(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl.
C07D 453/02 (2006.01)
A61K 31/439 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2006-0123365
(43) 공개일자 2006년12월01일

(21) 출원번호 10-2006-7012363
(22) 출원일자 2006년06월21일
심사청구일자 없음
번역문 제출일자 2006년06월21일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2004/001943
국제출원일자 2004년12월20일
(87) 국제공개번호 WO 2005/061495
국제공개일자 2005년07월07일

(30) 우선권주장 60/531,648 2003년12월22일 미국(US)

(71) 출원인 아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자 에른스트, 글렌
미국 19850-5437 델라웨어주 윌밍톤 피.오. 박스 15437아스트라제네카 윌밍톤
자콥스, 로버트
미국 27709-2878 노쓰 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크피.오. 박스 12878 시넥시스 인크.
필립스, 에이피온
미국 19061 펜실베니아주 보쓰윈 존 빌 드라이브 27

(74) 대리인 장수길
김영

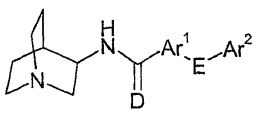
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 니코틴성 아세틸콜린 수용체 리간드

(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 제약 조성물, 및 치료, 특히 정신병적 장애 및 지능 장애의 치료 또는 예방에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



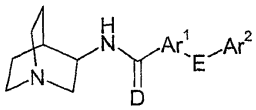
상기 식에서, D, Ar^1, E 및 Ar^2는 본원에서 정의된 바와 같다.

특허청구의 범위

청구항 1.

P-당단백질-매개된 유출량이 낮은 하기 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염.

<화학식 I>



상기 식에서,

D는 산소 또는 황을 나타내고;

E는 단일 결합, 산소, 황 또는 NR^1을 나타내고;

Ar^1은 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 질소 원자 0, 1, 2 또는 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 8, 9 또는 10원 접합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리 또는 고리계는 $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2는 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;

여기서, Ar^2는 비치환되거나, $-R^2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖고;

R^2 및 R^3은 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^4$, $-CO_2R^4$ 또는 $-SO_2R^4$로부터 독립적으로 선택되거나,

R^2 및 R^3은 함께 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ (여기서, G는 산소, 황, NR^4 또는 결합이고; j는 2, 3 또는 4이고; k는 0, 1 또는 2임)이고;

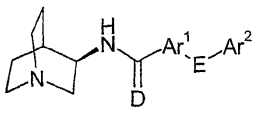
n은 0, 1 또는 2이고;

R^4는 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 하기 화학식 II에 따른, 화학식 I의 화합물의 R-이성질체인 화합물.

<화학식 II>



상기 식에서, D, Ar^1, E 및 Ar^2는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

청구항 3.

제1항에 있어서,

D가 산소 또는 황을 나타내고;

E가 단일 결합, 산소, 황 또는 NR^1을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 질소 원자 0, 1, 2 또는 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 8, 9 또는 10원 접합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리 또는 고리계는 $-C_1-C_6$알킬, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR^2R^3$, $-OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;

여기서, Ar^2가 비치환되거나, $-R^2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖고;

R^2 및 R^3이 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^4$, $-CO_2R^4$ 또는 $-SO_2R^4$로부터 독립적으로 선택되거나,

R^2 및 R^3이 함께 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ (여기서, G가 산소, 황, NR^4 또는 결합이고; j가 2, 3 또는 4이고; k가 0, 1 또는 2임)이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

R^4가 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 것인 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 4.

제1항에 있어서,

D가 산소를 나타내고;

E가 단일 결합을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 $-C_1$-C_6알킬, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR^2R^3$, $-OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 것인 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5.

제1항에 있어서,

D가 산소를 나타내고;

E가 단일 결합을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 -CN, $-NO_2$, $-CF_3$ 또는 $-OR^2$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 페닐 또는 피리딜로부터 선택된 것인 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 6.

제1항에 있어서, D가 O인 화합물 또는 그의 거울상이성질체 및 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 7.

제1항에 있어서, Ar^1이 페닐 또는 티오페닐로부터 선택되고, Ar^2가 본원에 정의된 바와 같은 임의의 치환체를 갖는 페닐, 피리딜, 푸라닐 또는 티오페닐로부터 선택된 것인 화합물.

청구항 8.

