-(4-플루오로벤질)-8-메틸-2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 8-에틸-1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-2,8-디아자-스피로[4.5]데칸-3-온; 3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-에틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1,3,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-에톡시벤질)-9-메틸-2,4,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-9-메틸-2,4,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-트리플루오로메톡시벤질)-9-메틸-2,4,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-9-에틸-2,4,9-트리아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 4-(4-에톡시벤질)-5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 3-(4-에톡시벤질)-5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 3-(4-에톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-프로폭시벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-3,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-2-온; 4-(4-에톡시벤질)-5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-메톡시벤질)-9-메틸-2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-프로폭시벤질)-9-메틸-2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 4-(4-에톡시벤질)-5-(4-플루오로벤질)-9-메틸-2-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온; 3-(4-에톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-티아-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-메톡시벤질)-8-메틸-1-티아-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-프로폭시벤질)-8-메틸-1-티아-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온; 및 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-티아-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

- [0109] 본 발명의 해당 구현예에 따른 화합물은 키랄성을 갖거나, 또는 키랄 중심을 갖는다. 본 발명은 라세미형, 여러 종류의 거울상 이성질형(enantio-enriched) 또는 한 종류의 거울상 이성질형(enantiopure) 화합물을 제공한다. 본 발명자들은 본 발명의 구현예에 따른 거울상 이성질성이 높은 해당 키랄 화합물의 각각의 거울상 이성질체(enantiomer)를 분리하고, 모노아민 수용체에 대해 두 가지 형태의 상이한 활성이 있음을 발견했다.
- [0110] 본 발명의 바람직한 구현예에 따른 화합물은 식 II의 화합물과 호모키랄성인 화학식 I의 화합물로 구성된다.
- [0111] 실시예를 통해 본 발명에 따른 다양한 화합물의 적절한 제조 방법을 설명하며, 상기 방법은 동 기술분야의 당업자들에게 알려진 방법에 따라 본 발명에 따른 모든 화합물을 제조하는데 적용될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 제약학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 범위 내에 포함된다.
- [0112] 본 발명의 화합물은 통상적으로 하기에 요약한 방법과 같은 과정을 통해 제조될 수 있다. 하기의 다양한 합성 과정에서는 T. W. Greene 및 P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Chemistry*, 3 Ed. John Wiley & Sons, 1999에 기재된 바와 같은 기를 포함하는 보호기가 필요하며, 이러한 보호기는 수행되는 반응 조건에 안정하면서, 동 기술분야에 공지된 방법을 이용하는 경우 간편한 단계로 쉽게 제거되는 것으로서 선택되어야 한다.

통상의 보호기로는 N-Boc, N-Cbz, N-Bn이 있다.

- [0113] 그의 적절한 중간체의 고리화 반응은 통상적으로 클로로아세틸클로라이드 또는 그의 등가체와 함께 포스젠(phosgene) 또는 CDI와 같은 그 유사물을 이용하여, 또는 카본디설파이드로 처리한 뒤, 산화시킴으로써 얻어질 수 있다.
- [0114] 통상, 필요에 따라, 알킬화 반응 또는 환원성 아미노화 반응에 의해 N-탈보호 반응을 수행한 다음, 바람직한 피페리딘 치환체(R<sup>1</sup>)를 도입할 수 있다.
- [0115] m=1이고, Z=CH이며 X= O 또는 OCH<sub>2</sub>인 본 발명의 화합물은 Bassus 등이 기재한 방법에서와 같이, 적절히 보호된 4-피페리돈으로부터 합성될 수 있다(*Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.* 9:416-423(1974)). 카르바메이트 질소의 알킬화 반응 및 바람직한 피페리딘 N-치환체의 도입을 통해, 3,5-디치환 스피로사이클을 얻을 수 있다. 3,4-또는 4,5-디치환 유도체는 Fisera 등의 방법에 따라, 적절히 치환된 이속사졸린에 의해 환원 분해 반응에 의해 제조될 수 있다(*Monatsh. Chem.* 125:909-919(1994)). 이렇게 하여 얻어진  $\gamma$ -아미노알코올의 고리화 반응을 통해 바람직한 스피로사이클이 얻어진다. 그 대안으로서, 5-치환체를 도입하기 위해 할라이드와 반응시키고, (3치환체를 도입하기 위해 1차 아민과의) 환원성 아미노화 반응시킨 다음, 전술한 바와 같이 고리화시켜, 이중 결합을 산화 분해하고(예를 들면, 오존 분해 반응(ozonolysis)), 이어서, 환원성 아미노화 반응에 의해 피페리딘 고리를 형성함으로써, 적절한  $\beta$ -케토에스테르로부터 4,5-디치환 또는 3,4,5-트리치환된 스피로사이클을 제조할 수 있다.
- [0116] 또한, m=1이고, Z=N이며 X= O 또는 OCH<sub>2</sub>인 본 발명의 화합물은 적절한 알데하이드, 예를 들면, tert-부틸 카르바제이트(carbazate)를 포함하는 Strecker 합성법에 의해 제조될 수 있다. 알릴 마그네슘 브로마이드와 반응시키고, 두 개의 올레핀을 산화 분해한 다음, 환원성 아미노화 반응에 의해 피페리딘을 형성함으로써, 니트릴이 에스테르로 전환될 수 있다. 알킬화 반응, 하이드라지드(hydrazide)의 탈보호 및 고리화 반응에 의해 바람직한 스피로사이클을 얻을 수 있다. 바람직한 치환체 및 상기 치환체의 위치에 따라 제조 단계를 역순으로 수행할 수 있고, 작용기의 보호 단계가 추가로 필요할 수 있다. 그 대안으로서, 피페리딘 고리가 형성되도록 비스(2-클로로에틸)아민 유도체와의 반응에 의해 적절한  $\beta$ -케토에스테르로부터 상기 화합물을 얻을 수 있다. 환원성 아미노화 반응, 비누화 반응(saponification) 및 쿠르티우스 전위 반응(Curtius rearrangement)에 의해 환형 요소 유도체를 얻을 수 있다.
- [0117] 또한, m=1이고, Z=N이며 X는 N(R)인 본 발명의 화합물은 Bhatia 등의 문헌에 기재된, 적절히 보호된 Strecker 생성물 4-아미노-4-시아노-피페리딘으로부터 반응이 개시되는 방법을 적용하여 제조될 수 있다.
- [0118] 아울러, m=0이고, Z=CH이며 X=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 본 발명의 화합물은 적절히 보호된 4-메톡시카르보닐-메틸렌피페리딘에 니트릴 유도체를 마이클 첨가 반응(Michael addition)시켜, 니트릴기를 아민으로 환원시킨 다음, 락탐 고리를 형성하고, 이렇게 하여 얻은 아미드를 알킬화 반응 시켜, 바람직한 피페리딘 유도체를 도입하는 방법에 따라 합성될 수 있다.
- [0119] m=0이고, Z=CH이며 X=CH<sub>2</sub>O인 본 발명의 화합물은 적절한  $\beta$ -케토에스테르를 적절하게 보호된 비스(2-클로로에틸)아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 환원성 아미노화 반응을 수행한 뒤, 니트릴을 알코올로 환원시키고, 이어서 고리화 반응을 수행한 다음, 알킬화 반응 또는 환원성 아미노화 반응에 의해 피페리딘 치환체를 도입함으로써 바람직한 스피로사이클이 얻어진다.
- [0120] m=0이고, Z=CH이며 X=CH<sub>2</sub>N인 본 발명의 화합물은 적절한  $\beta$ -케토니트릴을 적절하게 보호된 비스(2-클로로에틸)아민과 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 환원성 아미노화 반응을 수행한 뒤, 니트릴을 아민으로 환원시키고, 이어서 고리화 반응을 수행한 다음, 알킬화 반응 또는 환원성 아미노화 반응에 의해 피페리딘 치환체를 도입함으로써 바람직한 스피로사이클이 얻어진다.
- [0121] m=0이고, Z=CH이며 X=OCH<sub>2</sub>인 본 발명의 화합물은 본 발명의 실시예 1에서와 같이 제조될 수 있다.
- [0122] m=0이고, Z=N이며 X=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>인 본 발명의 화합물은 보호된 8-아자-1-옥사-스피로[4.5]데칸-2-온(Mullen et al. *J. Med. Chem.* 43:4045 (2000))을 하이드라진, 이어서, S-에틸트리플루오로티오아세테이트와 반응시킨 다음, Meng 등에 따른 미쓰노부 반응(Mitsunobu reaction)을 수행하여 제조될 수 있다(*Tetrahedron* 47:6251(1991)). 또한, 알킬화 반응 및/또는 환원성 아미노화 반응에 의해 1,2-위치 및 9-위치에 적절한 치환체가 도입된다.

