



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0068129
(43) 공개일자 2008년07월22일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) Int. Cl.
C07D 471/08 (2006.01) A61K 31/439 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2008-7014269</p> <p>(22) 출원일자 2008년06월13일
심사청구일자 2008년06월13일
번역문제출일자 2008년06월13일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/012022
국제출원일자 2006년12월14일</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2007/068475
국제공개일자 2007년06월21일</p> <p>(30) 우선권주장
0525673.0 2005년12월16일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35</p> <p>(72) 발명자
프레데릭센, 마티아스
스위스 체하-4053 바젤 페핑어스트라쎄 18
포이에르바흐, 도미니크
독일 79379 뮐하임 베르가쎄 3
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
양영준, 위혜숙</p> |
|--|---|

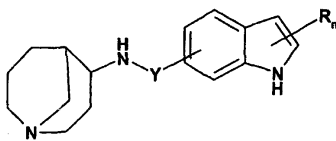
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 정신병성 및 신경퇴행성 장애의 치료를 위한 N-ACHR의콜린성 리간드로서의(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-헥테로아릴]-아민

(57) 요약

본 발명은 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물, 이의 제조 방법, 이를 포함하는 제약 조성물, 및 정신병성 및 신경퇴행성 장애의 치료 및/또는 진행 지연용 약제 제조에서의 이의 용도에 관한 것이다.

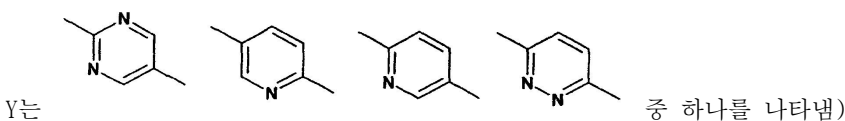
<화학식 I>



(식 중,

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고,

R은 서로 독립적으로 히드록실, 시아노, 니트로, 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아민, 디알킬아민, 알킬카르보닐아민 또는 알킬카르바메이트를 나타내고,



(72) 발명자

후르트, 콘스탄체

프랑스 에프-68300 생 루이 뒤 드 랑시앵 골프 4

콜러, 마누엘

스위스 체하-3098 솔리에른 푸렌스트라쎄 16

로이, 베르나르, 뤼시앙

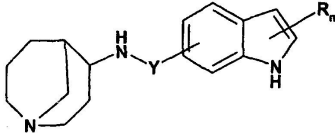
스위스 체하-1700 프리부르 루트 데 라 브르와 10

특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물:

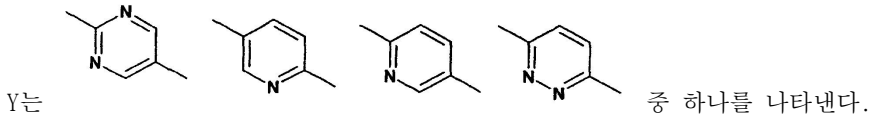
<화학식 I>



상기 식에서,

n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고,

R은 서로 독립적으로 히드록실, 시아노, 니트로, 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아민, 디알킬아민, 알킬카르보닐아민 또는 알킬카르바메이트를 나타내고,



청구항 2

제1항에 있어서, n이 0인 화학식 I의 화합물.

청구항 3

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민.

청구항 4

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일]-아민.

청구항 5

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일]-아민.

청구항 6

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-4-일)-피리딘-2-일]-아민.

청구항 7

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-4-일)-피리미딘-2-일]-아민.

청구항 8

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일]-아민.

청구항 9

(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-6-일)-피리딘-2-일]-아민.

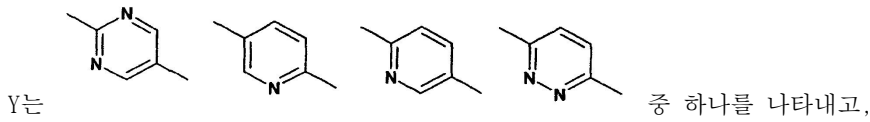
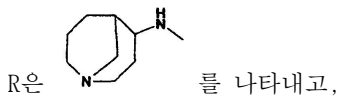
청구항 10

i) 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 반응시키는 단계:

<화학식 VIII>

R-Y-Z

(식 중,



Z는 Cl, Br, I 또는 토실레이트와 같은 이탈기를 나타냄)

<화학식 IX>

XB(OR)₂

(식 중,

X는 R_n에 의해 적합하게 치환된 인돌릴-잔기 (예를 들어, 5-인돌릴, 4-인돌릴, 5-1,3-디히드로-인돌-2-온-일)를 나타내고,

R은 H 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는 두 개의 RO 기는 이들이 부착된 보론 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성함),

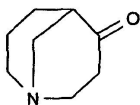
ii) 이렇게 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계 및

iii) 임의로, 공지된 방법, 예를 들어 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해 입체이성질체를 분리하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

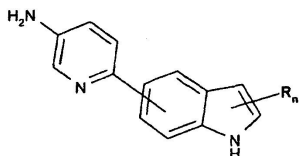
청구항 11

i) 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물과 반응시키는 단계:

<화학식 X>



<화학식 XI>



(식 중, R 및 n은 제1항에서 정의한 바와 같음),

ii) 이렇게 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계 및

iii) 임의로, 공지된 방법, 예를 들어 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해 입체이성질체를 분리하는 단계를 포함하는, 제1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 그의 염의 제조 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 제약으로서 유용한 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물.

청구항 13

제1항에 있어서, 정신병성 및 신경퇴행성 장애를 예방, 치료하고/거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물.

청구항 14

유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물을 제약 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 제약 조성물.

청구항 15

정신병성 및 신경퇴행성 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 지연을 위한 제약으로서의, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물의 용도.

청구항 16

정신병성 및 신경퇴행성 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 지연용 약제 제조를 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물의 용도.

청구항 17

치료적 유효량의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물을 정신병성 및 신경퇴행성 장애의 예방, 치료 및/또는 진행 지연이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 정신병성 및 신경퇴행성 장애를 예방, 치료하고/거나 이의 진행을 지연시키는 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, nAChR α7 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하는 질환 또는 증상을 예방, 치료하고/거나 이의 진행을 지연시키는데 사용하기 위한 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 화합물.

청구항 19

nAChR α7 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하는 질환 또는 증상의 예방, 치료 및/또는 진행 지연을 위한 약제로서의, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물의 용도.

청구항 20

치료적 유효량의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가염 형태의 제1항의 화합물을 nAChR α7 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하는 질환 또는 증상의 예방, 치료 및/또는 진행 지연이 필요한 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 nAChR α7 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하는 질환 또는 증상을 예방, 치료하고/거나 이의 진행을 지연시키는 방법.

