



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0014236
 (43) 공개일자 2012년02월16일

(51) Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01) *C07D 405/12* (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7001576(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월04일

심사청구일자 2012년01월19일

(62) 원출원 특허 10-2005-7016343

원출원일자(국제출원일자) 2004년03월04일

심사청구일자 2009년03월03일

(85) 번역문제출일자 2012년01월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/006530

(87) 국제공개번호 WO 2004/078752

국제공개일자 2004년09월16일

(30) 우선권주장

10/379,868 2003년03월05일 미국(US)

(71) 출원인

타가셉트 인코포레이티드

미국, 노쓰 캐롤라이나, 윈스턴-살렘, 이스트 퍼스트 스트리트 200

(72) 발명자

슈미트 제프리 다니엘

미국 노쓰 캐롤라이나 27105 윈스턴-세일럼 파인 뷰 드라이브 5619

덜 게리 모리스

미국 노쓰 캐롤라이나 27023 윈스턴-세일럼 샬로우 우포드 로드 6025

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

(54) 아릴비닐아자시클로알칸 화합물, 그 제조방법, 및 그 용도

(57) 요 약

화학식 I의 신규 비닐아자시클로알칸 화합물을 개시한다. 본 발명의 화합물은 다양한 nAChRs의 리간드이다. 본 발명의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 특히 중추신경계 또는 위장관계 내의 nAChRs의 기능부전과 관련된 질병을 예방 또는 치료하기 위한 것이다. 치료될 수 있는 질병의 종류의 예로는 알츠하이머병, 인지장애, 파킨슨씨 병과 같은 운동장애 질환, 약물중독, 행동장애, 및 위장관 내의 염증성 질환 등이 있다. 본 발명의 화합물은 급성, 만성, 또는 재발성 통증의 치료에서 진통제로서도 작용할 수 있다.

(72) 발명자

쥬느브아-보렐리아 아리엘르

프랑스 애프-94320 티에 아브뉴 오슈 28

까페 마르고

프랑스 애프-35520 브레스 래 뽀띠뜨 리비에르

세브 미쉘

프랑스 애프-91450 스와지 쉬르 센느 뤄 뿐 벨몽도

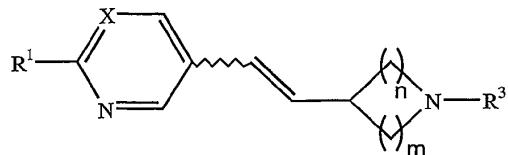
3

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물, 그 혼합물, 에난티오머, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 진통을 제공하거나 신경퇴행성 질환 또는 염증성 위장관 질환 치료용 약학 조성물:

[화학식 I]



상기 화학식 I에서,

물결선은 이중결합에 대하여 변화가능한 입체화학(E 또는 Z)을 나타내고;

X는 질소이고;

R¹은 수소, C₁₋₆ 알킬, -OR⁴, 또는 -NR⁴R⁵ 이고,

R³은 수소이고;

m은 1 내지 4이고;

n은 1 내지 3이고;

R⁴ 및 R⁵는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆-알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R¹은 수소인 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, n=1 인 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, m=2 인 것인 약학 조성물.

청구항 5

하기 화합물로 구성된 그룹 중에서 선택된 화합물, 그 혼합물, 라세믹 혼합물, 에난티오머, 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 진통을 제공하거나 신경퇴행성 질환 또는 염증성 위장관 질환 치료용 약학 조성물:

(R)- 및 (S)-5-((E)-2-페롤리딘-3-일비닐)페리미딘,

(R)- 및 (S)-5-((E)-2-페페리딘-3-일비닐)페리미딘,

5-((E)-2-페페리딘-4-일비닐)페리미딘, 및

5-((E)-2-아제티딘-3-일비닐)페리미딘.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, 또는 세로토닌의 부족으로부터 유발되는 것인 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 신경퇴행성 질환은 초로성 치매, 노인성 치매, 나이-관련 또는 알콜중독의 결과로서 조기 기억상실 및 인지장애, 미세경색치매(micro-infarct dementia) 및 혈관성 치매, AIDS-관련 치매, 크로이츠펠트 야콥병(CJD), 광증, 파킨슨씨병, 루이소체 치매, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 지연운동장애, 운동과다증, 조증, 전간, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 뚜렷 증후군, 근위축성측삭경화증, 다발성경화증, 말초 신경영양, 뇌 또는 척수 외상, 및 약물 중독으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염증성 위장관 질환은 설사, 크론병, 과민성 대장 증후군, 및 궤양성 대장염으로 구성된 그룹에서 선택되는 것인 약학 조성물.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 예를 들어, 특정 니코틴성 수용체 서브타입의 조절체로서, 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChRs)에 영향을 줄 수 있는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 매우 다양한 상태 및 질병, 특히 중추 신경계 및 자율 신경계의 기능 부전과 관련된 상태 및 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

니코틴은 수많은 약리학적 효과를 갖는 것으로 제안되었다. 예를 들어, Pullan et al., *N. Engl. J. Med.* **330**:811-815 (1994)를 참조하면 알 수 있다. 그러한 효과중 일부는 신경전달물질 분비에 대한 효과와 관련이 있을 수 있다. 니코틴을 투여할 경우 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌, 및 글루타메이트가 분비 된다는 보고되었다(Rowell et al., *J. Neurochem.* **43**:1593 (1984); Rapier et al., *J. Neurochem.* **50**:1123 (1988); Sandor et al., *Brain Res.* **567**:313 (1991) 및 Vizi, *Br. J. Pharmacol.* **47**:765 (1973); Hall et al., *Biochem. Pharmacol.* **21**:1829 (1972); Hery et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* **296**:91 (1977); Toth et al., *Neurochem Res.* **17**:265 (1992)). 확증적인 최근의 추가적인 보고는 글루타메이트, 니트릭 옥사이드, GABA, 타카키닌, 및 펩티드의 중추신경계에서의 조절을 포함하였다(Brioni et al., *Adv. Pharmacol.* **37**:153 (1997)). 또한, 니코틴은 소정의 질병을 치료하는데 사용되는 소정의 조성물의 약리학적 양상을 강화시키는 것으로 보고되었다(예를 들어, Sanberg et al., *Pharmacol. Biochem. & Behavior* **46**:303 (1993); Harsing et al., *J. Neurochem.* **59**:48 (1993); 및 Hughes, *Proceedings from Int'l. Symp. Nic. S40* (1994) 참조). 더 육아, 니코틴의 신경 보호효과가 제안되었으며 다양한 다른 유익한 니코틴의 약리학적 효과가 제안되었으며, 예를 들어, Sjak-shie et al. *Brain Res.* **324**:295(1993)을 참조하면 된다. 다양한 다른 유익한 니코틴의 약리학적 효과가 제안되었다. 예를 들어, Decina et al., *Biol. Psychiatry* **28**:502 (1990); Wagner et al., *Pharmacopsychiatry* **21**:301 (1988); Pomerleau et al., *Addictive Behaviors* **9**:265 (1984); Onaivi et al., *Life Sci.* **54**(3):193 (1994); Tripathi et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **221**:91(1982); 및 Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.* **15**:36 (1994)을 참조하면 알 수 있다.

[0003]

nAChRs를 표적으로 하는 다양한 화합물은 매우 다양한 상태 및 질병을 치료하는데 유용한 것으로 보고되었다. 예를 들어, Williams et al., *DN&P* **7**(4):205 (1994); Arneric et al., *CNS Drug Rev.* **1**(1):1 (1995); Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* **5**(1):79 (1996); Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**:1413 (1996); Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **279**:1422 (1996); Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **291**:390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* **91**:1447 (1999); Lavand'homme 및 Eisenbach, *Anesthesiology* **91**:1455 (1999); Holladay et al., *J. Med. Chem.* **40**(28): 4169 (1997); Bannon et al., *Science* **279**: 77 (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, 및 US 5,583,140(특허권자: Bencherif et al.), US 5,597,919(특허권자: Dull et al.), US 5,604,231(특허권자: Smith et al.), 및 US 5,852,041(특허권자: Cosford et al.)를 참조하면 된다. 니코틴 화합물은 매우 다양한 CNS 질환을 치료하는데 특히 유용한 것으로 보고되었다. 정말로, 다양한 화합물이 치료학적 특성을 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들어, Bencherif and Schmitt, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 349 (2002), Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* **1**(4): 423 (2002), O'Neill et

al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 399 (2002), US 5,1871,166(특허권자: Kikuchi et al.), US 5,672,601(특허권자: Cignarella), PCT WO 99/21834, 및 PCT WO 97/40049, 영국특허출원 GB 2295387, 및 유럽특허출원 EP 297,858을 참조하면 알 수 있다.

[0004] CNS 질환은 신경학적 질환의 한 종류이다. CNS 질환은 약물에 의해 유도될 수 있고; 유전적 소인에 의한 것일 수 있고; 감염 또는 외상에 의한 것일 수도 있으며; 원인을 모를 수도 있다. CNS 질환은 신경정신적 장애, 신경학적 질환, 및 정신 질환을 포함하며, 신경퇴행성 질환, 행동 장애, 인지 장애, 및 인지영향장애(cognitive affective disorder)를 포함한다. 임상적 증상이 CNS 기능장애에 의한 것인 몇몇 CNS 질환이 있다(즉, 부적절한 정도의 신경전달물질 분비, 신경전달물질 수용체의 부적절한 특성, 및/또는 신경전달물질 및 신경전달물질 수용체 간의 부적절한 반응에 의한 질병). 여러 CNS 질환은 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, 및/또는 세로토닌의 결여에 의한 것일 수 있다.

[0005] 상대적으로 흔한 CNS 질환은 초로성 치매(초기 발병 알츠하이머병), 노인성 치매(알츠하이머 유형의 치매), 미세경색치매(micro-infarct dementia), AIDS-관련 치매, 크로이츠펠트 야콥병(CJD), 광병, 파킨슨씨병을 포함한 파킨슨증, 루이소체 치매, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 지연운동장애, 운동과다증, 전간, 조증, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 및 뚜렷 증후군을 포함한다.

[0006] nAChRs의 서브타입은 중축신경계 및 말초신경계 모두에 존재하지만, 서브타입의 분포는 불균일하다. 예를 들어, 척추동물의 뇌에 우세하게 존재하는 서브타입은 $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$, 및 $\alpha 3\beta 2$ 인 반면에, 자율신경의 갱글리온에 우세한 서브타입은 $\alpha 3\beta 4$ 이고, 신경근 접합에 우세한 서브타입은 $\alpha 1\beta 1\gamma$ 및 $\alpha 1\beta 1\epsilon$ 이다(예를 들어, Dwoskin et al., *Exp. Opin. Ther. Patents* 10:1561 (2000), 및 Schmitt and Bencheriff, *Annual Reports in Med. Chem.* 35:41 (2000) 참조). 몇몇 니코틴 화합물의 단점은 그들이 말초 조직의 nAChRs와의 상호작용 때문에(예를 들어, 근육 및 갱글리온 nAChR 서브타입을 흥분시킴으로써) 다양한 바람직하지 않은 약물학적 효과를 유발한다는 것이다. 다양한 상태 또는 질환의 증상을 완화시키는 것을 포함한 다양한 상태 또는 질환(예: CNS 질환)을 예방 및/또는 치료하기 위한 것으로서, 말초 nAChRs에 대해 관련된 유의적인 효과를 미치지 않으면서 CNS nAChRs에 대해서는 유익한 효과를 갖는 니코틴 약리효과를 나타내는 화합물(CNS nAChRs에 대해 특이적인 화합물), 조성물, 및 방법을 갖는 것이 바람직할 것이다. 또한, 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 잠재력을 갖는 수용체 서브타입에 유의적인 영향(예: 심혈관계 및 골격근 부위에서의 인지 가능한 활성)을 미치지 않으면서 CNS 기능에 영향을 미치는 화합물, 조성물, 및 방법을 제공하는 것이 더욱 바람직할 것이다. 본 발명은 그러한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다.