- [0123]  $m=0$ 이고,  $Z=N$ 이며  $X=CH_2O$ 인 본 발명의 화합물은 스트레커 합성법(Strecker synthesis)에 따라 적절히 보호된 4-피페리돈 및 카르바제이트(또는 적절한 하이드라진)으로부터 제조될 수 있다. 이렇게 하여 얻은 니트릴을 알코올로 전환시키고, 전술한 방법에 따라 고리화한 다음, 알킬화 반응(엑소사이클릭 카르바제이트 작용기가 존재하는 경우에는 엑소사이클릭(exocyclic) 카르바제이트 작용기의 염기성 가수분해한 후에 수행함)을 수행하고, 피페리딘 N-치환체를 도입함으로써 바람직한 화합물을 얻을 수 있다.
- [0124]  $m=0$ 이고,  $Z=N$ 이며  $X=CH_2N$ 인 본 발명의 화합물은 니트릴기를 해당 아민으로 환원시키는 것을 제외하고 1,2,9-트리아자-4-옥사-스피로[5.5]운데칸-3-온의 제조 방법에서와 동일한 방법을 이용하여 제조될 수 있다.
- [0125]  $m=0$ 이고,  $Z=CH$ 이며  $X=CH_2$ 인 본 발명의 화합물은 적절히 보호된 4-메톡시카르보닐-메틸렌피페리딘에 니트로 유도체를 마이클 첨가 반응시키고, 아민에 니트로기를 환원시킨 다음, 락탐 고리를 형성하고, 이렇게 하여 얻어진 아미드를 알킬화 반응시켜, 바람직한 피페리딘 치환체를 도입함으로써 합성될 수 있다.
- [0126]  $m=0$ 이고,  $Z=CH$ 이며  $X=O$ 인 본 발명의 화합물은 실시예 1에 기재된 방법에서와 같이 제조될 수 있다. 그 대안으로서, 니트로기를 환원시킨 뒤, 고리화 반응을 수행함으로써 바람직한 중간체인 1,2-아미노알코올이 얻어지도록, 니트로알돌 반응을 이용할 수 있다. 다른 대안으로서, Wittig 반응 또는 Horner-Wadsworth-Emmons 반응에 의해 얻어지는 적절히 보호된 4-피페리돈으로부터 얻어지는 적절한 올레핀의 에폭시화 반응에 의해 상기 화합물을 제조할 수 있다. 암모니아 또는 1차 아민을 이용한 에폭사이드의 개환 반응 후, 포스젠 등가체를 이용하여 고리화 반응을 수행하고, 이어서 필요에 따라, 카르바제이트의 알킬화 반응을 수행한 뒤, 알킬화 반응 또는 환원성 아미노화 반응에 의해 바람직한 피페리딘 치환체를 도입함으로써 목표 화합물을 얻을 수 있다. 실시예 1에 기재된 바와 같이 한 종류의 거울상 이성질체(enantiopure)를 제조하는 것 이외에도, 거울상 이성질체의 선택적인 변형(enantioselective modification)은 예를 들면, Jacobsen 또는 기타의 문헌에 기재된 바와 같은, 올레핀의 비대칭 에폭시화 반응법을 포함할 수 있다. 또 다른 대안으로서, 샤프리스 비대칭 디하이드록시화 반응법(Sharpless asymmetric epoxidation)을 이용하여 에폭사이드 고리를 형성할 수도 있다. 다른 대안으로서, 적절히 보호된 4-메톡시카르보닐-메틸렌피페리딘을 문헌에 기재된 과정에 따라 샤프리스 비대칭 에폭시화 반응(Sharpless asymmetric epoxidation)이 수행된 알릴 알코올로 환원시킬 수 있다. 유기 금속 시약을 이용한 에폭사이드 개환 반응 및 이렇게 하여 얻어진 1차 알코올의 산화 반응을 통해, 실시예 1에 기재된 바와 같은 바람직한 스피로사이클릭 거울상 이성질체로 전환되는  $\beta$ -하이드록시 카르복시산을 얻을 수 있다. 다른 대안으로서, Jacobsen 에폭시화 반응을 수행한 다음, 암모니아 또는 적절한 아민을 이용하여 개환 반응을 수행하고, 에스테르기를 갖는 유기 금속 시약과 반응시키고, 환원 반응, 고리화 반응, 필요에 따라 알킬화 반응을 수행하고, 이어서 피페리딘 치환체를 도입함으로써, 적절히 보호된 4-메톡시카르보닐-메틸렌피페리딘을 거울상 이성질체로서 순수한 에폭사이드로 전환시킬 수 있다. 또 다른 대안으로서, 키랄 템플릿(chiral template)으로서 적절한  $\alpha$ -아미노산 에스테르를 이용하여 입체 중심을 도입할 수 있다. 알릴 마그네슘 브로마이드와 반응시킨 다음, 고리화 반응을 수행하고, 알릴기의 산화 분해, 환원성 아미노화 반응에 의한 피페리딘 고리를 형성하고, 끝으로 카르바제이트를 알킬화 반응시킴으로써, 바람직한 거울상 입체이성질체로서 순수한 유도체를 얻을 수 있다.
- [0127]  $m=0$ 이고,  $Z=CH$ 이며  $X=N$  또는  $NCH_2$ 인 본 발명의 화합물은 적절히 보호된 4-피페리돈 및 적절한 1차 아민을 포함하는 스트레커 합성법에 의해 제조될 수 있다. 이렇게 하여 얻어진 니트릴기를 그리냐드 시약(Grignard reagent)과 반응시켜 케톤을 얻은 뒤, 환원성 아미노화 반응을 수행한다. 이렇게 하여 얻은 디아민을 포스젠 또는 그 등가체를 이용하여 고리화 반응시킴으로써(필요에 따라, 탈보호 반응 단계 이후에 수행함), 환형 요소를 얻을 수 있다. 알킬화 반응 또는 환원성 아미노화 반응 단계를 이용하여, N-피페리딘 치환체를 도입할 수 있다. 이와 유사한 방법으로, 클로로아세틸 클로라이드 또는 상기와 유사한 고리화 반응용 시약을 이용하여 6-원환 유사체( $X=NCH_2$ )를 얻을 수 있다(보호기를 추가적으로 사용해야 할 필요가 있을 수 있음).
- [0128]  $m=0$ 이고,  $Z=N$ 이며  $X=CH_2$ 인 본 발명의 화합물은 실시예 1에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0129]  $m=0$ 이고,  $Z=N$ 이며  $X=N(R)$ 인 본 발명의 화합물은 문헌에 기재된 방법(Gstach et al. *Synthesis* 803-808(1990))에 따라, 하이드라진 유도체와의 반응 및 하이드라존 중간체와 포타슘 시아네이트와의 반응에 의해 적절히 보호된 4-피페리돈을 처리함으로써 얻을 수 있다. 탈보호 이후, 알킬화 반응 및/또는 환원성 아미노화 반응을 이용하여 바람직한 치환체를 도입할 수도 있다.
- [0130] 그 대안으로서,  $X=S$  또는  $SCH_2$  또는  $CH_2S$ 인 본 발명의 화합물은  $X=O$ ,  $OCH_2$  또는  $CH_2O$ 를 포함하는 등가 화합물에

기재된 방법에 따라, 고리화 반응을 수행하기 전에 공지된 방법(예를 들면, 아세틸 클로라이드로 처리하고, 벤질티올로 치환시킨 다음, 머캡탄으로 전환시킴)을 이용하여 적절한 하이드록시기를 티올기로 전환시킴으로써 얻을 수 있다. 이와 유사하게,  $X=N(R)$ ,  $N(R)CH_2$ ,  $CH_2(R)$ 인 본 발명의 화합물을 얻기 위한 대안적인 방법으로서, 상기 하이드록시기를 해당 아민으로 전환시킬 수 있다.

[0131] Y=S인 본 발명의 화합물은 예를 들면, Lawesson 시약 또는 비스(트리사이클로헥실틴)설파이드 및  $BCl_3$  또는 기타 황 전달 시약(sulphur-transferring reagent)으로 처리함으로써, Y=O인 해당 화합물로부터 제조될 수 있다.

[0132] 또한, 본 발명은 본 발명의 화합물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공한다. 일 구현예로서, 상기 조성물은 제약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제와 함께, 화학식 I의 화합물, 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 또는 입체 이성질체를 포함한다.

[0133] 다른 구현예로서 본 발명의 화합물은 모노아민 수용체의 활성을 억제하는데 유효하다. 따라서, 본 발명은 모노아민 수용체의 활성 억제 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 모노아민 수용체의 활성을 억제하기 위해, 모노아민 수용체 또는 상기 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을 본 발명에 따른 1종 이상의 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 일 구현예로서, 상기 방법은 모노아민 수용체의 활성화를 억제하기 위해, 모노아민 수용체 또는 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을 본 발명에 따른 1종 이상의 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다.

[0134] 통상적으로, 상기 모노아민 수용체는 세로토닌 수용체이다. 상기 세로토닌 수용체는 통상적으로 5-HT<sub>2A</sub> 서브클래스이다. 상기 세로토닌 수용체는 중추 신경계 또는 말초 신경계에서 선택될 수 있다. 다양한 일면에 있어서, 상기 세로토닌 수용체는 중추 신경계 또는 혈액 세포 또는 혈소판 내에서 발견된다. 다른 일면에서 상기 세로토닌 수용체는 돌연변이된 것 또는 변형된 것이다.

[0135] 일반적으로 본 발명의 방법에 따라 억제된 활성은 신호 활성(signaling activity)이다. 아울러, 상기 활성 또는 활성화는 보통 구조적인 것이다. 상기 활성은 일반적으로 세로토닌 수용체의 활성화와 관련이 있다.

[0136] 또한, 본 발명은 모노아민 수용체의 활성화 억제 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 모노아민 수용체의 활성화를 억제하기 위해, 모노아민 수용체 또는 상기 모노아민 수용체를 함유하는 시스템을 본 발명에 따른 1종 이상의 유효량의 화합물과 접촉시키는 단계를 포함한다. 본 발명의 일면에 있어서, 이와 같이 억제된 활성화 반응은 작용제의 작용과 관련된 활성화 반응이다. 상기 작용제는 외인성(exogenous) 또는 내인성(endogenous)이다.

[0137] 아울러, 본 발명은 적어도 1종의 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태의 치료 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 적어도 1종의 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태를 치료하기 위해, 상기 질병 상태의 치료가 필요한 객체에게 본 발명에 따른 1종 이상의 유효량의 화합물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0138] 본 명세서에 기재된 질병 상태(disease condition)란, 적어도 1종의 모노아민 수용체의 기능 장애(dysfunction)와 연관된 것이다. 그 대안으로서 또는 추가적으로, 이러한 질병 상태는 모노아민 수용체의 활성화 반응과 관련이 있을 수 있다. 상기 질병 상태는 정신분열병, 정신병, 약물성 정신병(drug-induced psychosis), 치료원성 정신병(treatment-induced psychosis), 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애로 이루어진 군에서 선택될 수 있다.

[0139] 또한, 본 발명은 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태의 치료를 위한 약제의 제조용으로서의 화학식 I의 화합물의 용도를 제공한다. 특별 구현예로서, 질병의 치료를 위한 약제의 제조용으로서의 화학식 I의 화합물의 용도는 정신분열병, 정신병(파킨슨병(Parkinson's disease)의 치료에 이용되는 약물에 의해 유도되는 환각증과 같은 약물성 정신병 또는 치료원성 정신병을 포함함), 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안(통상의 불안 장애를 포함함), 수면 장애 및 식욕 장애로 이루어진 군에서 선택된다.

[0140] 본 발명의 특별한 일면으로서, 본 발명은 정신분열병의 치료 방법 및 정신분열병의 치료를 위한 약제의 제조용으로서의 화합물 I의 용도를 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 정신분열병의 치료가 필요한 객체에게 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예로서, 화학식 I의 화합물의 용도는 정신분열병 치료를 위한 약제의 제조용이다.

[0141] 본 발명의 다른 특별한 일면으로서, 본 발명은 편두통의 치료 방법 및 편두통의 치료를 위한 약제의 제조용으로서의 화합물 I의 용도를 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 편두통의 치료가 필요한 객체에게 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예로서, 화학식 I의 화합물의

용도는 편두통 치료를 위한 약제의 제조용이다.

- [0142] 본 발명의 또 다른 특별한 일면으로서, 본 발명은 약원성 정신병 또는 치료원성 정신병 또는 환각증(hallucinosi s)의 치료 방법 및 약원성 정신병 또는 치료원성 정신병 또는 환각증(hallucinosi s) 치료를 위한 약제의 제조용으로서의 화합물 I의 용도를 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 약원성 정신병 또는 치료원성 정신병 또는 환각증의 치료가 필요한 객체에게 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 다른 구현예로서, 화학식 I의 화합물의 용도는 약원성 정신병 또는 치료원성 정신병 또는 환각증(hallucinosi s) 치료를 위한 약제의 제조용이다.
- [0143] 상기 세로토닌 수용체 활성의 본질이 제공됨으로써, 그 본질을 조정하여 1종 이상의 하부 효과를 얻을 수 있고, 1종 이상의 질병 상태를 치료하는데 유익할 수 있다. 본 발명의 특정 화합물들은 정신분열병의 치료에 대단히 적합할 수 있으며, 본 발명의 기타 화합물들은 예를 들면, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애의 치료에 대단히 적합할 수 있다. 따라서, 본 발명의 추가적인 일면에 있어서, 본 발명은 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애의 치료 방법을 제공한다. 다양한 구현예에서 본 발명의 방법은 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애의 치료가 필요한 객체에게 본 발명에 따른 1종 이상의 화합물을 유효량으로 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물의 용도로서, 정신병, 편두통, 고혈압, 혈전증, 혈관 경련, 허혈, 우울증, 불안, 수면 장애 및 식욕 장애의 치료를 위한 약제의 제조용이다.
- [0144] 또한, 본 발명은 객체를 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물에 반응성이 있도록 하는 유전적 다형태증(genetic polymorphi sm)을 확인하는 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 본 발명의 방법은 유효량의 상기 화합물을 객체에 투여하는 단계; 상기 화합물에 대한 상기 객체의 반응을 측정함으로써, 모노아민 수용체와 관련이 있는 질병 상태가 개선된, 반응성이 있는 객체를 확인하는 단계; 및 상기 반응성이 있는 객체에서 객체를 상기 화합물에 반응성이 있도록 하는 유전적 다형태증을 확인하는 단계를 포함한다. 통상적으로 상기 질병 상태의 개선은 모노아민 수용체의 5-HT 클래스 또는 5-HT2A 서브클래스와 관련이 있다.
- [0145] 또한, 본 발명은 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 이용하여 치료하는데 적합한 객체를 확인하는 방법을 제공한다. 일 구현예로서, 상기 방법은 객체 내에서 다형태증의 유무를 조사하는 단계를 포함하고, 상기 다형태증은 상기 객체를 상기 화합물에 반응성을 나타내도록 하고, 상기 다형태증이 존재하는 경우, 상기 객체는 화학식 I로 표시되는 1종 이상의 화합물을 이용하여 치료하는데 적합한 것으로 확인되는 것을 특징으로 한다.
- [0146] 본 발명의 실시예는 본 발명의 적절한 제조 방법을 설명하기 위한 것으로, 본 발명은 이들 실시예에 의해 제한되지 않으며, 모노아민 수용체에서 본 발명의 화합물의 선택도 및 활성도를 나타낸다.