제1항에 있어서,

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-메틸-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-메틸-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-카르복시-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-카르복시-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-카르복시-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-카르복시-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-시아노-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-시아노-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-시아노-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-시아노-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-아미노-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-아미노-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-아미노-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드 또는

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-아미노-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드로부터 선택된 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 9.

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 상기 질환 또는 증상이 불안, 정신분열병, 조증 또는 조울증인 방법.

청구항 11.

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 장애, 정신병적 장애 또는 지능 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애, 시차 피로, 니코틴 중독, 갈망, 통증 또는 궤양성 대장염인 방법.

청구항 13.

제1항에 따른 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 금연 유도 방법.

청구항 14.

제1항에 따른 화합물 및 제약학적으로 허용되는 희석제, 윤활제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 15.

제14항에 따른 제약 조성물의 치료적 유효량을 α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상을 앓고 있는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 질환 또는 증상이 불안, 정신분열병, 조증 또는 조울증인 방법.

청구항 17.

제14항에 따른 제약 조성물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 장애, 정신병적 장애 또는 지능 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 18.

제15항에 있어서, 상기 장애가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애, 시차 피로, 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 궤양성 대장염인 방법.

청구항 19.

제14항에 따른 제약 조성물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 금연 유도 방법.

청구항 20.

신경계 장애, 정신병적 장애, 지능 장애, 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안, 정신분열병, 조증 또는 조울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군 또는 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애로부터 선택된, α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 제1항에 따른 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 P-당단백질-매개된 유출량이 낮은 신규 비아릴카르복스아미드 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 이들의 제조 방법, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 이들의 치료상 용도에 관한 것이다. 본 발명은 특히 알파 7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (α7 nAChR)에 대한 리간드인, P-당단백질-매개된 유출량이 낮은 화합물에 관한 것이다.

배경기술

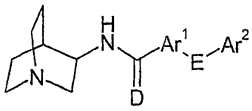
알츠하이머병, 인지 또는 주의력 장애, 불안, 우울, 금연, 신경보호, 정신분열병, 진통, 뚜렛 증후군 및 파킨슨병과 같은 감소된 콜린성 기능에 관련된 범주의 장애의 치료에 있어서 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물의 용도가 문헌 [McDonald et al. (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA] 및 문헌 [Williams et al. (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223]에서 논의된 바 있다.

약물 화합물이 중추 신경계 (CNS)에 접근하는 데 있어서의 용이성은 그 화합물이 CNS 활성을 가질 것인지의 여부에 상당한 영향을 미친다. CNS로부터 약물을 배제시키는 것은, 치밀 이음부에 의해 연결된 내피 세포의 단일층인 혈뇌 장벽 (BBB)에 의해 매개되는 것으로 생각된다. 수동적인 막 투과성 및 P-당단백질-매개된 (PgP) 유출량은 BBB에 역학적으로 기여하고, 약물이 CNS에 접근하거나 CNS로부터 배제될 지를 실질적으로 매개하는 것으로 생각된다. 따라서, 높은 수동적인 막 투과성 및 유출의 부재는 CNS 노출을 촉진시킬 것이다 (문헌 [Kelly M. Mahar Doan et al., JPET 303 1029-1037, (2002)]).

발명의 상세한 설명

본 발명은 P-당단백질-매개 유출량이 놀랄만큼 낮은 하기 화학식 I에 따른 니코틴성 아세틸콜린 수용체-반응성 화합물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,

D는 산소 또는 황을 나타내고;

E는 단일 결합, 산소, 황 또는 NR^1을 나타내고;

Ar^1은 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 질소 원자 0, 1, 2 또는 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 8, 9 또는 10원 접합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리 또는 고리계는 $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2는 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;

여기서, Ar^2는 비치환되거나, $-R^2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖고;

R^2 및 R^3은 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^4$, $-CO_2R^4$ 또는 $-SO_2R^4$로부터 독립적으로 선택되거나,

R^2 및 R^3은 함께 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ (여기서, G는 산소, 황, NR^4 또는 결합이고; j는 2, 3 또는 4이고; k는 0, 1 또는 2임)이고;

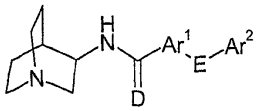
n은 0, 1 또는 2이고;

R^4는 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

또한 본 발명은 화학식 I의 화합물의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염, 이들을 함유하는 제약 조성물 및 제제, 이들을 단독으로 또는 다른 치료적 활성 화합물 또는 물질과 조합하여 사용하여 질환 및 증상을 치료하는 방법, 이들을 제조하는 데 사용되는 방법 및 중간체, 이들의 약제로서의 용도, 약제의 제조에 있어서 이들의 용도 및 진단 및 분석 목적을 위한 이들의 용도를 포함한다.