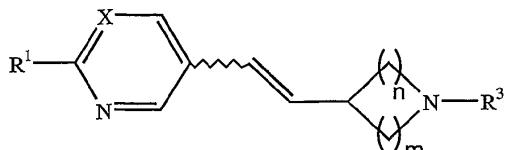
발명의 내용

과제의 해결 수단

발명의 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 비닐아자시클로알칸 화합물에 관한 것이다:

[화학식 I]



[0010]

[0011] 상기 화학식 I에서,

[0012] 물결선은 이중결합에 대하여 변화가능한 입체화학(E 또는 Z)을 나타내고;

[0013] X는 질소 또는 $C-R^2$ 이고;

[0014] R^1 은 X가 $C-R^2$ 일 경우에는 수소, C_{1-6} 알킬, 할로겐, $-OR^4$, $-NR^4R^5$, 또는 $-SR^4$ 이고, X가 질소일 경우에는 수소, C_{1-6} 알킬, $-OR^4$, 또는 $-NR^4R^5$ 이고,

- [0015] R^2 는 수소, C_{1-6} -알킬, 아릴, 아릴- C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알킬-아릴, 헤테로아릴, 헤테로아릴 C_{1-6} -알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 시클로알킬, 폴리시클로알킬, $-OR^6$, $-NR^6R^7$, $-SR^6$, $-SOR^6$, 또는 $-SO_2R^6$ 이고, 각각은 할로겐, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-OR^6$, $-COOH$, $-C(O)OR^6$, $-O-C(O)R^6$, $-NR^6R^7$, $-NHC(O)R^6$, $-C(O)NR^6R^7$, $-SR^6$, $-S(O)R^6$, $-SO_2R^6$, $-NHSO_2R^6$, $-SO_2NR^6R^6$, $-C(S)NR^6R^6$, $-NHC(S)R^6$, $-O-SO_2R^6$, 아릴, 헤�테로아릴, 포밀, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메틸술파닐, 트리플루오로메톡시, 및 C_{1-6} 알킬로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고;
- [0016] $*R^3$ 는 수소, C_{1-6} -알킬, 아릴 C_{1-6} -알킬, 헤�테로아릴 C_{1-6} -알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 시클로알킬, 또는 폴리시클로알킬이고;
- [0017] $*m$ 은 1 내지 4이고;
- [0018] n 은 1 내지 3이고;
- [0019] R^4 및 R^5 는 각각 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} -알킬이고;
- [0020] R^6 및 R^7 은 독립적으로 수소, C_{1-6} -알킬, 아릴, 아릴- C_{1-6} -알킬, 헤�테로아릴, 헤�테로아릴- C_{1-6} -알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로시클로알킬, 시클로알킬, 또는 폴리시클로알킬이고, 각각은 할로겐, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$, $-COO-C_{1-6}$ -알킬, $-CONH_2$, 포밀, 트리플루오로메틸, 및 트리플루오로메톡시로 구성된 그룹에서 선택된 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환될 수 있고,
- [0021] 상기 C_{1-6} -알킬, 헤�테로시클릴, 헤�테로아릴, 및 아릴기는 F , Cl , Br , I , R^8 , $-NR^8R^9$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_2R^8$, $-N_3$, $-SO_2CH_3$, $-OR^8$, $-SR^8$, $-C(=O)NR^8R^9$, $-NR^8C(=O)R^8$, $-C(=O)R^8$, $-C(=O)OR^8$, $-(CH_2)_qOR^8$, $-OC(=O)NR^8R^9$, 및 $-NR^8C(=O)OR^8$ 으로 구성된 그룹에서 선택된 1-6 개의 치환기로 치환될 수 있고,
- [0022] 상기 R^8 및 R^9 은 각각 독립적으로 수소 또는 저급 알킬(예: C_{1-6} 알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 이소프로필, 또는 이소부틸), 방향족 기-함유 화학종 또는 치환된 방향족 기-함유 화학종(상기 치환기 중 하나 이상으로 치환)이다. 상기 R^6 및 R^7 또는 R^8 및 R^9 중 어느 한쪽은 함께 C_{1-10} 시클로알킬 작용기(예: 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 아다만틸)를 형성할 수 있다. 대표적인 방향족 기-함유 화학종으로는 피리딜, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 페닐, 및 벤질 등이 있다(이러한 화학종은 상기 정의된 하나 이상의 치환기, 특히 저급 알킬, 할로, 및/또는 아미노 치환기를 포함한 치환기로 적절하게 치환될 수 있다). 다른 대표적인 방향족 고리 시스템은 Gibson et al., J. Med. Chem. 39:4065 (1996)에 기재되어 있다.
- [0023] 상기 화합물의 라세믹 혼합물, 에난티오머, 다이아스테레오머, 및 호변이성체를 포함한 이성질체, 그 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 또한 포함된다.
- [0024] 본 발명은 보다 구체적으로는, 상기 화학식 I에서,
- [0025] 이중결합에서의 입체화학은 E이고;
- [0026] X는 N 또는 $C-R^2$ 이고;
- [0027] R^1 은 수소이고;
- [0028] R^2 는 $-OR^6$ 이고;

- [0029] R^3 는 수소이고;
- [0030] n은 1이고;
- [0031] m은 2이고;
- [0032] R^6 는 알킬, 아릴, 또는 헤테로시클릴인
- [0033] 상기 화학식 I의 화합물의 유도체, 그의 라세믹 혼합물, 에난티오머, 다이아스테레오머, 및 호변이성체를 포함한 이성질체, 그 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 그리고 nAChRs의 리간드로서의 그 용도에 관한 것이다.
- [0034] 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 nAChRs의 기능 부전과 관련된 질병, 특히 중추 신경계 또는 위장관계 질병의 예방 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물 및/또는 의약을 제조하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에서 "치료"는 질병 상태의 증상 및/또는 경과 모두에 대해 유익한 효과를 포괄할 수 있다.
- [0035] 치료될 수 있는 질병의 예는 알츠하이머 병 및 기타 치매와 같은 중추신경계 질환을 포함한 신경퇴행성 질환, 파킨슨씨병과 같은 기타 운동장애 질환, 악물중독, 행동 장애, 및 위장관계 내의 염증성 질환 등이 있다. 본 발명의 화합물은 또한 예를 들어, 급성, 만성, 또는 재발성 통증의 치료에서 진통제로서 작용할 수 있다.
- [0036] 발명의 상세한 설명**
- [0037] 본 명세서에 기재된 화합물, 조성물, 및 방법은 다음 바람직한 구현예를 참조하면 더욱 잘 이해될 것이다. 다음 정의는 본 발명의 범위를 한정하는데 있어서 유용할 것이다.
- [0038] 본 명세서에 기재된 "방향족"은 3 내지 10, 바람직하게는 5 및 6- 멤버의 고리 방향족 및 헤테로방향족 고리를 말한다.
- [0039] 본 명세서에 기재된 "방향족 기- 함유 화학종"이란 방향족기 이거나 그 방향족 기를 포함하는 모이어티를 말한다. 따라서, 폐닐 및 벤질 모이어티는 둘 모두는 방향족 기이므로 이러한 정의에 포함된다.
- [0040] *본 명세서에 기재된 C_{1-6} 알킬 라디칼(저급 알킬 라디칼)은 선형 또는 분지의 체인에서 1 내지 6 개의 탄소원자를 함유하며, 또한 C_{3-6} 시클로알킬 모이어티, 및 C_{3-6} 시클로알킬 모이어티-함유 알킬 라디칼을 포함한다.
- [0041] 본 명세서에 기재된 C_{1-6} 알콕시 라디칼은 선형 또는 분지의 체인에서 1 내지 6 개의 탄소원자를 함유하며, 또한 C_{3-6} 시클로알킬 모이어티, 및 C_{3-6} 시클로알킬 모이어티-함유 알콕시 라디칼을 포함한다.
- [0042] 본 명세서에 기재된 아릴 라디칼은 폐닐, 나프틸, 및 인데닐로부터 선택된다.
- [0043] 본 명세서에 기재된 헤테로아릴 라디칼은 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 함유하는, 3 내지 10 개의 멤버, 바람직하게는 5 또는 6 개의 멤버를 함유한다. 적절한 5 개의 멤버로 이루어진 고리 헤테로아릴 모이어티의 예로는 퓨릴, 티오페닐, 피롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 및 피라졸릴 등이 있다. 적절한 6 개의 멤버로 이루어진 고리 헤테로아릴 모이어티의 예로는 피리디닐, 피리미디닐, 피라지닐 등이 있으며, 그 중에서도 피리디닐 및 피리미디닐이 바람직하다.
- [0044] 본 명세서에 기재된 할로겐은 염소, 요오드, 불소, 또는 브롬이다.
- [0045] 본 명세서에 기재된 폴리시클로알킬 라디칼은 융합된 시클릭 고리 구조이다. 대표적인 폴리시클로알킬 라디칼로는 아다만틸, 보르나닐, 노르보르나닐, 보르네닐, 및 노르보르네닐 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 폴리시클로알킬 라디칼은 또한 N, O, 또는 S와 같은 헤테로 원자를 하나 이상 포함할 수 있다.
- [0046] 본 명세서에 기재된 헤테로시클릴 라디칼은 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는, 3 내지 10 개의 멤버를 함유한다. 적절한 헤테로시클릴 모이어티의 예로는 피페리디닐, 몰폴리닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 피페라지닐, 테트라하이드로피라닐, 및 테트라하이드로퓨라닐 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0047] 본 명세서에 기재된 시클로알킬 라디칼은 3 내지 10 개의 탄소 원자를 함유한다. 적절한 시클로알킬 라디칼의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 등이 있으나, 이에 한

정되는 것은 아니다.

[0048] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 클로라이드, 브로마이드, 술페이트, 포스페이트, 및 니트레이트와 같은 무기산 부가염; 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말례에이트, 퓨마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 아스코르베이트와 같은 유기산 부가염; 아스파테이트 및 글루타메이트와 같은 산성 아미노산과의 염; 소듐염 및 칼륨염과 같은 알칼리금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리토금속염; 암모늄염; 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 피리딘염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민염과 같은 유기 염기성염; 및 라이신염 및 아르기닌염과 같은 염기성 아미노산과의 염 등이 있다. 이러한 염은 어떤 경우에는 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다. 대표적인 염은 Dull et al.에게 허여된 US 5,597,919, Dull et al.에게 허여된 US 5,616,716, 및 Ruecroft et al.에게 허여된 US 5,663,356에 기재되어 있다.

[0049] 본 명세서에 사용된 "작용제"는 결합 파트너, 전형적으로는 수용체를 흥분시키는 물질이다. 흥분은 특정 어세이와 관련하여 정의되거나, 당업자에게 인식되어 있는 바와 같이 실질적으로 유사한 환경 하에서 특정 결합 파트너의 "작용제" 또는 "길항제"로서 인정되는 인자 또는 물질과 비교하는 본 명세서의 논의로부터 명백해질 수 있다. 흥분은 작용제 또는 부분적 작용제의 결합 파트너와의 상호작용에 의해 유발되는 특정 효과 또는 기능의 증가와 관련되어 정의될 수 있으며, 알로스테릭 효과를 포함할 수 있다.

