



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0102763  
(43) 공개일자 2012년09월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.) *C07D 209/52* (2006.01) *A61K 31/403* (2006.01)  
*A61P 25/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7017843

(22) 출원일자(국제) 2010년12월08일  
심사청구일자 2012년07월09일

(85) 번역문제출일자 2012년07월09일

(86) 국제출원번호 PCT/FR2010/000823

(87) 국제공개번호 WO 2011/070253  
국제공개일자 2011년06월16일

(30) 우선권주장  
09.05953 2009년12월09일 프랑스(FR)

(71) 출원인  
**르 라보레또레 쎄르비에르**  
프랑스 수레즈네스 세덱스 르 드 베르둔 35 (우:92284)

(72) 발명자  
**가사라, 파트릭**  
프랑스 에프-78670 빌렌네스 쉬르 센 슈만 프레센뉴에 740

**솔레, 안네 마리**  
프랑스 에프-78230 르 페크 애브뉴 알리그르 27  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
**남상선**

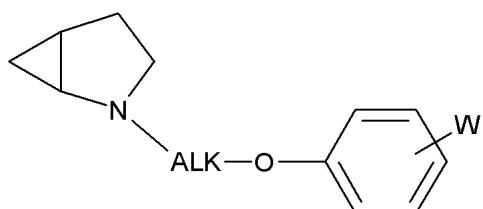
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 아자바이사이클로 [3-1-0] 헥스-2-일 유통체 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물

(57) 윤 약

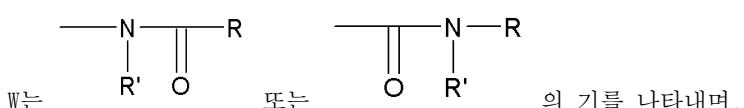
본원은 하기 화학식 (1)의 화합물 및 약제에 관한 것이다:

[화학식 1]



상기 식에 있어서,

ALK은 알킬렌 사슬을 나타내며.



$R$  및  $R'$ 은 본원에서 정의한 바와 같다.

(72) 발명자

대노, 알랭

프랑스 애프-78400 류 데 구이피어스 7

헨린, 장-미셸

프랑스 애프-92150 쉬렌 류 데 까리에르 50

레스따제, 피에르

프랑스 애프-78170 라 셀 생 클루 알레 드 라 그  
랑드 테르 9

파나이, 광니

프랑스 애프-78018 파리 비디 드 로슈슈아르 44

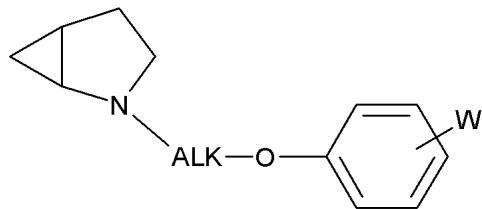
---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

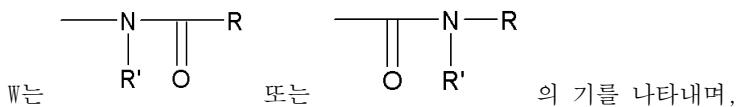
하기 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염:

[화학식 I]



상기 식에 있어서,

ALK은 알킬렌 사슬을 나타내며,



R 및 R'은 각각 서로 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐, 하이드록시기 및 알콕시기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은, 선형 또는 분지형 ( $\text{C}_1\text{-}\text{C}_6$ )알킬기를 나타내며,

상기 용어 "알킬렌"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형의 2가 라디칼을 의미하며,

상기 용어 "알콕시"는 알킬 사슬이 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형인 알킬-옥시기를 의미한다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,

상기 W기가 파라 위치에 존재하는 화학식 (I)의 화합물.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

ALK가 에틸렌기 또는 프로필렌기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

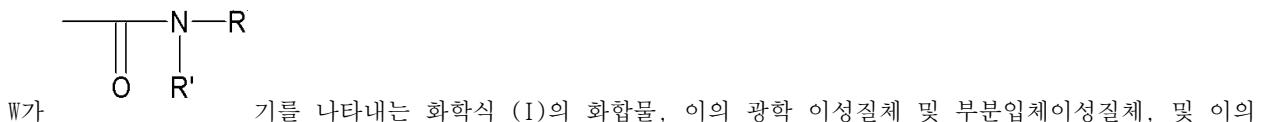
### 청구항 4

제1항에 있어서,

ALK가 프로필렌기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

### 청구항 5

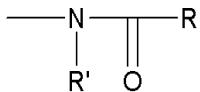
제1항에 있어서,



약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

### 청구항 6

제1항에 있어서,



W가 기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

R 및 R'은 서로 독립적으로 수소 원자, 메틸기 또는 에틸기를 나타내며,

상기 기들은 메톡시기로 치환되거나 치환되지 않는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

### 청구항 8

제1항에 있어서,

W가  $-\text{CO}-\text{NH}_2$ ,  $-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{CO}-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ ,  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{N}(\text{CH}_3)-\text{CO}-\text{CH}_3$  또는  $-\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$  기를 나타내는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

### 청구항 9

제1항에 있어서,

하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염:

- 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}-N,N-디메틸벤즈아미드,
- 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}-N,N-디에틸벤즈아미드,
- N-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}페닐)-N-메틸아세트아미드,
- 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드,
- N-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}페닐)아세트아미드,
- 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}-N-메틸벤즈아미드,
- N-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}페닐)-2-메톡시아세트아미드, 및
- N-(4-{2-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)에톡시}페닐)아세트아미드.