본 발명의 P-당단백질-매개된 유출량이 낮은 화합물은 하기 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염이다.

<화학식 I>



상기 식에서,

D는 산소 또는 황을 나타내고;

E는 단일 결합, 산소, 황 또는 NR^1을 나타내고;

Ar^1은 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 질소 원자 0, 1, 2 또는 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 8, 9 또는 10원 접합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리 또는 고리계는 $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2는 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;

여기서, Ar^2는 비치환되거나, $-R^2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖고;

R^2 및 R^3은 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^4$, $-CO_2R^4$ 또는 $-SO_2R^4$로부터 독립적으로 선택되거나,

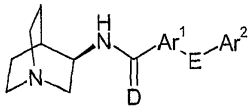
R^2 및 R^3은 함께 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ (여기서, G는 산소, 황, NR^4 또는 결합이고; j는 2, 3 또는 4이고; k는 0, 1 또는 2임)이고;

n은 0, 1 또는 2이고;

R^4는 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된다.

본 발명의 특정 화합물은 하기 화학식 II에 따른, 화학식 I의 화합물의 R-이성질체이다.

화학식 II



상기 식에서, D, Ar^1, E 및 Ar^2는 화학식 I의 화합물에 대해 정의된 바와 같다.

본 발명의 다른 특정 화합물은

D가 산소 또는 황을 나타내고;

E가 단일 결합, 산소, 황 또는 NR^1을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되거나, 질소 원자 0, 1, 2 또는 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 8, 9 또는 10원 접합 방향족 또는 헤테로방향족 고리계로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리 또는 고리계는 $-C_1-C_6$알킬, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR^2R^3$, $-OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고;

여기서, Ar^2가 비치환되거나, $-R^2$, $-C_1-C_6$알킬, $-C_2-C_6$알케닐, $-C_2-C_6$알키닐, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-S(O)_nR^2$, $-NR^2R^3$, $-CH_2NR^2R^3$, $-OR^2$, $-CH_2OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 독립적으로 선택된 1, 2 또는 3개의 치환체를 갖고;

R^2 및 R^3이 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴, 헤테로아릴, $-C(O)R^4$, $-C(O)NHR^4$, $-CO_2R^4$ 또는 $-SO_2R^4$로부터 독립적으로 선택되거나,

R^2 및 R^3이 함께 $-(CH_2)_jG(CH_2)_k-$ (여기서, G가 산소, 황, NR^4 또는 결합이고; j가 2, 3 또는 4이고; k가 0, 1 또는 2임)이고;

n이 0, 1 또는 2이고;

R^4가 각각의 경우에 수소, $-C_1-C_4$알킬, 아릴 또는 헤테로아릴로부터 독립적으로 선택된 것인 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 보다 특정 화합물은

D가 산소를 나타내고;

E가 단일 결합을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 $-C_1-C_6$알킬, 할로겐, -CN, $-NO_2$, $-CF_3$, $-NR^2R^3$, $-OR^2$ 또는 $-CO_2R^4$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택된 것인 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 보다 더 특정 화합물은

D가 산소를 나타내고;

E가 단일 결합을 나타내고;

Ar^1이 질소 원자 0, 1 또는 2개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 갖는 오르토-치환된 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리로부터 선택되고, 상기 방향족 또는 헤테로방향족 고리는 -CN, $-NO_2$, $-CF_3$ 또는 $-OR^2$로부터 선택된 오르토-치환체를 갖고;

Ar^2가 페닐 또는 피리딜로부터 선택된 것인 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 입체이성질체, 거울상이성질체, 생체내-가수분해성 전구체 및 제약학적으로 허용되는 염이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 D가 O인 화학식 I의 화합물 또는 그의 거울상이성질체 및 그의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 Ar^1이 페닐 또는 티오페닐로부터 선택되고, Ar^2가 본원에 정의된 바와 같은 임의의 치환체를 갖는 페닐, 피리딜, 푸라닐 또는 티오페닐로부터 선택된 것인 화학식 I의 화합물을 포함한다.

본 발명의 특정 화합물은 본원에 기재된 화합물 및 그의 제약학적으로 허용되는 염이다.