**실시예**

- [0149] 실시예 1: 합성 화학
- [0150] 통상의 방법. 주위 온도에서 프로톤 디커플링을 이용한 결과, 13C NMR 스펙트럼은 100 MHz에서 측정되었고, 1H NMR 스펙트럼은 400 MHz에서 기록되었다. 화학적 이동은 7.26 ppm과 77.0 ppm에서의 잔류 용매 피크 클로로포름 및 3.31 ppm 및 49.2 ppm에서의 메탄올을 기준으로 하여 δ-값[ppm]으로 주어졌다. 결합 상수 J는 Hertz 단위로 보고되었다.
- [0151] 물질 및 용매는 상업적인 소스로부터 입수 가능한 고등급의 것이었고, 추가 정제하지 않고 이용하였다. 산성 이온 교환 고상 추출 카트리지는 MEGA BE-SCX이다(Varian 제조).
- [0152] 통상의 LC-MS 과정. 2가지의 통상의 방법 중 한 방법(방법 A 또는 방법 B)을 이용하여 HPLC/MS 분석을 수행하였다.
- [0153] 방법 A: Agilent HP1100 HPLC/MSD. G1312A 바이너리 펌프, G1313A 오토샘플러, G1316A 칼럼 구획, G1315A 다이오드 어레이 검출기(190~450 nm), 1946A MSD, 전자분사 이온화.
- [0154] 크로마토그래피: 이동상(mobile phase): 물/아세트니트릴 내에 8 mM의 암모늄아세테이트. 70% org.에서 구배 개시, 100% org.까지 12분 이상, 70% org. 이하로 0.5분 이상, 3.5분간 유지시켰다. 총 수행 시간은 16분. 유속 1 ml/분.

- [0155] 칼럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C<sub>18</sub>(2)3 μm, 75×4.6 mm.
- [0156] MS 파라미터: 건조 가스, 10 L/분. 네블라이저(nebulizer) 압력은 40 psig. 가스 온도는 350℃, VCap은 4000.
- [0157] 방법 B: 물/마이크로매스 HPLC/MS. 600 LC-펌프, 2700 샘플 메니저, 996 다이오드 어레이 검출기(190~450 nm), 마이크로매스 ZMD-질량 분석계, 전자분사 이온화.
- [0158] 크로마토그래피: 이동상: 물/아세트니트릴 내에 10mM 암모늄아세테이트. 30% org.에서 0.5분간 구배 개시, 100% org.까지 9.5분 이상으로 2분간 유지시키고, 30% org. 이하로 0.5분 이상, 5.5분간 유지시켰다. 총 수행 시간은 18분. 유속 1 ml/분.
- [0159] 칼럼: 페노메넥스 루나(Phenomenex Luna) C<sub>18</sub>(2)3 μm, 75×4.6 mm.
- [0160] MS 파라미터: 탈용매화 가스 404 L/시간. 캐필러리(Capillary) 5.3 kV. 콘(Cone) 36V 추출기 3V, 소스 블록 온도 130℃, 탈용매화 온도 250℃.
- [0161] 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS75)
- [0162] 4-[1-카르복시-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-4-하이드록시-1-메틸-피페리딘(69NLS42)의 제조 방법
- [0163] THF(25 ml) 내에 N,N-디이소프로필아민(4.2 ml, 30 mmol)의 냉각 용액에 n-부틸리튬(헥산 내에 1.6 M, 18.8 ml, 30 mmol)을 -40℃에서 교반 하에 5분 이상 적하 첨가하였다. 상기 용액을 0℃로 가온한 다음, THF(20 ml) 내 3-(4-플루오로페닐)프로피온산(2.53 g, 15 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 뒤, -78℃로 냉각시키고, N-메틸피페리돈(2.2 ml, 18 mmol)을 15분간 적하 첨가하였다. 상기 용액을 실온으로 방치한 뒤, 디에틸에테르(100 ml)와 물(60 ml)의 교반 혼합물을 첨가하였다. 유기층은 폐기하고, 다른 부분의 디에틸에테르를 이용하여 수성층을 추출하였다. 이 수성층을 4 M의 HCl 수용액으로 산성화한 다음, 디클로로메탄을 이용하여 1회 추출하고, 이어서 n-부탄올(3×100 ml)를 이용하여 추출하였다. 결합된 n-부탄올 추출물을 진공 농축시켜, 담황색 오일로서 69NLS42를 얻었으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용된다.
- $R_f = 0.13$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9).
- [0164]
- [0165] 4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온(69NLS44)의 제조 방법
- [0166] 조 피페리딘 유도체 69NLS42(ca. 15 mmol)를 톨루엔(200 ml)에 용해한 다음, 트리에틸아민(4.18 ml, 30 mmol) 및 디페닐포스포릴 아자이드(3.88 ml, 18 mmol)를 첨가하고, 상기 혼합물을 철야 환류시켰다. 진공에서 용매를 제거하고, 그 잔류물을 디클로로메탄(200 ml)에 용해한 다음, 1 M의 HCl(3×100ml)를 이용하여 추출하였다. 결합된 추출물을 20%의 KOH 수용액으로 염기화하고, 디클로로메탄(3×150 ml)을 이용하여 추출하였다. 결합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과한 다음, 용매를 증발시켜, 황색 고체로서 69NLS44를 얻었으며(2.06 g, 2 단계에 걸쳐 49%), 이는 추가로 정제하지 않고 사용되었다.
- $R_f = 0.25$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  278 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC  $t_R = 1.9$  min
- [0167] (방법 B)
- [0168] 4-이소부톡시 벤질 브로마이드(69NLS69)의 제조 방법
- [0169] Williamson 에테르 합성법을 수행한 뒤, Wohl-Ziegler 브롬화 반응을 수행하여, p-크레졸로부터 공지된 방법에 따라 알킬화제를 얻었다.
- [0170] 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS75)
- [0171] 옥사졸리디논 69NLS44(조 옥사졸리디논, ca. 7 mmol)를 DMF/THF(1:9, 50 ml) 내에 용해한 다음, 소듐 하이드라이드(오일 내 50%, 0.67 g, 14 mmol)를 첨가하고, 이렇게 하여 얻은 현탁액을 실온에서 30분간 교반한 다음, 브로마이드 69NLS69(1.5 g, 7 mmol)을 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반한 다음, 에틸아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기층은 분리하고, 에틸아세테이트를 이용하여 수성층을 2회 추출하였다. 결합된 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과한 다음, 진공 농축시켰다. 그 잔류물을 디클로로메탄 내에서 순차 구배의 0~6%의 메탄올을 이용하여 용출하면서, 실리카겔에서 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 분

획물을 산성 이온 교환 SPE 카트리지에서 재정제하여, 무색의 오일로서 아민을 포함하지 않는 표제 화합물 69NLS75(1.10 g, 34%)를 얻었다. 상기 화합물을 디클로로메탄에 용해한 다음, 디에틸에테르 내에 과잉의 2M HCl로 처리하고, n-헵탄으로부터 침전시켜, 무색의 고체로서 하이드로클로라이드를 정량적 수율로 얻었다.

$R_f = 0.39$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  441 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 프리 아민) δ 0.96 (d, 6H,  $J = 6.8$ , CH<sub>3</sub>), 1.24-1.32 (m, 1H, pip-H), 1.50 (m, 1H, pip-H), 1.62-1.70 (m, 1H, pip-H), 1.83 (m, 1H, pip-H), 1.96-2.06 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.17 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.26-2.34 (m, 2H, pip-H), 2.46 (m, 1H, pip-H), 2.60 (m, 1H, pip-H), 2.70 (dd, 1H,  $J = 7.3, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.85 (dd, 1H,  $J = 6.6, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.34 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.57 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 3.63 (d, 2H,  $J = 6.6$ , OCH<sub>2</sub>CH), 4.69 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.73-6.97 (m, 8H, Ar-H). <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 19.5, 28.5, 31.3, 34.2, 36.8, 46.1, 46.3, 51.2, 51.3, 63.5, 74.7, 79.6, 114.9, 116.0 (d,  $J_{C-F} = 21.0$ ), 127.7, 129.6, 130.6 (d,  $J_{C-F} = 7.7$ ), 132.9 (d,  $J_{C-F} = 3.4$ ), 157.3, 159.2, 162.0 (d,  $J_{C-F} = 244.0$ ). HPLC  $t_R = 10.4$  min (방법 B).

[0172]

[0173] 3-(4-사이클로프로필메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS52)

[0174] 69NLS75에 대해 기재된 방법과 유사한 방법에 따라, 69NLS44 및 적절한 벤질브로마이드 유도체로부터 표제 화합물을 얻었다.

[0175] 그 대안으로서, 우선 4-아세톡시 벤질브로마이드를 이용하여 69NLS44를 알킬화한 다음, 염기 처리하고, 이렇게 하여 얻어진 하이드록시기를 포함하지 않는 작용기를 사이클로프로필메틸 브로마이드를 이용하여 알킬화 반응시킬 수 있다.

$R_f = 0.45$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  439 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민) δ 0.33 and 0.60 (2m, 4H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.20-1.26 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.37-1.45 (m, 1H, pip-H), 1.58 (m, 1H, pip-H), 1.79-1.86 (m, 1H, pip-H), 1.98 (m, 1H, pip-H), 2.26 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.34-2.42 (m, 2H, pip-H), 2.63 (m, 1H, pip-H), 2.77 (m, 1H, pip-H), 2.87 (dd, 1H,  $J = 7.0, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.98 (dd, 1H,  $J = 7.0, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.58 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.72 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OMeCF<sub>3</sub></sub>), 3.80 (d, 2H,  $J = 6.8$ , OCH<sub>2</sub>), 4.61 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OMeCF<sub>3</sub></sub>), 6.84-7.21 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 6.5$  min (방법 A).

[0176]

[0177] 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(69NLS77)

[0178] 4-[1-카르복시-2-(4-플루오로-페닐)-에틸]-4-하이드록시-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르(69NLS56)의 제조 방법.