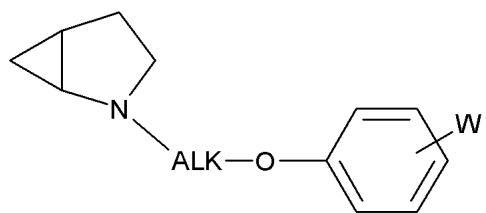
### 청구항 10

제1항에 따른 하기 화학식 (I)의 화합물의 제조방법으로서, 하기 화학식 (II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하며,

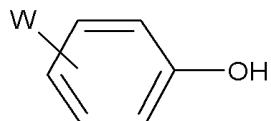
하기 화학식 (II)의 화합물을 염기성 미디움(medium)에서 하기 화학식 (III)의 화합물과 축합시켜, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 생성하고, 하기 화학식 (VII)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 축합시켜, 하기 화학식 (I)의 화합물을 생성하며,

하기 화학식 (I)의 화합물은 통상적인 분리 기술에 의하여 정제될 수 있으며, 바람직하게는, 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염으로 전환되며, 적절하게는 통상적인 분리 기술에 의하여 이의 광학 이성질체로 분리되는 방법:

[화학식 I]



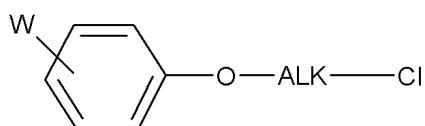
[화학식 II]



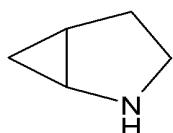
[화학식 III]



[화학식 IV]



[화학식 V]

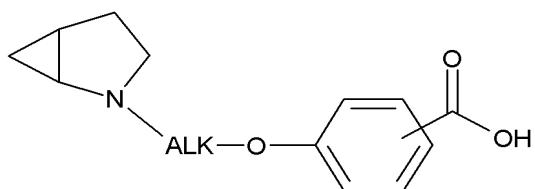


상기 식에서, W 및 ALK는 제1항에서 정의한 바와 같다.

### 청구항 11

화학식 (I/a)의 화합물, 특히 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물(이 때, W는  $-\text{CONRR}'$ 기를 나타내며, W, R 및 R'는 제1항에서 정의한 바와 같음)의 합성 중간물질용인 하기 화학식 (VI)의 화합물:

[화학식 VI]

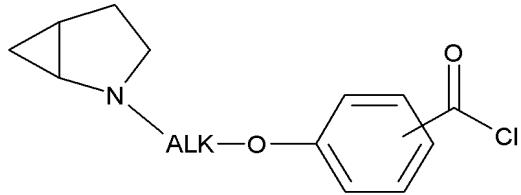


상기 식에서, ALK기는 제1항에 정의한 바와 같다.

### 청구항 12

화학식 (I/a)의 화합물, 특히 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물(이 때, W는  $-CONRR'$ 기를 나타내며, W, R 및 R'은 제1항에서 정의한 바와 같음)의 합성 중간물질용인 하기 화학식 (VII)의 화합물:

[화학식 VII]

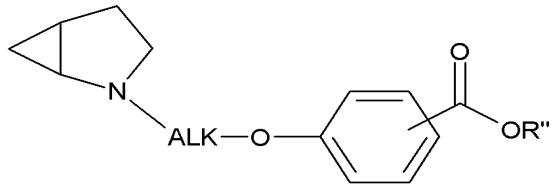


상기 식에서, ALK 기는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 13

화학식 (I/a)의 화합물, 특히 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물(이 때, W는  $-CONRR'$ 기를 나타내며, W, R 및 R'은 제1항에서 정의한 바와 같음)의 합성 중간물질용인 하기 화학식 (VIII)의 화합물:

[화학식 VIII]

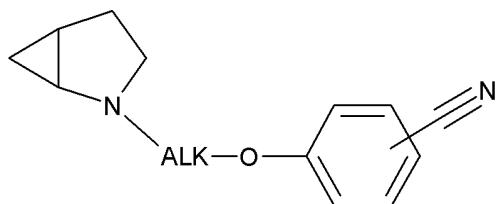


상기 식에서, ALK 기는 제1항에서 정의한 바와 같으며, R''는 선형 또는 분지형 ( $C_1-C_6$ ) 알킬기 또는 벤질기이다.

청구항 14

화학식 (I/a)의 화합물, 특히 제1항에 따른 화학식 (I)의 화합물(이 때, W는  $-CONRR'$ 기를 나타내며, W, R 및 R'은 제1항에서 정의한 바와 같음)의 합성 중간물질용인 하기 화학식 (IX)의 화합물:

[화학식 IX]



상기 식에서, ALK 기는 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 15

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 하나의 화학식 (I)의 화합물을 활성 성분으로 포함하는 약학적 조성물 또는 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제와 조합된 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 16

제15항에 있어서,

뇌의 노화, 퇴행성 신경 질환 또는 두개골 외상(cranial traumas)과 관련된 인지 장애 및 심리행동 장애

(psycho-behavioural disorders) 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 17

제16항에 있어서,

알츠heimer병, 파킨슨 병, 픽병(Pick's disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 전두엽 치매(frontal dementia), 피질하 치매(subcortical dementia), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 혈관성 치매(vascular Dementia), 헌팅턴 병 및 다발성 경화증(multiple sclerosis)과 관련된 인지 장애 및 심리행동 장애 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 18

제16항에 있어서,

수면 장애, 무관심 및 불안-우울 상태와 같은 심리행동 장애 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 19

제18항에 있어서,

알츠heimer병 및 파킨슨 병과 관련된 수면 장애 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 20

제15항에 있어서,

기분 장애(mood disorders), 불안-우울 상태(anxio-depressive states), 투렛 증후군(Tourette's syndrome), 정신 분열증 및 그와 연관된 인지 장애 및 통증치료용 및 수면 장애, 수면-각성 주기 장애(sleep-waking rhythm disorders) 및 주의력-결핍 과잉행동장애 증후군(attention-deficit hyperactivity syndrome) 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 21

제20항에 있어서,

폐쇄성 수면성 무호흡 증후군(obstructive sleep apnoea syndrome) 또는 주의력-결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity syndrome)에서 발생하는 기면증(narcolepsy), 수면 과다증(hypersomnia), 및 주간 졸음(diurnal somnolence)과 같은 수면 장애 치료용 약학적 조성물.