다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 원자가 동일한 원소의 방사성 동위원소인 화학식 I에 따른 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 특정 형태에서, 화학식 I의 화합물은 트리튬으로 표지된다. 이러한 방사성-표지된 화합물은 방사성-표지된 출발 물질을 도입하거나, 트리튬의 경우 수소를 공지된 방법에 의해 트리튬으로 치환함으로써 합성된다. 공지된 방법은 (1) 친전자성 할로겐화 후, 트리튬 공급원의 존재하에, 예를 들어 팔라듐 촉매의 존재하에 트리튬 가스로 수소화시킴으로써 할로겐을 환원시키는 것, 또는 (2) 트리튬 가스 및 적합한 유기금속 (예를 들어, 팔라듐) 촉매의 존재하에 수행되는 수소를 트리튬으로 치환하는 것을 포함한다.

트리튬으로 표지된 본 발명의 화합물은, α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하여 작용, 부분 작용 또는 길항작용에 의해 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 활성을 조절하는 신규 의약 화합물의 발견에 유용하다. 이러한 트리튬-표지된 화합물을 이러한 화합물의 변위를 측정하는 분석에 사용하여 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 리간드의 결합성을 평가할 수 있다.

또다른 측면에서 본 발명은 화학식 I에 따른 화합물 및 그의 치료상 용도 및 그를 함유하는 조성물에 관한 것이다.

또다른 측면에서, 본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용을 통해 매개되는 질환의 치료를 위한 화학식 I에 따른 화합물의 용도를 포함한다. 본 발명의 보다 특정한 측면은 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용을 통해 매개되는 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 또다른 측면은 α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상을 앓고 있는 대상체에게 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법을 포함한다.

본 발명의 이러한 측면의 일 실시양태는 장애가 불안, 정신분열병, 조증 또는 조울증인 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 신경계 장애, 정신병적 장애 또는 지능 장애의 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 장애가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실 또는 주의력 결핍 과다활동 장애인 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 장애가 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군 또는 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애인 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 본 발명의 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는 시차 피로, 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 궤양성 대장염의 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 본 발명의 화합물의 유효량을 투여하는 것을 포함하는 금연 유도 방법이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 본 발명의 화합물 및 제약학적으로 허용되는 희석제, 윤활제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물이다.

본 발명의 또다른 측면은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 신경전달의 기능장애로부터 유발되는 본원에 기재된 증상 또는 장애를 치료 또는 예방하기에 효과적인 양의 화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염, 및 제약학적으로 허용되는 첨가제 담체를 포함하는, 상기 증상 또는 장애를 치료 또는 예방하는데 유용한 제약 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료, 개선 또는 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 신경계 장애, 정신병적 장애 또는 지능 장애의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 불안, 정신분열병, 조증 또는 조울증, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애, 시차 피로, 금연, 니코틴을 함유하는 제품에 노출되어 유발된 것을 포함하는 니코틴 중독, 갈망, 통증 및 궤양성 대장염의 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 제약 조성물의 용도이다.

본 발명의 또다른 측면은 본원에 기재된 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명에 따른 화합물, 그의 거울상이성질체 또는 그의 제약학적으로 허용되는 염의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 α7 니코틴성 수용체의 활성이 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서, 본 발명의 화합물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 신경계 장애, 정신병적 장애 또는 지능 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실 또는 주의력 결핍 과다활동 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 불안, 정신분열병 또는 조증 또는 조울증의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군 또는 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도이다.

본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시양태는 시차 피로, 통증 또는 궤양성 대장염의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서 상기한 바와 같은 화합물의 용도이다.

본 발명의 또다른 측면은 금연, 또는 니코틴을 함유하는 제품에 노출되어 유발된 것을 포함하는 니코틴 중독 또는 갈망의 치료를 용이하게 하기위한 약제의 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

본원에 기재된 용도, 방법, 약제 및 조성물에 대하여, 사용되는 화합물의 양 및 투여량은 물론 사용되는 화합물, 투여 경로 및 원하는 치료에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 본 발명의 화합물이 동물 체중 1 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 일일 투여량으로 투여될 때 만족스러운 결과가 얻어진다. 이러한 투여량은 일일 1 내지 4회의 분할 투여량으로 또는 서방형으로 제공될 수 있다. 인간에 대해, 총 일일 투여량은 5 mg 내지 1,400 mg, 보다 바람직하게는 10 mg 내지 100 mg 범위이고, 경구 투여에 적합한 단위 투여 형태는 고체 또는 액체 제약학적 담체, 윤활제 및 희석제와 혼합된 화합물을 2 mg 내지 1,400 mg 포함한다.

