



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

C07D 295/20 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0039033

C07D 211/70 (2006.01)

(43) 공개일자 2007년04월11일

A61K 31/445 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7000264

(22) 출원일자 2007년01월04일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월04일

(86) 국제출원번호 PCT/HU2005/000079

(87) 국제공개번호 WO 2006/010966

국제출원일자 2005년07월21일

국제공개일자 2006년02월02일

(30) 우선권주장 P0401524 2004년07월29일 형가리(HU)

(71) 출원인 리히데 게데온 베기에스제티 기아르 알티.
형가리, 1103 부다페스트, 펌뢰이유티 19-21

(72) 발명자 보르자 이스트반
형가리 에이치-1186 부다페스트 마르고 티바다르 유타 218
바타네 잘라이 기젤라
형가리 에이치-1186 부다페스트 아바르잘라스 유타 38
보조 에바
형가리 에이치-1102 부다페스트 리제트 유타 40
키스 실라
형가리 에이치-1035 부다페스트 테루 유타 8
호바스 실라
형가리 에이치-1104 부다페스트 카다 유타 139/에이
파르카스 산도르
형가리 에이치-1103 부다페스트 올라지케트 유타. 42
나기 조세프
형가리 에이치-1138 부다페스트 바치 유타 136/에이
콜로크 산도르
형가리 에이치-1195 부다페스트 나기산도르 조세프 유타 8

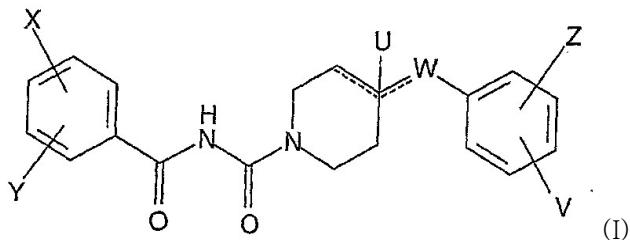
(74) 대리인 윤석운

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 신규 벤조일 우레아 유도체

(57) 요약

하기 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염은 NMDA 수용체의 아주 효과적이고 선택적인 길항물질이며 이 화합물의 대부분은 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 선택적 길항물질이다:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노, 니트로, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C₁-C₄ 알킬술폰아미도, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C₁-C₄ 알카노일아미도, C₁-C₄ 알콕시, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 C₁-C₄ 알킬에 의해 치환된 아로일-카르바모일 또는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y기는 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 헤테로 원자 및 -CH= 및/또는 -CH₂- 기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 트리아졸, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

V 및 Z는 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 경우에 따라 에스테르화된 카르복실 기이며,

W는 산소원자 뿐만아니라 C₁-C₄ 알킬렌, C₂-C₄ 알케닐렌, 아미노카르보닐, -NH-, -N(알킬)-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH(OH)-, -OCH₂- 기이고, 이때 알킬의 의미는 C₁-C₄ 알킬 기이고,

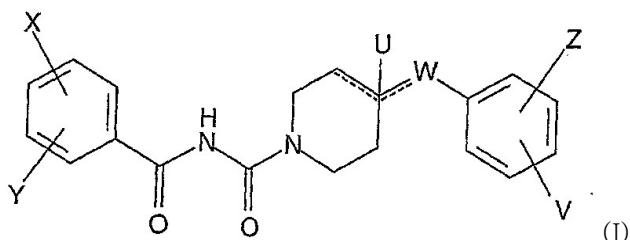
점선 결합(—)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, U는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 C₁-C₄ 알킬렌 또는 C₂-C₄ 알케닐렌 기이면, 점선 결합(—)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 U는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미한다. 또한 본 발명의 다른 목적은 신규 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체 또는 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 그의 염을 활성성분으로 함유하는 약제학적 조성물 및 이들 화합물 및 약제학적 조성물의 제조방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노, 니트로, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬슬픈아미도, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C_1-C_4 알카노일아미도, C_1-C_4 알콕시, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 C_1-C_4 알킬에 의해 치환된 아로일-카르바모일 또는 C_1-C_4 알콕시카르보닐기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y기는 경우에 따라 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 혜테로 원자 및 $-CH=$ 및/또는 $-CH_2-$ 기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 혜테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 트리아졸, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

V 및 Z는 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 경우에 따라 에스테르화된 카르복실 기이며,

W는 산소원자 뿐만아니라 C_1-C_4 알킬렌, C_2-C_4 알케닐렌, 아미노카르보닐, $-NH-$, $-N(알킬)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-OCH_2-$ 기이고, 이때 알킬의 의미는 C_1-C_4 알킬 기이고,

점선 결합(---)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, U는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 C_1-C_4 알킬렌 또는 C_2-C_4 알케닐렌 기이면, 점선 결합(---)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 U는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미한다.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

X는 수소원자이고,

Y는 수소, 벤질옥시, 아미노, 니트로, C_1-C_4 알킬슬픈아미도, C_1-C_4 알카노일아미도, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 C_1-C_4 알킬에 의해 치환된 벤조일-카르바모일 또는 C_1-C_4 알콕시카르보닐기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y기는 경우에 따라 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 혜테로 원자 및 $-CH=$ 및/또는 $-CH_2-$ 기와 합쳐져서 옥사졸, 이미다졸 또는 트리아졸 고리를 형성하며,

V 및 Z는 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 시아노, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 메톡시-카르보닐 기이며,

W는 산소원자 뿐만아니라 C_1-C_4 알킬렌, $-CH_2O-$, $-OCH_2-$ 기이고,

점선 결합(---)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, U는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 C_1-C_4 알킬렌 또는 C_2-C_4 알케닐렌 기이면, 점선 결합(---)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 U는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미하는 화학식(I)의 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서,

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-메탄술포닐아미노 벤조일아미드,

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 (2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르보닐)-아미드,

4-(3-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(2-p-톨릴-에틸)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(페닐티오-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드,

4-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드에 속하는 벤조일 우레아 유도체 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 4.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체(식중, X, Y, V, W, Z, 점선 결합(—) 및 U의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 그의 염 및 담체, 부형체, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질을 함유하는 약제학적 조성물.

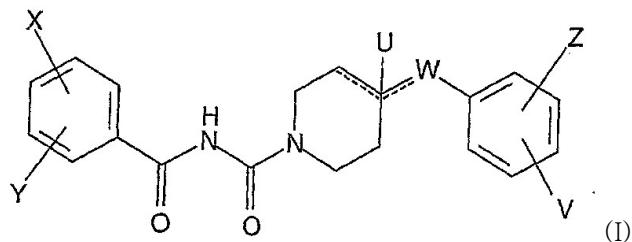
청구항 5.

a.) 바람직하게는 그 자리에서 합성된 하기 화학식(II)의 치환된 벤조일 이소시아네이트를 하기 화학식(III)의 아민과 반응시키거나, 또는

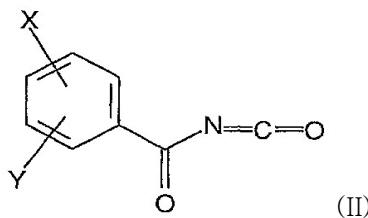
b.) 하기 화학식(V)의 치환된 벤즈아미드를 트리페닐 포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여 수지 상에 커플링 시킨 다음,

수득한, 수지에 커플링된 벤즈아미드를 염화옥살릴과 반응시키고 형성된 벤조일 이소시아네이트를 트리알킬 아민 존재하에서 하기 화학식(III)의 아민과 더 반응시키며, 또

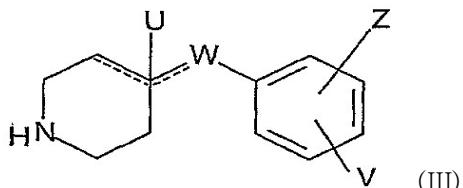
얻어진 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체(식중에서, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음)는 이를 유도체에 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 공지 방법으로 분할하는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환시키는 것을 특징으로 하는 하기 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체의 제조방법:



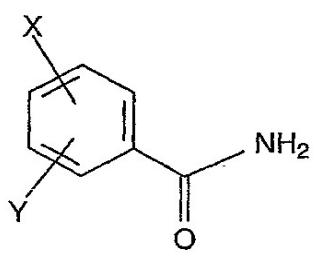
식 중에서, X, Y, V, W, Z, 접선결합(\equiv) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음.



식 중에서, X 및 Y의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음.



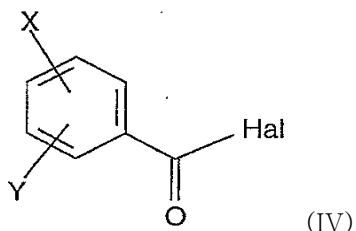
식 중에서, V, W, Z, 접선결합(\equiv) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음.



