

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl. (45) 공고일자 2006년06월26일
C07D 471/08 (2006.01) (11) 등록번호 10-0591805
A61K 31/435 (2006.01) (24) 등록일자 2006년06월13일

(21) 출원번호	10-2000-7008963	(65) 공개번호	10-2001-0052173
(22) 출원일자	2000년08월16일	(43) 공개일자	2001년06월25일
변역문 제출일자	2000년08월16일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1999/004728	(87) 국제공개번호	WO 1999/51602
국제출원일자	1999년03월03일	국제공개일자	1999년10월14일

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스.

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 09/053,937 1998년04월02일 미국(US)
09/054,175 1998년04월02일 미국(US)

(73) 특허권자 타가셉트 인코포레이티드
미국, 노쓰 캐롤라이나, 워스頓-샬웹, 이스트 퍼스트 스트리트 200

(72) 발명자 벤치리프메로우엔
미합중국노스캐롤라이나27101원스톤-셀렘웨스트페스트스트리트1304

립피엘로파트릭마이클
미합중국노스캐롤라이나27023리위스빌알보레텀드라이브1233

크룩크스피터안토니
미합중국케터키40502렉싱턴라벤서클3233

박해일
강원도춘천시후평3동현대2차아파트202-801

바하티발원더싱
미합중국노스케롤라이나27106윈스톤-셀렘모스트라이브3740제이

칼드웰월리암스커트
미합중국노스케롤라이나27106윈스톤-셀렘요크쉬어로드1270

둘게리마우라이스
미합중국노스케롤라이나27023리위스빌샬로우포드로드6025

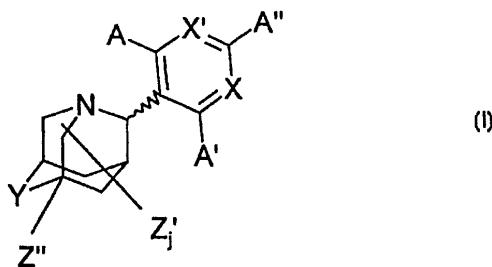
(74) 대리인
최재칠
김기종
권동용
서장찬

심사관 : 김경미

(54) 아자트리시클로[3.3.1.1]데칸 유도체 및 이들을 함유한의약 조성물

요약

니코틴성 앤태고니스트를 함유시킨 의약 조성물을 제공한다. 이 조성물은 아래의 일반 구조식 (I)의 화합물의 유효량이다.



위의 식에서 X' 는 시그마 m값이 0 이상, 0 미만, 혹은 0인 것을 특징으로 하는 치환기에 결합된 질소 혹은 탄소이고; X 는 시그마 m값이 0인 것을 특징으로 하는 치환기에 결합된 질소 혹은 탄소이며; A , A' 및 A'' 는 각각 시그마 m값이 0 이상, 0 미만, 혹은 0인 것을 특징으로 하는 치환기이고; Z' 는 수소 이외의 치환기이며; j 는 0 ~ 5의 정수이고; 구조중의 파형선은 화합물이 거울상 이성체 혹은 부분 입체 이성체로 존재할 수 있음을 나타내며; Z'' 는 수소이거나 혹은 수소 이외의 치환기이고; Y 는 $C=O$, $C(OH)R'$ 혹은 $C-A$ (여기서 R' 은 수소 혹은 저급 알킬임)이다.

명세서

기술분야

본 발명은 의약 조성물, 상세하게는 니코틴성 콜린 작동성 수용체에 영향을 줄 수 있는 화합물들을 함유시킨 의약 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 어떤 니코틴성 콜린 작동성 수용체의 기능을 저해하는 작용을 하여, 어떤 특정의 니코틴성 수용체 서브타입에서 앤태고니스트 (antagonist)로 작용할 수 있는 화합물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 중추신경계 및 자율신경계의 기능장애와 관련된 여러 가지 건강상태 및 장해를 비롯한 여러 가지의 건강상태 및 장해의 치료방법에 관한 것이다.