화학식 I의 화합물, 그의 거울상이성질체 및 그의 제약학적으로 허용되는 염은 그 자체로 또는 장관내 또는 비경구 투여에 적합한 의약 제제 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 불활성인 제약학적으로 허용되는 희석제, 윤활제 또는 담체와 혼합된 본 발명의 화합물을 바람직하게는 80 중량% 미만, 보다 바람직하게는 50 중량% 미만으로 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

희석제, 윤활제 및 담체의 예로는 다음이 있다:

- 정제 및 당의정의 경우: 락토스, 전분, 활석, 스테아르산;

- 캡슐의 경우: 타르타르산 또는 락토스;

- 주사가능한 용액의 경우: 물, 알코올, 글리세린, 식물유;

- 좌약의 경우: 천연 또는 경화유 또는 왁스.

또한 성분들을 혼합하는 것을 포함하는 이러한 제약 조성물의 제조 방법이 제공된다.

본 발명에 따른 화합물은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용제이다. 이론에 제한되는 것은 아니지만, α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChR) 아형의 작용제가 신경계 장애, 정신병적 장애 및 지능 장애의 치료 또는 예방에 유용하고, α4 nAChR 아형이거나 또는 α4 nAChR 아형의 작용제인 화합물에 비해 이점을 갖는 것으로 생각된다. 따라서, α7 nAChR 아형에 대해 선택성인 화합물이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 특히 신경계 장애, 정신병적 장애 및 지능 장애의 치료 또는 예방에서 의약품으로 나타내진다. 정신병적 장애의 예로는 정신분열병, 조증 및 조울증 및 불안을 들 수 있다. 지능 장애의 예로는 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실 및 주의력 결핍 과다활동 장애를 들 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 통증, 만성 통증의 치료, 및 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군 및 콜린성 시냅스가 상실된 신경변성 장애의 치료 또는 예방에서 진통제로서 유용할 수 있다.

또한 본 발명의 화합물은 시차 피로의 치료 또는 예방, 흡연, 갈망의 중단을 유도하는데 사용, 니코틴을 함유하는 제품에 노출되어 유발된 것을 포함하는 니코틴 중독의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다.

또한 본 발명에 따른 화합물은 궤양성 대장염의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 생각된다.

본 발명의 화합물은 독성이 덜하거나, 보다 효과적이거나, 장시간 작용하거나, 광범위한 활성을 갖거나, 보다 효능이 있거나, 부작용을 거의 일으키지 않거나, 보다 용이하게 흡수되거나, 다른 유용한 약리학적 특성을 가질 수 있는 이점을 가지고 있다.

화학식 I의 화합물은 호변이성질체 또는 거울상이성질체 형태로 존재하며, 이들 모두는 본 발명의 범위에 포함된다. 다양한 광학 이성질체가 통상적인 기술, 예를 들어 분별 결정화 또는 키랄 HPLC를 사용한 화합물의 라세미 혼합물의 분리에 의해 단리될 수 있다. 별법으로 각각의 거울상이성질체를 라세미화를 유발시키지 않는 반응 조건하에서 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응에 의해 제조할 수 있다.

일반적인 실험 절차 및 정의

시판용 시약을 추가의 정제 없이 사용하였다. 질량 스펙트럼을 휴렛 팩커드 (Hewlett Packard) 5988A 또는 마이크로매스 쿼트로-1 (MicroMass Quattro-1) 질량 분광계를 사용하여 기록하고, 모분자 이온에 대한 m/z로서 기록하였다. 실온은 20 내지 25℃를 의미한다.