식 중에서, X는 히드록시이고 또 Y는 제 1항에서 정의한 바와 같음.

청구항 6.

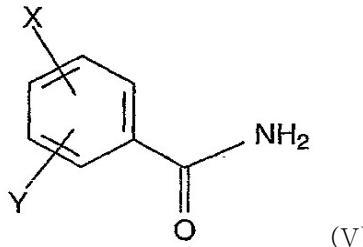
제 5항에 있어서, 화학식(II)의 치환된 벤조일 이소시아네이트(식중, X 및 Y의 의미는 제 1항에 정의된 바와 같음)로부터, 하기 화학식(IV)의 치환된 벤조일 할로제나이드를 염화주석(IV) 존재하에서 알칼리 금속 시아네이트와 반응시키는 것에 의해 합성되는 것을 특징으로 하는 방법:



식중에서, X 및 Y는 제 1항에 정의한 바와 같고 또 Hal은 할로겐 원자임.

청구항 7.

제 5항에 있어서, 화학식(II)의 치환된 벤조일 이소시아네이트(식중, X 및 Y의 의미는 제 1항에 정의된 바와 같음)로부터, 하기 화학식(V)의 치환된 벤즈아미드를 옥살릴 클로라이드와 반응시키는 것에 의해 합성되는 것을 특징으로 하는 방법:



식중에서, X 및 Y는 제 1항에 정의한 바와 같음.

청구항 8.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체(식중, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질과 혼합하는 것을 특징으로 하는, NR2B 선택적 NMDA 수용체 길항물질 효과를 갖는 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 9.

유효량의 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체 (식중, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 그 자체로 또는 약제학에서흔히 적용되는 담체, 충전물질 등과 조합하여 처리할 포유동물에 투여하는 것을 특징으로 하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 관련 신경손상, 근위축 측삭경화증, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅تون 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코사이드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키는 방법.

청구항 10.

인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 관련 신경손상, 근위축 측삭경화증, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅تون 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코사이드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체 (식중, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 NMDA 수용체의 길항물질이거나 또는 그를 제조하기 위한 중간체인 신규한 벤조일 우레아 유도체에 관한 것이다.

배경기술

N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체는 뉴런의 세포막에 매립된 리간드관문 양이온 통로이다. NMDA 수용체의 천연 리간드인 글루타메이트에 의한 NMDA 수용체의 과잉활성화는 세포의 칼슘 과잉부하를 초래할 수 있다. 이것은 세포 기능을 변경시켜서 궁극적으로 뉴런의 치사를 초래할 수 있는 세포내 연쇄반응을 촉발한다[TINS, 10, 299-302 (1987)]. NMDA 수용체의 길항물질은, 중앙 신경계에서 주요 흥분 신경전달물질인 글루타메이트의 과잉 방출을 수반하는 많은 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

NMDA 수용체는 적어도 7개의 공지 서브유닛 유전자로 구성된 이질적 어셈블리이다. NR1 서브유닛은 기능적 NMDA 수용체 통로의 필요 성분이다. NR2 서브유닛을 암호화하는 4개 유전자(NR2A-D)가 있다. 다양한 NR2 서브유닛으로 형성된 NMDA 수용체의 CNS에서 공간적 분포 및 약리학적 감도는 상이하다. 최근 NR3A 및 NR3B가 보고되었다. 특히 관심을 받는 것은 제한된 분포(전뇌 및 척수의 아교질에서 최고 밀도)에 기인한 NR2B 서브유닛이다. 이러한 서브타입에 대해 선택적인 화합물은 유용하며 중풍[Stroke, 28, 2244-2251 (1997)], 외상성 뇌손상[Brain Res., 792, 291-298 (1998)], 파킨슨 질병[Exp.Neurol., 163, 239-243 (2000)], 신경통 및 염증통[Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]의 동물 모델에서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 또한 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입 선택적 길항물질은 NMDA 수용체의 비-선택적 길항물질에 비해 더욱 바람직한 부작용 특성, 즉 현기증, 두통, 환각, 불쾌감 및 인식 및 운동 기능 장애와 같은 정신병유사 효과를 보유할 것으로 기대된다.

NR2B 서브타입 선택적 NMDA 길항작용은 수용체를 함유하는 NR2B 서브유닛에 특이적으로 결합되거나 NR2B 서브유닛의 다른 자리 입체(allosteric) 조절 부위 상에 작용하는 화합물에 의해 달성될 수 있다. 이 결합 부위는 [¹²⁵I]-ifenprodil [J. Neurochem., 61, 120-126 (1993)] 또는 [³H]-Ro 25,6981 [J. Neurochem., 70, 2147-2155 (1998)]과 같은 특정 방사성리간드를 사용한 치환(결합) 연구에 의해 특징화될 수 있다. ifenprodil은 충분히 특이적이지는 않지만 상기 수용체의 처음으로 공지된 리간드이기 때문에, ifenprodil 결합 부위로 명명되었다.

화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체의 밀접한 구조 유사체는 상기 문헌으로부터 알려져 있지 않다.

발명의 상세한 설명

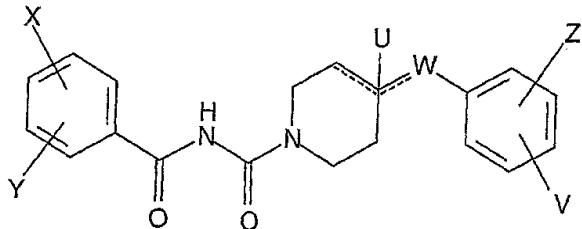
발명의 요약

놀랍게도, 본 발명의 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체는 NMDA 수용체를 함유하는 NR2B 서브유닛의 기능적 길항물질이지만, 이들은 NMDA 수용체를 함유하는 NR2A 서브유닛 상에서는 효과가 없다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이들은 NR2B 서브타입 특이적 NMDA 길항물질인 것으로 믿어진다. 일부 화합물은 경구 투여 후 마우스 통증 모델에서 생체내에서 효과적인 것으로 드러났다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염에 관한 것이다:

화학식 I



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 원자, 히드록시, 벤질옥시, 아미노, 니트로, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C₁-C₄ 알킬술폰아미도, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 할로겐 원자들에 의해 치환된 C₁-C₄ 알카노일아미도, C₁-C₄ 알콕시, 경우에 따라 할로겐 원자 또는 C₁-C₄ 알킬에 의해 치환된 아로일-카르바모일 또는 C₁-C₄ 알콕시카르보닐기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y기는 경우에 따라 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 혜테로 원자 및 -CH= 및/또는 -CH₂- 기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 혜테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 트리아졸, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

V 및 Z는 서로 독립적으로 수소 또는 할로겐 원자, 시아노, C₁-C₄ 알킬, C₁-C₄ 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 경우에 따라 에스테르화된 카르복실 기이며,

W는 산소원자 뿐만아니라 C₁-C₄ 알킬렌, C₂-C₄ 알케닐렌, 아미노카르보닐, -NH-, -N(알킬)-, -CH₂O-, -CH₂S-, -CH(OH)-, -OCH₂- 기이고, 이때 알킬의 의미는 C₁-C₄ 알킬 기이고,

점선 결합(—)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, U는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 C₁-C₄ 알킬렌 또는 C₂-C₄ 알케닐렌 기이면, 점선 결합(—)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 U는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미한다.

본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 염을 활성 성분으로 함유하는 약제학적 조성물이다.

본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체의 제조 방법 및 이들 화합물을 함유하는 의약의 약제학적 제조뿐만 아니라 사람을 비롯한 치료할 포유동물에 유효량의 신규 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체를 그대로 또는 의약으로 투여하는 것을 포함하는 상기 화합물을 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체는 NMDA 수용체의 아주 효과적이고 선택적인 길항물질이며, 이들 화합물의 대부분은 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 선택적 길항물질이다.