배경기술

니코틴은 여러 가지 약리학적 작용을 가진 것으로 알려져 있다 [예컨대 Pullan et al., N. Engl. J. Med. 330:811~815 (1994) 참조]. 이들 작용중의 어떤것들은 신경전달 물질 방출에 미치는 영향과 관련이 있다 [예컨대 Sjak-shie et al., Brain Res. 624:295 (1993) 참조. 여기에는 니코틴의 신경보호 효과가 제안되어 있음]. 니코틴 투여에 의하여 뉴론이 아세틸콜린 및 도파민을 방출하는 것이라고 보고되어 있다 [Rowell et al., J. Neurochem. 43:1593 (1984); Rapier et al., J. Neurochem. 50:1123 (1988); Sandor et al., Brain Res. 567:313 (1991) and Vizi, Br. J. Pharmacol. 47:765 (1973)]. 니코틴 투여에 의하여 뉴론이 노르에피네프린을 방출하는 것이라고 보고되어 있고 [Hall et al., Biochem. Pharmacol. 21:1829 (1972)], 니코틴 투여에 의하여 뉴론이 세로토닌을 방출한다고 보고되어 있으며 [Hery et al., Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 296:91 (1977)], 또한 니코틴 투여에 의하여 뉴론이 글루타메이트를 방출한다는 보고도 되어 있다 [Toth et al., Neurochem. Res. 17:265 (1992)]. 더욱이 니코틴은 어떠한 장해치료에 사용된 의약 조성물의 약리학적 거동을 강화한다고 보고하고 있다 [Sanberg et al., Pharmacol. Biochem. & Behavior 46:303 (1993); Harsing et al., J. Neurochem. 59:48 (1993) and Hughes, Proceedings from Intl. Symp. Nic. S40 (1994) 참조]. 더욱이 니코틴의 기타 여러 가지 유익한 약리학적 작용에 대해 제안되어 있다 [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., JPET 221:91~96 (1982) and Hamon, Trends in Pharmacol. Res. 15:36 참조].

여러 가지 니코틴 화합물들이 각종의 광범위한 건강상태 및 장해 치료에 유용하다고 보고되어 있다 [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., JPET 279:1413 (1996), Lippiello et al., JPET 279:1422 (1996), Damaj et al., Neuroscience (1977), 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, and U.S. Patent No. 5,583,140 to Bencherif et al., 5,597,919 to Dull et al., and 5,604,231 to Smith et al 참조]. 니코틴 화합물은 각종 중추신경계 (CNS) 장해 치료에 특히 유용한 것으로 보고되어 있다.

CNS 장해는 신경학적 장해의 일종인데, CNS 장해는 약물에 의해 유발되며, 유전적 소질 (genetic predisposition), 감염 혹은 손상에서 기인하거나 미지의 병인학 (etiology)으로 알려져 있다. CNS 장해로서는 신경정신병성 장해, 신경질환, 정신병, 신경변성 장해, 행동장해, 인지장해, 인지감동 장해 등을 포함한다. CNS 기능장애에 기인한 임상적인 발현을 나타내는 몇 가지 CNS 장해 (예컨대 신경전달 물질의 부적절한 방출로 인한 장해, 신경전달 물질 수용체의 부적절한 특성 및/또는 신경전달 물질과 신경전달 물질 수용체 사이의 부적절한 상호작용 등)가 있다. 이들 몇 가지 CNS 장해는 콜린 작동성 이상, 도파민 작동성 이상, 아드레나린 작동성 이상 및/또는 세로토닌 작동성 이상에서 기인한다. 비교적 보편적으로 발생하는 CNS 장해로서는 조로 치매증 (초기 알쓰하이머병), 노인성 치매증 (알쓰하이머 타입 치매증), 파킨슨병을 비롯한 파킨슨 증후군, 헌팅تون 무도병, 만발성 운동장해, 과운동증, 조병 (mania), 주의력 결손 장해, 불안, 독서장해, 정신분열증, 투렛 증후군 (Tourette's syndrome) 및 신경 내분비 장해 [예컨대 비만증, 식욕항진 및 요붕증 (diabetes insipidus)] 등을 포함한다.

니코틴성 수용체 앤텍고니스트는 어떤 장해치료에 사용되고 있다. 예컨대 메카밀라민은 Merck & Co. Inc.에서 혈압 강하제로서 Inversine으로 시판되고 있고, 트리메타판은 Roche Laboratories에서 혈관운동 억제제로서 Arfonad로 시판되고 있다 [Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 6th Ed. p. 217 (1980) 참조]. 니코틴성 수용체는 보통 염색체 우성 야간 전두엽 간질의 결과로서 나타나는 것들과 같은 경련에 개입하고 있다 [Steinlein et al., Nat. Genet. 11:201~203 (1996) 참조]. 니코틴성 앤텍고니스트는 바이러스성 감염을 억제하는 것으로 보고되어 있다. 예컨대 니코틴성 앤텍고니스트는 광견병 바이러스에 의한 배측근 (dorsal root) 신경절 뉴론의 감염을 억제하는 것으로 보고되어 있다 [Castellanos et al., Neurosci. Lett. 229:198~200 (1997) 참조]. 니코틴성 앤텍고니스트의 기타의 용도도 제안되어 있다 [예컨대 Popik et al., JPET 275:753~760 (1995) 및 Rose et al., Clin. Pharm. Ther. 56(1):86~9 (1994) 참조].