[0050] 본 명세서에 기재된 "길항제"는 결합 파트너, 전형적으로는 수용체를 억제하는 물질이다. 억제는 특정 어세이와 관련하여 정의되거나, 당업자에게 인식되어 있는 바와 같이 실질적으로 유사한 환경 하에서 특정 결합 파트너의 "작용제" 또는 "길항제"로서 인정되는 인자 또는 물질과 비교하는 본 명세서의 논의로부터 명백해질 수 있다. 억제는 길항제의 결합 파트너와의 상호작용에 의해 유발되는 특정 효과 또는 기능의 증가와 관련되어 정의될 수 있으며, 알로스테릭 효과를 포함할 수 있다.

[0051] 본 명세서에 기재된 "부분적 작용제"는 충분하고 완전한 길항제와 작용제 활성에 대해 인정되는 표준으로 정의되는 작용제의 흥분 수준의 중간을 결합 파트너에 제공하는 물질이다. 흥분 및 억제는 작용제, 길항제, 또는 부분적 작용제로서 정의되는 임의의 물질 또는 물질 카테고리에 대해 본질적으로 정의되는 것으로 인정될 것이다. 본 명세서에 기재된 "본질적 활성" 또는 "효능"은 결합 파트너 복합체의 생물학적 효과의 측정에 관한 것이다. 수용체 약물학과 관련하여, 고유 활성 또는 효능이 정의되는 상황은 결합 파트너(예: 수용체/리간드) 복합체의 상황 및 특정 생물학적 결과와 관련된 활성의 고려에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 어떤 환경에서, 본질적 활성은 연루되는 특정 제2차 메신저 시스템에 따라 달라질 수 있다. Hoyer, D. 및 Boddeke, H., Trends Pharmacol Sci. 14(7):270-5(1993) 참조. 그러한 상황상 특이적 평가가 관련되는 경우, 그리고 본 발명의 상황과 어떻게 관련될 수 있는 지는 당업자에게 자명할 것이다.

[0052] 분비가 본 명세서에 기재된 화합물에 의해 매개되는 본 명세서에 기재된 신경전달물질은 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌, 및 글루타메이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 CNS nAChRs에서 작용제 또는 부분적 작용제로서 작용한다.

I. 화합물

[0054] 화학식 I의 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소를 갖고 있으며, 그리하여 이성질체, 라세믹 혼합물, 예난티오머, 및 다이아스테레오머의 형태로서 존재할 수 있다. 이러한 각각의 화합물 및 그들의 혼합물은 본 발명의 범위 내에 있다.

[0055] 하기 화합물은 화학식 I의 대표적인 화합물이다:

[0056] (R)- 및 (S)-3-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)-5-(테트라하이드로페란-4-일옥시) 피리딘,

[0057] (R)- 및 (S)-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)피리미딘,

[0058] (R)- 및 (S)-2-클로로-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)피리딘,

[0059] (R)- 및 (S)-3-이소프로포시-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)피리딘,

[0060] (R)- 및 (S)-3-이소프로포시-5-((E)-2-(1-메틸파롤리딘-3-일)비닐)피리딘,

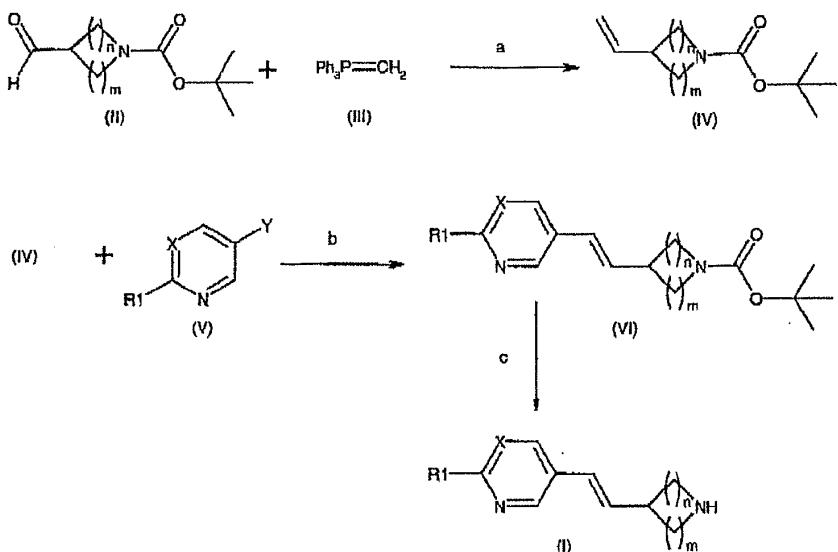
[0061] (R)- 및 (S)-3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)피리딘,

[0062] (R)- 및 (S)-5-((E)-2-(1-메틸파롤리딘-3-일)비닐)피리미딘,

- [0063] (R)- 및 (S)-2-클로로-5-((E)-2-(1-메틸파롤리딘-3-일)비닐)파리딘,
- [0064] (R)- 및 (S)-3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-(1-메틸파롤리딘-3-일)비닐)파리딘,
- [0065] (R)- 및 (S)-5-((E)-2-파페리딘-3-일비닐)파리미딘,
- [0066] (R)- 및 (S)-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-3-일)비닐)파리미딘,
- [0067] (R)- 및 (S)-2-클로로-5-((E)-2-파페리딘-3-일비닐)파리딘,
- [0068] (R)- 및 (S)-2-클로로-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-3-일)비닐)파리딘,
- [0069] (R)- 및 (S)-3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-파페리딘-3-일비닐)파리딘,
- [0070] (R)- 및 (S)-3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-3-일)비닐)파리딘,
- [0071] 5-((E)-2-파페리딘-4-일비닐)파리미딘,
- [0072] 5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-4-일)비닐)파리미딘,
- [0073] 2-클로로-5-((E)-2-파페리딘-4-일비닐)파리딘,
- [0074] 2-클로로-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-4-일)비닐)파리딘,
- [0075] 3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-파페리딘-4-일비닐)파리딘,
- [0076] 3-시클로프로필메톡시-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-4-일)비닐)파리딘,
- [0077] 5-((E)-2-아제티딘-3-일비닐)파리미딘,
- [0078] 5-((E)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)비닐)파리미딘,
- [0079] 5-((E)-2-아제티딘-3-일비닐)-2-클로로파리딘,
- [0080] 5-((E)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)비닐)-2-클로로파리딘,
- [0081] 3-((E)-2-아제티딘-3-일비닐)-5-시클로프로필메톡시파리딘,
- [0082] 3-((E)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)비닐)-5-시클로프로필메톡시파리딘,
- [0083] (R)- 및 (S)-3-페녹시-5-((E)-2-파페리딘-3-일비닐)파리딘,
- [0084] (R)- 및 (S)-3-페녹시-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-3-일)비닐)파리딘,
- [0085] 3-페녹시-5-((E)-2-파페리딘-4-일비닐)파리딘,
- [0086] 3-페녹시-5-((E)-2-(1-메틸파페리딘-4-일)비닐)파리딘,
- [0087] 3-페녹시-5-((E)-2-아제티딘-3-일비닐)파리딘, 및
- [0088] 3-페녹시-5-((E)-2-(1-메틸아제티딘-3-일)비닐)파리딘.
- [0089] 이러한 각각의 화합물, 그의 라세믹 혼합물, 에난티오머, 다이아스테레오머, 및 호변이성체를 포함한 그의 이성질체, 이들의 혼합물, 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 본 발명의 범위 내에 해당된다.
- [0090] II. 화합물의 제조
- [0091] 다른 합성방법도 당업자에게 자명하겠지만, R³가 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물은 화학식 II의 화합물로부터 다음 반응식 1과 같은 일반적인 합성 방법에 따라 획득될 수 있다:

[0092]

[반응식 I]



[0093]

[0094]

상기 일반적인 합성 방법은 다음과 같다:

[0095]

a) 화학식 II의 알데히드를 포스포란 일리드(III)와 반응시키고;

[0096]

b) 화학식 IV의 비닐아자시클로알칸을 화학식 V($Y=$ 할로겐)의 헤테로아릴 할라이드와 반응시키고;

[0097]

c) 화학식 VI의 화합물에서 t -부톡시카르보닐기를 제거한 다음;

[0098]

그 생성물을 분리하고 선택적으로 약제학적으로 허용 가능한 염으로 전환시킨다.

[0099]

화학식 II의 알데히드 및 포스포란 일리드(III) 간의 반응은 바람직하게는 -10°C 내지 반응 혼합물의 끓는점, 바람직하게는 약 -5°C 내지 22°C 의 온도에서, 테트라하이드로퓨란과 같은 불활성 용매 중에서, 불활성 기체(예를 들어, 질소 또는 아르곤 기체) 하에서 일어난다.

[0100]

화학식 IV의 비닐아자시클로알칸 및 화학식 V의 적절한 헤�테로아릴 할라이드 간의 반응은 바람직하게는, 20°C 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도에서, 디메틸포름아미드와 같은 불활성 용매 중에서, 팔라듐 아세테이트와 같은 촉매, 디이소프로필에틸아민과 같은 염기, 및 리튬 클로라이드와 같은 무기염의 존재 하에서, 불활성 기체 하에서 일어난다. 이상적으로는, 반응 온도는 약 110°C 부근이다.

[0101]

또 다른 구현예에서, 화학식 IV의 비닐아자시클로알칸 및 화학식 V의 적절한 헤�테로아릴 할라이드 간의 반응(b)은 바람직하게는 20°C 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도에서, 바람직하게는 약 110°C 부근에서, 예를 들어 트리에틸아민과 같은 염기성 매질의 존재 하에서, 팔라듐 아세테이트와 같은 촉매 및 트리페닐포스핀과 같은 포스핀의 존재 하에서, 불활성 기체(예: 질소 또는 아르곤) 하에서 수행할 수 있다.

[0102]

반응(c)는 일반적으로 분자의 나머지 부분에 영향을 미치지 않는 통상적인 방법, 특히 T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*(제 2판), A. Wiley-Interscience Publication(1991)에 기재되어 있는 방법을 적용하여 수행할 수 있다. 예를 들어, 화학식 VI의 화합물로부터 t -부ток시카르보닐기를 제거하는 반응(c)은 바람직하게는 -10°C 내지 반응 혼합물의 끓는점, 바람직하게는 약 -5°C 내지 22°C 부근의 온도에서, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서, 트리플루오로아세트산과 같은 산의 존재 하에서, 불활성 기체(예를 들어, 질소 또는 아르곤 기체) 하에서 일어난다.

[0103]

택일적으로, 화학식 VI의 화합물로부터 t -부ток시카르보닐기를 제거하는 반응(c)은 바람직하게는 -10°C 내지 반응 혼합물의 끓는점, 바람직하게는 22°C 부근의 온도에서, 디클로로메탄과 같은 불활성 용매 중에서, 트리메틸실릴 요오다이드의 활성에 의해, 불활성 기체(예를 들어, 질소 또는 아르곤 기체) 하에서 수행할 수 있다.

[0104]

R^3 가 수소를 나타내지 않는 화학식 I의 유도체는 R^3 가 수소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물로부터, 분자의 나머지 부분에 불리한 영향을 미치지 않는 통상적인 아민 알킬화 방법, 특히 R.C. Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers (1989)에 기재된 방법의 적용에 의해 획득될 수 있다.