본 발명에 따르면, 화학식(I)의 신규 벤조일 우레아 유도체는,

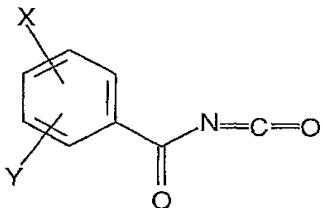
a.) 바람직하게는 그 자리에서 합성된 하기 화학식(II)의 치환된 벤조일 이소시아네이트를 용매 중에서 하기 화학식(III)의 아민과 반응시키거나, 또는

b.) 하기 화학식(V)의 치환된 벤즈아미드를, 트리페닐 포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트를 사용하여, 수지 상에 캐플링시킨 다음,

수득한, 수지에 캐플링된 벤즈아미드를 염화옥살릴과 반응시키고 형성된 벤조일 이소시아네이트를 트리알킬 아민 존재하에서 하기 화학식(III)의 아민과 더 반응시키며, 또 마지막으로

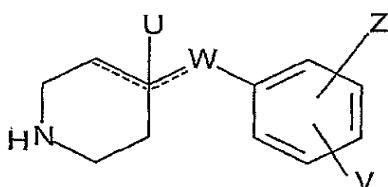
얻어진 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체(식중에서, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 상기 화학식(I)에서 정의한 바와 같음)를 수지로부터 분할(splitting off)시키는 것에 의해 합성할 수 있다:

화학식 II



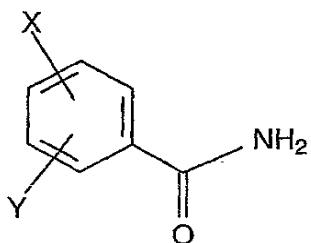
식 중에서, X 및 Y의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.

화학식 III



식 중에서, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.

화학식 V



식 중에서, X는 히드록시 기이고 또 Y는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.

방법 a.) 또는 b.)에서 얻어진 화학식(I)의 벤조일 우레아 유도체(식중에서, X, Y, V, W, Z, 점선결합(—) 및 U의 의미는 상기 화학식(I)에서 정의한 바와 같음)는 이들 유도체에 공지 방법으로 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 분할하는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환시킨다:

본 발명의 화합물은 a.) 적합한 벤조일 이소시아네이트를 반응-불활성 용매 중, 약 0°C 내지 약 20°C의 온도에서 적합한 아민과 반응시키는 것에 의해 쉽게 제조한다. 이들 반응에 대한 대표적인 용매는 염화 메틸렌, 이염화 에틸렌, 테트라히드로푸란, 디옥산, 디에틸 에테르, 에틸렌 글리콜의 디메틸 에테르, 벤젠, 톨루엔 및 크릴렌이다.

필요한 이소시아네이트는 상응하는 아미드를 옥살릴 클로라이드 (미국 특허 4,163,784호)와 반응시키거나 또는 아로일 클로라이드를 나트륨 시아네이트 [Tetrahderon, 44, 6079-6086. (1988)]와 축합시키는 것에 의해 편리하게 제조한다. 이소시아네이트 반응물을 제조하기 위해 사용된 아미드 반응물은 잘 공지된 방법에 따라 상응하는 산 클로라이드를 아미드화시켜 제조한다. 산 클로라이드는 적합한 카르복시산을 염화 티오닐과 반응시켜 제조하며, 염화 티오닐은 반응물 및 용매로 작용한다. 이소시아네이트는 반응 혼합물로부터 분리할 필요는 없다. 이소시아네이트 및 아민은 일반적으로 동물량으로 사용된다. 화학식(III)의 적합한 아민은 염기로서 또는 무기 산과 형성된 염으로 아민의 방출에 필요한 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 상기에서 얻은 용액 또는 혼탁액에 부가된다. 필요한 반응 시간은 0 내지 1시간이다. 반응 혼합물의 처리는 상이한 방법으로 실시할 수 있다.

이소시아네이트 반응물을 상응하는 아미드로부터 제조할 때, 아민을 부가하는 말기에 반응 혼합물을 물로 세척하고 농축시킨다. 잔류물은 칼럼 크로마토그래피에 의해 결정화하거나 정제한다. 반응 혼합물이 혼탁액이면, 석출물을 여과하고, 물로 세척하며 또 적합한 용매로부터 재결정화시켜 순수한 생성물을 얻는다. 이소시아네이트 반응물을 아로일 클로라이드와 나트륨 시아네이트의 축합에 의해 제조할 때, 부가 말기에 반응 혼합물을 농축시키고 그 잔류물을 적합한 용매로부터 결정

화시켜 순수한 생성물을 얻는다. 결정화가 순수한 생성물을 유도하지 않으면, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제할 수 있다. 칼럼 크로마토그래피는 Kieselgel 60을 흡착제로 하고 상이한 용매 계, 예컨대 툴루엔/메탄올, 클로로포름/메탄올 또는 툴루엔/아세톤을 용리액으로 사용하여 정상 상으로 실시한다. 생성물의 구조는 IR, NMR 및 질량 분광계로 측정한다.

방법 b.)에서 기재된 바와 같은 고상 합성에서는 히드록시-메틸(-CH₂-OH) 기를 활성 잔기로 갖는 수지를 사용하는 것이 바람직하다. 가장 바람직하게 사용되는 수지는 노바바이오켐사가 제조한 Wang 수지이다.

제조 방법과 독립적으로 화학식(I)의 얻어진 벤조일 우레아 유도체는 경우에 따라 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 산을 사용하여 염을 형성하거나 및/또는 상기 얻은 산 부가염으로부터 염기와의 처리에 의해 화학식(I)의 카르복시산 아미드 유도체를 방출시키거나 및/또는 화학식(I)의 다른 화합물로 전환되거나 및/또는 화학식(I)의 자유 카르복시산 아미드 유도체는 염기와의 처리에 의해 염으로 전환될 수 있다.

U, V 및 Z에서 의미하는 메톡시 및 벤조일옥시 기로부터 메틸 및 벤질 기를 분해하면 폐놀 유도체를 초래한다. 벤질 기의 제거는 예컨대 촉매적 수소화반응에 의해 또는 아세트산 용액 중의 브롬화수소에 의해 실시할 수 있으며, 메틸 기의 분해는 디클로로메탄 용액 중의 삼브롬화 봉소를 사용하여 실시할 수 있다.

유리 히드록시 기는 염기 존재하에서 산 무수물 또는 산 할로겐화물에 의해 에스테르화될 수 있다.

화학식(II)의 벤조일 이소시아네이트는 상응하는 아미드 또는 아로일 클로라이드로부터 상이한 공지 방법에 의해 합성될 수 있다. 일부 시판되지 않는 아미드 또는 아로일 클로라이드는 실시예에 기재된 바와 같이 합성한다.

실험 순서

제조합 NMDA 수용체의 발현

본 발명의 화합물의 NR2B 선택성을 증명하기 위해, 본 발명자들은 NR1/NR2A 또는 NR1/NR2B의 서브유닛 조합을 사용하여 안정하게 재조합 NMDA 수용체를 발현하는 세포주 상에서 시험하였다. 유도성 포유류 발현 벡터에 서브클로닝된 인간 NR1-3 및 NR2A 또는 렛트 NR1a 및 NR2B 서브유닛의 cDNA를 NMDA 수용체를 갖지 않는 HEK 293 세포에 양이온 치질-매개 형질감염법 [Biotechniques, 22, 982-987. (1997); Neurochemistry International, 43, 19-29. (2003)]을 이용하여 도입하였다. 네오마이신 및 히그로마이신에 대한 내성을 이용하여, 벡터와 모노클로날 세포주를 모두 보유하는 클론이 NMDA 노출에 최고 반응을 내는 클론으로부터 확립되었는지 스크리닝하였다. 형광 칼슘 측정에서 NMDA 유발 세포질 칼슘 상승에 대한 억제 작용에 대해 각 화합물을 시험하였다. 유발제를 도입한지 48 내지 72시간 후에 연구를 실시하였다. 세포독성을 방지하기 위하여 도입하는 동안 케타민(50μM)을 존재시켰다.

플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 세포내 칼슘 농도를 측정함으로써 재조합 NMDA 수용체를 발현하는 HEK 세포 상에서 화합물의 기능적 NMDA 길항물질 효능의 평가

NMDA 수용체는 흥분시 칼슘 이온에 투과성으로 되는 것이 알려져 있기 때문에, NMDA 수용체 활성화의 정도 및 기능적 길항물질에 의한 그의 억제는 세포에 작용물질(NMDA)을 적용한 이후 세포내 칼슘 농도의 증가를 측정함으로써 특징화될 수 있다. 렛트와 인간 NMDA 수용체 사이에는 아주 강한 서열 상동성(NR1, NR2A 및 NR2B 서브유닛에 대하여 99, 95, 97%)이 있기 때문에, 이들의 약리학적 감도의 차이는 미미한 것으로 믿어진다. 따라서, (클로닝된 또는 천연) 렛트 NMDA 수용체를 사용하여 얻은 결과는 인간에 대해서도 추정(extrapolated)될 수 있다.