[0179] THF(10 ml) 내에 N,N-디이소프로필아민(2.0 ml, 14.0 mmol)의 냉각 용액에 n-부틸리튬(헥산 내에 1.6 M, 8.8 ml, 14.0 mmol)을 -40°C에서 교반 하에 5분 이상 적하 첨가하였다. 상기 용액을 0°C로 가온한 다음, THF(8 ml) 내 3-(4-플루오로페닐)프로피온산(1.18 g, 7.0 mmol)의 용액을 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반한 뒤, -78°C로 냉각시키고, THF(8 ml) 내에 N-BOC-4-피페리돈(1.68 g, 8.4 mmol)을 15분간 적하 첨가하였다. 상기 용액을 실온으로 가온하여 방치한 뒤, 디에틸에테르(100 ml)와 물(50 ml)의 교반 혼합물을 첨가하였다. 유기층은 폐기하고, 다른 부분의 디에틸에테르를 이용하여 수성층을 추출하였다. 이 수성층을 2 M의 HCl 수용액을 이용하여 pH 3.5로 산성화한 다음, 디클로로메탄을 이용하여 추출하였다(3×100 ml). 결합된 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과하여, 진공 농축시킨 다음, 황색 고체로서 69NLS56을 얻었으며, 이는 추가로 정제하지 않고 사용된다.

$R_f = 0.42$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:19). LCMS  $m/z$  268 [M-BOC+2H]<sup>+</sup>. HPLC  $t_R = 3.7$  min (방법 B).

[0180]

[0181] 4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(69NLS58)의 제조 방법.

[0182] 조 피페리딘 유도체 69NLS56(ca. 7 mmol)을 톨루엔(100 ml)에 용해한 다음, 트리에틸아민(2.0 ml, 14.0 mmol) 및 디페닐포스포릴 아자이드(1.8 ml, 14.0 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 철야 환류시켰다. 이어서, 용매를 진

공에서 제거하고, 그 잔류물을 에틸 아세테이트(200 ml)에 용해시킨 다음, 물 및 염수(brine)로 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과하고, 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~2% 메탄올을 이용하여 용출한 다음, 황색 고체로서 69NLS58을 얻었다(1.47 g, 총 수율 58%).

$R_f = 0.63$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:19).  $R_f = 0.33$  (ethyl acetate/n-heptane 1:1). LCMS  $m/z$  265 [M-BOC+2H]<sup>+</sup>. HPLC  $t_R = 10.3$  min (방법 B).

[0183]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(69NLS77)의 제조 방법.

[0184]

4-이소부톡시벤질브로마이드(4.88 g, 20.3 mmol)을 이용하여 4-(4-플루오로벤질)-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르 69NLS58(7.40 g, 20.3 mmol)를 알킬화한 다음, 69NLS75에 대해 기재한 방법에서와 동일한 과정을 수행하여, 표제 화합물을 얻었다. 조생성물을 n-헵탄 내 순차 구배의 0~60% 에틸아세테이트를 이용하여 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에서 정제한 다음, 채집된 화합물을 최소량의 에틸 아세테이트에 용해한 뒤, n-헵탄으로부터 침전시켜 여과한 다음, 무색의 고체로서 69NLS77을 얻었다(5.86 g, 55%).

[0185]

$R_f = 0.64$  (ethyl acetate/n-heptane 1:1). LCMS  $m/z$  544 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.02 (d, 6H,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>), 1.36-1.60 (m, 12H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, pip-H), 1.88 (m, 1H, pip-H), 2.05-2.11 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.74 (dd, 1H,  $J = 7.6, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.95 (dd, 1H,  $J = 6.6, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.08 (m, 2H, pip-H), 3.39 (t, 1H,  $J = 7.2, H-4$ ), 3.66 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 3.71 (d, 2H,  $J = 6.6$ , OCH<sub>2</sub>CH), 3.82 (m, 1H, pip-H), 3.92 (m, 1H, pip-H), 4.77 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 6.82-7.03 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 14.8$  min (방법 B).

[0186]

8-(2-[1,3]디옥솔란-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 디하이드로클로라이드(69NLS79-II)

[0187]

69NLS77(300 mg, 0.57 mmol)을 실온에서 1.5 시간 동안 디클로로메탄(2 ml) 내에 TFA(2 ml) 용액을 이용하여 N-BOC 탈보호하였다. 그 용매를 진공에서 제거한 다음, 그 잔류물을 아세토니트릴과 함께 공동 증발시키고, 상기와 동일한 용매(10 ml) 내에 재용해하였다. 이어서, 탄산칼륨(110 mg, 0.80 mmol) 및 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥솔란(80  $\mu$ L, 0.68 mmol)을 첨가한 뒤, 요오드화나트륨(102 mg, 0.68 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 50°C에서 3일간 교반하였다. 상기 혼합물을 물과 디클로로메탄 사이에서 분할한 다음, 디클로로메탄을 이용하여 수성층을 2회 추출하고, 결합된 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과하고, 용매를 증발시켜 조생성물 69NLS79-II를 얻었다. 그 잔류물을 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~4%의 메탄올을 이용하여 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여, 무색의 오일로서 69NLS79-II(127 mg, 0.24 mmol)를 얻었다. 상기 화합물을 69NLS75에서와 같은 방법으로 디에틸에테르 내 2M의 HCl로 처리함으로써 HCl 형태로 전환시켜, 무색 분말로서 상기 염을 얻었다.

[0188]

$R_f = 0.61$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  527 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민)  $\delta$  1.00 (d, 6H,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>), 1.34-1.42 (m, 1H, pip-H), 1.56 (m, 1H, pip-H), 1.72-1.81 (m, 3H, pip-H, O<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>), 1.92 (m, 1H, pip-H), 1.97-2.06 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.27-2.35 (m, 1H, pip-H), 2.44 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.63 (m, 1H, pip-H), 2.76 (m, 1H, pip-H), 2.85 (dd, 1H,  $J = 7.0, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.95 (dd, 1H,  $J = 7.0, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.60 (m, 1H, H-4), 3.69 (d, 2H,  $J = 6.5$ , OCH<sub>2</sub>CH), 3.70 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 3.76-3.82 and 3.85-3.91 (2m, 4H, OCH<sub>2</sub>), 4.60 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 4.82 (t, 1H,  $J = 4.7$ , O<sub>2</sub>CH), 6.83-7.19 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 11.3$  min (방법 B).

[0189]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-(3-모르폴린-4-일-프로필)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 디하이드로클로라이드(69NLS83)

[0190]

69NLS77(300 mg, 0.57 mmol)을 69NLS79-II의 제조 방법에서와 같이 N-BOC 탈보호한 다음, 아세토니트릴(3 ml) 및 DMF(1 ml)에 용해시켰다. 아세토니트릴(3 ml) 및 DMF(1 ml) 내에 모르폴린(65  $\mu$ L, 0.74 mmol)의 용액에 1-클로로-3-요도프로판(73  $\mu$ L, 0.68 mmol) 및 탄산칼륨(300 mg, 2.17 mmol)을 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C로 3시간 동안 가열한 다음, 상기 탈보호된 스피로피페리딘을 함유하는 용액 및 요오드화나트륨(102 mg, 0.68 mmol)을 첨가하였다. 상기 혼합물을 50°C에서 철야 교반한 다음, 69NLS79-II에서와 같이 수행하였다. 디클로로

[0191]

메탄 내 순차 구배의 0~6%의 메탄올을 이용하여 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 그 잔류물을 정제하고, 무색의 오일로서 바람직한 화합물(127mg, 40%)를 얻었다. 이어서, 69NLS75에서와 같은 방법으로, 디클로로메탄 내에서 상기 생성물을 디에틸에테르 내 2M의 HCl로 처리함으로써, 무색 고체로서 해당 디하이드로클로라이드염을 얻었다.

$R_f = 0.48$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  554 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민) δ 1.01 (d, 6H,  $J = 6.9$ , CH<sub>3</sub>), 1.36-1.43 (m, 1H, pip-H), 1.56-1.83 (m, 4H, pip-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.94-2.06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, pip-H), 2.30-2.49 (m, 10H, pip-H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 2.68 (m, 1H, pip-H), 2.79-2.88 (m, 2H, pip-H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.97 (dd, 1H,  $J = 6.8$ , 14.3, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.56-3.74 (m, 8H, H-4, OCH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 4.60 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.84-7.20 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 10.2$  min (방법 B).

[0192]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-이소프로필-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS85)

[0193]

69NLS77(320 mg, 0.60 mmol)을 69NLS79-II의 제조 방법에서와 같이 N-BOC 탈보호한 다음, DMF(3 mL)에 용해시켰다. 탄산칼륨(250 mg, 1.80 mmol)을 첨가한 다음, 이소프로필브로마이드(68 μL, 0.73 mmol) 및 요오드화나트륨(110 mg, 0.73 mmol)을 첨가한 뒤, 상기 혼합물을 50℃에서 철야 교반하였다. 그런 다음, 69NLS79-II에서와 같이 수행하였다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~6%의 메탄올을 이용하여 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 그 잔류물을 정제한 다음, 산성 이온 교환 칼럼에 의해 재정제하여, 무색의 오일로서 69NLS85를 얻었다(150 mg, 53%). 상기 화합물을 전술한 방법에서와 같이 디에틸에테르 내 2M의 HCl로 처리함으로써, 하이드로클로라이드 형태로 전환시켜, 무색의 분말로서 염을 얻었다.

[0194]

$R_f = 0.75$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  469 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민) δ 1.00 (d, 6H,  $J = 6.7$ , CH<sub>3</sub>), 1.01 (d, 6H,  $J = 6.4$ , CH<sub>3</sub>), 1.35-1.42 (m, 1H, pip-H), 1.56-1.60 (m, 1H, pip-H), 1.72-1.79 (m, 1H, pip-H), 1.93-2.06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH, pip-H), 2.44-2.51 (m, 2H, pip-H), 2.59-2.75 (m, 3H, pip-H, NCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.82-2.97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.56 (t, 1H,  $J = 6.8$ , H-4), 3.69-3.73 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 4.61 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.83-7.19 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 11.0$  min (방법 B).

[0195]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-[2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸]-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(38PH17-HCl)

[0196]

69NLS85에서와 동일한 과정을 수행하여, 69NLS77(180 mg, 0.34 mmol)로부터 29%의 수율로 무색의 고체로서 표제 화합물을 얻었다. 톨루엔-4-설폰산 2-(2-옥소-이미다졸리딘-1-일)-에틸 에스테르를 알킬화제로서 사용하였다.

[0197]

$R_f = 0.63$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  539 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민) δ 1.01 (d, 6H,  $J = 6.8$ , CH<sub>3</sub>), 1.34-1.42 (m, 1H, pip-H), 1.56 (m, 1H, pip-H), 1.77-1.85 (m, 1H, pip-H), 1.94 (m, 1H, pip-H), 1.99-2.07 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.33-2.42 (m, 2H, pip-H), 2.55 (t, 2H,  $J = 6.6$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.71 (m, 1H, pip-H), 2.83-2.89 (m, 2H, pip-H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.97 (dd, 1H,  $J = 7.0$ , 14.2, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.25 (t, 2H,  $J = 6.6$ , NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 2.89-3.36, 3.42-3.46 (2m, 4H, CONCH<sub>2</sub>), 3.56 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.71 (d, 2H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>CH), 3.70 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 4.60 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.84-7.20 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 10.0$  min (방법 B).