명세서

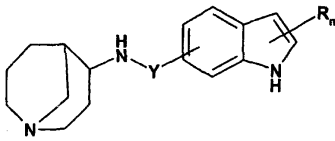
기술분야

<1> 본 발명은 신규 1-아자-비시클로노난 유도체, 이의 제조 방법, 제약으로서의 이의 용도 및 이를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

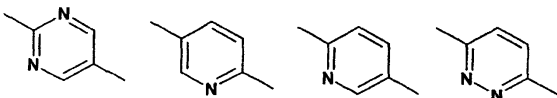
발명의 상세한 설명

<2> 보다 구체적으로, 제1 측면에서, 본 발명은 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 하기 화학식 I의 화합물을 제공한다:

화학식 I



- <3>
- <4> 상기 식에서,
- <5> n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고,
- <6> R은 서로 독립적으로 히드록실, 시아노, 니트로, 할로젠, 알킬, 알콕시, 알킬카르보닐, 알콕시카르보닐, 알킬아민, 디알킬아민, 알킬카르보닐아민 또는 알킬카르바메이트를 나타내고,



- <7> Y는 중 하나를 나타낸다.
- <8> 달리 제시되지 않는다면, 상기 및 하기에 사용되는 일반적 용어는 바람직하게는 본원 내에서 하기 의미를 갖는다:
- <9> 본원에서 사용되는 용어 "치환 또는 비치환된"은 각각의 라디칼이 하나 이상, 바람직하게는 3개 이하, 특히 1 또는 2개의 치환기에 의해 치환될 수 있음을 의미한다. 치환기는 바람직하게는, 아미노, C₁-C₄알킬 아미노, 디(C₁-C₄알킬)-아미노, C₃-C₅시클로알킬 아미노, 디(C₃-C₅)시클로알킬 아미노, N-C₁-C₄알킬-N-C₃-C₅시클로알킬 아미노, 할로젠, C₁-C₄알킬, C₄-C₆시클로알킬, 히드록시, C₁-C₄알콕시, C₃-C₅시클로알킬옥시, C₁-C₄알콕시 C₁-C₄알콕시, 디(C₁-C₄알킬)-아미노 C₁-C₄알콕시, 카르바모일, N-C₁-C₄알킬-카르바모일, N,N-디(C₁-C₄알킬)-카르바모일, 니트로, 시아노, 카르복시, C₁-C₄알콕시 카르보닐, C₁-C₄알카노일, C₁-C₄알카노일옥시, 벤조일, 아미디노, 구아니디노, 우레이도, 메르캅토, C₁-C₄알킬티오, 피리딜, 페닐, 페녹시, C₁-C₄알콕시 페닐, 페닐티오, 페닐-C₁-C₄알킬티오, C₁-C₄알킬술포닐, 페닐술포닐, C₁-C₄알킬페닐술포닐, C₁-C₄알케닐, C₁-C₄알카노일, 고리의 인접한 C-원자에 결합된 C₁-C₄알킬렌 디옥시, 및 할로젠, 히드록시, C₁-C₄알콕시, 니트로, 시아노, 카르복시, C₁-C₄알콕시 카르보닐, C₁-C₄알카노일 또는 C₁-C₄알카노일옥시에 의해 치환된 C₁-C₄알킬로 이루어진 군으로부터 선택된다.

<10> 용어 "C₅-C₁₀아릴", "C₅-C₁₀헤테로아릴"은 각각의 경우에 상기 제시된 치환기에 의해 치환 또는 비치환된, 바람직하게는, 각각의 경우에 할로젠, CN 또는 알킬 (할로젠에 의해 치환 또는 비치환될 수 있음 (예를 들어, 트리플루오로메틸)), 또는 C₁-C₄알콕시로부터 선택된 하나 이상의 치환기에 의해 치환 또는 비치환되거나, 또는 예를 들어, 벤조[1,3]디옥솔 또는 2,3-디히드로벤조[1,4]디옥신 및/또는 추가의 헤테로시클릭 고리에 축합된 방향족 잔기로 이해된다. C₅-C₁₀헤테로아릴은 하나 이상의 탄소 원자가 헤테로원자에 의해 대체된 방향족 헤테로시클릭계이다. 바람직하게는, 1, 2 또는 3개의 헤테로원자를 함유하는 5 내지 9원 고리계이다. 상기 언급된 바와 같은 C₅-C₁₀아릴 또는 C₅-C₁₀헤테로아릴 잔기의 예로는 페닐, 나프틸, 이소벤조푸라닐, 티에닐, 인돌릴이 포함된다.

<11> 용어 "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₇알킬, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₄알킬, 예를 들어, 메틸, 에틸, n- 또는 iso-프로필, n-, iso-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실을 나타내며, 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필 및 iso-프로필이다.

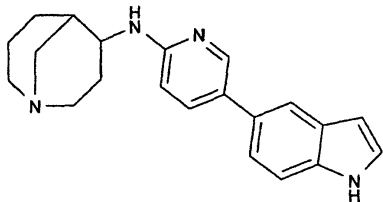
<12> "알콕시", "알콕시알킬", "알콕시카르보닐", "알콕시카르보닐알킬" 및 "할로젠알킬" 각각의 알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 것과 동일한 의미를 가질 것이다. "알콕시"는 특히 C₁-C₄알콕시, 특히 메톡시, 에톡시 또는 n-프로폭시이다.

<13> "헤테로원자"는 탄소와 수소를 제외한 다른 원자, 바람직하게는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S)이다.

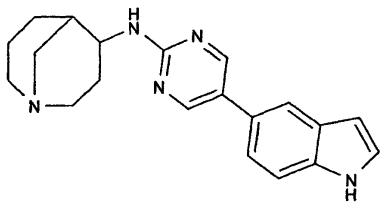
<14> "할로젠"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모, 특히 바람직

하계는 클로로를 나타낸다.

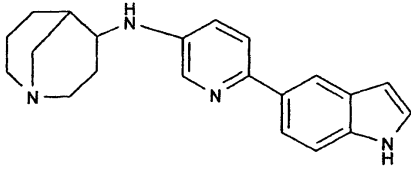
- <15> 화학식 I의 화합물 및 그의 염에 존재하는 비대칭 탄소 원자(들)로 인해, 화합물들은 광학적으로 활성인 형태 또는 광학 이성질체들의 혼합물 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 형태로 존재할 수 있다. 모든 광학 이성질체, 및 라세미 혼합물을 비롯한 그의 혼합물은 본 발명의 부분이다.
- <16> 화학식 I의 화합물은 유리 또는 산 부가염 형태로 존재한다. 본 명세서에서, 달리 제시되지 않는다면, "화학식 I의 화합물"과 같은 어구는 임의의 형태, 예를 들어 유리 염기 또는 산 부가염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해된다. 제약 용도로는 부적합하지만, 예를 들어 화학식 I의 유리 화합물의 단리 또는 정제에 사용될 수 있는 염, 예컨대 피크레이트 또는 퍼클로레이트도 또한 포함된다. 치료 용도의 경우, (제약 제제 형태로 적용 가능한 경우) 오로지 제약상 허용되는 염 또는 유리 화합물만이 사용되며, 따라서 이들이 바람직하다.
- <17> 화학식 I의 화합물은 다양한 이성질체 형태, 예를 들어 케토-엔올 호변이성질체로 존재할 수 있다. 본 명세서에서, 달리 제시되지 않는다면, "화학식 I의 화합물"과 같은 어구는 임의의 형태, 예를 들어 케토 또는 엔올 형태의 화합물, 또는 이들의 임의의 혼합물을 포함하는 것으로 이해된다.
- <18> 유리 형태의 신규 화합물과, 예를 들어 신규 화합물의 정제 또는 동정에서 중간체로 사용될 수 있는 그의 염을 비롯한 염 형태의 화합물 사이의 밀접한 관계에 비추어, 상기 및 하기에서 유리 화합물에 대한 임의의 언급은 적절하고 유리한 경우, 상응하는 염을 또한 지칭하는 것으로 이해된다.
- <19> 복수형이 화합물, 염 등에 사용되는 경우, 이는 또한 단일 화합물, 염 등을 의미하는 것으로 한다.
- <20> 화학식 I에 제시된 바람직한 치환기, 수치의 바람직한 범위 또는 라디칼의 바람직한 범위 및 상응하는 중간체 화합물은 하기에 규정된다. 이러한 치환기, 수치의 바람직한 범위 또는 라디칼의 바람직한 범위는 독립적으로, 통칭적으로, 또는 임의의 조합 또는 하위-조합으로 바람직하다.
- <21> n은 바람직하게는 0 또는 1을 나타낸다.
- <22> n은 특히 바람직하게는 0을 나타낸다.
- <23> R은 바람직하게는 히드록실, C₁-C₄ 알킬 또는 C₁-C₄ 알킬카르보닐아미노를 나타낸다.
- <24> 본 발명에 따른 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민이다:



- <25>
- <26> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리미딘-2-일]-아민이다:

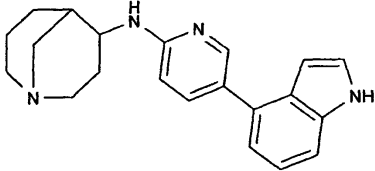


- <27>
- <28> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일]-아민이다:



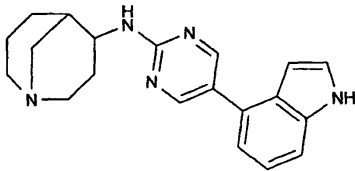
<29>

<30> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-4-일)-피리딘-2-일]-아민이다:



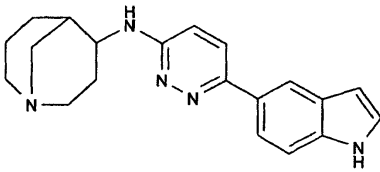
<31>

<32> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-4-일)-피리미딘-2-일]-아민이다:



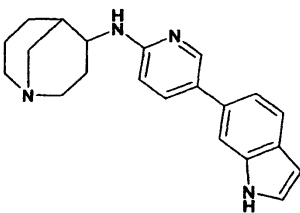
<33>

<34> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[6-(1H-인돌-5-일)-피리다진-3-일]-아민이다:



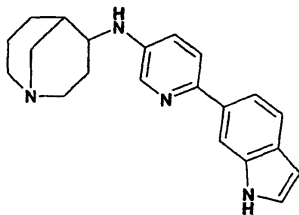
<35>

<36> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-6-일)-피리딘-2-일]-아민이다:



<37>

<38> 본 발명에 따른 추가의 바람직한 화합물은 하기 제시된 화학식을 갖는 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-3-일]-아민이다:



<39>

<40> 추가 측면에서, 본 발명은 또한, 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 제공한다.

<41> 제1 공정은

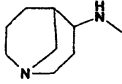
<42> i) 화학식 VIII의 화합물을 화학식 IX의 화합물과 반응시키는 단계:

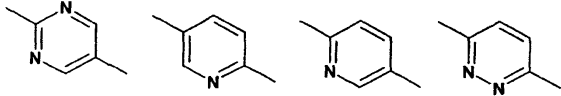
화학식 VIII

R-Y-Z

<43>

<44> (식 중,

<45> R은  를 나타내고,

<46> Y는  중 하나를 나타내고,

<47> Z는 Cl, Br, I 또는 토실레이트와 같은 이탈기를 나타냄)

화학식 IX

XB(OR)₂

<48>

<49> (식 중,

<50> X는 R_n에 의해 적합하게 치환된 인돌릴-잔기 (예를 들어, 5-인돌릴, 4-인돌릴, 5-1,3-디히드로-인돌-2-온-일)를 나타내고,

<51> R은 H 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는 두 개의 RO 기는 이들이 부착된 보론 원자와 함께 헤테로시클릭 고리를 형성함),

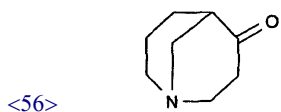
<52> ii) 이렇게 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계 및

<53> iii) 임의로, 공지된 방법, 예를 들어 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해 입체이성질체를 분리하는 단계를 포함한다.

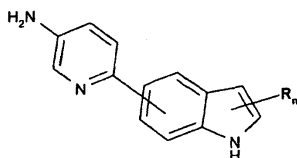
<54> 제2 공정은

<55> i) 화학식 X의 화합물을 화학식 XI의 화합물과 반응시키는 단계:

화학식 X



화학식 XI



<58> (식 중, R 및 n은 화학식 I에서 정의한 바와 같음),

<59> ii) 이렇게 수득된 화학식 I의 화합물을 유리 염기 또는 산 부가염 형태로 회수하는 단계 및

<60> iii) 임의로, 공지된 방법, 예를 들어 키랄 HPLC 크로마토그래피에 의해 입체이성질체를 분리하는 단계를 포함한다.