### 청구항 22

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물과 아세틸콜린에스테라제(acetyl cholinesterase) 억제제와의 회합체(association).

### 청구항 23

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 따른 화학식 (I)의 화합물과 도네페질(donepezil), 갈란타민(galantamine) 또는 리바스티그민(rivastigmine)과의 회합체.

### 청구항 24

제22항 또는 제23항에 있어서,

알츠heimer병과 관련된 인지 장애 치료용 회합체.

## 명세서

### 기술분야

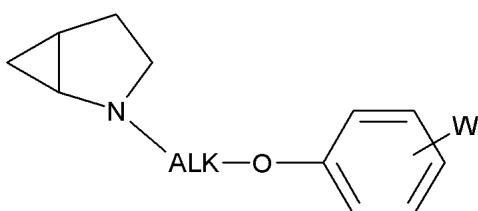
[0001] 본 발명은 신규한 아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일 화합물, 이의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

## 배경 기술

- [0002] 본 발명의 화합물은 생체 내에서 중추 히스타민성 시스템(central histaminergic system)과 상호 작용한다는 점에서 약리학적 관점에서, 특히 중요하다.
- [0003] 기대수명의 증가에 따른 인구의 고령화는 나이와 관련된 신경병리증(neuropathology), 특히 알츠메하이머 병의 발병률을 크게 증가시켰다. 뇌의 노화 특히, 나이와 관련된 신경병리증의 주된 임상학적 양상은 기억력 및 인지력의 결핍이며, 이는 치매로 이어질 수 있다.
- [0004] 신경병리학 연구에 의해, 중추 신경 시스템에 있어서, 히스타민은 중추 히스타민성(histaminergic) 시스템을 통하여 생리학적 또는 생리병리학적 상황에서 신경 전달 물질 또는 신경 조절 물질로 작용하는 것이 밝혀졌다(Pell and Green, *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, 9, 209-254; Schwartz et al., *Physiol. Rev.*, 1991, 71, 1-51). 따라서, 히스타민은 체온조절, 신경-내분비 조절, 통증 수용, 활동 일주기(circadian rhythm), 강직 상태(cataleptic states), 운동성, 공격성, 섭식 행동, 학습 및 암기, 및 시냅스 가속성(synaptic plasticity) 등의 다양한 생리학적 및 행동 과정에 관여하는 것으로 밝혀졌다[Hass et al., *histaminergic neurones : morphology and function*, Boca Raton, FL : CRC Press, 1991, pp. 196-208; Brown et al., *Prog. Neurobiology*, 2001, 63, 637-672; Smith et al., *Neuroimmunomodulation* 2007, 14, pp. 317-325].
- [0005] 동물에 대해 실시한 연구에 의하여, 히스타민의 내재적 추가-시냅스(endogenous extra-synaptic) 수치 증가는 불면증(vigilance), 학습 및 암기 과정을 증진시키고, 식사 섭취량을 조절할 수 있는 것으로 밝혀졌다[Brown et al., *Prog. Neurobiol.*, 2000, 63, 637-672; Passani et al., *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 2000, 24, 107-113]. 그 결과, 중추 수치에 있어서, 히스타민의 턴오버 및 분비를 증가시킬 수 있는 화합물의 잠재적인 치료적응증(indication)은, 뇌의 노화, 급성 및 만성 퇴행성 신경 질환 및 정신분열증(schizophrenia)과 관련된 인지력 결핍의 치료 및 기분 장애, 투렛 증후군(Tourette's syndrome) [Gulhan Ercan-Sencicek et al., *New England Journal of Medicine*, May 20, 2010, 1901-1908], 정신분열증, 수면 장애, 수면-각성 주기 장애(sleep-waking rhythm disorders) 및 주의력-결핍 과잉행동장애 증후군(attention-deficit hyperactivity syndrome)의 치료이다. 또한, 쥐를 이용한 연구에 있어서, 중추 시상하부핵(central hypothalamic nuclei)에 히스타민을 주사하면, 섭식을 감소시키는 포만감을 조절하는 데 관여하는 것으로 밝혀졌다. 히스타민성 전달의 기능저하는 유전적으로 비만인 쥐에서 더욱 빈번하게 관측되었다[Machidori et al., *Brain Research*, 1992, 590, 180-186]. 결과적으로, 섭식 행동 장애 및 비만 또한, 본 발명의 화합물의 잠재적인 치료 적응증이다.

## 발명의 내용

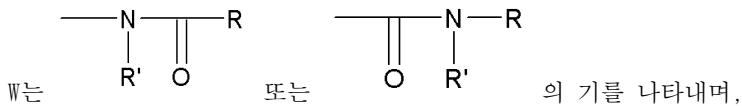
- [0006] 본 발명은 2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산 고리 시스템을 가짐으로써 출원 WO2005/089747에 언급된 화합물과는 구분되는, 신규한 아자바이사이클릭 화합물에 관한 것이다.
- [0007] 신경학적 측면에서, 이러한 신규한 화합물은 뇌의 노화, 퇴행성 신경 질환 또는 두개골 외상(cranial trauma)과 관련된 인지 장애의 새로운 치료제뿐 아니라 수면 장애, 무관심 및/또는 우울 상태 등, 상기 병리와 관련된 심리 행동 장애(psycho-behavioural disorder)의 새로운 치료제를 제시하고 있다. 더욱이, 본 발명 화합물의 약리학적 프로필은 정신 질환 분야, 예를 들면, 투렛 증후군, 정신 분열증, 기분 장애 또는 수면 장애의 새로운 치료제를 제시 가능케 하였다.
- [0008] 본 발명은 더욱 구체적으로, 하기 화학식(I)의 화합물, 이의 광학 이성질체 및 부분입체이성질체, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 산 또는 염기와의 부가염에 관한 것이다.
- [0009] [화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 식에 있어서,