[0198]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS81)

[0199]

69NLS77(300 mg, 0.57 mmol)을 69NLS79-II의 제조 방법에서와 같이 N-BOC 탈보호하였다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~6%의 메탄올을 이용하여 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 그 잔류물을 정제한 다음, 산성 이온 교환 SPE 카트리지에서 정제하여, 무색의 오일로서 69NLS81을 얻었다(127 mg, 52%). 하이드로클로라이드염을 생성한 다음, 69NLS75에서와 같이 수행하여 무색의 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0200]

$R_f = 0.29$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  427 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민)  $\delta$  1.00 (d, 6H,  $J = 6.8$ , CH<sub>3</sub>), 1.25-1.33 (m, 1H, pip-H), 1.52 (m, 1H, pip-H), 1.65-1.73 (m, 1H, pip-H), 1.91 (m, 1H, pip-H), 1.98-2.06 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.73-2.97 (m, 6H, pip-H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.53 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.68-3.71 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH, CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 4.59 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 6.83-7.19 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 9.7$  min (방법 B).

[0201]

8-사이클로프로필메틸-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(38PH16-HC1)

[0202]

69NLS77(180 mg, 0.34 mmol)로부터 10%의 수율로 무색의 고체인 표제 화합물을 얻은 다음, 69NLS85에서와 동일한 과정을 수행하였다.

[0203]

$R_f = 0.64$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  481 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민)  $\delta$  0.25, 0.62 (2m, 4H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 0.92-0.99 (m, 1H, CH(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 1.03 (d, 6H,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>), 1.52-1.59 (m, 1H, pip-H), 1.71 (m, 1H, pip-H), 1.89-2.15 (m, 3H, pip-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.60 (d, 2H,  $J = 6.8$ , NCH<sub>2</sub>), 2.73-2.80 (m, 2H, pip-H), 2.90 (dd, 1H,  $J = 7.2$ , 14.4, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.03 (dd, 1H,  $J = 7.0$ , 14.4, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.25-3.13 (m, 2H, pip-H), 3.66 (t, 1H,  $J = 7.2$ , NCH), 3.73 (d, 1H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>CH), 3.76 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 4.63 (d, 1H,  $J = 15.0$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 6.85-7.23 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 11.4$  min (방법 B).

[0204]

4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-에틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(38-PH20)

[0205]

69NLS77(190 mg, 0.45 mmol)을 69NLS79-II의 제조 방법에서와 같이 N-BOC 탈보호한 다음, DMF(3 ml)에 용해시켰다. 탄산칼륨(250 mg, 1.80 mmol)을 첨가한 다음, 에틸브로마이드(50  $\mu$ L, 0.45 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 철야 교반하였다. 그런 다음, 69NLS79-II에서와 같이 수행하였다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~6%의 메탄올을 이용하여 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 그 잔류물을 정제한 다음, 산성 이온 교환 SPE 카트리지에 의해 상기 화합물을 재정제하여, 무색의 오일로서 38-PH20을 얻었다(77 mg, 38%). 상기 화합물을 전술한 방법에서와 같이 디에틸에테르 내 2M의 HCl로 처리함으로써, 하이드로클로라이드염으로 전환시켜, 무색의 분말로서 그 염을 얻었다.

[0206]

$R_f = 0.52$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  455 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 염)  $\delta$  0.96 (d, 6H,  $J = 6.6$ , CH<sub>3</sub>), 1.39-1.55 (m, 6H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, pip-H), 1.98-2.04 (m, 2H, pip-H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.75-2.86 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.98 (m, 4H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, pip-H), 3.19 (d, 1H,  $J = 14.6$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 3.25-3.50 (m, 3H, pip-H, H-4), 3.62 (d, 2H,  $J = 6.3$ , OCH<sub>2</sub>CH), 4.60 (d, 1H,  $J = 14.6$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 6.70-7.19 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 4.7$  min (방법 A).

[0207]

3-(4-디플루오로메톡시벤질)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(84AF8-30)

[0208]

69NLS44(85 mg, 0.30 mmol)로부터 25%의 수율로 무색의 고체인 표제 화합물을 얻은 다음, 69NLS75에 대해 기재된 과정과 같이 수행하였다.

[0209]

$R_f = 0.44$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:94). LCMS  $m/z$  434 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 프리 아민)  $\delta$  1.42-1.50 (m, 1H, pip-H), 1.58-1.63 (m, 1H, pip-H), 1.76-1.83 (m, 1H, pip-H), 1.90-1.95 (m, 1H, pip-H), 2.28 (m, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.37-2.45 (m, 2H, pip-H), 2.60 (m, 1H, pip-H), 2.72 (m, 1H, pip-H), 2.80 (dd, 1H,  $J = 6.8$ , 14.4, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.87 (dd, 1H,  $J = 7.6$ , 14.4, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.45 (t, 1H,  $J = 6.8$ , NCH), 3.73 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 4.71 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>O<sub>i</sub>Bu</sub>), 6.50 (t, 1H,  $J_{C-F} = 73.6$ , CF<sub>2</sub>H), 6.96-7.06 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 2.7$  min (방법 A).

[0210]

8-메틸-4-(4-메틸벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS21)

[0211]

4-[1-카르복시-2-(4-메틸페닐)-에틸]-4-하이드록시-1-메틸-피페리딘(69NLS13)의 제조 방법.

[0212]

3-(4-메틸페닐)프로피온산(0.70 g, 4.26 mmol)을 이용하여 반응을 개시하고, 69NLS42에 대해 기재된 과정과 유사

[0213]

하게 수행하여 표제 화합물을 얻었다.

[0214]  $R_f = 0.14$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9).

[0215] 4-(4-메틸벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온(69NLS15)의 제조 방법.

[0216] 69NLS44에 대해 기재된 과정과 유사하게 수행하여, 69NLS13으로부터 표제 화합물을 얻었다.

$R_f = 0.5$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  275 [M+H]<sup>+</sup>. HPLC  $t_R = 3.8$  min

[0217] (방법 B).

[0218] 8-메틸-4-(4-메틸벤질)-3-(4-트리플루오로메톡시벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS21)의 제조 방법.

[0219] 69NLS75에 대해 기재된 과정에서와 같이, p-트리플루오로메톡시 벤질브로마이드를 이용하여 69NLS15를 알킬화함으로써 총 수율 24%로 표제 화합물을 얻었다. 전술한 바와 같이 수행하여 유리 아민(free amine)을 하이드로클로라이드염으로 전환시킴으로써, 무색의 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0220]  $R_f = 0.26$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  449 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민)  $\delta$  1.46-1.53 (m, 1H, pip-H), 1.64 (m, 1H, pip-H), 1.81-1.89 (m, 1H, pip-H), 1.97 (m, 1H, pip-H), 2.24, 2.30 (2s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 2.30-2.38 (m, 2H, pip-H), 2.63 (m, 1H, pip-H), 2.74 (m, 1H, pip-H), 2.85 (dd, 1H,  $J = 6.7, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>Me</sub>), 2.92 (dd, 1H,  $J = 7.4, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>Me</sub>), 3.67 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.90 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OCF<sub>3</sub></sub>), 4.59 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OCF<sub>3</sub></sub>), 7.03-7.21 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 10.9$  min (방법 B).

[0221] 3-(4-메톡시벤질)-8-메틸-4-(4-메틸벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(69NLS35).

[0222] 69NLS75에 대해 기재된 과정에서와 유사하게, p-메톡시 벤질클로라이드를 이용하여 69NLS15를 알킬화함으로써 20%의 수율로 표제 화합물을 얻었다. 20%의 수율로 표제 화합물을 얻었다. 그러나, 이 경우에는 반응물을 3시간 동안 환류시켰다. 그리고, 전술한 바와 같이 수행하여 유리 아민을 하이드로클로라이드염으로 전환시킴으로써, 무색의 고체로서 표제 화합물을 얻었다.

[0223]  $R_f = 0.45$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  395 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CD<sub>3</sub>OD, 프리 아민)  $\delta$  1.33-1.41 (m, 1H, pip-H), 1.51-1.56 (m, 1H, pip-H), 1.77-1.85 (m, 1H, pip-H), 1.92-1.97 (m, 1H, pip-H), 2.22 and 2.30 (2s, 6H, Ar-CH<sub>3</sub>, NCH<sub>3</sub>), 2.27-2.36 (m, 2H, pip-H), 2.56 (m, 1H, pip-H), 2.70 (m, 1H, pip-H), 2.81 (dd, 1H,  $J = 7.2, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>Me</sub>), 2.94 (dd, 1H,  $J = 7.0, 14.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>Me</sub>), 3.56 (t, 1H,  $J = 7.0$ , H-4), 3.72 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OMe</sub>), 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.59 (d, 1H,  $J = 15.2$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OMe</sub>), 6.84-7.13 (m, 8H, Ar-H). HPLC  $t_R = 6.2$  min (방법 A).

[0224] (4R)- 및 (4S)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(78NLS59 및 78NLS62).

[0225] 캄파노일 키랄 보조체(camphanoyl chiral auxiliary)를 일시적으로 도입함으로써, 라세미체(racemate) 69NLS44를 분해시켰다. 그 결과 두 개의 부분입체 이성질체(diastereomer)를 분별 결정법에 의해 분리한 다음, 캄판산 치환체를 제거하고, 이렇게 하여 얻은 스피로피페리딘을 적절한 벤질브로마이드 유도체를 이용하여 알킬화시켰다.

[0226] 3-((-)-캄파노일]-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온의 제조 및 두 개의 부분입체 이성질체의 분리(78NLS52-crys 및 78NLS52-fil).

[0227] -78°C에서 THF(10 ml) 내 69NLS44(360 mg, 1.29 mmol)의 냉각 용액에 n-부틸리튬(헵탄 내 2.7 M, 0.53 ml, 1.42 mmol)을 첨가한 다음, 상기 혼합물을 30분간 교반하였다. 이어서, -78°C에서 THF(2 ml) 내 (-)-캄판산 클로라이드(307 mg, 1.42 mmol) 용액을 적하 첨가하고, 상기 용액을 -78°C에서 15분간 교반한 다음, 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 이어서, 염화암모늄 포화 용액(5 ml)을 첨가하고, 에틸아세테이트를 이용하여 상기 혼합물을 3회

추출하였다. 결합된 유기 추출물을 포화 NaHCO<sub>3</sub> 및 염수로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 다음, 용매를 증발시켰다. 그 잔류물을 실온에서 에틸아세테이트/n-헵탄으로부터 결정화하였다. 담황색의 결정인 78NLS52-crys(155 mg, 26%, >98% de, <sup>1</sup>H NMR에 의해 측정됨)를 여과하고, 모액을 농축시킨 뒤, 디클로로메탄 내에 순차 구배의 0~2%의 메탄올로 용출하면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 2차 부분입체 이성질체를 헤드 분획물로서 채집하고, 전술한 바와 같이 여과하여 잔류물을 재결정화하였다. 모액을 증발시킴으로써 무색의 오일인 78NLS52-fil을 얻었다(28 mg, 5%, 98% de <sup>1</sup>H NMR에 의해 측정됨).