아다만탄 유도체들은 어떤 수용체 서브타입에서 앤텍고니스트인 것으로 인식되어 있다 [예컨대 Antonov et al., Mol. Pharmacol., 47(3): 558~567 (1995) 및 Becker et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(14): 1887~1890 (1997) 참조]. 또한, 아다만탄 유도체들은 항바이러스성을 나타내는 것으로 알려져 있다 [예컨대 Fytas et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 7(17): 2149~2154 (1997); Skwarski et al., Acta Poloniae Pharmaceutica, 45:391~394 (1988); Kreutzberger et al., Archiv der Pharmazie, 308:748~754 (1975); Pellicciari et al., Arzneimittel-Forshung 30:2103~2105 (1980); Danilenko et al., Farma. Zhurnal, 31:36~40 (1976); and Beare et al., Lancet 1:1039~1040 (1972) 참조]. 또한, 아다만탄 유도체들은 항균성을 나타내는 것으로 알려져 있고 [예컨대 Garoufalias et al., Annales

Pharmaceutiques Francaises, 46:97~104 (1988) 참조], 또한 경련 억제제로서도 알려져 있다 [예컨대 Antonov et al., Mol. Pharmacol., 47(3): 558~567 (1995) 참조]. 또한, 아다만탄 유도체들은 타입 II 당뇨병 치료를 위해 제안되어 있고 [예컨대 Campbell, Pharmacy Times 53: 32~37, 39~40 (1987) 참조], 또한 마우스에 있어서의 현저한 식욕불량 효과 [예컨대 Farmazo-Edizione Scientifica 34: 1029~1038 (1979) 참조] 및 동물 모델에 있어서의 강경증 (catalepsy)의 예방에 유효한 것 [예컨대 Vikhlyaev et al., Pharm. Chem. J. 14: 185~188 (1981) 참조]으로 제안되어 있다.

이러한 장해 환자 혹은 이에 감수성이 있는 환자에게 니코틴성 화합물을 투여하여 이러한 건강상태 혹은 장해를 예방 혹은 치료하는 유용한 방법을 제공할 필요성이 있다. 니코틴성 약리작용을 가지며 유익한 효과를 나타내지만 유의한 부작용 (예컨대 화합물과 심혈관 부위와의 작용에 의한 심박동 및 혈압 상승)을 나타내지 않는 유효성분을 함유한 의약 조성물을 어떤 장해를 가진 환자들에게 투여하여 이들 장해의 증상을 중절시키는 것이 극히 유익하다. 또한, 니코틴성 수용체와 작용하는 화합물을 함유시킨 의약 조성물로서 이 조성물이 불필요한 부작용 (예컨대 승압물질의 현저한 심혈관 효과 및 골격근 부위에 대한 현저한 작용)을 유발하는 작용을 가진 수용체 서브타입에 유의하게 영향을 주지 아니하는 의약 조성물을 제공해야 할 필요성이 극히 많다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 1-아자-2-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류에 관한 것이다. 대표적인 화합물들로서는 1-아자-2-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸, 1-아자-2-[5-아미노-(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸, 1-아자-2-[5-에톡시-(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸, 1-아자-2-[5-이소프로록시-(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸, 1-아자-2-[5-브로모-(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 및 5-아자-6-[5-브로모-(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-올을 들 수 있다.

또한, 본 발명은 각종의 건강상태 혹은 장해의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 정상적인 신경전달 물질 방출의 변화를 특징으로 하는 중추신경계 (CNS) 장해를 비롯한 각종의 건강상태 및 장해의 예방 또는 치료 방법에 관한 것이다. 이 방법은 환자에게 본 발명의 화합물을 유효량 투여하는 것을 포함한다.

또 다른 형태에서 본 발명은, 본 발명의 화합물을 유효량 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다. 이러한 의약 조성물은, 유효량 사용했을 경우 환자에 있어서의 해당 니코틴성 수용체 부위에 대한 작용이 있고, 따라서 정상적인 신경전달 물질 방출의 변화를 특징으로 하는 각종 장해의 예방 혹은 치료시의 치료제로서 작용할 수 있는 화합물을 함유한다. 바람직한 의약 조성물은 본 발명의 신규 화합물을 함유하는 것이다.