- [0105] 택일적으로, R^3 가 메틸을 나타내는 화학식 I의 유도체는 22°C 내지 반응 혼합물의 끓는점 간의 온도에서 R^3 가 수소 원자를 나타내는 화학식 I의 화합물을 포름산 중의 포름알데히드 용액과 반응시킴으로써 획득될 수 있다.
- [0106] 상업적으로 입수할 수 없는 화학식 II의 화합물은 내용이 본 명세서에 참고로 통합되어 있는 Peschke B. et al., Eur. J. Med. Chem. 34:363-380(1999)에 기재된 방법을 적용하거나 조정함으로써 획득될 수 있다.
- [0107] 상업적으로 입수할 수 없는 화학식 V의 화합물은 내용이 본 명세서에 참고로 통합되어 있는 PCT WO 00/75110에 기재된 방법을 적용하거나 조정함으로써 획득될 수 있다. 택일적으로,
- [0108] X가 $C-R^2$ 이고;
- [0109] R^2 가 $-OR^6$ 이며;
- [0110] R^6 가 C_{1-6} 알킬, 아릴- C_{1-6} -알킬, 헤테로아릴- C_{1-6} -알킬, 헤테로시클릴, 헤�테로시클릴알킬, 시클로알킬, 또는 폴리시클로알킬이고, 이러한 라디칼은 할로겐, C_{1-6} 알킬, C_{1-6} 알콕시, $-CN$, $-NO_2$, $-NH_2$, $-OH$, $-COOH$, $-COO-C_{1-6}$ 알킬, $-CONH_2$, 포밀, 트리플루오로메틸, 또는 트리플루오로메톡시로부터 선택되는 하나 이상의 치환기로 선택적으로 치환되는, 화학식 V의 화합물은 Y가 할로겐이고 R^1 이 상기 정의된 바와 같은 화학식 VII의 헤테로아릴 할라이드 및 R^6 가 상기 정의된 바와 같은 화학식 VIII의 알콜로부터 하기 반응식 II와 같은 일반적인 합성 방법에 따라 획득될 수 있다:
- [0111] [반응식 II]
-
- [0112]
- [0113] 화학식 VII의 헤테로아릴 알콜 및 화학식 VIII의 적절한 알콜 간의 반응 (d)는 바람직하게는 0°C 내지 반응 혼합물의 끓는점의 온도에서, 바람직하게는 약 22°C 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서, 톨루엔과 같은 불활성 용매 중에서 디에틸 아조디카르복실레이트와 같은 디아젠 및 트리페닐포스핀과 같은 포스핀의 존재 하에서 불활성 기체 하에서 일어난다.
- [0114] 화학식 I의 화합물은 예를 들어, 결정화, 크로마토그래피, 및/또는 추출을 포함한 당업자에게 잘 알려져 있는 방법을 이용하여 분리되고 정제될 수 있다.
- [0115] 상기 방법에서, 하나 이상의 R-기가 반응 조건 하에서 활성이 강한 반응기, 예를 들어 $-OH$, $-SH$, $-NH_2$, 또는 $-CO_2H$ 이거나 그러한 반응기를 함유할 경우, 이러한 작용기는 R-기의 반응성을 차단시키기 위해 반응동안 적절한 "보호기"의 사용을 필요로 할 수 있다. 이러한 "보호" 기는 T.W. Greene and P.G.M. Wuts(Protective Groups in Organic Synthesis(제 2판), A. Wiley-Interscience Publication(1991))에 따라 선택되고, 도입된 다음, 분리될 수 있다.
- [0116] 화학식 I의 화합물 및 화학식 IV의 화합물은 그의 라세미 혼합물을 통상적인 방법(즉, 에난티오머의 레졸루션)에 따라 분리함으로써 또는 광학적으로 순수한 출발물질을 이용함으로써 광학적으로 순수한 형태로 획득될 수 있다.
- [0117] 화학식 I의 화합물은 예를 들어 알콜, 케톤, 에테르, 또는 염소화 용매와 같은 유기 용매와 같은 적절한 용매 중에서 산의 작용에 의해 무기산 또는 유기산과의 산 부가염으로 선택적으로 전환될 수 있다. 이러한 염은 유사하게 본 발명의 일부를 형성한다.
- [0118] 대표적인 약제학적으로 허용 가능한 염으로는 벤젠술포네이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 에탄술포네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 요오네이트, 말레이이트, 이세티오네이트, 메탄술포네이트, 메틸렌비스(β -옥시나프토에이트), 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 포스페이트, 실리실레이트, 숙시네이트, 술페이트, 타르트레이트, 테오필린아세테이트, p-톨루엔술포네이트, 헤미갈락타레이트, 및 갈락타레이트 염 등이 있으나,

이에 한정되는 것은 아니다.

III. 약제학적 조성물

[0119] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 화학식 I의 화합물 또는 그의 염을 순수한 형태로 또는 생리학적으로 활성 또는 불활성일 수 있는 임의의 다른 약제학적으로 적합한 물질과 함께 조합된 조성물의 형태로 포함한다. 그러한 조성물은 예를 들어, 경구, 주사, 직장, 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

[0120] 경구 투여용 고체 조성물의 예로는 정제, 환제, 산제(젤라틴 캡슐, 카켓), 및 과립제 등이 있지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 조성물에서는, 활성성분을 이상적으로는 아르곤과 같은 불활성 기체의 흐름 하에서 전분, 세룰로오스, 수크로오스, 락토오스, 또는 실리카와 같은 하나 이상의 불활성 희석제와 함께 혼합한다.

[0121] 상기 조성물은 또한 희석제 이외의 다른 물질, 예를 들어 마그네슘 스테아레이트 또는 탈크와 같은 하나 이상의 활택제, 착색제, 코팅제(코팅된 정제), 또는 광택제를 포함할 수 있다.

[0122] 경구 투여를 위한 액체 조성물의 예로는 물과 같은 약제학적으로 허용 가능하고 불활성인 희석제를 함유하는 액체, 혼탁제, 유제, 시럽제, 및 엘리실제 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 조성물은 예를 들어, 습윤제, 감미제, 점증제, 방향제, 및 안정화제 이외의 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0123] 비경구 투여를 위한 멸균 조성물로는 예를 들어, 수성 또는 비수성 액제, 혼탁제, 및 유제 등이 있다. 적절한 용매 및 담체의 예로는 수용액, 바람직하게는 완충 수용액, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물유, 특히 올리브유, 주사용 유기 에스테르, 예를 들어 에틸 올레이트, 및 다른 적절한 유기 용매 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 이러한 조성물은 또한 아주반트, 특히 습윤제, 등장화제, 유화제, 혼탁제, 및 안정화제를 포함할 수 있다. 그러한 멸균 조성물은 수많은 방법, 예를 들어 멸균 여과, 조성물에의 멸균제 부가, 방사선 조사, 및 가열에 의해 멸균될 수 있다. 상기 조성물은 또한 사용시 멸균수 또는 임의의 다른 멸균된 주사용 매질에서 용해될 수 있는 멸균 고체 조성물의 형태로 제조될 수 있다.

[0124] 직장 투여용 조성물의 예는 좌제 및 직장 캡셀을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니며, 이러한 좌제 및 직장 캡셀은 코코아 버터, 반합성 글리세라이드, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 부형제를 포함할 수 있다.

[0125] 국소 투여용 조성물은 예를 들어, 크림, 로션, 안약(eyewashes), 함수제, 점비액, 또는 에어로졸일 수 있다.

[0126] 약제학적 조성물은 또한 첨가제 또는 아주반트 이외에 다양한 다른 성분을 포함할 수 있다. 관련된 상황에서 적용되는 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 구성성분 또는 첨가물의 예로는 항산화제, 유리 라디칼 제거제, 웹티드, 성장인자, 항생제, 정균제, 면역억제제, 항응고제, 완충제, 항염증제, 해열제, 경시성 방출 결합제(time release binder), 마취제, 스테로이드, 및 코르티코스테로이드 등이 있다. 그러한 구성성분은 부가적인 치료 효과를 제공하거나, 약제학적 조성물의 치료 작용에 영향을 주는 작용을 하거나, 약제학적 조성물의 투여 결과로서 부여될 수 있는 임의의 잠재적 부작용을 예방하는 작용을 할 수 있다. 소정의 환경에서, 본 발명의 화합물은 특정 질환을 예방하거나 치료하기 위한 다른 화합물과 함께 약제학적 조성물의 일부로서 적용될 수 있다.

IV. 치료방법

[0127] 본 명세서에 기재되어 있는 화합물은 다른 종류의 니코틴 화합물이 치료제로서 제안된 상태 또는 질병의 종류를 치료하는데 유용하다. 예를 들어, Williams et al., DN & P 7(4):205-227(1994), Arneric et al., CNS Drug Rev. 1(1):1-26 (1995), Arneric et al., Exp. Opin. Invest. Drugs 5(1):79-100(1996), Bencherif et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1413(1996), Lippiello et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 279: 1422(1996), Damaj et al., Neuroscience(1997), Holladay et al., J. Med. Chem. 40(28): 4169-4194(1997), Bannon et al., Science 279:77-80(1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, 및 Bencherif et al.에게 허여된 US 5,583,140, Dull et al.에게 허여된 US 5,597, 919, 및 Smith et al.에게 허여된 5,604,231 등을 참조하면 알 수 있다.

[0128] 본 발명의 화합물은 또한 상기 종류의 질환 및 질병의 관리에서 종래의 요법과 함께 조합하여 보조 요법으로서 사용될 수 있다. 그러한 경우, 활성성분을 근육 및 갱글리온과 연관된 것과 같은 nAChR 서브타입에 대한 효과를 최소화하는 방식으로 활성성분을 투여하는 것이 바람직하다. 이러한 것은 표적 약물 전달 및/또는 유의적인 부작용을 이루는데 필요한 역치 투여량에 미치지 않으면서 바람직한 효과가 획득되도록 투여량을 조절함으로써 이루어질 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 그러한 상태, 질병, 및 질환과 관련된 임의의 증상을 약화시키는데

사용될 수 있다.

[0131] 치료될 수 있는 상태 및 질환의 예로는 신경학적 질환, 신경퇴행성 질환, 특히 CNS 질환, 및 염증질환 등이 있다. CNS 질환은 약물에 의해 유발될 수 있으며, 유전적 소인, 감염, 또는 외상에 의해 유발될 수도 있고; 또는 미지의 원인에 의한 것일 수 있다. CNS 질환으로는 신경정신질환, 신경학적 질환, 및 정신 질환을 포함하며, 신경퇴행성 질환, 행동장애, 인지 장애, 및 인지영향장애(cognitive affective disorder)를 포함한다. 임상적 증상이 CNS 기능장애에 의한 것인 몇몇 CNS 질환이 있다(즉, 부적절한 정도의 신경전달물질 분비, 신경전달물질 수용체의 부적절한 특성, 및/또는 신경전달물질 및 신경전달물질 수용체 간의 부적절한 반응에 의한 질병). 여러 CNS 질환은 콜린, 도파민, 노르에피네프린, 및/또는 세로토닌의 결여에 의한 것일 수 있다.