- <61> 출발 물질은 공지되어 있거나, 또는 익히 공지된 방법으로 수득할 수 있다.
- <62> 하기 고려사항이 상기 기재된 각각의 반응 단계에 적용된다:
- <63> a) 출발 물질에서 하나 이상의 관능기, 예를 들어 카르복시, 히드록시, 아미노 또는 메르캡토가 보호기에 의해 보호될 필요가 있다. 사용되는 보호기는 전구체 중에 이미 존재할 수 있으며, 원하지 않는 2차 반응, 예컨대 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 가용매분해 및 유사 반응에 대해 관련된 관능기를 보호해야 한다. 보호기의 특징은, 예를 들어 생리적 조건과 유사한 조건 하에서 통상적으로 가용매분해, 환원, 광분해 또는 효소 활성에 의해 보호기가 용이하게, 즉, 원하지 않는 2차 반응 없이 제거되어, 최종 생성물 중에 이들이 존재하지 않게 된다는 점이다. 전문가가 어떠한 보호기가 상기 및 하기에 언급된 반응에 적합한지를 인지하고 있거나, 또는 손쉽게 확인할 수 있다. 이러한 보호기에 의한 상기 관능기의 보호, 보호기 자체, 및 이의 제거 반응은 예를 들어, 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981], ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], [H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982] 및 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]와 같은 표준 문헌에 기재되어 있다.
- <64> b) 산 부가염은 유리 염기로부터 공지된 방식으로 제조할 수 있으며, 반대로도 가능하다. 별법으로, 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용할 수 있다. 본 발명에 따라 사용하기에 적합한 산 부가염으로는 예를 들어, 히드로클로라이드가 포함된다.
- <65> c) 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체들의 혼합물은 적합한 분리 방법에 의해 공지된 방식 그 자체로 그의 상응하는 이성질체로 분리할 수 있다. 부분입체이성질체 혼합물은 예를 들어, 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배 및 유사 절차에 의해 이들 각각의 부분입체이성질체로 분리할 수 있다. 이러한 분리는 출발 화합물의 단계에서 또는 화학식 I의 화합물 자신에서 일어날 수 있다. 거울상이성질체는 예를 들어, 거울상이성질체-순수한 키랄 산으로의 염 형성에 의한 부분입체이성질체 염의 형성을 통해, 또는 크로마토그래프성 기질을 키랄 리간드로 사용한 크로마토그래피 (예를 들어, HPLC)에 의해 분리할 수 있다. 별법으로, 광학적으로 순수한 출발 물질을 사용할 수 있다.
- <66> d) 상기 기재된, 수행하기에 적합한 희석제는 특히 불활성 유기 용매이다. 이들은 구체적으로, 지방족, 지환족 또는 방향족, 임의로는 할로젠화 탄화수소, 예컨대 벤진, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 석유 에테르, 헥산, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르; 케톤, 예컨대 아세톤, 부타논 또는 메틸 이소부틸 케톤; 니트릴, 예컨대 아세토니트릴, 프로피오니트릴 또는 부티로니트릴; 아마이드, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-포름아닐리드, N-메틸피롤리돈 또는 헥사메틸포스포리 트리아미드; 에스테르, 예컨대 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트, 술폰사이드 (예컨대, 디메틸 술폰사이드), 알코올 (예컨대 메탄올, 에탄올, n- 또는 i-프로판올), 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르가 포함된다. 추가로, 희석제들의 혼합물이 사용될 수 있다. 출발 물질, 반응 조건 및 보조제에 따라, 물 또는 물을 함유하지 않는 희석제가 적합할 수 있다. 출발 물질을 동시에 희석제로 사용할 수도 있다.
- <67> e) 반응 온도는 비교적 폭넓은 범위 내에서 달라질 수 있다. 통상적으로, 공정은 0°C 내지 150°C, 바람직하게는 10°C 내지 120°C의 온도에서 수행된다. 탈양성자화 반응 온도는 비교적 폭넓은 범위 내에서 달라질 수 있다. 통상적으로, 공정은 -150°C 내지 +50°C, 바람직하게는 -75°C 내지 0°C의 온도에서 수행된다.
- <68> f) 반응은 통상적으로, 대기압 하에서 수행된다. 그러나, 가압 또는 감압 (통상적으로는 0.1 bar 내지 10 bar) 하에서 본 발명에 따른 공정을 수행할 수도 있다.
- <69> g) 출발 물질은 통상적으로, 대략 등몰량으로 사용된다. 그러나, 성분들 중 하나가 비교적 과량으로 사용될 수도 있다. 반응은 통상적으로, 반응 보조제의 존재 하에 적합한 희석제 중에서 수행되며, 반응 혼합물은 통상적으로, 수시간 동안 요망되는 온도에서 교반된다.

- <70> h) 상기 공정에 따른 반응 혼합물의 후처리 및 얻어진 화합물의 정제는 공지된 절차 (제조에 참조)에 따라 수행될 수 있다.
- <71> 본 발명의 화합물은 시험관 내 및 동물에서 시험되는 경우에 유용한 약리학적 특성을 나타내며, 따라서 이들은 제약으로서 유용하다.
- <72> 따라서, 본 발명의 화합물은 nAChR의 콜린성(cholinergic) 리간드인 것으로 밝혀졌다. 또한, 본 발명의 바람직한 화합물은 선택적 $\alpha 7$ -nAChR 활성을 나타낸다. 특히, 본 발명의 화합물은 상기 수용체의 효능제, 부분 효능제, 길항제 또는 알로스테리(allosteric) 조절제인 것으로 여겨질 수 있다.
- <73> 본 발명의 화합물은 그의 약리학적 프로파일로 인해, CNS-관련 질환, PNS-관련 질환, 염증-관련 질환, 통증, 및 화학 물질의 남용으로 인한 금단 증상과 같은 다양한 질환 또는 증상의 치료에서 유용할 것으로 예상된다. CNS와 관련된 질환 또는 장애로는 일반 불안 장애, 인지 장애, 학습력 및 기억력 결핍 및 기능장애, 알츠하이머병(AD), 전구성(prodromal) AD, 노인에서의 경증 인지 손상(MCI), 기억상실증성 MCI, 연령-관련 기억 손상, 주의력 결핍 및 과다활동 장애(ADHD), 파킨슨병, 헌팅턴병, ALS, 프리온성 신경퇴행성 장애, 예컨대 크로이츠펠트-야콥병 및 쿠루병, 길레 드 라 투렛 증후군(Gilles de la Tourette's syndrome), 정신병, 우울증 및 우울성 장애, 조증, 조증성 우울증, 정신분열증, 정신분열증에서의 인지 결핍, 강박 장애, 공황 장애, 섭식 장애, 기면증, 통각 장애, AIDS-치매, 노년성 치매, 연령-관련 경증 인지 기능장애, 자폐증, 난독증, 지연성 운동장애, 간질, 경련성 장애, 외상후 스트레스 장애, 일과성 무산소증, 가성치매, 월경전 증후군, 황체기 지연 증후군, 만성 피로 증후군 및 시차 증후군이 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물은 내분비계 장애, 예컨대 갑상선 중독증, 크롬친화세포종, 고혈압 및 부정맥뿐만 아니라, 협심증, 운동과다증, 조루 및 발기 곤란의 치료에 유용할 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 염증성 장애의 치료에 유용할 수 있고 (문헌 [Wang et al., Nature 2003, 421, 384; de Jonge et al., Nature Immunology 2005, 6, 844; Saeed et al., JEM 2005, 7, 1113]), 이러한 장애 또는 증상으로는 염증성 피부 장애, 류마티스 관절염, 수술후 장폐색증, 크론병, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 폐혈증, 섬유근육통, 궤양 및 설사가 포함된다. 또한, 본 발명의 화합물은 헤로인, 코카인, 담배, 니코틴, 아편유사제, 벤조디아제핀 및 알코올과 같은 중독성 물질의 중단으로 인한 금단 증상의 치료에 유용할 수 있다. 최종적으로, 본 발명의 화합물은 통증, 예를 들어 편두통으로 인한 통증, 수술후 통증, 환각지(phantom limb) 통증 또는 암과 관련된 통증의 치료에 유용할 수 있다. 이러한 통증은 염증성 또는 신경병증성 통증, 중추성 통증, 만성 두통, 또는 당뇨병성 신경병증, 치료후 신경통 또는 말초 신경 손상과 관련된 통증을 포함할 수 있다.
- <74> 추가로, 치료될 수 있는 퇴행성 안구 장애로는 일반적인 허혈성 망막병증, 전부(anterior) 허혈성 시신경병증, 모든 형태의 시신경염, 연령-관련 황반 변성 (AMD) (건성형 (건성 AMD) 및 습성형 (습성 AMD)), 당뇨병성 망막병증, 낭포 황반 부종 (CME), 망막 박리, 색소성 망막염, 슈타르가르트 질환, 베스트 난황상 망막 퇴행증, 레베르 선천성 흑내장 및 기타 유전성 망막 퇴행증, 병리적 근시, 조숙아 망막병증 및 레베르 유전성 시신경병증을 비롯한 망막 세포의 퇴행에 직접적으로 또는 간접적으로 관여할 수 있는 안구 질환이 포함된다.
- <75> 정신 장애의 치료에 있어서, 1종 이상의 니코틴성- $\alpha 7$ 수용체 효능제, 및 (a) 통상적인 항정신병제 및 (b) 비정형(atypical) 항정신병제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물을 포함하는 조합물의 효과가 조합된 약물들의 상가 효과보다 큰 것으로 밝혀졌다. 특히, 본원에 개시된 조합물은, 조합 파트너들 중 하나를 단독으로 사용하는 단일요법에 대해 불응성인 정신분열증을 치료하기 위해 사용될 수 있다.
- <76> 따라서, 본 발명은
- <77> 1종 이상의 니코틴성- $\alpha 7$ 수용체 효능제,
- <78> (a) 통상적인 항정신병제 및 (b) 비정형 항정신병제로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상의 화합물, 및
- <79> 임의로, 1종 이상의 제약상 허용되는 담체
- <80> 를 포함하는, 동시적, 개별적 또는 순차적 사용을 위한 조합물 (예를 들어, 조합 제제) 또는 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서, 활성 성분은 각각의 경우에 유리 형태 또는 제약상 허용되는 염의 형태로 존재한다.
- <81> 본원에서 사용되는 용어 "정신 장애"로는 정신분열증, 불안 장애, 우울증 및 양극성 장애가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 본원에 개시된 조합물로 치료되는 정신 장애는 정신분열증, 보다 바람직하게는 조합 파트너들 중 하나를 단독으로 사용하는 단일요법에 대해 불응성인 정신분열증이다.
- <82> 본원에서 사용되는 용어 "통상적인 항정신병제"로는 할로페리돌, 플루페나진, 티오티센 및 플루펜티솔이 포함되