세포내 칼슘 측정은 NR1a 및 NR2B 또는 NR2A NMDA 수용체 서브유닛을 발현하는 HEK293 세포 상에서 실시한다. 세포를 표준 96-웰 마이크로플레이트에 플레이팅하고 그 배양물을 95% 공기-5% CO₂ 분위기, 37°C에서 시험하기 전까지 유지시킨다.

측정 전에 세포에 형광성 Ca²⁺-민감성 염료인 Fluo-4/AM (2-2.5μM)를 부하시켰다. 측정하는 동안 사용된 용액(140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 5 mM HEPES [4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄-술폰산], 5 mM HEPES-Na, 20 mM 글루코오스, 10μM 글리신, pH = 7.4)으로 세포를 2회 세척함으로써 부하를 중지시켰다. 이어 상기 용액에 용

해된 시험 화합물(90 µl/웰)을 부가하였다. 세포내 칼슘 측정은 플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 실시하였다. Fluo-4-형광의 증가는 세포내 칼슘 농도가 200µM NMDA의 적용에 의해 유발됨을 보여준다. 시험 화합물의 억제 효능은 상이한 농도의 화합물의 존재하에서 칼슘 상승의 감소를 측정함으로써 평가하였다.

단일 농도에서 화합물의 억제 효능은 NMDA 반응의 억제 %로서 나타내었다. NR1a/NR2B 발현 세포의 경우 농도 곡선을 생성하였다. 시그모이달(Sigmoidal) 농도-억제 곡선은 상기 데이터에 들어맞으며 IC₅₀ 값은 화합물에 의해 유발된 최대 억제의 1/2을 생성하는 농도로서 측정되었다. 평균 IC₅₀ 값은 적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 유도된다. NR1-3/NR2A 발현 세포의 경우 본 발명의 화합물 및 참조 화합물에 의한 세포내 칼슘 농도의 NMDA 길항물질 유도된 상승은 10 및 15 µM 농도에서 시험하였다.

화합물의 생물학적 활성

NR1-3/NR2A 형질감염된 세포에서 측정된 IC₅₀ 값 및 NR1a/NR2B 형질감염된 세포 중, 15 µM 농도에서 % 억제는 본 발명의 화합물의 선택된 예에 대하여 표 1에 수록하였다. 대조를 위하여, 가장 강력한 것으로 공지된 참조 화합물에 대한 데이터를 측정하고 표 2에 나타낸다.

본 발명의 화합물은 NR1/NR2B 형질감염된 세포 중의 기능적 NMDA 길항특성 시험에서 15 µM 미만의 IC₅₀ 값을 나타내며, NR1-3/NR2A 형질감염된 세포 상에서 상기 농도에서는 불활성이다. 따라서 본 발명의 화합물 및 약제학적 조성물은 NR2B 서브타입 특이적 NMDA 길항물질이다. 이러한 화합물의 일부는 공지된 참조 화합물에 비하여 훨씬 강력한 효능을 갖는다(표 1 참조).

[표 1]

NR1a/NR2B 또는 NR1-3/NR2A 서브유닛을 발현하는 세포 상에서 형광측정법으로 측정한 화합물의 NMDA 길항물질 활성

실시예의 화합물	NR1a/NR2B		NR1-3/NR2A	
	IC ₅₀ [nM]	n	15 µM에서 억제 %	n
1	28.0	2	2.6	1
2	7.6	2	-5.7	1
3	6.2	2	8.7	1
5	19.3	2	4.9	1
4	5.3	2	1.8	1
7	59.6	2	-6.7	1
6	15.0	2	-2.9	1
26	58.9	2	-0.9	1
27	14.3	2	11.4	1
28	59.1	2	-2.9	1
29	8.3	2	19.7	1

[표 2]

NR1a/NR2B 또는 NR1-3/NR2A 서브유닛을 발현하는 세포 상에서
형광측정법으로 측정한 참조 화합물의 NMDA 길항물질 활성

참조 화합물의 표시	NR1a/NR2B		NR1-3/NR2A	
	IC ₅₀ [nM]	n	10 μM에서 억제 %	n
CI-1041	8.4	4	21.0	1
Co-101244	4.8	3	-8.7	1
EMD 95885	48	1	0.1	1
CP 101,606	30	3	2.5	1
Ro 25.6981	57	4	1.0	1
ifenprodil	459	5	-2.7	1
MK-801	43	3	IC ₅₀ =386 nM	2

참조 화합물은 다음과 같다:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-일]-에탄슬피닐}-3H-벤조옥사졸-2-온

Co 101244: 1-[2-(4-히드록시페녹시)에틸]-4-히드록시-4-(4-메틸벤질)피페리딘

EMD 95885: 6-[3-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-일]프로피오닐]-2,3-디히드로-벤조옥사졸-2-온

CP-101,606: (1S,2S)-1-(4-히드록시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올

Ro 256981: R-(R*,S*)-1-(4-히드록시페닐)-2-메틸-3-[4-(페닐메틸)피페리딘-1-일]-1-프로판올.

Ifenprodil: 에리쓰로-2-(4-벤질피페리디노)-1-(4-히드록시페닐)-1-프로판올

MK-801: (+)-5-메틸-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,10-이민.

생체내에서 효능을 측정하기 위한 마우스 포르말린 시험

회색된 포르말린을 랫트나 마우스의 뒷발에 주사하면 시간 경과에 따라 손상된 발을 핥거나 물어뜯는 것에 의해 2상 통증 (biphasic pain)-관련된 행동을 유발하는 것으로 알려져 있다. 제2 상은 일반적으로 포르말린 주사한지 15-60분 간격으로 검출된 통증 관련된 형태로 정의된다. NMDA 수용체가 포르말린 주사에 대한 반응의 제2 상에 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 행동 반응은 NMDA 수용체의 차단에 민감하다[Dickenson, A. and Besson J. -M. (Editors): Chapter 1, pp.6-7: Animal models of Analgesia; and Chapter 8, pp.180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanism and Their Control - In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997.] . 따라서, 본 발명자들은 생체내에서 화합물의 효능을 특징화하기 위하여 포르말린 시험의 제2 상을 이용하였다. 반응의 제2 상의 억제는 화학적으로 유도된 영구적 통증에 대한 진통 효과를 나타내는 것으로 간주된다[Hunker, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76.]

웅성 알비노 찰스 리버 NMRI 마우스(20-25 g)를 사용하였다. 실험하기 전에 약 16시간 동안 고형 식품은 제거시키지만, 동물은 20% 글루코오스 용액에는 자유로이 접근할 수 있다. 이들 동물을 유리 실린더(cc 15 cm 직경)에서 1시간 동안 순화기간을 거친 후, 관찰을 용이하게 하기 위하여 뒷편에 거울이 배치된 동일 실린더로 옮겼다. 시험 물질을 5% 트윈-80 (10 ml/kg 체중)에 혼탁시키고, 포르말린 주사(0.9% 염수 중의 1% 포르말린 20μl를 우측 뒷발의 척수 표면에 피하 주사) 하기 전에 15분간에 걸쳐 경구적으로 급식시켰다. 포르말린 주사한지 20 내지 25분 후 주사된 발을 핥거나 물어뜯는데 걸

린 시간을 측정하였다. ED₅₀ 값을 측정하기 위하여, 다양한 투여량(적어도 5가지)의 시험 물질을 5마리의 마우스군에 제공하고 그 결과는 같은 날에 부형제 대조군에 대하여 향하는데 걸린 시간의 % 억제로서 나타내었다. ED₅₀ 값(즉, 50% 억제를 얻는데 필요한 투여량)은 볼츠만의 시그모이달 곡선 추정으로 산출하였다. 본 발명의 화합물 및 참조 화합물의 선택된 예에 대한 ED₅₀ 값을 표 3에 수록한다.

[표 3]

선택된 화합물의 ED₅₀

실시예의 화합물	ED ₅₀ (mg/kg p.o. 또는 이하에 지시된 바와 같음)
1	1.6
5	27
화합물의 ID 표시	
CI-1041	2.4
Co-101244	>20* (5.9 mg/kg i.p.)
EMD 95885	3.7
CP-101,606	>20*
Ro-256981	>20* (5.1 mg/kg i.p.)

*: ED₅₀ 값은 20mg/kg로 p.o 투여시

억제가 50% 미만이면 측정되지 않음

NR2B 부위에서 NMDA 길항물질에 의해 유리하게 치료될 수 있는 것으로 최근에 Loftis에 의해 보고된 질병 [Pharmacology & Therapeutics, 97, 55-85 (2003)]은 정신분열병, 파킨슨 질병, 헌팅تون 질병, 저산소증 및 허혈증에 의해 유발된 홍분독성, 발작 장애, 약물 남용, 및 통증, 특히 임의 기관의 신경통증, 염증성 및 내장 통증을 포함한다[Eur. J. Pharmacol., 429, 71-78 (2001)].