[0132] 화학식 I의 화합물 및 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 그리고 이러한 화합물들을 포함하는 약제학적 조성물을 이용하여 치료될 수 있는 CNS 질환의 예로는 초로성 치매(초기 발병 알츠하이머병), 노인성 치매(알츠하이머 유형의 치매), 루이소체 치매, 미세경색치매(micro-infarct dementia), AIDS-관련 치매, HIV-치매, 다발성 대뇌 경색, 파킨슨씨 병을 포함한 파킨슨증, 꽉병, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 지연운동장애, 운동과다증, 전간, 조증, 주위결핍증, 불안증, 우울증, 실독증, 정신분열증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 뚜렷 증후군, 경증 인지 손상(MCI), 나이-관련 기억 손상(AAMI), 초기 기억상실 및 인지장애(premature amnesia and cognitive disorder) 등이 있으며, 상기 초기 기억상실 및 인지장애는 나이와 관련되어 있거나, 알콜 중독 또는 면역결핍증의 결과이거나, 혈관성 질환과 관련되어 있거나, 유전자 변화(예: trisomy 21) 또는 주위 결핍이나 학습장애와 관련되어 있거나, 근위축성측삭경화증, 다발성경화증, 말초 신경영양, 및 뇌 또는 척수 외상과 같은 급성 또는 만성 신경 퇴행성 질환과 관련되어 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 니코틴 중독 및/또는 의존성을 유발하는 물질(예: 알콜, 코카인, 헤로인 및 아편, 정신흥분제, 벤조디아제핀계 화합물, 및 바르비튜레트계 화합물) 과 관련된 다른 행동장애를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 크론병, 과민성 대장증후군, 및 궤양성 대장염과 같은 위장관 내에 염증을 나타내는 질병 및 설사를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0133] 본 발명의 화합물이 투여되는 방법은 변화할 수 있다. 본 발명의 화합물은 흡입(예: 경비 또는 Brook et al.에게 허여된 US 4,922,901에 기재되어 있는 종류의 전달 도구를 이용한 에어로졸의 형태); 국소적으로(예: 로션 형태); 경구로(예: 수성 또는 비수성 액체와 같은 용매 내 또는 고체 담체 내의 액체 형태); 정맥 내로(예: 텍스트로오스 또는 식염수 용액 내로); 주입 또는 주사로서(예: 약제학적으로 허용 가능한 액체 또는 액체 혼합물 중의 혼탁제 또는 유제); 수초 내로(intrathecally); 뇌실 내로; 또는 경피로(예: 경피 팻치의 이용) 투여될 수 있다. 비록 화합물을 벌크의 활성 화합물 형태로 투여하는 것이 가능하다고 할지라도, 효율적이고 효과적인 투여를 위해 약제학적 조성물 또는 제제의 형태 내에서 각각의 화합물이 존재하는 것이 바람직하다. 그러나 화합물을 투여하는 대표적인 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 정제, 경질 젤라틴 캡슐, 또는 경시성(time-release) 캡슐의 형태로 투여될 수 있다. 또 다른 예로서, 본 발명의 화합물은 Novartis 및 Alza 사로부터 입수할 수 있는 팻치 기술의 종류를 이용하여 경피로 투여될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여는 단속적이거나, 점진적으로, 계속적으로, 일정하거나 제어된 속도로 항온동물에게 투여될 수 있지만(예: 마우스, 랫트, 고양이, 토끼, 개, 돼지, 소, 또는 원숭이와 같은 포유류), 바람직하게는 인간에게 투여된다. 또한, 본 발명의 약제학적 제제의 투여시간 및 하루 투여 횟수는 달라질 수 있다. 투여는 바람직하게는 약제학적 제제의 활성성분이 CNS 또는 위장(GI)관계의 기능에 영향을 주는 개체의 체내의 수용체와 작용을 하도록 하는 것이다. 보다 구체적으로는 CNS 질환을 치료하는데 있어서 투여는 바람직하게는 근육-타입의 수용체 서브타입에 대한 영향을 최소화하면서 CNS의 기능에 영향을 미치는 관련 수용체 서브타입에 대한 효과를 최적화하도록 한다. 본 발명의 화합물을 투여하는 다른 적절한 방법은 전체가 참고로 본 명세서에 통합되는 Smith et al.에게 허여된 US 5,604,231에 기재되어 있다.

[0134] 화합물의 적절한 투여량은 질환의 증상의 출현을 예방하거나 환자가 앓고 있는 질환의 증상을 치료하는데 유효한 양이다. "유효한 양", "치료학적 양", 또는 "유효 투여량"이란 바람직한 약리학적 효과 또는 치료학적 효과를 유발하여, 질병을 효과적으로 예방 또는 치료하는데 충분한 양을 말한다. 따라서, CNS 질환을 치료할 경우, 화합물의 유효한 양이란 개체의 혈액-뇌 관문을 통과하고, 개체의 뇌의 관련 수용체 부위와 결합하여 관련 니코틴 수용체 서브타입을 활성화(예: 신경전달물질을 분비시켜 질환의 효과적인 예방 또는 치료를 제공하는 것)하기에 충분한 양을 말한다. 질환의 예방은 질환의 증상의 개시를 지연시킴으로써 나타난다. 질환의 치료는 질환과 관련된 증상의 감소 또는 질환의 증상의 재발의 약화에 의해 나타난다.

[0135] 유효 투여량은 환자의 조건, 질환의 증상의 심각도, 및 약제학적 조성물이 투여되는 방식과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 인간 환자의 경우, 전형적인 화합물의 유효량은 일반적으로 신경전달물질(예: 도파민)의 분비에 영향을 미치기에 충분한 양의 화합물을 투여하는 것을 필요로 하지만, 그 양은 골격근 또는 캡글리온에 대한

효과를 임의의 유의적인 정도로 유발하기에 불충분하여야 한다. 화합물의 유효 투여량은 물론 환자마다 다르지만, 일반적으로 CNS 효과 또는 다른 바람직한 치료효과가 일어나는 양으로부터 시작하여 근육 효과가 관찰되는 양 미만의 양을 포함한다.

[0136] 투여량은 바람직한 효과, 치료의 지속, 및 이용되는 투여 경로에 따라 달라지며; 그것은 일반적으로 성인을 기준으로 하루에 경구로 활성성분 0.05 mg 내지 100 mg이다.

[0137] 일반적으로 말하면, 의사는 나이, 체중, 및 환자에게 특이적인 다른 모든 인자의 함수로서 적절한 투여량을 결정할 것이다.

[0138] 본 발명의 화합물은 바람직하게는 환자의 혈액 뇌 관문을 통과하는 능력을 갖는다. 그 자체로, 그러한 화합물은 환자의 중추신경계에 도달하는 능력을 갖는다. 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 화합물의 $\log P$ 값은 일반적으로 약 0 보다 크며, 종종 약 0.5 보다 크며, 자주는 약 1 보다 크다. 그러한 전형적인 화합물의 $\log P$ 값은 일반적으로 약 3.5 보다 작고, 종종 약 3 보다 작으며, 자주는 약 2.5 보다 작다. $\log P$ 값은 생물학적 막과 같은 확산 장벽을 통과하는 화합물의 능력의 측정을 제공한다. Hansch, et al., J. Med. Chem. 11:1(1968) 참조.

[0139] 본 발명의 화합물은 대부분의 환경에서 환자의 뇌의 nAChRs(예를 들어, 도파민 분비를 조절하는 수용체)에 결합하여 nAChRs의 활성을 능력을 갖는다. 그 자체로, 그러한 화합물은 니코틴 애리학을 발휘하는, 특히 니코틴 작용제 또는 부분적 작용제로서 영향을 미치는 능력을 갖는다. 본 발명을 수행하는데 있어서 유용한 전형적인 화합물의 수용체 결합 상수는 일반적으로, 약 0.1 nM 이상이고, 종종 약 1 nM 이상이며, 자주 약 10 nM 이상이다. 그러한 전형적인 화합물의 수용체 결합 상수는 일반적으로 약 1 μM 미만이고, 종종 약 100 nM 미만이며, 자주 약 50 nM 미만이다. 수용체 결합 상수는 환자의 소정 뇌세포의 관련 수용체 부위의 절반에 결합하는 화합물의 능력의 측정을 제공한다. 예를 들어, Cheng et al., Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973) 참조.

[0140] 본 발명의 방법에 따른 유용한 화합물은 효과적으로 신경 말단(예: 시상 또는 선조체 시냅토좀)을 통한 이온 흐름 및/또는 신경 말단으로부터의 신경전달물질 분비를 효과적으로 유발시킴으로써 니코틴 작용을 입증하는 능력을 갖는다. 그 자체로, 그러한 화합물은 관련 뉴런이 활성화되어 아세틸콜린, 도파민, 또는 다른 신경전달물질을 분비하거나 유리하도록 유발하는 능력을 갖는다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 화합물은 관련 수용체의 활성화에 대해 (S)-(-)-니코틴에 의해 최대로 제공되는 것의 약 30% 이상, 종종 약 50% 이상, 그리고 자주 약 75% 이상의 양만큼 효과적으로 제공한다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 화합물은 관련 수용체의 활성화를 유발하는데 있어 (S)-(-)-니코틴보다 강력하다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 화합물은 도파민의 분비에 대해 (S)-(-)-니코틴에 의해 최대로 제공되는 것의 약 50% 이상, 종종 약 75% 이상, 그리고 자주 약 100% 이상의 양만큼 효과적으로 제공한다. 본 발명의 소정의 화합물은 (S)-(-)-니코틴에 의해 최대로 제공되는 것을 초과할 수 있는 양만큼 도파민의 분비를 제공할 수 있다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 화합물은 도파민 분비와 같은 신경전달물질의 분비를 유발하는데 있어서 (S)-(-)-니코틴보다 덜 강력하다.

[0141] 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에 따라 효과적인 양만큼 적용될 경우 임의의 현저한 정도로 인간 근육의 nAChRs의 활성화를 유발하는 능력이 결여되어 있다. 그와 관련하여, 본 발명의 화합물은 근육-타입의 니코틴성 아세틸콜린 수용체를 발현하는 세포 표본 내의 nAChRs를 통한 동위원소 루비듐 이온 흐름을 유발하는 능력의 결여를 나타낸다. 따라서, 그러한 화합물은 매우 높은(즉, 약 100 μM 초과) 수용체 활성화 상수 또는 EC₅₀ 값(즉, 환자의 골격근의 관련 수용체 부위의 절반을 활성화하는데 필요한 화합물의 농도의 측정을 제공하는 것)을 나타낸다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 바람직한 화합물은 (S)-(-)-니코틴에 의해 최대로 제공되는 동위원소 루비듐 이온 흐름의 약 10% 미만, 종종 약 5% 미만의 양만큼 동위원소 루비듐 이온 흐름을 활성화한다.

[0142] 본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에 따라 효과적인 양만큼 적용될 경우 임의의 현저한 정도로 인간 갱글리온 nAChRs의 활성화를 유발하는 능력이 결여되어 있다. 심혈관계 부작용에 대해 책임이 있는 nAChRs에 대한 본 발명의 화합물의 이러한 선택성은 부신의 크롬 친화성 조직의 니코틴성 기능을 활성화하는 화합물의 능력의 결여에 의해 입증된다. 그 자체로서, 그러한 화합물은 부신 유래의 세포 표본 중에서 nAChRs를 통한 동위원소 루비듐 이온의 흐름을 유발시키는 능력이 결여되어 있다. 일반적으로, 본 발명을 수행하는데 유용한 전형적인 바람직한 화합물은 (S)-(-)-니코틴에 의해 최대로 제공되는 동위원소 루비듐 이온 흐름의 약 10% 미만, 종종 약 5% 미만의 양만큼 동위원소 루비듐 이온 흐름을 최대로 활성화한다.

[0143]

본 발명의 화합물은 CNS 질환의 진행을 어느 정도 예방하고, CNS 질환의 증상을 약화시키며, CNS 질환의 재발을 어느 정도 약화시키는데 효과가 있다. 그러나, 본 발명의 화합물의 그러한 유효한 양은 심혈관계에 대한 효과 또는 골격근에 대한 효과를 반영하는 것으로 여겨지는 표본에 대한 효과의 감소에 의해 입증된 바와 같이, 인지 할 수 있는 원치 않는 니코틴 효과를 유발하기에는 충분하지 않다. 그 자체로서, 본 발명의 화합물의 투여는 소정의 CNS 질환의 치료가 제공되고 원치 않는 말초 니코틴 효과/부작용이 유발되지 않는 치료창을 제공한다. 즉, 본 발명의 화합물의 유효 투여량은 CNS에 대한 원하는 효과를 제공하기에 충분하지만, 원치 않는 부작용을 제공하기에는 불충분하다(즉, 충분히 높은 수준이 아니다). 바람직하게는, CNS 질환의 치료를 유발하는 본 발명의 화합물의 효과적인 투여는 임의의 부작용을 유의적인 수준으로 유발시키는데 충분한 양의 1/3 미만, 자주 1/5 미만, 그리고 종종 1/10 미만으로 투여하는 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0144]

합성 실시예

[0145]

하기 합성 실시예는 본 발명을 설명하기 위해 제공되는 것이며, 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다. 이러한 실시예에서, 모든 부분(parts) 및 백분율은 달리 표시하지 않는다면 중량 기준이다. 반응 수율은 몰 백분율로 표시하였다.