78NLS52-crys (>98% de): R<sub>f</sub> = 0.40 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87, 1.09 및 1.15 (3s, 3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.45-1.53 (m, 1H, pip-H), 1.70-1.80 (m, 3H, pip-H, camph-H), 1.83-1.92 (m, 1H, camph-H), 1.97-2.02 (m, 1H, pip-H), 2.13-2.20 (m, 1H, camph-H), 2.24 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.29-2.38 (m, 2H, pip-H), 2.55-2.61 (m, 2H, pip-H, camph-H), 2.66 (m, 1H, pip-H), 2.80 (dd, 1H, J = 9.0, 14.2, CH<sub>2</sub>Ar), 3.06 (dd, 1H, J = 4.9, 14.2, CH<sub>2</sub>Ar), 4.59 (dd, 1H, J = 4.9, 9.0, H-4), 6.98-7.25 (m, 4H, Ar-H). HPLC t<sub>R</sub> = 8.1 min (방법 B).

78NLS52-fil (98% de): R<sub>f</sub> = 0.40 (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS m/z 459 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.98, 1.09 및 1.13 (3s, 3×3H, CH<sub>3</sub>), 1.59-1.70 (m, 2H, pip-H), 1.73-1.80 (m, 1H, camph-H), 1.84-1.91 (m, 1H, camph-H), 1.97 (m, 2H, pip-H), 2.08-2.15 (m, 1H, camph-H), 2.25 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.24-2.37 (m, 2H, pip-H), 2.50-2.60 (m, 2H, pip-H), 2.94-3.01 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar, pip-H), 3.12 (dd, 1H, J = 4.1, 14.2, CH<sub>2</sub>Ar), 4.32 (dd, 1H, J = 4.1, 9.0, H-4), 6.95-7.24 (m, 4H, Ar-H). HPLC t<sub>R</sub> = 8.7 min (방법 B).

[0228]

[0229]

(4R)- 및 (4S)-4-(4-플루오로벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온(78NLS57 및 78NLS61)의 제조 방법

[0230]

리튬 하이드록사이드 모노하이드레이트(20 mg, 0.47 mmol)를 0°C에서 THF/물(4 ml, 3:1) 내에 78NLS52-crys(100 mg, 0.22 mmol)의 용액에 첨가하였다. 이를 0°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 포화 NaHCO<sub>3</sub> 수용액(3 ml)을 첨가하고, 상기 용액을 디에틸에테르를 이용하여 3회 추출한 뒤, 결합된 유기 추출물을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시키고 여과시킨 다음, 증발시켰다. 조 화합물 78NLS57(60 mg)을 추가로 정제하지 않고 이용하였다. 전술한 바와 동일한 방법으로 리튬하이드록사이드를 이용하여 68NLS52-fil(28 mg, 61 μmol)을 처리한 다음, 78NLS61을 얻었다.

[0231]

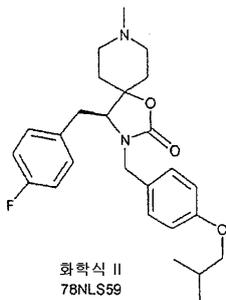
(4R)- 및 (4S)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 하이드로클로라이드(78NLS59 및 78NLS62)의 제조 방법.

[0232]

78NLS57(ca. 0.22 mmol)을 알킬화한 다음, 69NLS75에 대해 기재된 방법을 수행하여, 거울상 이성질체 78NLS59(45 mg, 48%, 두 단계 이상)를 얻었다. 이와 동일한 방법으로, 두 번째 거울상 이성질체 78NLS61(ca. 61 μmol)을 알킬화하여, 78NLS62를 얻었다(7 mg, 25%, 두 단계 이상). 키랄 HPLC 분석법(Chiracel OD-H 칼럼, 4.6×250 mm; 헥산/I-PrOH/DEA 95:5:0.2; .5 ml/분; 78NLS59 및 78NLS62 각각에 대해 t<sub>R</sub>가 20.8분 및 23.6분)을 이용하여 측정된 결과, 상기 거울상 이성질 과잉물은 78NLS59가 98%, 78NLS62가 93%이었다.

[0233]

이어서, 중간체 78NLS52-crys를 XRD 분석(X-ray diffraction analysis)하여, (S)-배향의 것을 앞서 용출된 거울상 이성질체(78NLS59, 화학식 II)로 하였다. 시험관 내에서의 생물학적 측정을 통해, (S)-거울성 이성질체가 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에서 유토머(eutomer)인 것으로 확인되었다(실시예 2, 표 I).



[0234]

[0235]

[2-(4-플루오로페닐)에틸]트리페닐포스포늄 브로마이드(78NLS66)

[0236] 4-플루오로페닐에틸 브로마이드(700 mg, 3.44 mmol)를 톨루엔(4 ml)에 용해한 다음, 트리페닐포스핀(904 mg, 3.44 mmol)을 첨가하고, 상기 용액을 밀봉된 플라스크 내에서 200℃의 온도로 10분간 마이크로파 가열 하에 가열 하였다. 이어서, 상기 반응물을 실온으로 냉각하고, 용매를 따라 낸 뒤, 그 나머지의 유리형 고체로서 표제 화합물을 정량적으로 얻었으며, 상기 화합물은 추가로 정제되지 않고 이용되었다.

$R_f = 0.70$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.99-3.06 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.16-4.23 (m, 2H, PCH<sub>2</sub>), 6.86-7.35 (m, 4H, Ar-H), 7.67-7.90 (m, 15H, PPh<sub>3</sub>).

[0237]

[0238] 4-[2-(4-플루오로페닐)에틸리덴]-피페리딘-1-카르복시산 벤질 에스테르(103NLS05)

[0239] THF(100 ml) 내 포스포늄 브로마이드 78NLS66(4.69 g, 10.1 mmol)의 현탁액에 0℃에서 n-부틸리튬(헥산 내 1.6 M, 6.3 ml, 10.1 mmol)을 첨가하여, 짙은 적색의 용액을 얻었다. 상기 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, THF(10 ml) 내 벤질 4-옥소-1-피페리딘카르복실레이트(2.24 g, 9.6 mmol) 용액을 30분간 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 20분간 교반한 다음, 물을 첨가하고, 디에틸에테르를 이용하여 상기 혼합물을 3회 추출 하였다. 결합 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과한 다음, 진공 농축시켰다. n-헵탄 내에 순차 구배의 0~10%의 에틸아세테이트를 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여, 무색의 오일인 표제 화합물을 얻었다(0.56 g, 17%).

$R_f = 0.63$  (에틸아세테이트/n-헵탄 2:3). LCMS *m/z* 362 [M+Na]<sup>+</sup>, 340 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 2.24 (m, 2H, pip-H), 2.35 (m, 2H, pip-H), 3.37 (d, 2H, *J* = 7.2, CH<sub>2</sub>ArF), 3.55 (m, 4H, pip-H), 5.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.43 (t, 1H, *J* = 7.2, CH=), 6.96-7.40 (m, 9H, Ar-H). HPLC *t<sub>R</sub>* = 10.7 min (방법 B).

[0240]

[0241] 2-(4-플루오로벤질)-1-옥사-6-아자-스피로[2.5]옥탄-6-카르복시산 벤질 에스테르(103NLS09)

[0242] 0℃에서 디클로로메탄(3 ml) 내 올레핀 103NLS05(79 mg, 0.23 mmol)의 용액에 m-클로로퍼벤조산(H<sub>2</sub>O 내 70%, 69 mg, 0.28 mmol) 용액을 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반한 다음, 디클로로메탄으로 희석하고, 10%의 NaHCO<sub>3</sub> 수용액을 이용하여 세척하였다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조하여 여과시킨 다음, 용매를 건조 증발시켰다. 이렇게 하여 표제 화합물을 정량적으로 얻었으며, 이를 추가로 정제하지 않고 사용하였다.

$R_f = 0.53$  (에틸아세테이트/n-헵탄 2:3). LCMS *m/z* 356 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.39 (m, 1H, pip-H), 1.66 (m, 1H, pip-H), 1.83-1.90 (m, 2H, pip-H), 2.79-2.92 (m, 2H, CH<sub>2</sub>ArF), 3.03 (m, 1H, OCH), 3.39-3.45 (m, 2H, pip-H), 3.83-3.89 (m, 2H, pip-H), 5.16 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.98-7.36 (m, 9H, Ar-H). HPLC *t<sub>R</sub>* = 9.3 min (방법 B).

[0243]

[0244] 4-[1-아미노-2-(4-플루오로페닐)-에틸]-4-하이드록시피페리딘-1-카르복시산 벤질 에스테르(103NLS28)

[0245] 메탄올(7 N, 5 ml) 내 암모니아 용액에 조 에폭사이드 103NLS09(520 mg, 1.40 mmol)를 첨가하고, 상기 용액을 밀봉된 플라스크 내에서 100℃의 온도로 20시간 동안 가열하였다. 이어서, 실온으로 냉각한 다음, 용매를 제거하고, 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~80%의 메탄올을 이용하여 용출시키면서 C<sub>18</sub> 역상 고상 추출법에 의해 잔류물을 정제한 다음, 아미노알코올 103NLS28(459 mg, 88%)를 얻었다.

$R_f = 0.62$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS *m/z* 373 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.67 (m, 4H, pip-H), 2.37 (dd, 1H, *J* = 11.3, 13.8, CH<sub>2</sub>ArF), 2.70 (m, 3H, NH<sub>2</sub>, OH), 2.81 (dd, 1H, *J* = 2.9, 11.3, CH<sub>2</sub>ArF), 2.97 (dd, 1H, *J* = 2.9, 13.8, CHNH<sub>2</sub>), 3.20-3.26 (m, 2H, pip-H), 4.03-4.08 (m, 2H, pip-H), 5.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 6.98-7.38 (m, 9H, Ar-H). HPLC *t<sub>R</sub>* = 5.5 min (방법 B).

[0246]

[0247] 5-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-9-카르복시산 벤질 에스테르(103NLS30C)

[0248] 참조문헌의 과정에 따라(Clark et al., *J. Med. Chem.* 26:855-861 (1983)), 클로로아세틸클로라이드를 이용하여 아미노기를 아실화한 다음, NaI를 이용하여 할로겐 교환하고, tert-부톡사이드 존재 하에 요오드화물 유도체의 폐환 반응을 수행함으로써, 아미노알코올 103NLS28(303 mg, 0.81 mmol)로부터 표제 화합물을 제조하였다. n-헵탄 내 순차 구배의 0~100%의 에틸아세테이트를 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 조생성물을 정제한 다음, 무색의 고체인 표제 화합물을 얻었다(64 mg, 총 수율 19%).

$R_f = 0.19$  (에틸아세테이트/n-헵탄 3:2). LCMS  $m/z$  458 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.52-1.74 (m, 2H, pip-H), 1.87-1.98 (m, 2H, pip-H), 2.47 (dd, 1H,  $J = 11.7, 13.3$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.81 (dd, 1H,  $J = 2.7, 13.3$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.04-3.22 (m, 2H, pip-H), 3.40-3.45 (m, 1H, H-5), 4.05-4.20 (m, 4H, H-2, pip-H), 5.15 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.55 (s, 1H, NH), 6.99-7.37 (m, 9H, Ar-H). HPLC  $t_R = 12.4$  min (방법 B).

[0249]

[0250] 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-3-옥소-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-9-카르복시산 벤질 에스테르(103NLS33)

[0251] 알킬화제로서 4-이소부톡시벤질 브로마이드 69NLS69를 이용하여, 69NLS75의 제조 방법에 기재된 바와 같이 스피로사이클 103NLS30C(61 mg, 0.148 mmol)의 알킬화 반응을 수행하였다. n-헵탄 내 순차 구배의 0~70%의 에틸아세테이트를 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제한 다음, 무색의 오일인 표제 화합물 103NLS33을 얻었다(62 mg, 73%).