비-선택적 NMDA 길항물질과 비교하여 감소된 부작용 가능성으로 인하여, NR2B 선택적 길항물질은 NMDA 길항물질이 근위축측삭경화증[Neurol.Res., 21, 309-12 (1999)], 알코올, 아편유사제 또는 코카인의 금단증세[Drug and Alcohol Depend., 59, 1-15 (2000)], 근육 경련[Neurosci. Lett., 73, 143-148 (1987)], 다양한 기원의 치매[Expert Opin. Investig. Drugs, 9, 1397-406 (2000)], 불안, 우울증, 편두통, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환(예컨대 CMV 망막염), 농내장, 천식, 이명, 청력상실 [Drug News prospect 11, 523-569 (1998) 및 WO 00/00197 국제 특허출원] 등에 효과적이다.

따라서, 본 발명의 유효량의 화합물은 뇌 또는 척수의 외상, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 허용성의 발달, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 약물의 남용 감소 및 금단 증세의 감소, 허혈성 CNS 질병, 만성 신경퇴행성 질병, 예컨대 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅تون 질병, 통증 및 만성 통증 상태, 예컨대 신경통의 치료에 유리하게 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물뿐만 아니라 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 그대로 또는 약제학적 조성물 형태로 적합하게 사용될 수 있다. 이들 조성물(약물)은 고체, 액체 또는 반액체 형태이고 또 이 분야에서 흔히 사용되는 약제학적 보조제 및 조제 물질, 예컨대 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제가 부가될 수 있다.

치료 효과를 발휘하는데 필요한 투여량은 넓은 범위에서 다양할 수 있고 질병의 단계, 치료될 환자의 상태 및 체중뿐만 아니라 활성 성분에 대한 환자의 감수성, 투여 경로 및 매일 치료 회수 등에 따라서 특정 경우에서 각각의 개별 요건에 맞게 선정할 수 있다. 사용될 활성 성분의 실제 투여량은 치료할 환자의 지식에서 숙련된 의사에 의해 안전하게 결정될 수 있다.

본 발명에 따른 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 단일 투여 단위에서 0.01 내지 100 mg의 활성 성분을 함유한다. 일부 조성물 중의 활성 성분의 양은 상기 정의된 상한 또는 하한을 초과할 수 있다.

약제학적 조성물의 고체 형태는 예컨대 정제, 당의정, 캡슐, 환약 또는 주사에 유용한 동결건조된 분말 앰플일 수 있다. 액체 조성물은 주사될 수 있고 주입될 수 있는 조성물, 유체 의약, 팩킹 유체 및 방울이다. 반액체 조성물은 연고, 발삼, 크림, 쉐이킹 혼합물 및 좌약일 수 있다.

간단한 투여를 위하여, 약제학적 조성물이 1회, 또는 수회 또는 1/2, 1/3 또는 1/4로 투여될 수 있는 활성 성분을 함유하는 투여 단위를 포함하는 것이 적합하다. 이러한 투여 단위는 예컨대 필요한 양의 활성 성분을 정확하게 투여하기 위하여 정제를 반으로 나누거나 1/4로 나누도록 분말화될 수 있다.

정제는 위를 떠난 후 활성 성분 함량 방출이 확실히 되도록 산-용해 층으로 코팅될 수 있다. 이러한 정제는 장용 코팅될 수 있다. 활성 성분을 캡슐화하는 것에 의해서도 유사한 효과를 얻을 수 있다.

경구 투여용 약제학적 조성물은 부형제인 락토오스 또는 녹말, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘 또는 결합제인 녹말 페이스트 또는 과립제를 함유할 수 있다. 감자 녹말 또는 미세결정성 셀룰로오스는 봉해제로서 부가될 수 있지만, 울트라아밀로펙틴 또는 포름알데히드 카제인도 사용될 수 있다. 활석, 콜로이드성 규산, 스테아린, 스테아르산 칼슘 또는 마그네슘이 접착방지제 및 윤활제로서 사용될 수 있다.

정제는 습윤 과립화에 이어 압축함으로써 제조할 수 있다. 혼합된 활성 성분 및 부형제뿐만 아니라 봉해제의 일부를 적합한 장치 내에서 결합제의 수성, 알코올성 또는 수성 알코올성 용액을 사용하여 과립화하였다. 다른 봉해제, 윤활제 및 접착방지제를 건조 과립에 부가하고, 그 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 이 경우 정제는 투여를 용이하게 하기 위해 홈(groove)을 2등분하여 제조할 수 있다.

정제는 활성 성분 및 적합한 보조제의 혼합물을 직접 압축하여 제조할 수 있다. 이 경우, 정제는 약제학적 분야에서 흔히 사용되는 첨가제, 예컨대 안정화제, 향미제, 착색제, 예컨대 당, 셀룰로오스 유도체(메틸- 또는 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 등), 폴리비닐 피롤리돈, 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 식품 착색제, 식품용 술, 방향제, 산화철 색소 등을 사용하여 코팅될 수 있다. 캡슐인 경우 활성 성분과 보조제의 혼합물을 캡슐에 충전된다.

액체 경구 조성물, 예컨대 혼탁액, 시럽, 엘릭서는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 색소 및 향미제를 사용하여 제조할 수 있다.

직장 투여의 경우 조성물은 좌약 또는 관장제로 제형화된다. 좌약은 활성 성분 이외에 담체, 소위 아deps 프로(adeps pro) 좌약을 함유할 수 있다. 담체는 식물 오일, 예컨대 수소화된 식물오일, C₁₂-C₁₈ 지방산의 트리글리세리드(바람직하게는 담체는 상표명 Witepsol로 입수할 수 있다)일 수 있다. 활성 성분을 용융된 아deps 프로 좌약 등과 균일하게 혼합하고 좌약을 성형한다.

비경구 투여의 경우, 조성물은 주사액으로 제형화된다. 주사액을 제조하기 위하여, 활성 성분을 증류수 및/또는 상이한 유기 용매, 예컨대 글리콜에테르에 상기 경우 용해화제, 예컨대 폴리옥시에틸렌소르비탄-모노라우레이트, -모노올레이트 또는 모노스테아레이트 (Tween 20, Tween 60, Tween 80) 존재하에서 용해시킨다. 이 주사액은 상이한 보조제, 예컨대 보존제, 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세테이트 뿐만 아니라 pH 조절제 및 완충액 그리고 상기 경우 국소적 진통제, 예컨대 리도카인을 함유할 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 함유하는 주사액은 앰플에 여과되며 여과후 멸균된다.

활성 성분이 흡습성이면, 동결건조에 의해 안정화될 수 있다.

고상 합성의 경우에서 특징화 방법

본 발명의 화합물은 ChemStation 소프트웨어에 의해 제어되는 Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn)를 구비한 HP 1100 바이너리 그레이디언트(Binary Gradient) 크로마토그래피 시스템을 이용한 질량 선택적 검출기에 결합된 고성능 액체 크로마토그래피(LC/MS)에 의해 특징화하였다. HP 다이오드 어레이 검출기를 이용하여 225 및 240 nm에서 UV 스펙트럼을 얻었다. 모든 실험은 구조를 결정하기 위하여 엘렉트로스프레이 이온화 공급원을 구비한 HP MSD (Agilent, Waldbronn) 싱글 쿠아드러플(single quadrupole) 분광계를 이용하여 실시하였다.

합성된 생성물을 1 ml의 DMSO (알드리히, 독일)에 용해시켰다. 100 μl 의 각 용액은 DMSO에 의해 희석시켜 1000 μl 부피로 만들었다. 자격에 맞게 디스크버리 RP C-16 아미드, 5 cm x 4.6 nm x 5 μm 칼럼(Supelco 제조, 웬실베니아 벨레폰테 소재) 상에서 1 ml/분의 유속으로 분석 크로마토그래피 실험을 실시하였다. 얻어진 화합물은 k' 값(순도, 용적 인자)으로 특징화하였다. k' 값은 다음 식으로 측정하였다:

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

식중에서, k' = 용적 인자이고, t_R 는 보유 시간이며 또 t_0 는 용리액 체류 시간이다.

A 용리액은 0.1% 물을 함유하는 트리플루오로아세트산(TFA)(시그마, 독일)이었고 B 용리액은 0.1% TFA 및 5% A 용리액을 함유하는 95% 아세토니트릴(머크, 독일)이었다. 100% A 용리액에서 시작해서 5분간에 걸쳐 100% B 용리액 처리로 구배 용출을 이용하였다.