SiO_2 크로마토그래피는 선택된 공용매 혼합물의 5 내지 125 mL/분의 구배 용리, UV 검출 (190 내지 760 nm 범위) 또는 정기 수집, 유동 셀 경로 길이 0.1 mm를 갖는 이스코 콤비플래시 (Isco CombiFlash) Sq 16x 기구 및 예비패킹된 일회용 레디셉 (RediSep) SiO_2 고정상 컬럼 (크기 4, 12, 40, 120 g)으로 수행되었다. 마이크로파 가열은 퍼스널 케미스트리 스미쓰 신티사이저 (Personal Chemistry Smith Synthesizer) 또는 퍼스널 케미스트리 엠리즈 옵티마이저 (Personal Chemistry Emrys Optimizer) (단일 모드, 2.45 GHz, 최대 300W)로 수행되었다. 초임계 유체 크로마토그래피 (SFC)는 선택된 화합물 및 중간체에 대한 정제의 수단으로써 수행되었다. 역상 고압 액체 크로마토그래피 (RP-HPLC)를 선택된 화합물을 위한 정제 방법으로서 사용하였다.

LC/MS HPLC 방법은 일반적으로 아길렌트 조르박스 (Agilent Zorbax) 5 μ SB-C8 컬럼 2.1 mm x 5 cm. 용매: A = 0.05% TFA를 갖는 H_2O, B = 10% H_2O, 90% 아세토니트릴, 0.05% TFA. 구배: (3분에 걸쳐 10 내지 90% B, 4분 동안 90% B 유지, 5분째에 -10% B 및 6분까지 10% B로 유지)로 수행하였다.

달리 지시되지 않는다면, 할로는 클로로, 브로모, 플루오로 및 요오도를 포함하고; C_{1-6}알킬은 메틸, 에틸 및 선형, 시클릭 또는 분지형 프로필, 부틸, 펜틸 또는 헥실을 포함하고; C_{2-6}알케닐은 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐 또는 3-프로페닐 및 선형, 분지형 또는 시클릭 부테닐, 펜테닐 또는 헥세닐을 포함하고; C_{2-6}알키닐은 에티닐 또는 프로피닐을 포함하고; 본원에서 언급된 C_{1-4}알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, n-부틸, i-프로필, i-부틸, t-부틸, s-부틸은 단독으로나 또는 또다른 기의 일부분이거나 직쇄 또는 분지쇄일 수 있고, 또한 C_{3-4}알킬기는 시클릭, 예를 들어 시클로프로필, 시클로부틸일 수 있다. 본원에서 언급된 알킬기는 임의로 1, 2 또는 3개의 할로겐 원자로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않는다면, 아릴은 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, C_{2-4}알키닐, NR^1R^2, $CH_2NR^1R^2$, OR^3, CH_2OR^3, CO_2R^4, CN, NO_2 및 CF_3로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환될 수 있는 페닐 고리를 의미한다.

달리 지시되지 않는다면, 헤테로아릴은 질소 원자 0 내지 3개, 산소 원자 0 또는 1개 및 황 원자 0 또는 1개를 함유하는 5 또는 6원 방향족 또는 헤테로방향족 고리를 의미하되, 단 고리는 하나 이상의 질소, 산소 또는 황원자를 함유하며, 할로겐, C_{1-4}알킬, C_{2-4}알케닐, C_{2-4}알키닐, NR^1R^2, $CH_2NR^1R^2$, OR^3, CH_2OR^3, CO_2R^4, CN, NO_2 및 CF_3로부터 선택된 1개 이상의 치환체로 임의로 치환될 수 있다.

달리 지시되지 않는다면, 할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

제약학적으로 허용되는 유도체는 용매화물 및 염을 포함한다. 예를 들어, 화학식 I의 화합물은 산, 예컨대 통상적인 제약학적으로 허용되는 산, 예를 들어 말레산, 염산, 브롬화수소산, 인산, 아세트산, 푸마르산, 살리실산, 시트르산, 락트산, 만델산, 타르타르산 및 메탄술폰산과 산부가염을 형성할 수 있다.

약리학

본 발명의 화합물의 약리학적 활성은 하기 시험으로 측정될 수 있다.

시험 A - α_7nAChR 아형에서의 친화력 검사

래트 해마 막에 결합한 ^{125}I-α-분가로톡신 (Bungarotoxin)(BTX).