[0012] ALK은 알킬렌 사슬을 나타내며,



[0014] R 및 R'은 각각 서로 독립적으로 수소 원자 또는 할로겐, 하이드록시기 및 알콕시기로부터 선택되는 하나 이상의 기로 치환되거나 치환되지 않은, 선형 또는 분지형 ( $C_1-C_6$ )알킬기를 나타내며,

[0015] -상기 용어 "알킬렌"은 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형의 2가 라디칼을 의미하며,

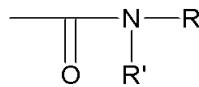
[0016] -상기 용어 "알콕시"는 알킬 사슬이 1개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 또는 분지형인 알킬-옥시기를 의미하는 것으로 이해된다.

[0017] 약학적으로 허용가능한 산 중에서, 염화수소산, 브롬화수소산, 세론산, 포스폰산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 젖산, 피루브산, 말론산, 속신산, 글루타르산, 푸마르산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 아스코브르산, 옥살산, 메탄설휠산, 캄포르산 등이 언급될 수 있지만, 이에 제한 해석되지 않는다.

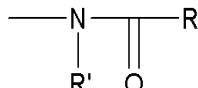
[0018] 약학적으로 허용가능한 염기 중에서, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 트리에틸아민, *tert*-부틸아민 등이 언급될 수 있지만, 이에 제한 해석되지 않는다.

[0019] 바람직하게는 화학식 (I)의 화합물의 W기가 파라 위치에 존재한다.

[0020] ALK는 바람직하게는 예를 들면, 에틸렌기 또는 프로필렌기 등의 2개 내지 6개의 탄소 원자를 함유하는 선형 2가 라디칼이며, 더욱 바람직하게는 프로필렌기를 나타낸다.



본 발명의 구체적인 구현예는, W가 를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.



본 발명의 또 다른 구체적인 구현예는, W가 를 나타내는 화학식 (I)의 화합물에 관한 것이다.

[0023] 유리하게는, R 및 R'은 각각 서로 독립적으로 수소 원자, 메틸기 또는 에틸기를 나타내며, 이들 기는 선택적으로 메톡시기로 치환된다.

[0024] 특히, W는  $-CO-NH-CH_3$ ,  $-CO-N(CH_3)_2$ ,  $-CO-NH_2$ ,  $-CO-N(CH_2CH_3)_2$ ,  $-NH-CO-CH_3$ ,  $-N(CH_3)-CO-CH_3$  또는  $-NH-CO-CH_2-OCH_3$  기를 나타낸다.

[0025] 보다 특히, 본 발명은 하기 화합물로부터 선택되는 화학식 (I)의 화합물 및 이의 광학 이성질체 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염에 관한 것이다:

[0026] - 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}-*N,N*-디메틸벤즈아미드,

[0027] - 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}-*N,N*-디에틸벤즈아미드,

[0028] - *N*-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}페닐)-*N*-메틸아세트아미드,

[0029] - 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시]벤즈아미드,

[0030] - *N*-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}페닐)아세트아미드,

[0031] - 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}-*N*-메틸벤즈아미드,

[0032] - *N*-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}페닐)-2-메톡시아세트아미드,

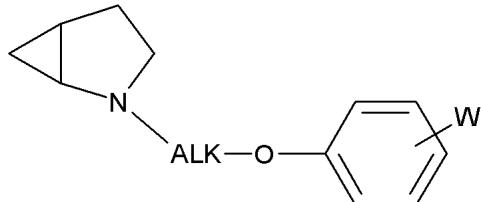
[0033] - *N*-(4-{2-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)에톡시}페닐)아세트아미드.

[0034] 이의 약학적으로 허용가능한 산과의 부가염 중에서, 특히 더욱 바람직한 것은 하이드로클로라이드, 옥살레이트 및 시트레이트이다.

[0035] 본 발명은 또한, 화학식 (I)의 화합물의 제조방법에 관한 것으로, 상기 방법은 하기 화학식 (II)의 화합물을 출발 물질로 사용하는 것을 특징으로 하며, 하기 화학식 (II)의 화합물을 염기성 매질에서 하기 화학식 (III)의 화합물과 축합시켜, 하기 화학식 (VI)의 화합물을 생성하고, 상기 화학식 (VI)의 화합물을 하기 화학식 (V)의 화합물과 축합시켜, 상기 정의한 하기 화학식 (I)의 화합물을 생성하며, 하기 화학식 (I)의 화합물은 통상적인 분리 기술에 의하여 정제될 수 있으며, 바람직하게는, 이의 약학적으로 허용가능한 산 또는 염기와의 부가염으로 전환되며, 적절하게는 통상적인 분리 기술에 의하여 이의 광학 이성질체로 분리된다:

[0036]

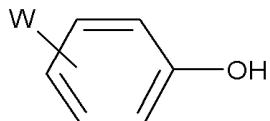
[화학식 I]



[0037]

[0038]

[화학식 II]



[0039]

[0040]

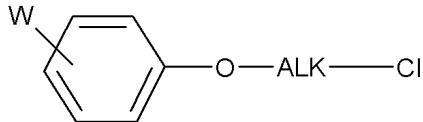
[화학식 III]



[0041]

[0042]

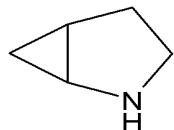
[화학식 IV]



[0043]

[0044]

[화학식 V]



[0045]

[0046]

상기 식에서, W는 및 ALK는 전술한 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0047]

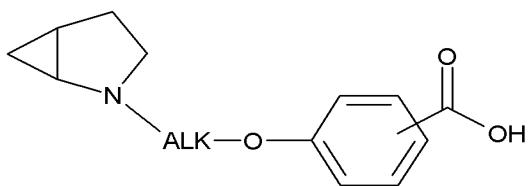
화학식 (II), (III) 및 (V)의 화합물은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 당업자가 문헌에 기재된 통상적인 화학적 반응을 이용하여 얻을 수 있다.