나 이에 제한되지 않는다.

- <83> 본원에서 사용되는 용어 "비정형 항정신병제"로는 클로자릴, 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈 및 아리피프라졸이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <84> 또다른 측면에서, 본 발명의 화합물은 예를 들어, 각종 조직에서 니코틴 수용체의 식별 및 위치측정을 위한 진단제 및/또는 PET 리간드로서 사용된다. 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 작용제는 nAChR의 선택적 표지를 위한 조직병리학적 표지화제, 조영제 및/또는 바이오마커 (이하 "마커")로서 유용한 특성을 나타낸다. 보다 구체적으로, 본 발명의 작용제는 시험관 내 또는 생체 내 α7 nAChR 수용체를 표지화하는 마커로서 유용하다. 특히, 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 PET 마커로서 유용하다. 이러한 PET 마커는 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O 및 ¹⁸F로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 원자로 표지된다.
- <85> 따라서, 본 발명의 작용제는 예를 들어, nAChR에서 작용하는 약물의 수용체 점유 수준의 측정, 또는 nAChR의 불균형 또는 기능장애로부터 유발된 질환의 진단 목적, 및 상기 질환의 약물요법 효과의 모니터링에 유용하다.
- <86> 상기에 따라, 본 발명은 뇌영상용 마커로서 유용한 본 발명의 작용제를 제공한다.
- <87> 추가의 측면에서, 본 발명은 본 발명의 작용제를 포함하는, 생체 내 및 시험관 내 nAChR에 관여한 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지화하는 조성물을 제공한다.
- <88> 이외의 추가의 측면에서, 본 발명은 뇌 조직을 본 발명의 작용제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관 내 및 생체 내 nAChR에 관여한 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지화하는 방법을 제공한다.
- <89> 본 발명의 방법은 본 발명의 작용제가 표적 구조를 표지하는지의 측정을 목표로 하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이러한 추가 단계는 양전자 방출 단층촬영 (PET) 또는 단일광자 방출 전산화 단층촬영 (SPECT), 또는 방사능 방사선이 검출될 수 있는 임의의 장치를 사용하여 표적 구조를 관찰함으로써 수행될 수 있다.
- <90> 특히, 본 발명의 작용제는 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR α7) 효능제이다.
- <91> 기능 분석에서, 본 발명의 작용제는 하기 시험에서 입증된 바와 같이 nAChR α7에서 높은 친화도를 나타낸다:
- <92> a) nAChR α7을 안정적으로 발현하는 래트 뇌하수체 세포주를 이용하여 nAChR α7에서의 친화도에 대한 기능 분석을 수행하였다. 요약하면, nAChR α7을 재조합적으로 발현하는 GH3 세포를 실험 72시간 전에 흑색 96-웰 플레이트 상에 분산시키고, 습윤화 분위기 (5% CO₂/95% 공기) 하에 37°C에서 인큐베이션시켰다. 실험일에 플레이트를 털어냄으로써 배지를 제거하고, 2.5 mM 프로베네시드(probenecid) (시그마(Sigma)사)의 존재 하에 형광 칼슘 민감성 염료를 함유하는 성장 배지 100 μl로 대체하였다. 세포를 습윤화 분위기 (5% CO₂/95% 공기) 하에 1시간 동안 37°C에서 인큐베이션시켰다. 플레이트를 털어내어 잉여량의 플루오(Fluo)-4를 제거하고, 헤페스-완충 염 용액 (단위 mM: NaCl 130, KCl 5.4, CaCl₂ 2, MgSO₄ 0.8, NaH₂PO₄ 0.9, 글루코스 25, 헤페스 20, pH 7.4; HBS)으로 2회 행구고, 적절한 경우, 길항제를 함유하는 HBS 100 μl로 다시 채웠다. 길항제의 존재 하에, 3 내지 5분간 인큐베이션을 계속하였다. 이어서, 플레이트를 영상화 플레이트 판독기에 넣고, 형광 신호를 기록하였다. 이 분석에서, 본 발명의 화합물은 약 5 내지 약 9의 pEC₅₀ 값을 나타냈다. 이 시험에서는, 부분 및 효능적 효능제가 바람직하다.
- <93> b) 인간 뉴런 nAChR α4β2에 대한 본 발명의 화합물의 길항제 활성을 평가하기 위해, 인간 α4β2 아형을 안정적으로 발현하는 인간 상피 세포주를 이용하여 유사한 기능 분석을 수행하였다 (문헌 [Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235]). 이 분석에서, 본 발명의 바람직한 화합물은 nAChR α7 아형에 대해 선택성을 나타냈다.
- <94> c) "신경절 아형" (α3β4), 근육형 니코틴성 수용체 (α1β1γδ) 및 5-HT₃ 수용체에 대한 본 발명의 화합물의 길항제 활성을 평가하기 위해, 인간 신경절 아형을 안정적으로 발현하는 인간 상피 세포주, 인간 근육형 니코틴성 수용체를 내생적으로 발현하는 세포주, 또는 무린 5-HT₃ 수용체를 내생적으로 발현하는 세포주를 이용하여, a)에 기재된 것과 유사한 기능 시험을 수행하였다 (문헌 [Michelmore et al., Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. (2002) 366, 235]). α3β4 nAChR, 근육 아형의 니코틴성 수용체 및 5-HT₃ 수용체에 대한 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않는 화합물이 특히 바람직하다.
- <95> 문헌 [S. Leonard et al., Schizophrenia Bulletin 22, 431-445 (1996)]에 기재된 감각 관문 결손을 나타내는

마우스 (DBA/2-마우스) 모델에서, 본 발명의 화합물은 약 10 내지 약 40 μM 의 농도에서 유의한 감각 관문을 유도하였다.