$R_f = 0.37$  (에틸아세테이트/n-헵탄 1:1). LCMS  $m/z$  575 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.79-0.88 (m, 1H, pip-H), 1.02 (d, 6H,  $J = 6.4$ , CH<sub>3</sub>), 1.32-1.37 (m, 1H, pip-H), 1.69-1.81 (m, 2H, pip-H), 2.03-2.09 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.72 (d, 1H,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 2.86-2.95 and 3.07-3.15 (2m, 5H, H-5, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>, pip-H), 3.70 (d, 2H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>CH), 3.80-3.85 (m, 2H, pip-H), 4.16 (AB, 2H,  $J = 17.6$ , H-2), 5.06 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 5.35 (d, 1H,  $J = 14.3$ , CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 6.78-7.36 (m, 13H, Ar-H). HPLC  $t_R = 10.9$  min (방법 B).

[0252]

[0253] 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-9-메틸-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온(103NLS35)

[0254] 에탄올(5 ml) 내 스피로사이클 103NLS33(62 mg, 0.107 mmol)을 H<sub>2</sub> 벌룬 압력에서 H<sub>2</sub> Pd/C(10%, 40 mg)의 존재 하에 수소첨가 반응시킴으로써 N-CBz 탈보호하였다. 상기 촉매를 여과한 다음, 그 여과물을 감압 하에 증발시켜 조생성물인 5-(4-플루오로벤질)-4-(4-이소부톡시벤질)-1-옥사-4,9-디아자-스피로[5.5]운데칸-3-온을 얻었다. 잔류물을 메탄올(3 ml)에 용해하고, 포름알데히드(물 내에 37%, 0.017 ml)를 첨가한 다음, 아세트산(0.03 ml) 및 소듐 시아노보로하이드라이드(60 mg, 0.95 mmol)를 첨가하였다. 상기 용액을 실온에서 5시간 동안 교반한 다음, 물을 첨가하고, 상기 혼합물을 2 N의 NaOH 수용액으로 염기화하였다. 디클로로메탄을 이용하여 상기 혼합물을 3회 세척하고, 혼합 유기층을 염화암모늄의 포화 수용액 및 염수로 세척한 다음, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시켜 여과한 뒤, 용매를 건조 증발시켰다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 0~7%의 메탄올을 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제한 다음, 무색의 오일인 103NLS35B를 얻었다(43 mg, 두 단계에 걸쳐서 88%). 69NLS75에 대해서 기재한 바와 같이, 상기 화합물을 디에틸에테르 내 2 M의 HCl을 이용하여 처리하여 HCl 형태로 전환시킨 다음, 무색 분말인 염을 얻었다.

[0255]

[0256] 3-옥소-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(84AF15)

[0257] n-부탄올(120 ml) 내 N-BOC-메톡시카르보닐-메틸렌피페리딘(1.39 g, 5.44 mmol) 용액에 n-부탄올(20 ml) 내 하이드라진 모노하이드레이트(5.28 ml, 108.8 mmol) 용액을 실온에서 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 120℃에서 15시간 동안 교반한 다음, 실온으로 냉각시켰다. 감압하에 용매를 증발시켜 제거하고, 잔류물을 에틸아세테이트와 물 사이에서 분할하여, 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 여과시킨 다음, 용매를 건조 증발시켰다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 3~6%의 메탄올을 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제한 다음, 백색 고체인 바람직한 화합물을 얻었다(0.88 g, 63%).

$R_f = 0.34$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:94). LCMS  $m/z$  200 [M+H-(t-Bu)]<sup>+</sup>, 156 [M+H-BOC]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.61-1.74 (m, 4H, pip-H), 2.34 (s, 2H, H-4), 3.38-3.52 (m, 4H, pip-H), 4.01 (s, 1 H, NH), 7.15 (s, 1H, NH).

[0258]

1-(4-플루오로벤질)-3-옥소-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(84AF84-19)

[0259]

건조 DMF(50 ml) 내 84AF15(289 mg, 1.13 mmol) 용액에 4-플루오로벤질브로마이드(0.37 ml, 2.97 mmol)를 실온에서 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 아르곤 분위기 하, 실온에서 6일간 교반하였다. 상기 용매를 감압 하에 증발시켜 제거하고, 잔류물을 클로로포름과 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시켜 여과한 다음, 진공 농축하였다. 디클로로메탄을 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제하여, 바람직한 화합물을 얻었다(160 mg, 39%).

[0260]

$R_f = 0.53$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 6:94). LCMS  $m/z$  308 [M+H-BOC]<sup>+</sup>, 364 [M+H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.47 (s, 9H, CH<sub>3</sub>), 1.71-1.76 (m, 2H, pip-H), 1.87-1.93 (m, 2H, pip-H), 2.45 (s, 2H, H-4), 3.31-3.38 (m, 2H, pip-H), 3.64-3.70 (m, 2H, pip-H), 3.80 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 6.62 (s, 1H, NH), 7.01-7.30 (m, 4H, Ar-H).

[0261]

1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-3-옥소-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-8-카르복시산 tert-부틸 에스테르(118AF94-23)

[0262]

건조 DMF(5 ml) 내 84AF84-19(0.149 g, 0.41 mmol) 용액에 NaH(24 mg, 0.50 mmol)을 서서히 첨가하고, 상기 혼합물을 실온에서 30분간 교반하였다. 그런 다음, 상기 혼합물에 건조 DMF(1 ml) 내 4-이소부톡시벤질 브로마이드 69NLS69(117 mg, 0.48 mmol)의 용액을 적하 첨가하였다. 상기 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 에틸 아세테이트와 물 사이에서 분할하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조하여 여과시킨 다음, 진공 농축하였다. 디클로로메탄 내 순차 구배의 3~6%의 메탄올을 이용하여 용출시키면서 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 잔류물을 정제한 다음, 역상 HPLC(C<sub>18</sub>)를 수행하여 바람직한 화합물을 얻었다(109 mg, 50%).

[0263]

$R_f = 0.51$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:99). LCMS  $m/z$  526 [M+H]<sup>+</sup>, 470 [M+H-(t-Bu)]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (d, 6H,  $J = 6.8$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 (m, 4H, pip-H), 1.40 (s, 9H, O(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.06 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.41 (s, 2H, H-4), 3.08-3.15 (m, 2H, pip-H), 3.22-3.29 (m, 2H, pip-H), 3.67 (d, 2H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>), 3.92 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>), 6.77-7.37 (m, 8H, Ar-H).

[0264]

1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온(84AF99-24)

[0265]

69NLS79-II의 제조 방법에 기재된 바와 같이 118AF94-23(100 mg, 0.21 mmol)을 탈보호하여 표제 화합물을 얻었으며, 상기 표제 화합물은 추가로 정제하지 않고 이용되었다.

[0266]

$R_f = 0.40$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  426 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

0.99 (d, 6H,  $J = 6.4$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.35 (m, 4H, pip-H), 1.49 (s, 1H, NH), 2.00-2.05 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.42 (s, 2H, H-4), 2.50 (m, 2H, pip-H), 2.76 (m, 2H, pip-H), 3.66 (d, 2H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 3.95 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ar), 6.75-7.34 (m, 8H, Ar-H).

[0267]

1-(4-플루오로벤질)-2-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1,2,8-트리아자-스피로[4.5]데칸-3-온, 하이드로클로라이드(84AF100-25)

[0268]

103NLS35의 제조 방법에서와 동일한 과정을 수행하여, 84AF99-24(60 mg, 0.14 mmol)로부터 바람직한 스피로사이클을 얻었다. 69NLS75에서와 동일한 과정을 수행함으로써 하이드로클로라이드염을 형성하고, 무색 고체인 표제 화합물을 얻었다(39 mg, 63%).

[0269]

$R_f = 0.57$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:9). LCMS  $m/z$  440 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ

0.94 (d, 6H,  $J = 6.4$ , CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.38-1.68 (m, 4H, pip-H), 1.96-2.02 (m, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.23-2.46 (m, 9H, pip-H, NCH<sub>3</sub>, H-4), 3.61 (d, 2H,  $J = 6.4$ , OCH<sub>2</sub>), 3.85 (m, 4H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OIBu</sub>, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 6.70-7.28 (m, 8H, Ar-H).

[0270]

8-(2-[1.3]-디옥산-2-일-에틸)-4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시-벤질)-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸

[0271]

-2-온, 옥살레이트(118AF02-74)

[0272] 69NLS79-II의 제조 방법에 기재된 바와 같이 69NLS77을 N-BOC 탈보호한 다음, 얻어진 화합물(172 mg, 0.40 mmol)을 2-(2-브로모에틸)-1,3-디옥산을 이용하여 알킬화하고, 이어서 69NLS85의 제조 방법에 기재된 과정과 동일한 과정을 수행하였다. 그 화합물(139 mg, 64%)을 옥살레이트염으로 전환시켜, 무색 고체인 표제 화합물을 얻었다.

[0273]  $R_f = 0.33$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:24). LCMS *m/z* 541 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1.00 (d, 6H, *J* = 6.8, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.23-1.36 (m, 2H, pip-H, 디옥산 -H), 1.54-1.66 (m, 1H, pip-H), 1.67-1.74 (m, 3H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, pip-H), 1.86-1.90 (m, 1H, pip-H), 1.97-2.15 (m, 2H, 디옥산 -H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.31-2.43 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, pip-H), 2.55 (m, 1H, pip-H), 2.69 (m, 1H, pip-H), 2.71-2.89 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 3.36 (t, 1H, *J* = 6.8, H-4), 3.56 (d, 1H, *J* = 15.2, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 3.67-3.74 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, 디옥산 -H), 4.03-4.07 (m, 2H, dioxane-H), 4.51 (t, 1H, *J* = 5.2, OCHO), 4.72 (d, 1H, *J* = 15.2, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.79 -7.04 (m, 8H, Ar-H).

[0274] 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시-벤질)-8-{3-[(S)-4-이소프로필-2-옥소-옥사졸리딘-3-일]-프로필}-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온, 옥살레이트(118AF04-75)

[0275] 69NLS79-II의 제조 방법에 기재된 바와 같이 69NLS77을 N-BOC 탈보호한 다음, 얻어진 화합물(172 mg, 0.40 mmol)을 요오드화나트륨(72 mg, 0.48 mmol)의 존재 하에 DMF(3 ml) 내 (4S)-3-(3-클로로프로필)-4-이소프로필-2-옥사졸리딘-2-온을 이용하여 알킬화하고, 이어서 69NLS85의 제조 방법에 기재된 과정과 동일한 과정을 수행하였다. 그 화합물(130 mg, 55%)을 옥살레이트염으로 전환시켜, 무색 고체인 표제 화합물을 얻었다.