[0146]

실시예 1: 라세믹 3-((E)-2-피롤리딘-3-일비닐)-5-(테트라하이드로페란-4-일옥시)페리딘 헤미갈락타레이트:

[0147]

트리플루오로아세트산(0.91 cm³, 11.7 mmol)을 디클로로메탄 4.5 cm³ 중의 라세믹 3-((E)-2-[5-(테트라하이드로페란-4-일옥시)페리딘-3-일]비닐}페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸에스테르 0.44 g(1.17 mmol)에 적가하고, 아르곤 하에서 0°C로 냉각하였다. 그 반응 혼합물을 이 온도에서 0.5 시간동안 교반한 다음, 22°C 부근에서 20 시간동안 교반하고, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 전조하였다. 유상의 잔사를 5 cm³의 물에 넣고, 그리하여 생성된 용액을 28% 암모니아 수용액을 부가함으로써 염기성(pH=8)으로 한 다음, 디클로로메탄 25 cm³ x 3으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 25 cm³으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 전조하여 오렌지색의 오일 0.225 g을 수득하고, 그것을 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 디클로로메탄/메탄올 (부피비로 9/1로 한 다음, 8/2)에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 오렌지색의 오일 0.1 g(0.36 mmol)을 생성시켰다. 갈락타르산(0.038 g, 0.18 mmol)을 이러한 오일의 메탄올 2 cm³ 중의 용액에 부가하고, 물 0.5 cm³를 부가하였다. 그 혼합물을 환류하고 22°C 부근의 온도로 냉각하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 전조하고, 유상의 잔사를 에탄올 2 cm³ 중에 가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트 2 cm³ 및 디이소프로필 에테르 2 cm³로 세척한 다음, 진공(2.7 kPa) 하에서 40°C에서 건조하여 라세믹 3-((E)-2-피롤리딘-3-일비닐)-5-(테트라하이드로페란-4-일옥시)페리딘 헤미갈락타레이트를 베이색의 고체 형태로서 0.088 g을 수득하였다.

[0148]

Mass 스펙트럼(EI): m/z 274(M⁺), m/z 232.

[0149]

¹H NMR 스펙트럼 (300 MHz, 수 방울의 CD₃COOD d4 와 함께 (CD₃)₂SO d6, δ in ppm):

[0150]

1.61 (m: 2H); 1.82 (m: 1H); 1.98 (m: 2H); 2.17 (m: 1H); 2.96 (dd, J = 10.5 and 8.5 Hz: 1H); 3.07 (m: 1H); from 3.10 to 3.40 (m: 2H); 3.41 (dd, J = 10.5 and 7.5 Hz: 1H); 3.50 (ddd, J = 12 – 9.5 and 3 Hz: 2H); 3.79 (s: 1H); 3.87 (dt, J = 12 and 4.5 Hz: 2H); 4.24 (s: 1H); 4.69 (m: 1H); 6.43 (dd, J = 16 and 7 Hz: 1H); 6.56 (d, J = 16 Hz: 1H); 7.49 (m: 1H); 8.20 (m: 2H).

[0151]

라세믹 3-((E)-2-[5-(테트라하이드로페란-4-일옥시)페리딘-3-일]비닐}페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 다음과 같은 방법으로 제조될 수 있다:

[0152] 팔라듐 아세테이트(0.117 g, 0.52 mmol), 리튬 클로라이드 0.678 g(16 mmol), 및 에틸디이소프로필아민 7.25 cm³(42 mmol)을 디메틸포름아미드 15 cm³ 중의 3-브로모-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)파리딘 1.33 g(5.17 mmol) 및 라세믹 3-비닐파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 1.2 g(5.17 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 연속해서 부가하였다. 교반하면서 110°C에서 3 시간동안 가열한 후에, 반응혼합물을 22°C 부근의 온도에서 2 시간동안 교반한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 오일상의 잔사를 에틸 아세테이트 50 cm³에 넣고, 그리하여 생성된 용액을 물 25 cm³ x 2, 포화 중탄산 용액 25 cm³, 물 25 cm³ x 2, 및 포화 소듐 클로린 용액 25 cm³로 연속해서 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 갈색의 오일 1.4 g을 생성시켰다. 이러한 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 (부피비로 8/2)]에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 황색의 오일 0.44 g이 생성되었으며, 더 이상의 정제과정 없이 합성의 나머지 단계에서 사용하였다.

[0153] 3-브로모-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)파리딘은 다음과 같이 제조될 수 있다:

[0154] *디에틸 아조디카르복실레이트(7.1 cm³, 45 mmol)을 틀루엔 150 cm³ 중의 5-브로모파리딘-3-올 5.22 g(30 mmol), 테트라하이드로피란-4-올 4.69 g(45 mmol), 및 트리페닐포스핀 11.8 g(45 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 적가하였다. 교반하면서 20 시간동안 환류 가열한 후에, 반응 혼합물을 22°C 부근의 온도로 한 다음, 연속해서 물 75 cm³ x 2, 포화 중탄산 용액 75 cm³ x 2, 물 75 cm³ x 2, 및 포화 소듐 클로라이드 용액 75 cm³로 세척한 다음, 그 유기 용액을 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 오렌지색의 오일을 생성시켰다. 이러한 잔사를 디이소프로필에테르 100 cm³와 혼합하고, 생성된 고체를 여과하고 디이소프로필에테르 25 cm³ x 2로 세척하였다. 여액을 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 오렌지색의 오일 10 g을 생성시켰다. 이러한 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 (부피비로 8/2)]에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 황색의 오일 형태로 3-브로모-5-(테트라하이드로피란-4-일옥시)파리딘 7.3 g이 생성되었다.

[0155] ¹H NMR 스펙트럼(300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ in ppm):

1.59 (m: 2H); 1.99 (m: 2H); 3.49

(ddd, J = 12.5 – 9.5 and 3 Hz: 2H); 3.87 (dt, J = 12.5 and 4.5 Hz: 2H); 4.75 (m:

1H); 7.82 (dd, J = 2.5 and 2 Hz: 1H); 8.28 (d, J = 2 Hz: 1H); 8.33 (d, J = 2.5 Hz:

1H).

[0156]

[0157] 라세믹 3-비닐파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 다음과 같이 제조될 수 있다:

[0158] 헥산 중의 n-부틸리튬(1.6 N 용액 44 cm³)을 테트라하이드로퓨란 300 cm³ 중의 트리페닐메틸포스포늄 브로마이드 25.5 g(71 mmol)의 혼탁액에 적가하고, 아르곤 기체 하에서 0°C로 냉각하였다. 그 반응 혼합물을 0.5 시간동안 0°C에서 교반한 다음, 테트라하이드로퓨란 100 cm³ 중의 라세믹 3-포름파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 7.1 g(35.6 mmol)의 용액과 혼합하였다. 22°C 부근의 온도에서 반응 혼합물을 2.5 시간 후, 그 혼합물을 암모늄 클로라이드 포화 수용액 600 cm³에 부었다. 에틸 아세테이트를 부가한 후에, 유기상을 데칸테이션에 의해 제거하고, 물 및 염화클로라이드 포화 용액으로 2 회 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 그 결과 생성된 오일을 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 (부피비로 95/5로 한 다음 9/1)]에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 무색의 오일 형태로 라세믹 3-비닐파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 6.3 g이 생성되었다.

[0159] Mass 스펙트럼 (ES): m/z 198(MH⁺), m/z=142

[0160] 실시예 2: 라세믹 5-((E)-2-피롤리딘-3-일비닐)페리미딘 헤미갈락타레이트:

[0161] 트리플루오로아세트산(1.2 cm³, 15.6 mmol)을 디클로로메탄 6 cm³ 중의 라세믹 3-((E)-2-페리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.43 g(1.56 mmol)의 용액에 적가하고, 아르곤 하에서 0°C로 냉각하였다. 그 반응 혼합물을 이 온도에서 0.5 시간동안 교반한 다음, 22°C 부근의 온도에서 20 시간동안 교반하고, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 유상의 잔사를 5 cm³의 물에 넣고, 그리하여 생성된 용액에 28% 암모니아 수용액을 부가함으로써 염기성(pH=8)으로 한 다음, 디클로로메탄 25 cm³ x 3으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 25 cm³로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 오렌지색의 오일 0.126 g을 수득하고, 그것을 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 디클로로메탄/메탄올 (부피비로 9/1로 한 다음, 8/2)에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 오렌지색의 오일 0.1 g(0.57 mmol)이 생성되었다. 갈락타르산(0.06 g, 0.28 mmol)을 이러한 오일의 메탄올 2 cm³ 중의 용액에 부가하고, 물 0.5 cm³를 부가하였다. 그 혼합물을 환류하고 22°C 부근의 온도로 냉각하고, 불용성 물질을 여과에 의해 제거하였다. 여액을 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하고, 유상의 잔사를 에탄올 2 cm³ 중에 가하였다. 침전된 고체를 여과하고, 이소프로필 아세테이트 2 cm³ 및 디이소프로필 에테르 2 cm³로 세척한 다음, 진공(2.7 kPa) 하에서 40°C에서 건조하여 라세믹 5-((E)-2-피롤리딘-3-일비닐)페리미딘 헤미갈락타레이트를 황토색의 고체 형태로서 0.1 g을 수득하였다.

[0162] Mass 스펙트럼(DCI): m/z 176(MH⁺).

[0163] ¹H NMR 스펙트럼 (300 MHz, 수 방울의 CD₃COOD d4 와 함께 (CD₃)₂SO d6, δ in ppm):

1.82 (m: 1H); 2.18 (m: 1H); 2.98 (dd, J = 11 and 8.5 Hz:
1H); 3.10 (m: 1H); 3.20 (m: 1H); 3.33 (m: 1H); 3.42 (dd, J = 11 and 7.5 Hz: 1H);
3.79 (s: 1H); 4.24 (s: 1H); 6.55 (limit AB: 2H); 8.87 (s: 2H); 9.04 (s: 1H).

[0164]

[0165] 라세믹 3-((E)-2-페리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 다음과 같은 방법으로 제조될 수 있다:

[0166] 팔라듐 아세테이트(0.117 g, 0.52 mmol), 리튬 클로라이드 0.678 g(16 mmol), 및 에틸디이소프로필아민 7.25 cm³(42 mmol)을 디메틸포름아미드 15 cm³ 중의 5-브로모페리딘 0.822 g(5.17 mmol) 및 라세믹 3-비닐페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 1.2 g(5.17 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 연속해서 부가하였다. 교반하면서 110°C에서 3 시간동안 가열한 후에, 반응 혼합물을 22°C 부근의 온도에서 2 시간동안 교반한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 오일상의 잔사를 에틸 아세테이트 50 cm³에 넣고, 그리하여 생성된 용액을 물 25 cm³ x 2, 포화 중탄산 용액 25 cm³, 물 25 cm³ x 2, 및 포화 소듐 클로라이드 용액 25 cm³로 연속해서 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 갈색의 오일 1.1 g을 생성시켰다. 이러한 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피[용리액: 시클로헥산/에틸 아세테이트 (부피비로 8/2)]에 의해 정제하였다. 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여 오일 형태로 라세믹 3-((E)-2-페리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.43 g이 생성되었다.