- <96> 본 발명의 화합물은 설치류에 대한 주의력 시험, 즉, 5-선택 연속 반응 시간 시험 (5-CSRTT)에서 주의력을 증가시키는 것으로 입증될 수 있었다 (문헌 [Robbins, J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. (2001) 13, 326-35]). 이 시험에서, 래트는 5개의 구멍이 있는 벽에서 관찰해야 한다. 구멍들 중 하나에서 라이트 플래시가 나타날 때, 래트는 반대쪽 벽에서 사육자에게 전달되는 음식물 펠렛 보상을 받기 위해 5초 이내에 올바른 구멍으로 코를 내밀면서 반응해야 한다.
- <97> 본 발명의 화합물은 또한, 마우스 및 래트에서의 사회 인지 시험에서 학습력/기억력 증진 효과를 입증할 수 있었다 (문헌 [Ennaceur and Delacour, Behav. Brain Res. (1988) 31, 47-59]).
- <98> 따라서, 본 발명의 화합물은 다양한 장애, 특히 상기 언급된 장애의 예방 및 치료 (완화 및 방지 포함)에 유용하다. 신경퇴행증에서 nAChR $\alpha 7$ 효능제의 유용성은 예를 들어, 문헌 [Wang et al., J. Biol. Chem. 275, 5626-5632 (2000)]에 기재되어 있다.
- <99> 상기 및 기타 장애의 치료시, 본 발명의 화합물 (활성 성분)의 적절한 투여량은 물론, 예를 들어 숙주, 투여 방식, 치료될 증상의 특성 및 중증도, 및 사용되는 특정한 본 발명의 작용제의 상대적 효능에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 혈장 중 특정 활성제의 농도가 얼마나 오랫동안 치료적 효과를 위해 허용가능한 수준으로 유지되는지를 측정하는 공지된 시험관 내 및 생체 내 기술에 기초하여, 필요한 활성제의 양을 결정할 수 있다. 통상적으로, 동물에서의 만족스러운 결과는 약 0.01 내지 약 30.0 mg/kg (경구 투여)의 1일 투여량으로부터 얻어지는 것으로 제시되었다. 인간의 경우, 처방되는 1일 투여량은 약 0.7 내지 약 1400 mg/일 (경구 투여), 예를 들어 약 50 내지 200 mg (체중 70 kg의 인간)의 범위이며, 편리하게는 한번에 또는 일일 4회 이하의 분할된 투여량으로, 또는 서방형으로 투여된다. 따라서, 경구 투여 형태는 적합하게는 약 1.75 또는 2.0 mg 내지 약 700 또는 1400 mg의 본 발명의 화합물을 적절한 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 혼합하여 포함한다.
- <100> 예를 들어, 제약 조성물은 활성 성분(들)을 약 0.1% 내지 약 99.9%, 바람직하게는 약 20% 내지 약 60% 함유한다.
- <101> 본 발명의 화합물을 포함하는 조성물의 예로는 예를 들어, 0.1 내지 1%, 예를 들어 0.5%의 화학식 I의 화합물의 염 또는 화학식 I의 유리 화합물을 포함하는 고상 분산액, (예를 들어, 가용화제를 함유하는) 수용액, 마이크로에멀전 및 현탁액이 포함된다. 상기 조성물은 적합한 완충액에 의해, 예를 들어 3.5 내지 9.5의 pH, 예를 들어 pH 4.5로 완충될 수 있다.
- <102> 본 발명의 화합물은 또한, 연구용 화학물질로서 상업적으로 유용하다.
- <103> 본 발명에 따른 용도에 대해, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염은 임의의 통상적인 방식, 예를 들어 경구 (예를 들어, 정제, 캡슐제 형태 또는 비강 분무제로서) 또는 비경구로 (예를 들어, 주사액제 또는 현탁액제 형태로), 단일 활성제로서 투여되거나, 또는 1종 이상의 다른 화학식 I의 활성제 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 특히 본원에 언급된 장애 또는 그밖의 다른 장애의 치료에 통상적으로 사용되는 다른 활성제와 조합하여 투여될 수 있다. 상기 조합에 사용되는 다른 활성제들은 바람직하게는, 벤조디아제핀, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 (SSRI), 선택적 세로토닌 및 노르에피네프린 재흡수 억제제 (SNRI), 통상적인 항정신병제, 비정형 항정신병제, 부스피론, 카르바마제핀, 옥스카르브아제핀, 가바펜틴 및 프레가발린으로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- <104> 본 발명에 적합한 SSRI는 특히, 플루옥세틴, 푸복사민, 세르트랄린, 파록세틴, 시탈로프람 또는 에스시탈로프람으로부터 선택된다. 본원에서 사용되는 용어 "벤조디아제핀"으로는 클로나제팜, 디아제팜 및 로라제팜이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "통상적인 항정신병제"로는 할로페리돌, 플루페나진, 티오티센 및 플루펜티솔이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 용어 "비정형 항정신병제"로는 클로자릴, 리스페리돈, 올란자핀, 퀘티아핀, 지프라시돈 및 아리피프라졸이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- <105> 부스피론은 유리 형태로 투여되거나, 염, 예를 들어 히드로클로라이드, 예를 들어 상표명 부스파르(Buspar) 또는 베스파르(Bespar) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 3,717,634에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 플루옥세틴은 상표명 프로작(Prozac) 하에 시판되는 히드로클로라이드의 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, CA 2002182에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 파록세틴 ((3S,4R)-3-[(1,3-벤조디옥솔-5-일옥시)메틸]-4-(4-플루오로페닐)피페리딘)은 상표명 팍실(Paxil) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 3,912,743에 기재된 바와 같이 제조되고