래트 해마를 20배 부피의 저온 균질화 완충액 (HB: 구성성분의 농도 (mM): 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 50; $MgCl_2$ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4) 중에 균질화시켰다. 균등액을 5분 동안 1000 xg에서 원심분리하고, 상청액을 모으고, 펠렛을 재추출하였다. 모은 상청액을 20분 동안 12000 xg에서 원심분리하고, 세척하고, HB 중에 재현탁시켰다. 막 (30 내지 80 ㎍)을 5 nM [^{125}I]α-BTX, 1 mg/mL BSA (소 혈청 알부민), 시험 약물, 및 2 mM $CaCl_2$ 또는 0.5 mM EGTA [에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸에테르)]와 함께 2시간 동안 21℃에서 인큐베이션한 다음, 브란델 세포 수집기 (Brandel cell harvester)를 이용하여 와트만 유리 섬유 필터 (두께 C) 상에서 여과하고 4회 세척하였다. 필터를 물 중 1% BSA/0.01% PEI (폴리에틸렌이민)으로 3시간 동안 전처리하는 것은 낮은 필터 블랭크 (분 당 총 카운트의 0.07%)를 위해 중요하다. 비특이적 결합은 100 μM (-)-니코틴으로 기재하였고, 특이적 결합은 전형적으로 75%이었다.

시험 B - α_4 nAChR 아형에 대한 친화력 검사

[^{3}H]-(-)-니코틴 결합.

마르티노-바로우스 (Martino-Barrows)와 켈라 (Kellar)의 방법으로부터 변형시킨 절차 (문헌 [Mol Pharm (1987) 31:169-174])를 이용하여, 래트 뇌 (피질과 해마)를 [^{125}I]α-BTX 결합 검사에서와 같이 균질화하고, 20분간 12,000 xg에서 원심분리하고, 2회 세척한 다음, 100 μM 디이소프로필 플루오로포스페이트를 함유한 HB 중에 재현탁시켰다. 4℃에서 20분 후에, 막 (대략 0.5 mg)을 3 nM [^{3}H]-(-)-니코틴, 시험 약물, 1 μM 아트로핀, 및 2 mM $CaCl_2$ 또는 0.5 mM EGTA와 함께 1시간 동안 4℃에서 인큐베이션 한 다음, 브란델 세포 수집기를 이용하여 (0.5% PEI로 1시간 동안 전처리된) 와트만 유리 섬유 필터 (두께 C) 상에서 여과하였다. 비특이적 결합은 100 μM 카르바콜로 기재하였고, 특이적 결합은 전형적으로 84%이었다.

시험 A 및 B에 대한 결합 데이타 분석

IC_{50} 값 및 슈도 힐 (Hill) 계수 (n_H)를 비-선형 곡선 적합화 프로그램 ALLFIT (문헌 [DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235:E97-E102])를 이용하여 계산하였다. 비-선형 회귀 프로그램 ENZFITTER (문헌 [Leatherbarrow, R.J. (1987)])을 이용하여 포화 곡선을 1 부위 모델로 적합화하고, 각각의 리간드 ^{125}I-α-BTX 및 [^{3}H]-(-)-니코틴에 대하여 K_D 값을 1.67 및 1.70 nM로 수득하였다. K_i 값을 하기 쳉-프루소프 (Cheng-Prusoff) 방정식을 이용하여 추정하였다:

$K_i = IC_{50}/((2+([\text{리간드}]/K_D)^n)^{1/n}-1)$

상기 식에서, n_H가 1.5 미만인 경우 n=1의 값을 이용하고, n_H가 1.5 이상인 경우 n=2의 값을 이용하였다. 샘플을 3중 검사하였고, 전형적으로 ±5%였다. K_i 값은 6 이상의 약물 농도를 사용하여 측정하였다. 본 발명의 화합물은 시험 A 또는 시험 B에서 10 μM 미만의 결합 친화성 (K_i)을 갖는 화합물이며, 이는 이들이 유용한 치료 활성을 갖는 것으로 기대됨을 나타낸다.

시험 C - P-당단백질-매개된 유출량에 대한 분석

P-당단백질-매개된 (Pgp) 운반을 인간 P-당단백질을 발현하는 마딘-다비 카닌 (Madin-Darby Canine) 신장 세포 (MDR1-MDCK)에서 다음과 같이 검사하였다.

MDR1-MDCK 세포주를 37℃에서 10% 소 태아 혈청 (FBS) 및 5% CO_2를 함유하는 둘베코 최소 기본 배지 (DMEM) 중에서 배양을 유지시키고 매주 2회 계대시켰다.