[0048]

또한, 하기 화학식 (VI)는 화학식 (I/a)의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물의 합성 중간물질로 사용될 수 있으며, 이 때, W는 화학식 NHRR'의 아민과 커플링 반응하여, -CONRR'기를 나타내며, R 및 R'는 상기 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0049]

[화학식 VI]



[0050]

[0051]

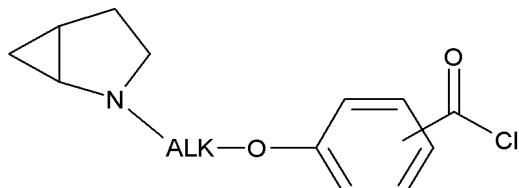
상기 식에서, ALK기는 앞서 정의한 바와 같다.

[0052]

유사하게, 하기 화학식 (VII)의 화합물은 화학식 (I/a)의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물의 합성 중간물질로 사용될 수 있으며, 이 때, W는 화학식 NHRR'의 아민과 커플링 반응하여, -CONRR'기를 나타내며, R 및 R'는 상기 화학식 (I)에서 정의한 바와 같다.

[0053]

[화학식 VII]



[0054]

[0055]

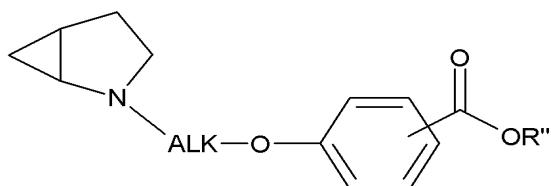
상기 식에서, ALK기는 앞서 정의한 바와 같다.

[0056]

또한, 화학식 (I/a)의 화합물, 특히 화학식 (I)의 화합물은 하기 화학식 (VIII)의 화합물을 사용하여 NHRR'의 아민과의 축합에 의하여 얻어질 수 있으며, 이 때, W는 -CONRR'기를 나타내며, R 및 R'는 상기 화학식 (I)에서 정의한 바와 같으며, 화학식 (VIII)의 화합물은 전술한 대응 카르복시산 (VI) 또는 아실 클로라이드 (VII)를 통하여 제조된다.

[0057]

[화학식 VIII]



[0058]

[0059]

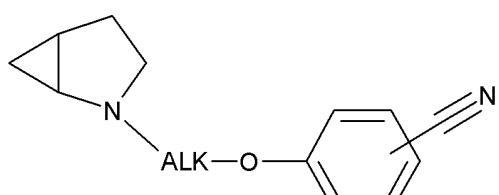
상기 식에서, ALK기는 앞서 정의한 바와 같으며, R''는 선형 또는 분지형 ( $C_1-C_6$ ) 알킬기 또는 벤질기를 나타낸다.

[0060]

마지막으로, 하기 화학식 (IX)의 화합물을 가수분해하여 화학식 (I/a)의 화합물을 얻을 수 있다.

[0061]

[화학식 IX]



[0062]

[0063]

상기 식에서, ALK기는 앞서 정의한 바와 같다.

[0064]

신경학적 측면에서, 본 발명에 따른 화합물은 뇌의 노화 또는 알츠heimer 병, 파킨슨 병, 퍽병(Pick's

disease), 루이 소체 치매(Lewy body dementia), 전두엽 치매(frontal dementia), 피질하 치매(subcortical dementia), 전두측두엽 치매(frontotemporal dementia), 혈관성 치매(vascular dementia), 헌팅턴 병 및 다발성 경화증(multiple sclerosis) 등의 퇴행성 신경 질환과 관련된 인지 장애의 치료, 두개골 외상(craniotrauma)과 관련된 인지 장애의 치료 및 상기 병리와 관련된 심리 행동 장애, 예를 들면, 수면 장애, 무관심 및 불안-우울 상태의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 주간 수면과다증(diurnal hypersomnolence)과 같은 알츠하이머 병 및 파킨슨 병과 관련된 수면 장애가 특히 타겟이 된다.

[0065] 정신 의학적 측면에서, 이러한 화합물은 기분 장애의 치료, 더욱 특히, 불안-우울 상태, 투렛 증후군, 정신 분열증 및 그와 연관된 인지 장애 및 통증의 치료 및 수면 장애, 수면-각성 주기 장애 및 주의력-결핍 과잉행동장애 증후군(ADHD) 치료에 유용할 수 있다. 수면 장애 중에서, 특히, 기면증(narcolepsy) 및 수면 무호흡증(sleep apnoea)이 언급될 수 있다. 폐쇄성 수면성 무호흡 증후군(obstructive sleep apnoea syndrome) 또는 주의력-결핍 과잉행동장애(attention-deficit hyperactivity syndrome)에서 발생하는 수면 과다증(hypersomnia), 및 주간 졸음(diurnal somnolence)과 같은 수면 장애 또한 타겟이 된다.

[0066] 또한, 본 발명은 하나의 화학식 (I)의 화합물과 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 함께 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0067] 본 발명에 따른 약학적 조성물에 있어서, 활성 성분의 중량비(조성물 총량에 대하여 활성 성분의 중량)는 1 내지 50%이다.

[0068] 본 발명에 따른 약학적 조성물 중에서, 더욱 특히, 경구, 비경구, 비강, 경피 투여(per- 또는 transcutaneous), 직장, 설하부, 안구 또는 호흡기 투여에 적합한 것으로는, 특히 정제 또는 드라제(dragees), 설하정, 새쉬(sachets), 포(paquets), 캡슐, 글로제트(glossette), 로젠지(lozenge), 좌약, 크림, 연고, 진피겔, 및 음료형 또는 주사형 앰플을 언급할 수 있다.