투여될 수 있다. 예를 들어, 세르트랄린은 상표명 졸로프트(Zoloft) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 4,536,518에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 클로나제팜은 상표명 안텔렙신(Antelepsin) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 디아제팜은 상표명 디아제팜 데시틴(Diazepam Desitin) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 로라제팜은 상표명 타보르(Tavor) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 시탈로프람은 유리 형태로 투여되거나, 염, 예를 들어 히드로브로마이드, 예를 들어 상표명 시프라마일(Cipramil) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 에스시탈로프람은 상표명 시프랄렉스(Cipralelex) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, AU623144에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 벤라팍신은 상표명 트레빌로르(Trevilor) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 돌록세틴은 상표명 심발타(Cymbalta) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, CA 1302421에 기재된 바와 같이 제조되고 투여될 수 있다. 예를 들어, 카르밤아제핀은 상표명 테그레탈(Tegretal) 또는 테그레톨(Tegretol) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 옥스카르브아제핀은 상표명 트릴렙탈(Trileptal) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 옥스카르브아제핀은 문헌으로부터 잘 알려져 있다 [예를 들어, 문헌 [Schuetz H. et al., Xenobiotica (GB), 16(8), 769-778 (1986)] 참조]. 예를 들어, 가바펜틴은 상표명 뉴론틴(Neurontin) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 할로페리돌은 상표명 할로페리돌 스타다(Haloperidol STADA) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 플루페나진은 상표명 프롤릭신(Prolixin) 하에 시판되는 디히드로클로라이드의 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 티오티센은 상표명 나반(Navane) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 3,310,553에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 플루벵티솔은 디히드로클로라이드의 형태, 예를 들어 상표명 에메르길(Emergil) 하에 시판되는 형태, 또는 데카노에이트의 형태, 예를 들어 상표명 데픽솔(Depixol) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, BP 925,538에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 클로자릴은 상표명 레포넥스(Leponex) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 3,539,573에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 리스페리돈은 상표명 리스페르달(Risperdal) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 올란자핀은 상표명 자이프렉사(Zyprexa) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 퀘티아핀은 상표명 세로쿠엘(Seroquel) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 예를 들어, 지프라스돈은 상표명 게오돈(Geodon) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, GB 281,309에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다. 예를 들어, 아리피프라졸은 상표명 어빌리파이(Abilify) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 이는 예를 들어, US 5,006,528에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.

<106> 코드 번호, 일반명 또는 상표명에 의해 확인되는 활성 성분의 구조는 표준 개론 "더 머크 인덱스(The Merck Index)"의 현행판, 또는 데이터베이스, 예를 들어 패턴츠 인터내셔널(Patents International) (예를 들어, IMS 국제 공개)로부터 취할 수 있다. 그의 상응하는 내용은 본원에 참고로 도입되어 있다. 모든 당업자는 활성 성분을 충분히 확인할 수 있고, 또한 상기 참고문헌에 기초하여 시험관 내 및 생체 내 둘 다의 표준 시험 모델에서 제약적 적응증 및 특성을 확립하고 시험할 수 있다.

<107> 조합물의 경우, 치료적 유효량의 1종 이상의 약리학적으로 활성인 조합 파트너를 단독으로, 또는 소화관내 또는 비경구 투여에 특히 적합한 1종 이상의 제약상 허용되는 담체와 조합하여 포함하는, 본 발명에 따른 조합 파트너들의 개별 투여를 위한 제약 조성물 및/또는 고정된 조합물로서의 투여를 위한 제약 조성물, 즉, 2종 이상의 조합 파트너를 포함하는 단일 생약(galenical) 조성물은 공지된 방식 그 자체로 제조할 수 있으며, 인간을 비롯한 포유동물에의 소화관내 (예를 들어, 경구 또는 직장) 및 비경구 투여에 적합하다. 사용되는 조합 파트너들이 시판되는 단일 약물의 형태로 투여되는 경우, 본원에서 달리 언급되지 않는다면, 그의 투여량 및 투여 방식은 본원에 기재된 유익한 효과를 얻기 위해 각각의 시판 약물의 패킷 책자(packet leaflet)에 제공된 정보에 따라 결정될 수 있다.

<108> 소화관내 또는 비경구 투여를 위한 조합요법용 제약 제제는 예를 들어, 단위 투여 형태의 것, 예컨대 당의정, 정제, 캡슐제, 좌제 또는 앰플이다. 달리 제시되지 않는다면, 이들은 공지된 방식 그 자체로, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 당-코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 필요 유효량은 단일 투여 단위가 아닌, 2개 이상의 투여 단위의 투여에 의해서도 달성될 수 있기 때문에, 각 투여 형태의 개별 용량에 함유된 조합 파트너의 단위 함량은 그 자체가 유효량을 구성할 필요는 없는 것으로 인지될 것이다.

<109> 특히, 조합 파트너 각각의 치료적 유효량은 동시에, 또는 임의의 순서에 따라 순차적으로 투여될 수 있으며, 성분들은 개별적으로 (예를 들어, 고정되거나 가변적인 기간 후에 순차적으로) 또는 고정된 조합물로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명에 따른 장애의 치료 (완화 포함) 방법은 (i) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합 파트너 (a) (본 발명의 화합물) 및 (ii) 유리 또는 제약상 허용되는 염 형태의 조합 파트너 (b) (예를 들

어, 본 발명의 또다른 화합물 또는 또다른 화학식의 활성 성분)를 동시에 또는 임의의 순서에 따라 순차적으로, 공동 치료적 유효량, 바람직하게는 상승작용적 유효량, 예를 들어, 본원에 기재된 양에 상응하는 1일 투여량으로 투여하는 것을 포함할 수 있다. 개별 조합 파트너들은 치료 과정 동안 상이한 시간에서 개별적으로 투여되거나, 또는 분할 또는 단일 조합 형태로 동시에 투여될 수 있다. 추가로, 용어 "투여"는 생체 내에서 조합 파트너로 전환되는 조합 파트너의 전구약물의 사용도 또한 포함한다. 따라서, 본 발명은 이러한 동시 및/또는 교대 치료 요법 전부를 포함하는 것으로 이해되어야 하며, 용어 "투여"는 이에 따라 해석되어야 한다.