[0276]  $R_f = 0.29$  (MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:19). LCMS *m/z* 596 [M+H]<sup>+</sup>. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84- 0.88 (m, 6H, CH<sub>3</sub><sub>ip</sub>), 1.01 (d, 6H, *J* = 6.8, CH<sub>3</sub><sub>iBu</sub>), 1.24-1.34 (m, 1H, pip-H), 1.55-1.74 (m, 4H, pip-H, CH<sub>2</sub><sub>chain</sub>), 1.87-1.93 (m, 1H, pip-H), 1.97-2.13 (m, 2H, CH<sub>OiBu</sub>, CH<sub>ip</sub>), 2.27-2.40 (m, 4H, pip-H, NCH<sub>2</sub><sub>chain</sub>), 2.56 (m, 1H, pip-H), 2.69 (m, 1H, pip-H), 2.75-2.80 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>), 2.87-2.98 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>F</sub>, NCH<sub>2</sub><sub>chain</sub>), 3.37 (t, 1H, *J* = 6.8, H-4), 3.48-3.55 (m, 1H, NCH<sub>2</sub><sub>chain</sub>), 3.58-3.64 (m, 1H, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 3.65-3.71 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH<sub>isox</sub>), 4.00-4.04 (m, 1H, OCH<sub>isox</sub>), 4.11-4.16 (m, 1H, OCH<sub>isox</sub>), 4.75 (d, 1H, *J* = 15.2, CH<sub>2</sub>Ar<sub>OiBu</sub>), 6.80-7.03 (m, 8H, Ar-H).

[0277] 실시예 2: 약리학적 데이터

[0278] R-SAT 분석법(receptor selection and amplification assay)

[0279] 기능적 수용체 분석법인 R-SAT를 이용하여(전술한 미국특허 제5,707,798호에 기재된 것을 약간 변형함) 상기 5-HT<sub>2A</sub> 수용체에서의 효능에 따라 상기 화합물들을 가려내었다. 이를 간단히 설명하면, NIH3T3 세포를 96 웰 조 직 배양 플레이트에서 배양하여 70~80% 융합시켰다. 상기 세포를 제조 프로토콜 당 슈퍼펙트(superfect, Qiagen Inc. 제조)를 이용하여 플라스미드 DNA와 함께 12 내지 16 시간 동안 트랜스펙션(transfection)하였다. 50 ng/웰의 수용체 및 20 ng/웰의 베타-갈락토시다제 플라스미드(Beta-galactosidase plasmid) DNA를 이용하여 통상의 R-SAT를 수행하였다. 본 실시예에서 사용된 모든 수용체 및 G-프로틴 구조체는 미국특허 제5,707,798호에 기재된 바와 같이, pSI 포유류 발현 벡터(Promega Inc.) 내에 존재하는 것이다. 공개된 서열을 기준으로 한 올리고디옥시뉴클레오타이드(oligodeoxynucleotides)를 이용하여, 상기 5-HT<sub>2A</sub> 수용체 유전자를 너의 cDNA로부터 얻은 네스티드 PCR(nested PCR)에 의해 증폭시켰다(Saltzman et al. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 181:1469-78(1991)). 대량 트랜스펙션을 위해, 세포를 12 내지 16 시간 동안 트랜스펙션한 다음, 트립신 처리 하고 DMSO 내에서 냉동시켰다. 냉동된 세포를 해동하여, 약제를 함유한 96 웰 플레이트의 웰 당 10,000 내지 40,000개의 세포로 배양시켰다. 상기한 두 가지 방법을 이용하여 세포를 습한 분위기 하에서 5%의 주위 CO<sub>2</sub>와 함께 5일간 배양하였다. 그런 다음, 플레이트로부터 배지를 제거하고, 베타-갈락토시다제 기질 ONPG(5%의 NP-40을 포함하는 PBS 내)을 첨가함으로써 표지 유전자의 활성을 측정하였다. 분광 플레이트 판독기(spectrophotometric plate reader)(Titertek Inc.)로 420 nM에서의 칼로리미터 반응을 측정하였다. 컴퓨터 프로그램인 XLFit(IDBSm)을 이용하여 모든 데이터를 분석하였다. 대조군 화합물의 억제율에 비해 본 발명의 화합물의 억제율은 최대이다(5HT<sub>2A</sub>의 경우에 리탄세린(ritanserin)). pIC<sub>50</sub>은 log(IC<sub>50</sub>)의 음수로서, 상기 IC<sub>50</sub>은 50%의 최대 억제율을 형성하는 몰농도로 계산된다. 본 발명에 따른 몇 종의 화합물로부터 얻은 결과를 하기 표

1에 나타낸다.

[0280] 표 1. 리탄세린과 비교한 5-HT2A에서의 본 발명에 따른 화합물의 효능 및 pIC<sub>50</sub>

화합물	5HT2A pIC <sub>50</sub>	NIC <sub>50</sub>	STD DEV	5HT2A % 억제율	N % 억제율	Std Dev % 억제율
69NLS21	9.1	4	0.5	83	4	11
69NLS35	9.6	7	0.2	103	7	20
69NLS75	9.5	15	0.3	94	16	22
69NLS52	9.6	7	0.3	87	7	14
69NLS79-II	8.1	4	0.2	101	4	12
69NLS81	8.3	4	0.1	85	4	10
69NLS83	8	4	0.1	85	4	10
69NLS85	9.1	4	0.3	95	8	9
38-PH16-HCl	8.1	4	0.2	95	4	18
38-PH17-HCl	8.8	5	0.3	84	8	12
38-PH20	9.3	5	0.3	100	10	9

[0281]

화합물	5HT2A pIC <sub>50</sub>	NIC <sub>50</sub>	STD DEV	5HT2A % 억제율	N % 억제율	Std Dev % 억제율
78NLS59	9.6	17	0.3	98	22	19
78NLS62	8.2	5	0.3	89	4	7

[0282]

[0283] 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온(69NLS75)의 선택도 프로파일

[0284] R-SAT 분석(실시에에 전술한 바와 같음)을 이용하여 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온의 선택도를 조사하였다. 다양한 수용체에서 상기 화합물의 광역 프로파일 결과를 하기 표 2에 나타낸다. NR은 무반응, 즉, 조사된 화합물이 실험한 수용체에서 효과가 없음을 나타낸다.

[0285] 표2. 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온(69NLS75)의

선택도

수용체	어세이	pEC <sub>50</sub> 또는 pIC <sub>50</sub>
5HT2A	작용제	NR
	역작용제	9.5 (94%)
5HT2B	작용제	NR
	역작용제	< 5.6
	대항제	NR
5HT 2C	작용제	NR
	역작용제	7.5 (77%)
5HT1A	작용제	NR
	대항제	6.4
5HT1B	작용제	NR
	대항제	<5.5
5HT1D	작용제	NR
	대항제	<6.25
5HT1E	작용제	NR
	대항제	< 6.2
5HT1F	작용제	NR
	대항제	NR
5HT6A	역작용제	NR
5HT7A	작용제	NR

[0286]

수용체	어세이	pEC <sub>50</sub> 또는 pIC <sub>50</sub>
	역작용제	NR
D1	작용제	NR
	대항제	NR
D2	작용제	NR
	대항제	NR
D3	작용제	NR
	대항제	NR
m1	작용제	NR
m2	작용제	NR
m3	작용제	NR
	역작용제	NR
	대항제	6.4
m4	작용제	<5.5
m5	작용제	NR
H1	작용제	NR
	대항제	6.7
알파 2A	작용제	NR
	대항제	6.3
알파 2B	작용제	NR
	대항제	NR
알파 2C	작용제	NR
	대항제	< 5.5
알파 1B	작용제	NR
	대항제	NR
oprk 1	작용제	NR
	대항제	NR

[0287]

[0288] 실시예 3: 4-(4-플루오로벤질)-3-(4-이소부톡시벤질)-8-메틸-1-옥사-3,8-디아자-스피로[4.5]데칸-2-온 (69NLS75)의 체내에서의 약리성

[0289] 방법

[0290] 동물 및 장치

[0291] 수컷 Non-Swiss Albino 마우스(Harlan Sprague-Dawley)들을 온도 및 습도가 조절되며, 물과 먹이를 자유롭게 입수할 수 있는 실내(Harlan Teklad)에서 사육하였다(4마리/케이지). 상기 마우스를 12시간 동안 명암 사이클로 유지하였다. 운동 실험을 위하여, 20×20×30 cm의 플라스틱 활성 케이지에 포토셀 빔을 장착하였다(AccuScan Instruments).

[0292] 과정

[0293] 운동 활성(locomotor activity)

[0294] 과도 활성 실험을 위해, 세션(session) 15분 전에 마우스들에게 0.3 mg/kg의 디조실핀(dizocilpine)을 i.p. 주사하였다. 세션 10분 전에 마우스들에게 69NLS75를 피하 주사(s.c.)하거나, 또는 세션 30분 전에 경구 투여(p.o.)하고, 활성 케이지에 두었다. 자발적인 활성을 평가하기 위해, 69NLS75를 단독 투여하였다. 밝은 실내에서 습관화시키지 않고서 15분간의 세션 중에 운동 데이터를 수집하였다. 각각의 동물군(n=8)에 대해 각각의 조합으로 실험을 수행했다. 운동 거리(cm)를 계산하여, ANOVA 및 post-hoc Dunnett's t-test 비교에 의해 평균을 구하였다.

[0295] **결과**

[0296] 항정신성 효능을 지속적으로 갖는 마우스에서는 69NLS75가 MK801 유도된 과도 활성을 감소시켰다. 피하 투여 및 우수한 경구 생체 이용률을 갖는 경구 투여 후, 3 mg/kg 비히클(vehicle) 대조군과 비교하여 통계적으로 유의한 감소가 나타났다. 또한, 자발적 운동 활성에 대해 무효한 투여량에서 MK801 과도 활성의 감소가 나타난 것으로 보아, 유효한 투여량에서의 운동 부작용(motor side effect)이 발생하지 않음을 확인할 수 있다.

[0297] **실시예 4: 체내에서의 추가 화합물의 약리성**

[0298] 전술한 바와 같이, MK801로 처리한 마우스 내에서의 운동 활성에 대한 다양한 화합물의 효과를 관찰하였다.

[0299] 동물에게 피하 주사를 또는 경구 투여를 통해 0.1 내지 30 mg/kg의 화합물을 투여하였다. MED는 운동 활성(전술한 바와 같음)에 있어서 통계적으로 유의하게 감소가 관찰되는 최소 유효량(minimum effective dose)을 나타낸다. MED=체내 최소 유효량.

[0300] 표 4. 마우스에서의 MK801 유도의 과도 활성을 저하시키는 능력에 대한 유사체 비교

화합물	MED (mg/kg)	
	s.c.	p.o.
69NLS52	n.d.	10
69NLS75	3	3
69NLS79-II	n.d.	3

[0301]

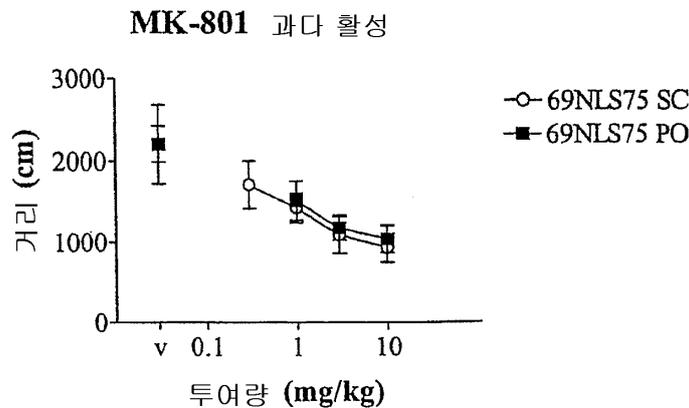
**도면의 간단한 설명**

[0147] 도 1은 MK-801로 처리된 마우스에서의 과도 활성에 대한 69NLS75의 효과를 도시한 것.

[0148] 도 2는 자발적인 운동 활성에 대한 69NLS75의 투여 효과를 도시한 것.

**도면**

**도면1**



도면2