[0069] 유용한 복용량은 환자의 성별, 나이 및 체중, 투여 루트, 치료 적응증의 본성, 임의의 회합되는 치료제에 따라 다르며, 치료 시 24시간 당 0.05 mg 내지 500 mg의 범위로, 하루에 1 내지 3회 투여된다.

[0070] 또한, 화학식 (I)의 화합물과 아세틸콜린에스테라제(acetyl cholinesterase) 억제제와의 회합체, 특히, 화학식 (I)의 화합물과 도네페질(donepezil), 리바스티그민(rivastigmine) 또는 갈란타민(galantamine)의 회합체는 본 발명의 일 부분을 구성한다. 이러한 유형의 회합체는 알츠하이머 병의 인지 장애의 치료에 사용될 수 있다.

[0071] 하기 실시예는 본 발명을 기술하지만, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다. 본 실시예에 기재된 화합물의 구조는 일반적인 분광 광도법(적외선, NMR, 질량 분광 분석법 등)에 의해 결정하였다.

[0072] 정보에 의하면, 하기 화합물은 시스 형태의 라세미체(racemate)에 해당하며, 즉, 이러한 화합물은 (1*R*,5*S*)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일 구조 및 (1*S*,5*R*)-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일 구조의 라세믹 혼합물에 해당한다.

[0073] 하기 실시예에서 기술하는 바와 같이, 순수한 광학 이성질체를 얻기 위하여, HPLC 컬럼, 예를 들면, CHIRALCEL OF, CHIRALPACK AS-H, CHIRALPACK T304 또는 CHIRALPACK AD-H 형 컬럼 상에서, 키랄 분리 기술에 의해 라세믹 혼합물을 분리할 수 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0074] 실시예 1. 합성 루트 A: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0075] 단계 1: 4-(3-클로로프로포시)벤즈아미드

[0076] 10 ml 아세토니트릴 중의 4-하이드록시벤즈아미드 0.004 몰, 1-브로모-3-클로로프로판 0.004 몰 및 탄산 세슘 0.006 몰을 포함하는 혼합물을 5 시간 동안 환류시키면서 가열하였다.

[0077] 단계 2: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드

[0078] 상온에서, 단계 1의 반응 혼합물에 시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥산(이의 합성법은 [J. Org. Chem. 1994,

59, 276-277]에 기재되어 있음) 0.004 몰 및 요오드화 나트륨 0.002 몰을 첨가하였다. 그 후, 16 시간 동안 다시 환류시키면서 가열하였다. 침전물을 여과하고, 아세토니트릴로 세척하였다. 여과물을 건조하여 농축시켰다. 잔여물을 디클로메탄에 용해시켰다. 황산 마그네슘으로 건조시키기 전에, 상기 생성된 용액을 수산화나트륨 용액으로 추출한 뒤, 물로 추출하고, 건조하여 농축시켰다. 잔여물을 LiChroprep RP-18 상에서 조제용 크로마토그래피(preparative chromatography) 기술로 정제하였다.

[0079] 단계 3: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0080] 단계 2에서 얻어진 생성물을 10 mL의 에탄올에 용해시키고, 2N 에테르성 HCl 2 mL를 첨가하였다. 그로부터 얻어진 생성물을 여과하고, 에탄올로 세척하고, 진공에서 건조하였다.

[0081] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
측정치	60.44	7.28	9.47	12.30	11.75

[0083] 실시예 1, 루트 B: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0084] 단계 1: 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}벤조나트릴

[0085] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 4-하이드록시벤조나트릴로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 1 및 2와 동일하다.

[0086] 단계 2: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0087] 상기 단계에서 얻은 화합물 (2.2 g)을 90 mL의 에탄올에 용해시키고, 5.1 g의 KOH 존재하에서 18시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 상기 혼합물을 90 mL의 물에 부운 뒤, 진공에서 절반의 용적으로 농축시켰다. 얻어진 고체를 여과하고, 이소프로필 에테르로 세척한 뒤, 10 mL의 에탄올에 용해시키고, 2N 에테르성 HCl 2 mL를 첨가하였다. 그로부터 얻어진 생성물을 여과하고, 에탄올로 세척하고, 진공에서 건조하였다.

[0088] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
측정치	60.50	7.20	9.50	12.45	12.35

[0090] 실시예 1, 루트 C: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0091] 단계 1: 메틸 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}벤조에이트

[0092] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 메틸 4-하이드록시벤조에이트로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 1 및 2와 동일하다.

[0093] 단계 2: 4-(3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시)벤조산

[0094] 단계 1의 화합물 3.5 g, 2N 수산화나트륨 용액 12.7 ml 및 메탄올 8 ml의 혼합물을 1 시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 냉각 조에서 냉각된 상기 반응 혼합물에 2N HCl 12.7 ml를 첨가하였다. 침전물을 물로 세척하고 진공에서 건조시켰다.

[0095] 단계 3: 4-(3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시)벤조일 클로라이드 하이드로클로라이드

[0096] 단계 2에 기재된 생성물 1.8 g 및 티오닐 클로라이드 20 ml의 혼합물을 2 시간 동안 환류시키면서 가열하였다. 상기 반응 혼합물을 진공에서 농축시키고, 톨루엔으로 두 번 공증발(co-evaporated)시켰다. 고체 잔여물을 에틸 에테르에 균질화시키고, 여과하고, 진공에서 건조하였다.