- <110> 사용되는 조합 파트너의 유효 투여량은 예를 들어, 사용되는 특정 화합물 또는 제약 조성물, 투여 방식, 치료될 장애 및/또는 치료될 장애의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 따라서, 투여 요법은 투여 경로, 환자의 신장 및 간 기능에 의한 대사작용을 비롯한 다양한 인자에 따라 선택된다. 통상의 기술을 가진 내과의, 임상의 또는 수의사는 장애의 예방, 완화, 역전 또는 정지에 필요한 단일 활성 성분의 유효량을 손쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 독성 없이 효능을 나타내는 범위 내에서 활성 성분의 농도를 달성하는데 있어 최적의 정밀도를 위해서는, 표적 부위에 대한 활성 성분의 이용률의 역학에 기초한 레지멘을 필요로 한다.
- <111> 상기에 따라, 본 발명은 또한 하기를 제공한다:
- <112> (1) 포유동물, 특히 인간의 진단학적 또는 치료학적 치료에 유용한, 특히 α7 수용체 효능제로서 유용한, 예를 들어, 임의의 하나 이상의 장애, 특히 상기 및 하기에 기재된 특정 장애들 중 임의의 하나 이상을 치료 (완화 포함)하는데 유용한 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 염;
- <113> (2) 활성 성분으로서의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 제약상 허용되는 희석제 또는 담체와 함께 포함하는 제약 조성물;
- <114> (2') 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제약상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는, α7 수용체 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하고/거나, α7 수용체 활성화와 관련된 장애, 특히 상기 또는 하기에 언급된 장애들 중 임의의 하나 이상의 치료 또는 예방용 제약 조성물;
- <115> (3) 제약적 유효량의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 장애, 특히 상기 기재된 특정 장애들 중 임의의 하나 이상의 치료가 필요한 대상체에서 상기 장애를 치료하는 방법;
- <116> (3') 치료적 유효량의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염을 α7 수용체 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하고/거나, α7 수용체 활성화와 관련된 장애의 치료 또는 예방이 필요한 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 또는 예방 방법;
- <117> (4) α7 수용체 활성화가 소정의 역할을 하거나 관여하고/거나, α7 수용체 활성화와 관련된 질환 또는 증상, 특히 상기 언급된 장애들 중 하나 이상의 치료 또는 예방용 약제 제조를 위한, 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염의 용도;
- <118> (5) 치료적 유효량의 화학식 I의 α7 효능제 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 제약 활성 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 (여기서, 제2 제약 활성 화합물 및/또는 그의 염은 특히, 상기 또는 하기에 기재된 장애들 중 임의의 하나 이상의 치료에 사용하기 위한 것임)을 예를 들어, 동시에 또는 순차적으로 공동 투여하는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 방법; 및
- <119> (6) 치료적 유효량의 화학식 I의 α7 효능제 및/또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 제2 제약 활성 화합물 및/또는 그의 제약상 허용되는 염 (여기서, 제2 제약 활성 화합물은 특히, 상기 기재된 특정 장애들 중 임의의 하나 이상의 치료에 유용하거나 이러한 치료에 사용하기 위한 것임)을 포함하는 조합물.

실시예

- <120> 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것이지만, 본 발명의 범위를 제한하지는 않는다. 하기 약어가 사용된다:
- <121> AcOEt 에틸 아세테이트
- <122> aq. 수성
- <123> EtOH 에탄올
- <124> FC 플래쉬 크로마토그래피
- <125> HV 고진공

- <126> MeOH 메탄올
- <127> m.p. 융점
- <128> MTBE 메틸 tert-부틸 에테르
- <129> NHMDS 나트륨 헥사메틸 디실라잔
- <130> rt 실온
- <131> soln. 용액
- <132> THF 테트라히드로푸란
- <133> 온도는 섭씨도로 측정하였다. 달리 제시되지 않는다면, 반응은 실온에서 수행하였다. 최종 생성물, 중간체 및 출발 물질의 구조는 표준 분석 방법, 예를 들어 마이크로분석 및 분광학적 특성 (예를 들어, MS, IR, NMR)에 의해 확인하였다.
- <134> (4SR,5RS)-1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일아민은 문헌 [Frank D. King et al., J. Med. Chem. (1993) 36, 68 3]에 따라 제조하였다.
- <135> **실시예 1**
- <136> **(4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민**
- <137> 2,5-디브로모피리딘 2.59 g (10.9 mmol), 나트륨 tert-부톡사이드 1.57 g (16.4 mmol), Pd₂(dba)₃ 0.20 g 및 크산토스(xantphos) 0.38 g의 혼합물을 무수 톨루엔 40 ml 중에 용해시키고, 톨루엔 10 ml 중 (rac.)-1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일아민 1.53 g (10.9 mmol)의 용액으로 처리하였다. 60분 동안 95℃로 가열한 후, 반응 혼합물을 아이스 상에 주입하고, AcOEt로 희석하였다. 수성 상을 AcOEt로 추출하고, 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, 분말 Na₂CO₃ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 50:45:5의 AcOEt/MeOH/NEt₃으로 용리하는 실리카 겔 상에서 중압 크로마토그래피로 정제하여 담갈색 분말로서 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-(5-브로모-피리딘-2-일)-아민 2.09 g을 수득하였다. MS (ES⁺): m/e = 296/298 (MH⁺).
- <138> 교반 막대를 함유한 마이크로웨이브 바이알에 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-(5-브로모-피리딘-2-일)-아민 148 mg (0.5 mmol), 인돌-5-보론산 98 mg (0.61 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 29.7 mg을 채우고, 아르곤으로 퍼징하여 배기한 후 캡핑하였다. 톨루엔 9 ml, EtOH 1 ml 및 2 M Na₂CO₃ 용액 1 ml를 첨가한 후, 혼합물을 마이크로웨이브 반응기 (이니시에이터 익스프(Initiator Exp), 바이오태그(Biotage)사)에서 45분 동안 120℃에서 조사하였다. 반응 혼합물을 하이플로 상에서 여과하고, AcOEt로 희석하였다. 수성 상을 AcOEt로 추출하고, 합한 유기 상을 물 및 염수로 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고, 증발시켰다. 잔류물을 50:45:5의 AcOEt/MeOH/NEt₃으로 용리하는 실리카 겔 상에서 중압 크로마토그래피로 정제하여 폼을 제공하였고, 이를 펜탄으로 연화처리한 후에 담갈색 분말로서 (4SR,5RS)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민 73 mg을 수득하였다. MS (ES⁺): m/e = 333 (MH⁺).
- <139> **분취용 거울상이성질체 분리:**
- <140> 컬럼: 키랄팩(Chiralpak) AD 20 um; 5 x (75 x 21.2 mm)
- <141> 용리액: 50:25:25의 n-헥산:CHCl₃:MeOH + 0.1% 디에틸 아민
- <142> 유속: 40 ml/분
- <143> 검출기: UV 254 nm
- <144> 피크 1: 9-13분; 피크 2: 17-30분.
- <145> **분석 평가:**
- <146> 컬럼: 키랄팩 AD 10 um; 4.6 x 250 mm
- <147> 용리액: 50:25:25의 n-헥산:CHCl₃:MeOH + 0.1% 디에틸 아민

- <148> 유속: 1.5 ml/분
- <149> 검출기: UV 254 nm
- <150> 피크 1: 6.65분 = (4R,5S)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민;
- <151> 피크 2: 19.12분 = (4S,5R)-(1-아자-비시클로[3.3.1]논-4-일)-[5-(1H-인돌-5-일)-피리딘-2-일]-아민.
- <152> **실시예 2 (연질 캡슐제의 제조)**
- <153> 활성 성분으로서 상기 실시예에 언급된 화학식 I의 화합물들 중 하나 0.05 g을 각각 포함하는 5000 연질 젤라틴 캡슐제를 하기와 같이 제조하였다:
- <154> 분쇄된 활성 성분 250 g을 라우로글리콜(Lauroglykol) (등록상표) (프로필렌 글리콜 라우레이트, 프랑스 세인트 프리스트에 소재한 가테포스 에스.에이.(Gattefosse S.A.)사) 2 L 중에 현탁시키고, 습윤 분쇄기에서 분쇄하여 약 1 내지 3 μm 의 입도로 제조하였다. 이어서, 상기 혼합물 중 0.419 g의 분량을 캡슐-충전기를 사용하여 연질 젤라틴 캡슐제 안에 주입하였다.