검사를 수행하기 위하여, 세포를 1 mL 당 300,000개의 세포의 세포 밀도에서 웰 당 0.5 mL로 12-웰 코스타 플레이트의 정점 측 (A)으로 시딩하거나, 1 mL 당 150,000개의 세포의 세포 밀도에서 웰 당 0.4 mL로 24-웰 팔콘 플레이트로 시딩하고, 1.5 mL (12-웰 플레이트) 또는 1 mL (24-웰 플레이트)의 배지를 트랜스웰 기저측 (B) 챔버에 첨가하였다. 배지를 매일 교체하고, 단층을 시딩 후 3일 째에 운반 검사에 사용하였다. 단층을 운반 검사를 수행하기 2시간 전에 공급하였다.

젓가락 전극을 단층의 양 측 상 배지와 접촉하도록 위치시키고, 단층을 가로질러 저항을 측정하였다. 단층을 가로지르는 저항에 대한 표준값은 130 내지 160 Ohms/cm^2이다.

운반 검사는 12-웰 플레이트로 수동으로 수행하고, 기저측에서 정점 방향으로 (B에서 A) 및 정점에서 기저측 방향으로 (A에서 B) 3회 수행하였다. 시험 화합물을 DMSO에 용해시키고, HBSS로 시험 용액 중 DMSO의 최종 농도가 1% 미만이도록 시험 농도로 희석하였다. 트랜스웰을 37℃에서 HBSS로 20 내지 40분 동안 세척하고, 보충 플레이트를 제조하였다.

A에서 B로의 실험에 대해, HBSS 1.5 mL를 웰에 첨가한 후, 시험 용액 0.5 mL를 인서트로 첨가하였다. B에서 A로의 실험에 대해, 시험 용액 1.5 mL를 웰에 첨가하고, HBSS 0.5 mL를 인서트에 첨가하였다. 인서트를 보충 플레이트로 옮기고, 플레이트를 37℃ 수조에서 70 rpm의 진탕 속도로 60분 동안 인큐베이션하였다. 각 실험의 말엽에, 플레이트로부터 인서트를 제거하고, 샘플을 공여자 및 수용자 챔버 모두에서 HPLC 바이알로 옮기고, 통상적인 LC/MS/MS 방법에 의해 분석하였다. 0, 0.005, 0.05 및 0.5 μM의 보정 표준물을 사용하였다.

결과의 계산:

겉보기 투과성이 하기 식에 따라 계산되었다:

$Papp = [(Vr \times Cr) \div (A \times t \times Co)] \times 1{,}000{,}000$ (10^{-6} cm/sec)

유동비 = $Papp_{(B에서\ A로)} \div Papp_{(A에서\ B로)}$

MB (회수율%) = {[(Vr x Cr) + (Vd x Cd)] ÷ (Vd x Co)} x 100

(여기서, Vr = 수용자의 부피 cm^3; Cr = 60분에서 수용자 중 농도; Co = 공여자 중 초기 농도; Vd = 공여자의 부피; Cd = 60분에서 공여자 중 농도; A = 트랜스웰의 표면적 및 t = 60분).

본 발명의 화합물은 일반적으로 이 시험에서 2.5 미만의 A-B/B-A 비를 갖는다.

<본 발명의 화합물>

본 발명의 화합물을 적합하게 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 카르복실산 (0.50 mmol), R-(+)-3-아미노퀴누클리딘 디히드로클로라이드 (100 mg, 0.50 mmol), 1-히드록시벤조트리아졸 수화물 (68 mg, 0.50 mmol), O-(벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 테트라플루오로보레이트 (161 mg, 0.50 mmol) 및 디이소프로필에틸아민 (0.35 mL, 2.0 mmol)을 무수 N,N-디메틸포름아미드 (2 mL) 중에서 주위 온도에서 23시간 동안 반응시킴으로써 제조할 수 있다. 반응 혼합물을 1 N 수산화나트륨 용액에 붓고, 에틸 아세테이트 (3x)로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 합하고, 1 N NaOH (1x), 물 (4x), 염수 (1x)로 세척하고, $MgSO_4$로 건조시킨다. 여과후, 용매를 진공하에 제거하여 목적하는 화합물을 얻는다.

하기 예들은 비제한적이며, 본 발명의 특정 측면을 구체화한다.

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-메틸-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-메틸-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-카르복시-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-카르복시-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-카르복시-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-카르복시-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-시아노-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-시아노-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-시아노-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-시아노-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-아미노-5-페닐벤즈아미드;

N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일-2-아미노-3-페닐벤즈아미드;

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-아미노-5-페닐티오펜-2-카르복실산 아미드 및

(N-(R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-아미노-5-(3-피리딜)티오펜-2-카르복실산 아미드.