[0097]

[0098] 단계 4: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0099] 0°C에서 디클로로메탄 중의 단계 3에 기재된 생성물 1 g의 용액에 2N 암모니아성(ammoniacal) 메탄올 4 ml를 적가하였다. 그 후, 상기 혼합물을 상온에서 1시간 동안 교반하고, 2N 수산화나트륨 용액으로 세척한 뒤, 물로 세척하였다. 유기 상을 황산 마그네슘으로 건조시키고 농축하였다. 얻어진 고체를 여과하고, 이소프로필 에테르로 세척한 뒤, 에탄올 10 ml에 용해시키고, 2N 에테르성 HCl 2 ml을 첨가하였다. 그로부터 얻어진 생성물을 여과하고, 에탄올로 세척하고 진공에서 건조시켰다.

[0100]

원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
측정치	60.44	7.28	9.47	12.30	11.75

[0101]

[0102] 실시예 2: 4-(2-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)에톡시)벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0103]

시험 과정은 단계 1의 1-브로모-3-클로로프로판을 1-브로모-2-클로로에탄으로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A와 동일하다.

[0104]

원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	59.47	6.77	9.91	12.54	12.54
측정치	59.60	6.99	9.97	12.30	12.16

[0105]

[0106] 실시예 3: N-(4-(3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시)페닐)아세트아미드 하이드로클로라이드

[0107]

시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 N-(4-하이드록시페닐)아세트아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A와 동일하다.

[0108] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	61.83	7.46	9.01	11.41	11.41
측정치	61.62	7.38	9.01	11.55	11.38

[0109]

[0110] 실시예 4:  $N-(4-(2-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)에톡시)페닐)아세트아미드$  하이드로클로라이드

[0111] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를  $N-(4-\text{하이드록시페닐})\text{아세트아미드}$ 로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 2와 동일하다.

[0112] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl	% Cl-
계산치	60.70	7.13	9.44	11.95	11.95
측정치	60.25	7.01	9.59	11.95	11.84

[0113]

[0114] 실시예 5: 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}- $N,N$ -디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0115] 단계 1: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시]- $N,N$ -디메틸벤즈아미드

[0116] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 4-하이드록시- $N,N$ -디메틸벤즈아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 1 및 2와 동일하다.

[0117] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N
계산치	70.80	8.39	9.71
측정치	69.33	8.47	9.52

[0118]

[0119] 단계 2: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시]- $N,N$ -디메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0120]

시험 과정은 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 3과 동일하다.

[0121] 실시예 6: 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시}- $N,N$ -디에틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0122]

단계 1: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로폭시]- $N,N$ -디에틸벤즈아미드

[0123] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 4-하이드록시- $N,N$ -디에틸벤즈아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 1 및 2와 동일하다.

[0124] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N
계산치	72.12	8.92	8.85
측정치	71.69	8.72	8.64

[0126] 단계 2: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N,N-디에틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0127] 시험 과정은 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 3과 동일하다.

[0128] 실시예 6a: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N,N-디에틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (광학 이성질체 1)

[0129] 키랄 컬럼인 1 g/kg으로 로딩된 CHIRALPACK T304 상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 1을 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 270 nm에서 UV 검출.

[0130] 천광도:  $[\alpha_D]_{589\text{nm}}^{20^\circ} = -53.79^\circ$  ( $c = 0.98$ ; MeOH)

[0131] 실시예 6b: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N,N-디에틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (광학 이성질체 2)

[0132] 키랄 컬럼인 1 g/kg으로 로딩된 CHIRALPACK T304 상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 2를 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 270 nm에서 UV 검출.

[0133] 천광도:  $[\alpha_D]_{589\text{nm}}^{20^\circ} = +54.02^\circ$  ( $c = 1.02$ ; MeOH)

[0134] 실시예 7: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0135] 단계 1: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N-메틸벤즈아미드

[0136] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 4-하이드록시-N-메틸벤즈아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 1 및 2와 동일하다.

[0137] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N
계산치	70.04	8.08	10.21
측정치	69.57	8.04	10.17

[0139] 단계 2: 4-[3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시]-N-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드

[0140] 시험 과정은 실시예 1, 합성 루트 A, 단계 3과 동일하다.

[0141] 실시예 7a: 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}-N-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (광학 이성질체 1)

[0142] 키랄 컬럼인 0.3 g/650 g으로 로딩된 CHIRALPACK IA 20  $\mu\text{m}$  상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 1을 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 280 nm에서 UV 검출.

[0143] 선팽도:  $[\alpha_D]_{589\text{nm}}^{22^\circ} = -58.06^\circ$  ( $c = 1.0$ ; MeOH)

[0144] 실시예 7b: 4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}-N-메틸벤즈아미드 하이드로클로라이드 (광학 이성질체 2)

[0145] 키랄 컬럼인 0.3 g/650 g으로 로딩된 CHIRALPACK IA 20  $\mu\text{m}$  상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 2를 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 280 nm에서 UV 검출.

[0146] 선팽도:  $[\alpha_D]_{589\text{nm}}^{22^\circ} = +58.81^\circ$  ( $c = 1.0$ ; MeOH)

[0147] 실시예 8: N-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}페닐)-N-메틸-아세트아미드 하이드로클로라이드

[0148] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 N-(4-하이드록시페닐)-N-메틸아세트아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A와 동일하다.

[0149] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl-
계산치	62.86	7.76	8.62	10.91
측정치	62.08	7.12	8.48	11.02

[0151] 실시예 8a: N-(4-{3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시}페닐)-N-메틸-아세트아미드 하이드로클로라이드

[0152] 키랄 컬럼인 0.5 g/650 g으로 로딩된 CHIRALPACK IA 20  $\mu\text{m}$  상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 1을 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 295 nm에서 UV 검출.

[0153] 선팽도:  $[\alpha_D]_{589\text{nm}}^{22^\circ} = -23.52^\circ$  ( $c = 1.02$ ; MeOH)

[0154] 실시예 8b: N-(4-(3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시)페닐)-N-메틸-아세트아미드 하이드로클로라이드

[0155] 키랄 컬럼인 0.5 g/650 g으로 로딩된 CHIRALPACK IA  $20\mu\text{m}$  상에서 조제용 분리에 의하여 광학 이성질체 2를 얻었다. 용출 혼합물: 아세토니트릴/디에틸아민 (100/0.1), 유속 100 ml/min, 295 nm에서 UV 검출.