이하의 실시 예는 비제한적으로 본 발명을 상세하게 설명한다.

실시예

방법 A.

실시예 1

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

1a) 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

아르곤 하에서, 10 ml의 아세토니트릴 및 10 ml의 벤젠 중에 1.62 g(6.57 밀리몰)의 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 [Liebigs Ann. 10, 2169-2176. (1997)] 및 0.57 g (8.7 밀리몰)의 나트륨 시아네이트가 용해된 교반되는 용액에 36 μl (0.3 밀리몰)의 염화 주석(IV)을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시키고, 20°C로 냉각시킨 다음 1.17 g (6.57 밀리몰)의 4-벤질-피페리딘 (알드리히 제조)를 20°C에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 농축시키고, 그 잔류물을 메탄올로 처리한 다음 결정을 여과하여 1.07 g (38 %)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 155-156°C.

1b) 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

1.07 g(2.5 밀리몰)의 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드, 20 ml의 테트라히드로푸란, 20 ml의 메탄올 및 0.5 g의 10% Pd/C 촉매를 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매를 여과제거하고, 테트라히드로푸란으로 세척하고 그 여액을 농축시켰다. 잔류물을 Kieselgel 60을 흡착제(머크 제조)로하고 톨루엔: 메탄올 = 4:1 을 용리제로 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.48 g (56.7%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 95°C(디이소프로필 에테르).

실시예 2

4-(4-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

2a) 4-(4-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 및 (4-메톡시-벤질)-피페리딘 [미국특허 3632767호 (1972)]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

2b) 4-(4-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 1b에 기재된 방법에 따라서 4-(4-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 190°C.

실시예 3

4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

3a) 4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 및 (4-메틸-벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem., **64**, 3763. (1999)]로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 142°C(이소프로판올).

3b) 4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 1b에 기재된 방법에 따라서 4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 204°C.

실시예 4

4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

4a) 4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 및 (4-클로로-벤질)-피페리딘 [C.A. **77**, 34266 w]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 오일

4b) 4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

2.0 g(4.38 밀리몰)의 4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드, 및 아세트산 중의 33% 브롬화수소(Fluka 제조) 15 ml의 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시켰다. 이어 50 ml의 물 및 50 ml의 클로로포름을 상기 혼합물에 부가하였다. 유기 상을 분리하고 물 상을 25 ml의 클로로포름으로 3회 추출하였다. 모아진 유기 상을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키며 그 잔류물을 Kieselgel 60을 흡착제(미크 제조)로 사용하고 또 톨루엔: 아세톤 = 2:1을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하여 0.1 g(6%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 201°C.

실시예 5

4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

5a) 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 및 (4-플루오로-벤질)-피페리딘 [J. Med. Chem., **35**, 4903. (1992)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

5b) 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 4b에 기재된 방법에 따라서 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 168°C.

실시예 64-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-메탄슬포닐아미노 벤조일아미드

2.1 g(10 밀리몰)의 4-메탄슬포닐아미노-벤즈아미드 [J. Org. Chem., **66**, 8299. (2001)], 1.3 ml(15 밀리몰)의 염화 옥살릴(알드리히 제조) 및 10 ml의 1,2-디클로로에탄의 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음 5°C로 냉각시켰다. 5 ml의 1,2-디클로로에탄 중의 2.3 ml(12 밀리몰)의 4-(4-메틸-벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem. **64**, 3763. (1999)]를 10°C 미만으로 적가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반하였다. 이어 이것을 25 ml의 물에붓고 생성한 결정을 여과에 의해 수집하며 물로 세척하여 2.36 g(55%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 204-208°C (1,2-디클로로에탄-물).

실시예 74-벤질-피페리딘-1-카르복시산 (2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르보닐)-아미드7a) 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르복시산 아미드

0.37 g(2.06 밀리몰)의 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르복시산 [Eur. J. Med. Chem. Ther., **9**, 491-492. (1974)], 13ml의 1,4-디옥산 및 0.1 ml의 디메틸포름아미드의 교반되는 용액에 1.35 ml(18 밀리몰)의 염화 티오닐을 10°C 미만으로 적가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이어 10 ml의 25% 수산화 암모늄 용액을 상기 혼합물에 적가하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 그 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)를 흡착제로 하고 또 클로로포름: 메탄올 = 3:1을 용출제로 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.13 g(35.3 %)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 296°C(2-프로판올).

7b) 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 (2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르보닐)-아미드

실시예 6에 기재된 방법에 따라서 2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-카르복시산 아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 174°C.

실시예 84-(4-tert-부틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드8a) 4-(4-tert-부틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일 클로라이드 및 4-(4-tert-부틸-벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem., **64**, 3763. (1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

8b) 4-(4-tert-부틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 1b에 기재된 방법에 따라서 4-(4-tert-부틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 101°C.

실시예 94-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드9a) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

아르곤 하에서, 80 ml의 디메틸포름아미드 중의 10.0 g(49.7 밀리몰)의 4-히드록시-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [Biorg. Med. Chem. Lett., **10**, 2815. (2000)]의 교반되는 용액에 3.0 g(60%, 75 밀리몰)의 수소화 나트륨을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 40°C에서 1시간 동안 교반한 다음, 20 ml의 디메틸포름아미드 중의 5.3 ml(49.7 밀리몰)의 1-클로로-4-플루오로-벤젠 (알드리히 제조)를 20°C에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 80°C에서 4시간 동안 교반한 다

음 20°C로 냉각시키고, 1 ml의 에탄올을 적가한 다음 100 ml의 물에 붓고 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 Kieselgel 60(마크 제조)를 흡착제로 하고 에틸 아세테이트를 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 11.07 g(75.5%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 오일.

9b) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘 히드로클로라이드

에틸 아세테이트 중의 150 ml의 2.5M 염산 용액에 11.07 g(37.5 밀리몰)의 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반한 다음 50 ml로 농축시켰다. 석출한 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 7.0 g(75.2%)의 표제 화합물을 수득하였다. 용점: 194~196°C.

9c) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-본조일 클로라이드 및 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

9d) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 4b에 기재된 방법에 따라서 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 189°C.

실시예 10

4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

10a) 4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르복시산 4-벤조일옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-본조일 클로라이드 및 4-페녹시-메틸-피페리딘 [DE 254 999 (1977)]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

10b) 4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 1b에 기재된 방법에 따라서 4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 207°C.

실시예 11

4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

11a) 4-(2,4-디플루오로-벤질리덴)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

아르곤 하에서 50 ml의 디메틸포름아미드 중에 4.1 g(20.6 밀리몰)의 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 5.42 g(20.5 밀리몰)의 (2,4-디플루오로-벤질)-인산 디에틸 에스테르 [Eur. J. Med. Chim. Ther., 27, 845. (1992)]의 교반되는 용액에 1.3 g(60%, 32.5 밀리몰)의 수소화 나트륨을 0°C에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 4시간 동안 교반한 다음 1 ml의 에탄올을 적가하고, 100 ml의 물에 붓고 디에틸 에테르를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 이 조 생성물을 다음 단계에 사용하였다. 수율: 5.1 g(80.7%). 용점: 오일.

11b) 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

5.1 g(14.69밀리몰)의 4-(2,4-디플루오로-벤질리덴)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르, 200 ml의 에탄올 및 0.5 g의 10% Pd/C 촉매의 혼합물을 수소화하였다. 이 반응 완료 후, 촉매를 여과제거하고, 테트라히드로푸란으로 세척한 다음 여액을 농축시켰다. 이 조 생성물을 다음 단계에 사용하였다. 수율: 5.2 g(100%). 용점: 오일

11c) 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘

실시예 9b에 기재된 방법에 따라서 4-(2,4-디플루오로-벤질)피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 191°C(에틸 아세테이트-디에틸 에테르)

11d) 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드

실시예 1a에 기재된 방법에 따라서 4-벤질옥시-벤조일클로라이드 및 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

11e) 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 4b에 기재된 방법에 따라서 4-(2,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-벤질옥시-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 168°C.

실시예 12

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-메탄술포닐아미노-벤조일아미드

실시예 6에 기재된 방법에 따라서 4-메탄술포닐아미노-벤즈아미드 및 4-벤질-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 225-228°C.

실시예 13

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드

13a) 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-니트로-벤조일아미드

실시예 6에 기재된 방법에 따라서 4-니트로-벤즈아미드 및 4-벤질-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 176-179°C.