[0167] ^1H NMR 스펙트럼(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ in ppm):

1.42 (s: 9H); 1.78 (m: 1H);

2.05 (m: 1H); 2.90 내지 3.15 (m: 2H); 3.15 내지 3.60 (m: 3H); 6.51 (d, $J = 16.5$ Hz: 1H); 6.64 (dd, $J = 16.5$ and 7 Hz: 1H); 8.89 (s: 2H); 9.04 (s: 1H).

[0168]

실시예 3: (+)-5-((E)-2-페롤리딘-3-일비닐)파리미딘 갈락타레이트:

[0170] 트리메틸실릴 요오다이드(0.2 cm^3 , 1.4 mmol)을 디클로로메탄 10 cm^3 중의 (+)-3-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.26 g(0.944 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 22°C 부근의 온도에서 가하였다. 그 온도에서 2 시간동안 교반한 다음, 그 반응 혼합물을 5% 암모니아 수용액 15 cm^3 와 혼합하고, 1 시간 동안 22°C 부근의 온도에서 교반하고, 정착하였다. 수상을 분리하고 디클로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 2 회 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 오렌지색의 오일 0.06 g을 생성시켰다. 갈락타르산(0.035 g, 0.16 mmol)을 이러한 오일의 메탄올 6 cm^3 중의 용액에 부가하고, 물 0.6 cm^3 를 부가하였다. 그 혼합물을 환류하고 22°C 부근의 온도로 냉각하고, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 유상의 잔사를 디이소프로필 에테르 5 cm^3 의 존재 하에서 분쇄하고, 형성된 고체를 여과하고, 진공(2.7 kPa) 하에서 45°C 에서 건조하여 (+)-5-((E)-2-페롤리딘-3-일비닐)파리미딘 갈락타레이트를 황색의 고체 형태로서 0.072 g을 수득하였다.

[0171] *Mass 스펙트럼(DCI): m/z 176(MH^+). ^1H NMR 스펙트럼 (300 MHz, 수 방울의 CD_3COOD d4 와 함께 $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ in ppm):

1.81 (m: 1H); 2.19 (m: 1H); 2.98 (dd, $J = 11$ and 9 Hz: 1H);
3.10 (m: 1H); 3.21 (m: 1H); 3.33 (m: 1H); 3.43 (dd, $J = 11$ and 8 Hz: 1H);
3.79 (s: 2H); 4.25 (s: 2H); 6.56 (limit AB: 2H); 8.88 (s: 2H); 9.05 (s: 1H).

[0172]

[0173] (+)-3-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 다음과 같은 방법으로 제조될 수 있다:

[0174] 3-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르의 라세믹 혼합물(0.5 g)을 키랄 고정상 Chiralpak ASTM 20 μm 1.2 kg을 함유하는 직경 8 cm의 컬럼 상에 2 부분으로 주입하였다[유속: 130 ml/분, 용리액: 헵탄/메탄올/에탄올(98/1/1의 부피비)].

[0175] 감압(2.7 kPa) 하에서 분획을 농축하여, (+)-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.24 g 및 (-)-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.27 g을 생성시켰다. (+)-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)페롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 4.6 mm 직경 및 250 mm 길이의 ChiralPak ASTM 20 μm 컬럼 상에서 14.2 분의 머무름 시간으로 제 1 위치에서 용리되었다[유속: 1 ml/분, 용리액: 헵탄/메탄올/에탄올(98/1/1의 부피비)].

[0176] ^1H NMR 스펙트럼(300 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d6, δ in ppm):

1.43 (s: 9H); 1.79 (m: 1H); 2.06 (m: 1H); 2.95 내지
 3.15 (m: 2H); 3.20 내지 3.35 (m: 1H); 3.44 (ddd, $J = 11 - 8.5$ and 3 Hz: 1H);
 3.53 (폭넓은 dd, $J = 10$ and 7.5 Hz: 1H); 6.52 (d, $J = 16.5$ Hz: 1H); 6.63 (dd, $J =$
 16.5 and 7 Hz: 1H); 8.89 (s: 2H); 9.04 (s: 1H).

[0177]

[0178] (-)-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 4.6 mm 직경 및 250 mm 길이의 ChiralPak ASTM 20 μm 컬럼 상에서 17 분의 머무름 시간으로 제 2 위치에서 용리되었다[유속: 1 mL/분, 용리액: 헵탄/메탄올/에탄올(98/1/1의 부피비)].

[0179]

¹H NMR 스펙트럼(300 MHz, (CD₃)₂SO d6, δ in ppm):

1.43 (s: 9H); 1.79 (m: 1H); 2.06 (m: 1H); 2.95 내지
 3.15 (m: 2H); 3.20 내지 3.35 (m: 1H); 3.44 (ddd, $J = 11 - 8.5$ and 3 Hz: 1H);
 3.53 (폭넓은 dd, $J = 10$ and 7.5 Hz: 1H); 6.52 (d, $J = 16.5$ Hz: 1H); 6.63 (dd, $J =$
 16.5 and 7 Hz: 1H); 8.89 (s: 2H); 9.04 (s: 1H).

[0180]

[0181]

실시예 4: (-)-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)파리미딘 갈락타레이트:

[0182]

트리메틸실릴 요오다이드(0.2 cm³, 1.4 mmol)을 디클로로메탄 10 cm³ 중의 (-)-3-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르 0.29 g(1.053 mmol)의 용액에 아르곤 하에서 22°C 부근의 온도에서 가하였다. 그 온도에서 2 시간동안 교반한 다음, 그 반응 혼합물을 5% 암모니아 수용액 15 cm³와 혼합하고, 1 시간 동안 22°C 부근의 온도에서 교반하고, 정지하였다. 수상을 분리하여 버리고 디클로메탄으로 추출하였다. 합한 유기상을 물 및 소듐 클로라이드 포화 수용액으로 2 회 세척한 다음, 황산마그네슘으로 건조하고, 여과한 다음, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하여 오렌지색의 오일 0.1 g을 생성시켰다. 갈락타르산(0.06 g, 0.28 mmol)을 이러한 오일의 메탄올 10 cm³ 중의 용액에 부가하고, 물 1 cm³를 부가하였다. 그 혼합물을 환류하고 22°C 부근의 온도로 냉각하고, 감압(2.7 kPa) 하에서 농축 건조하였다. 유상의 잔사를 디이소프로필 에테르 5 cm³의 존재하에서 분쇄하고, 형성된 고체를 여과한 다음, 진공(2.7 kPa) 하에서 45°C에서 건조하여 (-)-5-((E)-2-파롤리딘-3-일비닐)파리미딘 갈락타레이트를 황색의 고체 형태로서 0.094 g을 수득하였다.

[0183]

¹H NMR 스펙트럼 (300 MHz, 수 방울의 CD₃COOD d4 와 함께 (CD₃)₂SO d6, δ in ppm):

1.82 (m: 1H); 2.19 (m: 1H); 2.98 (dd, $J = 11$ and 9 Hz: 1H); 3.10 (m: 1H);
 3.21 (m: 1H); 3.32 (m: 1H); 3.43 (dd, $J = 11$ and 7.5 Hz: 1H); 3.79 (s: 2H); 4.24 (s:
 2H); 6.57 (limit AB: 2H); 8.88 (s: 2H); 9.05 (s: 1H).

[0184]

[0185]

(-)-3-((E)-2-파리미딘-5-일비닐)파롤리딘-1-카르복실산 t-부틸 에스테르는 실시예 3에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다:

[0186]

실시예 5: Log P 값의 결정

[0187]

뇌-혈액 관문을 통과하는 화합물의 상대적 능력을 평가하는데 사용되는 Log P 값(Hnach, et al., J. Med. Chem. ii(1968))을 Molecular Simulations, Inc. 사의 Cerius² 소프트웨어 팩키지 버전 3.5를 이용하여 계산하였다.

[0188] 실시예 6: 대표적인 화합물의 다양한 특성의 평가:

[0189] 하기 어세이를 이용하여 본 명세서에 기재된 소정의 화합물의 결합 친화도 및 다른 약리학적 특성을 결정하였으며, 본 명세서에 기재된 다른 화합물을 평가하는데 하기 어세이가 일반적으로 사용될 수 있다.

[0190] 중추 신경계의 n-아세틸콜린 수용체(CNS nAChR)에서의 방사성 리간드 결합

[0191] $\alpha 4\beta 2$ 서브타입

[0192] 체중이 150-250 g인 랫트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암 주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc. 제품의 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 참수하였다. 뇌를 제거하고 아이스 플랫폼 상에 두었다. 대뇌피질을 제거하여 아이스 예비 완충용액(137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (유리 산), 5 mM 요오도아세트아미드, 1.6 mM EDTA, pH 7.4) 20 부피(중량:부피) 중에 두고; 메탄올 중에 용해된 PMSF를 최종농도가 100 μM이 되도록 부가하고, 그 혼탁액을 Polytron에 의해 균질화 하였다. 그 균질화물을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 하고, 그 결과 생성된 펠렛을 20 부피의 얼음물에 재현탁하였다. 얼음 중에서 60 분간 배양한 후, 새로운 펠렛을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 함으로써 수집하였다. 최종 펠렛을 완충용액 10 부피에 재현탁하고 -20°C에서 저장하였다. 어세이하는 날에, 조직을 해동하고, 18,000 x g에서 20 분간 원심분리한 다음, 얼음 PBS (Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 중에서 재현탁하여 최종 농도가 약 4 mg 단백질/mL가 되도록 하였다. 표준용액으로서 소 혈청 알부민을 이용하여 Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193: 265-275 (1951)의 방법에 의해 단백질을 결정하였다.

[0193] [³H]니코틴의 결합을 Romano et al., *Science* 210: 647 (1980) 및 Marks et al., *Mol. Pharmacol.* 30: 427-436 (1986)의 방법의 변형된 방법을 이용하여 측정하였다. [³H]니코틴(특이적 활성 = 81.5 Ci/mmol)을 NEN Research Products로부터 얻었다. [³H]니코틴의 결합을 4°C에서 3 시간동안 측정하였다. 배양은 48-웰 마이크로-작정 플레이트에서, 웰당 최종 배양 부피 300 μL 중 단백질 400 μg 을 함유하도록 하여 수행하였다. 배양 완충용액은 PBS로 하였으며, [³H]니코틴의 최종농도를 5 nM로 하였다. 결합반응을 4°C에서 Brandel Tissue Harvester를 이용하여 결합 리간드 함유 단백질을 유리섬유 필터(GF/B, Brandel) 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감속시켰다. 각각의 필터를 얼음 완충용액(3x1 mL)으로 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 10 μM 비-방사능 L-니코틴(Acros Organics)를 포함시킴으로써 결정하였다.

[0194] 시험 화합물에 의한 [³H]니코틴 결합의 억제는 선택된 웰이 7 가지의 서로 다른 농도의 시험 화합물을 포함하도록 함으로써 결정하였다. 각각의 농도가 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. 특정 [³H]니코틴 결합을 50% 억제 하는 시험 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 평가하였다. nM로 보고되는 억제 상수(Ki 값)는 Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973)의 방법을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 계산하였다.