[0156] 선팽도:  $[\alpha_D]_{89\text{nm}}^{22^\circ} = +24.17^\circ$  ( $c = 1.0$ ; MeOH)

[0157] 실시예 9: N-(4-(3-(시스-2-아자바이사이클로[3.1.0]헥스-2-일)프로포시)페닐)-2-메톡시-아세트아미드 하이드로클로라이드

[0158] 시험 과정은 단계 1의 4-하이드록시벤즈아미드를 N-(4-하이드록시페닐)-2-메톡시아세트아미드로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1, 합성 루트 A와 동일하다.

[0159] 원소 마이크로분석:

	% C	% H	% N	% Cl-
계산치	60.92	7.67	7.89	9.99
측정치	59.91	7.63	7.76	9.65

[0160] 약리학적 연구

[0162] 실시예 A: NMRI 쥐의 N<sup>t</sup>-메틸히스타민 뇌 수치

[0163] Taylor 외의 방법(Biochem. Pharm., 1992, 44, 1261-1267)에 따라서 수행된 본 연구의 목적은 생체 외에서 H<sub>3</sub>형 중추 히스타민 수용체의 길항제로서 본 발명의 화합물의 활성을 평가하는 것이다. 상기 활성을 경구 루트를 통하여 본 시험 화합물로 치료한 뒤, 히스타민의 주요 대사 물질인 N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 중추 수치를 측정하여 나타냈다. N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 뇌 농도 증가는 H<sub>3</sub>형 중추 히스타민 수용체의 차단에 의한 히스타민의 턴-오버가 증가하였음을 나타낸다.

[0164] 경구 루트를 통해 본 발명의 화합물 또는 이들의 담체(20 ml/kg)로 NMRI 쥐 (18-20 g)를 치료하였다. 약리 치료 1 시간 뒤, 동물을 희생시킨 뒤, 뇌를 제거하고, 액체 질소에서 냉동시키고, 질량 측정한 뒤, 4°C에서 0.1N HClO<sub>4</sub> 내에 균질화시켰다. 균질화된 생성물을 원심 분리(15000 g, 17분, 4°C)하였다. 부유물을 회수하여, 알리퀴트(aliquot)로 나누었다. 상기 알리퀴트를 액체 질소 내에서 냉동시키고, 분석 전까지 -80°C에서 보관하였다.

[0165] N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 뇌 수치는 모세관 전기이동(capillary electrophoresis)으로 측정하였다. N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 조직 수치는 신선한 뇌의  $\mu\text{g/g}$ 으로 표시하였다. 단일 요소 분산 분석(single-factor variance analysis)으로 담체(대조군)로 치료받은 동물과 본 발명의 화합물로 치료받은 동물 간의 N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 뇌 수치를 비교하였으며, 필요시, 보완 분석(Dunnett's test)하였다.

[0166] 그 결과, 본 발명의 화합물은 3 mg/kg PO 복용시, N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 내재적 뇌 수치를 200% 초과하여 유의적으

로 증가시킬 수 있음을 나타내었다.

[0167] 실시예에 의하면, 실시예 4, 9, 8, 7, 6 및 3의 화합물 각각은 3 mg/kg PO으로 투여시, N<sup>t</sup>-메틸히스타민의 내재적 뇌 농도를 하기와 같이 증가시켰다.

[0168] 실시예 4의 화합물: +221%

[0169] 실시예 9의 화합물: +250%

[0170] 실시예 8의 화합물: +276%

[0171] 실시예 7의 화합물: +377%

[0172] 실시예 6의 화합물: +225%

[0173] 실시예 3의 화합물: +272%

[0174] 상기 결과는 본 발명의 화합물이 H<sub>3</sub>형 중추 히스타민 수용체의 길항제로서 매우 강력함을 시사한다.

#### 실시예 B: 쥐의 H<sub>3</sub> 수용체의 친화도

[0176] 본 실험의 목적은 CHO 세포로 형질전환된 쥐의 H<sub>3</sub>형 히스타민 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 친화도를 측정하기 위한 것이다.

[0177] 형질 전환된 CHO 세포, H<sub>3</sub> 수용체에 특이적인 방사성 표지 리간드로서의 요오드프록시판(iodoproxyfan) 및 센광비드의 존재 하에서, 24 시간 동안 실온에서 상기 화합물을 다양한 농도에서 배양하였다.

[0178] 배양 종료 후, 시험 중, 상기 화합물에 의해 리간드의 특이적 결합이 대체된 것을 측정하여, 쥐의 H<sub>3</sub> 수용체에 대한 상기 화합물의 친화도 상수를 계산하였다.

[0179] 그 결과, 본 발명의 화합물은 H<sub>3</sub>형 히스타민 수용체에 대해 친화도를 가지는 것으로 나타났다. 예를 들면, 다음과 같다.

[0180] 실시예 1의 화합물 : Ki = 2.4 μm

[0181] 실시예 3의 화합물: Ki = 0.75 μm

[0182] 실시예 5의 화합물: Ki = 0.18 μm

[0183] 실시예 9의 화합물: Ki = 0.39 μm

#### 실시예 C: 약학적 조성물

[0185] 활성 성분 100 mg을 각각 함유하는 1000개의 정제 제조법:

[0186] 실시예 4의 화합물: 100 g

[0187] 하이드록시프로필셀룰로오스: 20 g

[0188] 폴리비닐피롤리돈: 20 g

[0189] 밀 전분: 150 g

[0190] 락토오스: 900 g

[0191] 마그네슘 스테아레이트: 30 g