13b) 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드

실시예 1b에 기재된 방법에 따라서 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-니트로-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 180-182°C.

실시예 14

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아세틸아미노-벤조일아미드

10 ml의 디클로로메탄 중에 1.7 g(5 밀리몰)의 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드의 교반 용액에, 1.3 ml의 디클로로메탄 중의 0.52 ml(5.5 밀리몰)의 무수 아세트산을 10°C에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반한 다음 농축시키고 그 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)를 흡착제로하고 클로로포름: 메탄올 = 95:5를 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.6 g(31.6%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 144-146°C (디에틸-에테르).

실시예 15

4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-(4-클로로벤조일아미노)-벤조일아미드

5.5 ml의 디클로로메탄 중의 0.506 g(1.5 밀리몰)의 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드 및 0.25 ml(1.8 밀리몰)의 트리에틸아민의 교반되는 용액에, 1.1 ml의 디클로로메탄 중의 0.23 ml(1.8 밀리몰)의 4-클로로-벤조일 클로라이드를 10°C에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 2시간 동안 교반하였다. 이어 50 ml의 물 및 50 ml의 클로로포름을 상기 혼합물에 부가하였다. 석출한 결정을 여과하여 0.418 g(58.5 %)의 표제 화합물을 수득하였다. 용점: 201-203°C.

실시예 164-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-벤조일아미노-벤조일아미드

실시예 15에 기재된 방법에 따라서 벤조일 클로라이드 및 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 201-203°C.

실시예 174-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-(톨루엔-4-술포닐아미노)-벤조일아미드

실시예 15에 기재된 방법에 따라서 p-톨루엔술포닐 클로라이드 및 4-벤질-피페리딘-1-카르복시산 4-아미노-벤조일아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 218-220°C.

실시예 184-벤질피페리딘-1-카르복시산 (1H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-아미드 [이 화합물의 다른 토오토머 형태는 4-벤질피페리딘-1-카르복시산 (3H-벤조이미다졸-5-카르보닐)-아미드]

50 ml의 1,2-디클로로메탄 중의 0.947 g(3.08 밀리몰)의 1H-벤조이미다졸-5-카르복시산 아미드[Bull. Chem. Soc. Jpn., 31, 252 (1958)]의 혼탁액에 0.5 ml (5.7 밀리몰)의 옥살릴 클로라이드를 부가하고 그 혼합물을 90°C에서 5.5 시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 2.65 ml (15 밀리몰)의 4-벤질피페리딘을 부가하였다. 이렇게 얻은 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 농축시키고 그 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)를 흡착제로 또 클로로포름: 메탄올 = 9:1 을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 145 mg(13%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 168-175°C.

실시예 194-벤질피페리딘-1-카르복시산 (1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미드 [이 화합물의 다른 토오토머 형태는 4-벤질피페리딘-1-카르복시산 (3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미드]19a) 1H-벤조트리아졸-5-카르복시산 아미드 (이 화합물의 다른 토오토머 화합물은 3H-벤조트리아졸-5-카르복시산 아미드)

200 ml의 디옥산 중에 5.5 g(33.7 밀리몰)의 벤조트리아졸-5-카르복시산 [알드리히 제조]가 혼탁된 혼탁액에 10 ml (137 밀리몰)의 염화 티오닐 및 0.5 ml의 디메틸포름아미드를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 철야로 교반한 다음 농축시켰다. 잔류물을 서서히 0°C에서 50 ml의 수산화암모늄에 부가한 다음 그 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하고 농축시켰다. 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)를 흡착제로 또 클로로포름: 메탄올 = 4:1을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5.36 g(98%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 298-305°C.

19b) 4-벤질피페리딘-1-카르복시산 (1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미드 [이 화합물의 다른 토오토머는 4-벤질피페리딘-1-카르복시산 (3H-벤조트리아졸-5-2카르보닐)-아미드]

실시예 18에 기재된 방법에 따라서 1H-벤조트리아졸-5-카르복시산 아미드 및 4-벤질피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 97.5-100°C.

실시예 204-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-카르복시산 (1H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미드 [이 화합물의 다른 토오토머 형태는 4-(4-플루오로벤질)-피페리딘-1-카르복시산 (3H-벤조트리아졸-5-카르보닐)-아미드]

실시예 18에 기재된 방법에 따라서 1H-벤조트리아졸-5-카르복시산 아미드 및 4-(4-플루오로벤질)피페리딘[J. Med.Chem., 35, 4903, (1992)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 125-129°C.

실시예 214-벤질피페리딘-1-카르복시산 (1H-인돌-5-카르보닐)-아미드

실시예 18에 기재된 방법에 따라서 1H-인돌-5-카르복시산 아미드 [Heterocycles, **34**, 1169, (1992)] 및 4-벤질피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 110–112°C.

실시예 224-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-아세틸아미노-벤조일아미드

1.4 g(8 밀리몰)의 4-아세틸아미노-벤즈아미드 [J. Amer. Chem. Soc., **34**, 694, (1912)], 1.05ml (12 밀리몰)의 옥살릴 클로라이드 및 8 ml의 1,2-디클로로에탄의 혼합물을 3시간 동안 환류시킨 다음 5°C로 냉각시켰다. 2.8 g(12 밀리몰)의 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘 히드로클로라이드 및 8 ml의 1,2-디클로로에탄 중의 2.5 ml (18 밀리몰)의 트리에틸아민의 용액을 10°C 미만에서 적가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 10시간 동안 교반하였다. 이어 25 ml의 물을 상기 혼합물에 부가하고 그 유기 층을 분리하고 또 물 상을 20 ml의 클로로포름으로 3회 추출하였다. 조합된 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고, 농축시키며 그 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)를 흡착제로 또 클로로포름: 메탄올 = 99:1을 용리제로 한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.65g(20%)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 156–171°C (분해. 디에틸에테르).

실시예 234-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-아세틸아미노-벤조일아미드

실시예 22에 기재된 방법에 따라서 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘 및 4-아세틸 아미노벤즈아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 79°C (분해. 디에틸에테르).

실시예 244-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-메탄솔포닐아미노 벤조일아미드

실시예 22에 기재된 방법에 따라서 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘 및 4-메탄솔포닐아미노-벤즈아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 221–222°C (에탄올).

실시예 254-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-메탄솔포닐아미노 벤조일아미드

실시예 22에 기재된 방법에 따라서 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘 및 4-아세틸 아미노벤즈아미드로부터 표제 화합물을 제조하였다. 용점: 79°C (분해. 디에틸에테르).

방법 B. (고상 합성)실시예 264-(3-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드26a) (3-메톡시-벤질)-피페리딘

실시예 11a–11c에 기재된 방법에 따라서 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 (3-메톡시-벤질)-인산 디에틸 에스테르 [J. Amer. Chem. Soc., **98**, 5574–5581.(1976)]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

26b) 수지 상에 고착된 4-히드록시 벤즈아미드

7.86 g(6.288 밀리몰)의 왕(Wang) 수지(Novabiochem; 용량: 0.8 mM/g; 크기: 100–200 메시), 200ml의 테트라히드로푸란, 2.9 g(21.1 밀리몰)의 4-히드록시벤즈아미드(알드리히), 6.3 g(24.0 밀리몰)의 트리페닐포스핀의 혼합물을 0°C에서 20분간 교반한 다음 3.8 ml(24.1 밀리몰)의 디에틸 아조디카르복실레이트를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 24시간 동안 교반한 다음 그 생성물을 여과하고 300 ml의 디메틸포름아미드를 사용하여 2회 세척한 다음 200 ml의 테트라히드로푸란으로 2회 세척하고, 300 ml의 메탄올로 2회 세척하고 또 200 ml의 테트라히드로푸란으로 2회 세척하였다. 생성물을 실온에서 건조시켜 8.8 g의 표제 화합물을 얻었다.

26c) 수지 상에 고착된 4-(3-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

4 ml의 1,2-디클로로에탄 중의 앞 단계에서 얻은 0.2 g(0.14 밀리몰)의 4-히드록시벤즈아미드의 혼합물에 40 μl (0.46 밀리몰)의 옥살릴 클로라이드를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 75°C에서 0.5 시간 동안 진탕시킨 다음 20°C로 냉각시키고 또 150 μl (0.86 밀리몰)의 N,N-디이소프로필에틸아민, 2 ml의 1,2-디클로로에탄, 85 mg(0.41 밀리몰)의 (3-메톡시-벤질)-피페리딘을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 1시간 동안 진탕시켰다. 이어 수지를 여과하고 4 ml의 디클로로메탄으로 5회 세척한 다음 4 ml의 메탄올로 3회 세척하고, 마지막으로 4 ml의 디클로로메탄으로 2회 세척하였다.