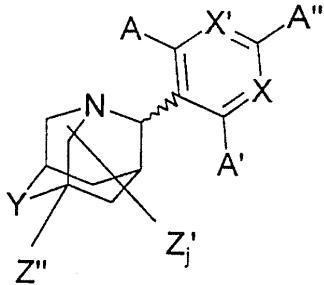
본 발명의 화합물들은 어떠한 니코틴성 수용체에서의 선택적인 저해를 필요로 하는 치료시에 유익하다. 즉, 이들 화합물은 어떠한 니코틴성 수용체 서브타입에서 엔테고니스트이다. 본 발명의 의약 조성물은 각종의 건강상태 혹은 장해의 예방 혹은 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물들은 어떠한 CNS 건강상태 혹은 장해의 치료에 유용한데, 즉 신경보호, 경련 감수성 환자의 치료, 울병 치료, 자폐증 치료, 어떠한 신경 내분비 장해의 치료, 및 발작처치 등에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물들은 고혈압 치료, 체중감량, 타입 II 당뇨병 치료에 유용하거나 항균제 또는 항바이러스제로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물들은 방사능 표지했을 경우 생명과학 분야에서 프로우브로서 (예컨대 신경조영 분야에서의 프로우브로서) 유용하다.

본 발명의 의약 조성물은 이러한 건강상태 혹은 장해를 앓고 있는 환자로서 이러한 건강상태 혹은 장해의 임상적인 발현을 나타내는 환자에 있어서 이를 조성물에 함유된 화합물이 유효량 사용될 경우에 (가) 니코틴성 약리작용을 나타내고 해당 니코틴성 수용체 부위에 영향을 미치며 (예컨대 니코틴성 수용체에서 약리학적 앤테고니스트로서 작용함), (나) 신경전달 물질의 분비를 저해하여 이들 질환과 관련된 증상을 예방 및 억제하는 유익한 치료효과를 발휘한다. 더욱이, 이들 화합물은 (가) 환자의 뇌에 있어서의 니코틴성 콜린 작동성 수용체의 수를 증가시키고, (나) 신경보호 작용을 나타내며, (다) 유효량을 사용할 경우 현저한 부작용 [예컨대 혈압 및 심박동수의 현저한 증가, 위장에 대한 현저한 부효과 (negative effect) 및 골격근에 대한 현저한 효과]을 나타내지 않아야 한다. 본 발명의 의약 조성물은 각종의 건강상태 및 장해의 예방 및 치료에 대해 안전하고도 효과가 있다고 믿고 있다.

본 발명의 상기한 특징 및 기타의 특징에 대해 아래에 나오는 발명의 상세한 설명 및 각 실시예에서 상세히 설명한다.

본 발명은 아래의 일반 구조식의 화합물들에 관한 것이다.