[0195] $\alpha 7$ 서브타입

[0196] 체중이 150-250 g인 랫트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암 주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc. 사 시판 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 참수하였다. 뇌를 제거하고 아이스 플랫폼 상에 두었다. 해마를 제거하고 아이스 예비 완충용액(137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (유리 산), 5 mM 요오도아세트아미드, 1.6 mM EDTA, pH 7.4) 10 부피(중량:부피) 중에 두고; 메탄올 중에 용해된 PMSF를 최종농도가 100 μM이 되도록 부가하고, 그 조직 혼탁액을 Polytron에 의해 균질화 하였다. 그 균질화물을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 하고, 그 결과 생성된 펠렛을 10 부피의 얼음물에 재현탁하였다. 얼음 중에서 60 분간 배양한 후, 새로운 펠렛을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 함으로써 수집하였다. 최종 펠렛을 완충용액 10 부피에 재현탁하고 -20°C에서 저장

하였다. 어세이하는 당일에, 조직을 해동하고, 18,000 x g에서 20 분간 원심분리한 다음, 얼음 PBS (Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 중에서 재현탁하여 최종 농도가 약 2 mg 단백질/mL가 되도록 하였다. 표준용액으로서 소 혈청 알부민을 이용하여 Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193: 265-275 (1951)의 방법에 의해 단백질을 결정하였다.

[0197] [³H]MLA의 결합을 Davies et al., *Neuropharmacol.* 38: 679-690, 1999)의 방법의 변형된 방법을 이용하여 측정하였다. [³H]MLA(특이적 활성 = 25-35 Ci/mmol)을 Tocris로부터 얻었다. [³H]MLA의 결합을 21°C에서 2 시간동안 배양하여 결정하였다. 배양은 48-웰 마이크로-적정 플레이트에서, 웰당 최종 배양 부피 300 μl 중 단백질 약 200 μl 을 함유하도록 하여 수행하였다. 배양 완충용액은 PBS로 하였으며, [³H]MLA의 최종농도를 5 nM로 하였다. 결합반응을 실온에서 Brandel Tissue Harvester를 이용하여 결합 리간드 함유 단백질을 유리섬유 필터 (GF/B, Brandel) 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감소시켰다. 각각의 필터를 PBS(3x1 mL)로 실온에서 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 50 μM 비-방사능 MLA를 포함시킴으로써 결정하였다.

[0198] 시험 화합물에 의한 [³H]MLA 결합의 억제를 선택된 웰이 7 가지의 서로 다른 농도의 시험 화합물을 포함하도록 함으로써 결정하였다. 각각의 농도가 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. 특정 [³H]MLA 결합을 50% 억제하는 시험 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 평가하였다. nM로 보고되는 억제 상수(Ki 값)는 Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099-3108 (1973)의 방법을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 계산하였다.

0199] 도파민 분비의 결정

[0200] 도파민 분비는 Rapier et al., *J. Neurochem.* 54: 937 (1990)에 나타나 있는 방법에 따라 랫트의 뇌에서 획득한 선조체 시냅토좀을 이용하여 측정하였다. 체중이 150-250 g인 랫트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암 주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc.사 시판 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 참수하였다. 뇌를 신속하게 떼어내고 선조체를 절단하였다. 2 마리 랫트로부터의 선조체 조직을 모으고, 유리/유리 호모게나이저를 이용하여 pH 7.4의 5 mM HEPES를 함유하는 얼음 0.32 M 수크로오스 용액 5 mL 중에서 균질화 하였다. 그런 다음, 조직을 1,000 x g에서 10 분간 원심분리 하였다. 펠렛을 버리고, 상등액을 12,000 x g에서 20 분간 원심분리 하였다. 그 결과 생성된 펠렛을 모노아민 옥시다아제 억제제를 함유하는 관류 완충용액(128 mM NaCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 2.4 mM KCl, 3.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 25 mM HEPES, 1 mM 아스코르브산, 0.02 mM 파르질린(pargyline) HC1 및 10 mM 글루코오스, pH 7.4) 중에서 혼탁하고, 25,000 g에서 15 분간 원심분리 하였다. 최종 펠렛을 즉각적인 사용을 위해 관류 완충용액 1.4 mL 중에서 재현탁하였다.

[0201] 선조체 혼탁액을 37°C에서 10 분동안 배양하여 대사 활성을 회복시켰다. [³H]도파민([³H]DA, 특이적 활성 = 28.0 Ci/mmol, NEN Research Products)을 최종 농도 0.1 μM이 되도록 부가하고, 혼탁액을 10 분간 더 37°C에서 배양하였다. 조직 분액 50 μl + 관류 완충용액 100 μl를 Brandel Suprafusion System(시리즈 2500, Gaithersburg, MD)의 수프라퓨전 챔버(suprafusion chamber)에 로딩하였다. 관류 완충용액(실온)을 8 분의 세척기간 동안 3 mL/분의 속도로 챔버로 펌핑하였다. 그런 다음, 시험 화합물(10 μM) 또는 니코틴(10 μM)을 40 초동안 관류 흐름 중에 적용하였다. 실험하는 동안 분획(각각 12초)을 각각의 챔버로부터 수집하여 기저 분비 및 작용제-유도 피크 분비를 측정하고, 작용제 적용 이후의 기저선을 재확립하였다. 관류액(perfusate)을 직접적으로 신틸레이션 바이얼에 수집하고, 신틸레이션 유체를 부가하였다. 분비된 [³H]DA를 신틸레이션 카운팅에 의해 정량하였다. 각각의 챔버에 대해 피크의 적분 면적을 그 기저선으로 정상화하였다.

[0202] 분비를 동일한 농도의 L-니코틴으로 얻어지는 분비에 대한 백분율로서 나타내었다. 각각의 어세이 내에서, 각각의 시험 화합물을 2-3 개의 챔버를 이용하여 반복하였다. 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC₅₀)를 또한 결정하였다.

- [0203] 선택성 vs. 말초적 nAChRs
- [0204] 인간 근육 nAChR 서브타입에서의 상호작용
- [0205] 근육-타입 nAChRs의 활성화를 태아 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)으로부터 유래되는 인간 클론 라인 TE671/RD 상에서 확립하였다(Stratton et al., Carcinogen 10: 899-905, 1989). 이러한 세포들은 근육-타입 nAChR과 유사한 약물학적(Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989)), 전기생리학적(Oswald et al., *Neurosci. Lett.* 96: 207-212; 1989), 그리고 분자생물학적(Luther et al., *J. Neurosci.* 9: 1082-1096, 1989) 프로파일을 갖는다.
- [0206] TE671/RD 세포는 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기에서 유지되었다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52-65 (1991) and Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946-953 (1991)). 세포를 10% 말혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트, 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BR L)에서 배양하였다. 세포가 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 폴리스티렌 플레이트(Costar)에 도말하였다. 세포가 100%의 컨플루언시에 도달할 때, 시험을 수행하였다.
- [0207] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988)에 기재된 방법에 따라 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 이용하여 분석하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고, 각각의 웰에 $^{86}\text{루비듐 클로라드}(10^6 \text{ Ci/mL})$ 함유 증식 배지를 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 ^{86}Rb 를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험 화합물 100 μM, L-니코틴(Acros Organics) 100 μM, 또는 완충액 단독에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 ^{86}Rb 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.
- [0208] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. ^{86}Rb 분비량을 양의 대조군(100 μM L-니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독)과 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대적인 분비량의 백분율을 결정하였다.
- [0209] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC₅₀)를 또한 결정하였다.
- [0210]
- [0211] 랫트 쟁글리온 서브타입에서의 상호작용
- [0212] 랫트 쟁글리온 nAChRs의 활성화를 랫트 부신 수질의 종양로부터 유래되는 신경능선 기원의 계속적인 클론 세포 주인 크롬친화세포종(pheochromocytoma) 클론 라인 PC12 상에서 확립하였다. 이러한 세포들은 쟁글리온-유사 nAChRs를 발현한다(Whiting et al., *Nature* 327: 515-518 (1987); Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175-182 (1989); Whiting et al., *Mol. Brain Res.* 10: 61-70 (1990) 참조).
- [0213] 랫트 PC12 세포를 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기로 유지하였다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52-65 (1991) 및 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946-953 (1991)). 세포를 10% 말혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트, 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BR L)에서 배양하였다. 세포가 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 Nunc 플레이트(Nunclon)에 도말하고, 0.03% 폴리-L-라이신(Sigma, 봉산 100 mM중에서 용해)으로 코팅하였다. 세포가 80%의 컨플루언시에 도달할 때, 시험을 수행하였다.
- [0214] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212-218 (1988)에 기재된 방법에 따라 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 이용하여 어세이 하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고,

각각의 웰에 ^{86}Rb 류비듐 클로라드($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 함유 증식 배지를 각각의 웰에 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C 에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 $^{86}\text{Rb}^+$ 를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl , 2.67 mM KCl , $1.47 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, $8.1 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$, 0.9 mM CaCl_2 , 0.5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험화합물 $100 \mu\text{M}$, 니코틴 $100 \mu\text{M}$, 또는 완충액 단독 중 어느 하나에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 $^{86}\text{Rb}^+$ 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.

[0215] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. $^{86}\text{Rb}^+$ 분비량을 양의 대조군($100 \mu\text{M}$ 니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독) 모두와 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대적인 분비량의 백분율을 결정하였다.

[0216] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC_{50})를 또한 결정하였다.

[0217] 인간 갱글리온 서브타입에서의 상호작용

[0218] 세포주 SH-SY5Y는 원래 인간 말초 신경아세포로부터 획득되는 모세포주, SK-N-SH의 순차적인 서브클로닝에 의해 유래되는 연속적 라인이다. SH-SY5Y 세포는 갱글리온-유사 nAChRs를 발현한다(Lukas et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 4: 1 (1993)).

[0219] 인간 SHSY5Y 세포를 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기로 유지하였다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52-65 (1991) 및 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946-953 (1991)). 세포를 10% 말혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트 , 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BR L)에서 배양하였다. 세포가 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 폴리스티렌 플레이트(Costar)에 도말하였다. 세포가 100%의 컨플루언시에 도달할 때, 실험을 수행하였다.

[0220] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212-218 (1988)에 기재된 방법에 따라 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 이용하여 어세이 하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고, 각각의 웰에 ^{86}Rb 류비듐 클로라드($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 함유 증식 배지를 각각의 웰에 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C 에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 $^{86}\text{Rb}^+$ 를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl , 2.67 mM KCl , $1.47 \text{ mM KH}_2\text{PO}_4$, $8.1 \text{ mM Na}_2\text{HPO}_4$, 0.9 mM CaCl_2 , 0.5 mM MgCl_2 , Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험화합물 $100 \mu\text{M}$, 니코틴 $100 \mu\text{M}$, 또는 완충액 단독에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 $^{86}\text{Rb}^+$ 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.

[0221] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. $^{86}\text{Rb}^+$ 분비량을 양의 대조군($100 \mu\text{M}$ 니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독)과 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대적인 분비량의 백분율을 결정하였다.

[0222] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC_{50})를 또한 결정하였다.

[0223] 대표적인 화합물을 본 명세서에 기재된 어세이 방법을 이용하여 평가하였다. 결과는 본 발명의 화합물이 선택적으로 $\alpha 4\beta 2$ 에서 결합하여 결과적으로 도파민 분비를 유발하는 것으로 나타났다. 전형적으로, $\alpha 4\beta 2$ 에서의 결합에 대한 K_i 값은 $1-100 \text{ nM}$ 의 범위에 있으며, 도파민 분비에 대한 Emax 값은 니코틴에 의해 생성되는 값의

100% 에 달한다. 대조적으로, 본 발명의 화합물은 말초신경 및 근육신경에 특징적인 nAChR의 서브타입에 잘 결합하지 않는다. 따라서, 본 발명의 화합물은 말초신경계와의 상호작용과 관련된 부작용을 유발하지 않고 중추신경계 질환을 치료하는데 있어 치료 효능을 갖는다.

[0224]

본 발명의 대상을 기재하였지만, 본 발명의 많은 변경, 치환, 및 변형이 가능하다는 것은 명백하다. 본 발명은 상기 구체적으로 기재된 방법 이외로도 수행될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 그러한 변경, 치환, 및 변형은 본 발명의 범위 내에서 행해지는 것을 의도하는 것이다.