26d) 4-(3-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

수지 상에 고착된 4-(3-메톡시-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드 및 트리플루오로아세트산: 디클로로메탄의 1:10 혼합물 3 ml의 혼합물을 2시간 동안 교반하였다. 이어 수지를 여과하고 1.5 ml의 디클로로메탄으로 2회 세척하였다. 조합된 여액을 농축시켰다. Kieselgel 60(미크 제조)를 흡착제로 또 틀루엔: 메탄올 = 4:1을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1.4 mg의 표제 화합물을 얻었다. $k' = 4.163$.

실시예 27

4-[2-(p-톨릴)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(2-p-톨릴-에틸)-피페리딘 [Chem. Ber., **38**, 161. (1905)]로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.631$.

실시예 28

4-(페닐티오-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

28a) 4-(페닐티오-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

아르곤 하에서, 20 ml의 디메틸포름아미드 중의 1.1 ml (10.7 미리몰)의 벤젠티올(알드리히 제조)의 교반되는 용액에 0.5g (60%, 12.5 밀리몰)의 수소화 나트륨을 부가하였다. 반응 혼합물을 20°C에서 0.5 시간 동안 교반한 다음, 10 ml의 디메틸포름아미드 중의 3.0 g(10.2 밀리몰)의 4-메탄술포닐옥시메틸피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [Bioorg.Med.Chem. Lett., **11**, 3161-3164.(2001)]를 20°C에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반한 다음 1 ml의 에탄올을 적가하고, 100 ml의 물에 부은 다음 클로로포름으로 추출하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켜 3.2g의 표제 화합물을 오일로서 수득하였다.

28b) 4-(페닐티오-메틸)-피페리딘 히드로클로라이드

에틸 아세트산 중의 50 ml의 2.5M 염산 용액에 3.2 g(~10 밀리몰)의 4-(페닐티오-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르를 부가하였다. 이 반응 혼합물을 20°C에서 3시간 동안 교반하였다. 석출된 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 2.18 g(89%)의 표제 화합물을 수득하였다. 용점: 183–184°C

28d) 4-(페닐티오-메틸)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(페닐티오-메틸)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.204$.

실시예 29

4-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(4-트리플루오로메틸-벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem., 64, 3763. (1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.421$.

실시예 304-(3,4-디플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(3,4-디플루오로-벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem., 64, 3763. (1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.342$.

실시예 314-p-톨릴옥시-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

4-p-톨릴옥시-피페리딘 [J. Med. Chem., 21, 309. (1978)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.15$.

실시예 324-(3-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드32a) 4-(3-메틸-벤질)-피페리딘

실시예 11a-11c에 기재된 방법에 따라서 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 (3-메틸-벤질)-인산 디에틸 에스테르 [tetrahedron, 55, 2671-2686. (1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

32b) 4-(3-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(3-메틸-벤질)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.384$.

실시예 334-(4-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드33a) (4-플루오로-페녹시)-피페리딘

실시예 9a-9b에 기재된 방법에 따라서 1,4-디플루오로-벤젠으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

33b) 4-(4-플루오로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 (4-플루오로-페녹시)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 3.997$.

실시예 344-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-[2-(4-메톡시-페닐)-에틸]-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.398$.

실시예 354-(3-시아노-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

35a) 4-(3-시아노-벤질)-피페리딘

실시예 11a-11c에 기재된 방법에 따라서 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 (3-시아노벤질)-인산 디에틸 에스테르 [Eur.J.Med.Chem., 15, 2927-2938.(2001)]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

35b) 4-(3-시아노-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(3-시아노-벤지)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.048$.

실시예 364-(2-에톡시-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드36a) 4-(2-에톡시-페녹시)-피페리딘

실시예 9a-9b에 기재된 방법에 따라서 1-에톡시-2-플루오로-벤젠 [Chem. Zentralbl., 84, 760. (1913)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다.

36b) 4-(2-에톡시-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(2-에톡시-페녹시)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 3.956$

실시예 374-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드37a) 4-(3-플루오로-벤질)-피페리딘

실시예 11a-11c에 기재된 방법에 따라서 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 (3-플루오로-벤질)-인산 디에틸 에스테르 [Org. Magn. Reson., 9, 35 (1977)]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

37b) 4-(3-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(3-플루오로-벤질)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 4.256$.

실시예 384-페녹시-피페리딘-1-카르복시산 4-히드록시-벤조일아미드

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-페녹시-피페리딘 [J.Med.Chem., 17, 1000. (1974)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 3.786$.

실시예 394-[1-(4-히드록시-벤조일카르바모일)-피페리딘-4-일-메틸]-벤조산 메틸 에스테르39a) 4-(4-메톡시카르보닐-벤질)-피페리딘

실시예 11a-11c에 기재된 방법에 따라서 N-(tert-부톡시카르보닐)-4-피페리돈 및 (4-메톡시카르보닐-벤질)-인산 디에틸 에스테르 [DE 1112072호]로부터 표제 화합물을 제조하였다.

39b) 4-[1-(4-히드록시-벤조일카르바모일)-피페리딘-4-일-메틸]-벤조산 메틸 에스테르

실시예 26에 기재된 방법에 따라서 4-(4-메톡시카르보닐-벤질)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. $k' = 3.935$.

실시예 40

약제학적 조성물의 제조

a) 정제:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 15-50%의 락토오스, 15-50%의 감자 녹말, 5-15% 폴리비닐 피롤리돈, 1-5% 활석, 0.01-3% 스테아르산 마그네슘, 1-3% 콜로이드 이산화실리콘 및 2-7% 울트라아밀로펙틴을 혼합한 다음 습식 과립화에 의해 과립화하고 압축하여 정제를 만들었다.

b) 당의정. 필름코팅된 정제:

상기 기재된 방법에 따라 제조한 정제에 장용 막 또는 위-용매 막 또는 당 및 활석의 막으로 구성된 층을 코팅하였다. 당의 정은 별꿀 및 카누바 왁스의 혼합물로 광택처리된다.

c) 캡셀:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 1-5%의 나트륨 라우릴 술페이트, 15-50% 녹말, 15-50% 락토오스, 1-3% 콜로이드 성 이산화실리콘 및 0.01-3% 스테아르산 마그네슘을 완전히 혼합하고, 그 혼합물을 체질하고 경질 젤라틴 캡셀에 충전시켰다.

d) 혼탁액:

성분: 0.01-15%의 화학식(I)의 활성성분, 0.1-2% 수산화 나트륨, 0.1-3% 시트르산, 0.05-0.2% 니파긴(나트륨 메틸 4-히드록시벤조에이트), 0.005-0.02% 니파졸, 0.01-0.5% 카르보풀(폴리아크릴산), 0.1-5% 96% 에탄올, 0.1-1% 향미제, 20-70% 소르비톨 (70% 수용액) 및 30-50% 증류수.

니파긴 및 시트르산이 20 ml의 증류수에 용해된 용액에, 카르보풀을 소량씩 급격히 교반하면서 부가하고, 그 용액을 10-12시간 동안 방치시켰다. 이어 1 ml 증류수 중의 수산화나트륨, 소르비톨의 수용액 및 에탄올성 래즈베리 향을 교반하면서 부가하였다. 여기에 활성성분을 소량씩 부가하고 균질화제를 넣으면서 혼탁시켰다. 마지막으로 혼탁액을 소망하는 최종 부피로 증류수에 충전시키고 그 혼탁 시럽을 콜로이드성 분쇄 장치를 통과시킨다.

e) 좌약:

각 좌약의 경우, 0.01-15%의 화학식(I)의 활성 성분 및 1-20% 락토오스를 완전히 혼합한 다음 50-95% 아데스 프로 좌약 (예컨대 Witepsol 4)를 용융시키고, 35°C로 냉각시킨 다음 활성 성분 및 락토오스의 혼합물을 균질화제와 혼합하였다. 수득한 혼합물을 냉각 형태로 성형하였다.

f) 동결건조된 분말 앰플 조성물:

만니톨 또는 락토오스의 5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 화학식(I)의 활성 성분의 0.01-5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 이들 2개 용액을 무균 조건하에서 혼합하고 1 ml 부분씩 앰플에 충전시키고, 앰플의 내용물을 냉동건조시키고, 앰플을 질소하에서 밀봉하였다. 앰플의 내용물을 투여하기 전에 멸균수 또는 0.9% (생리학적) 멸균 염화나트륨 용액에 용해시켰다.