I



위의 식에서 X 및 X' 는 각각 독립하여 시그마 m 값이 0 이상, 간혹 0.1 이상, 일반적으로는 0.2 이상, 더욱이는 0.3 이상, 0 미만, 일반적으로는 -0.1 미만, 혹은 0 (즉, 수소인 경우) [Hansch et al., Chem. Rev. 91:165 (1991)에 준하여 구함]을 특징으로 하는 치환기에 결합된 질소 혹은 탄소이고; Z' 는 수소 이외의 치환기 (예컨대 알킬, 아릴, 아랄킬, 할로, 히드록실, 알콕시, 알킬히드록시, 시아노 및 메르캅토)이며; j 는 0 ~ 5의 정수, 바람직하게는 0 혹은 1, 가장 바람직하게는 0이고; 구조식중의 과형선은 어떤 화합물들은 화합물의 1-아자-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 부분에서의 치환기의 위치에 따라 거울상 이성체 혹은 부분 입체 이성체로 존재할 수 있음을 나타낸다. A , A' 및 A'' 은 여러 가지로 달라지며 각각 독립하여, X 및 X' 에 대해 위에서 정의한 방향족 탄소원자에 대한 치환기로 기재된 것을 나타내고; 이들 치환기 각각은 시그마 m 값이 약 -0.3 ~ 약 0.75, 빈번하게는 약 -0.25 ~ 약 0.6이다. 보다 상세하게는, X 및 X' (X 및 X' 가 탄소원자인 경우), Z' , A , A' 및 A'' 로서는 F, Cl, Br, I, R', NR'R'', CF₃, OH, CN, NO₂, C₂R', SH, SCH₃, N₃, SO₂CH₃, OR', SR', C(=O)NR'R'', NR'C(=O)R', C(=O)R', C(=O)OR', (CH₂)_qOR', OC(=O)R', OC(=O)NR'R'' 및 NR'C(=O)OR'을 포함하는데, 여기서 R' 및 R''는 각각 수소 혹은 저급 알킬 (예컨대 C₁-C₁₀ 알킬, 바람직하게는 C₁-C₆ 알킬, 보다 바람직하게는 시클로헥실, 메틸, 에틸, 이소프로필 혹은 이소부틸), 방향족기 함유 치환기이고, q 는 1 ~ 6의 정수이다. 어떤 경우에서는 X' 이 탄소이고, 이 탄소에 결합한 치환기의 시그마 m 값이 0이 아닌 것이 바람직하다. 그러나, 어떤 화합물들에 있어서는 A'' 의 시그마 m 값이 0인데, 즉 A'' 가 H이다. 어떤 바람직한 화합물들에 있어서는 X' 이 비수소 치환기에 결합한 탄소이다 (즉, 이들 화합물은 5-치환-3-피리딜 화합물임). 더욱이, A 가 수소인 것이 극히 바람직하고, A' 가 수소인 것이 바람직하며, 통상적으로는 A'' 는 수소이다. 일반적으로 A 및 A' 가 모두 수소이고, 때로는 A 및 A' 가 수소이고 A'' 가 할로, OR', OH, NR'R'', SH 혹은 SR'이며, 간혹 A , A' 및 A'' 가 모두 수소이다. R' 및 R'' 는 직쇄상 혹은 분기한 알킬이거나, 또는 R' 및 R'' 는 시클로알킬 관능성 (예컨대 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 아다만틸, 퀴누클리디닐)을 형성해도 좋다. 대표적인 방향족기 함유 치환기로서는 피리디닐, 퀴놀리닐, 피리미디닐, 폐닐 및 벤질인데, 이들은 알킬, 할로 혹은 아미노기 등의 적어도 하나의 치환기로 적절히 치환되어도 좋다. 대표적인 방향환 시스템은 문헌 [Gibson et al., J. Med. Chem. 39:4065 (1996)]에 나와있다.

NR'R''의 경우에 있어서, 질소와 R' 및 R'' 는 환구조, 예컨대 아제티디닐, 아제티디닐, 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 혹은 모르폴리닐을 형성한다. Z'' 로서는 수소 혹은 Z' (여기서 Z' 는 앞서 정의한 바와 같음), 바람직하게는 수소를 포함한다. 바람직하게는 Z' 이 Y 에 대해 알파위치의 탄소원자중의 하나에 결합한 것이다. Y 로서는 C=O, C(OH)R' 혹은 C-A (여기서 A는 앞서 정의한 바와 같음)를 포함하지만, 바람직하게는 Y 가 CH₂이다. 일반 구조식 I로 나타내어지는 화합물들은 광학활성이 있는데 라세미체 혹은 거울상 이성체로 제공되어 사용된다.

대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CH, X' 이 질소, Y 가 C=O, Z'' 가 CH₂OH, j 가 0인 5-아자-1-(히드록시메틸)-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온이다. 다른 대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CH, X' 가 질소, j 가 0, Z'' 가 H, Y 가 C=O인 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온이다. 또 다른 대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CH, X' 이 질소, Y 가 CH₂OH, j 가 0, Z'' 가 H인 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-올이다. 이들 화합물은 본 발명의 기타 화합물들의 제조시의 중간체로서 특히 유용하다.

본 발명의 대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CH, X' 이 질소, Y 가 CH₂, j 가 0, Z'' 가 H, X 가 CH인 1-아자-2-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸이다. 본 발명의 다른 대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CBr, X' 이 질소, Y 가 CH₂, j 가 0, Z'' 가 H인 1-아자-2-(5-브로모(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸이다. 본 발명의 또 다른 대표적인 화합물은 A , A' 및 A'' 가 각각 수소, X 가 CNH₂, X' 이 질소, Y 가 CH₂, j 가 0, Z'' 가 H인 1-아자-2-[5-아미노-(3-

페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸이다. 본 발명의 또 다른 대표적인 화합물은 A, A' 및 A"가 각각 수소, Y가 CH₂, j가 0, Z"가 H, X가 COCH₂CH₃, X'이 질소인 1-아자-2-[5-에톡시-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸이다. 본 발명의 또 다른 대표적인 화합물은 A, A' 및 A"가 각각 수소, Y가 CH₂, j가 0, Z"가 H, X가 COC₃H₇, X'이 질소인 1-아자-2-[5-이소프로록시-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸이다. 본 발명의 또 다른 대표적인 화합물은 A, A' 및 A"가 각각 수소, X가 CBr, X'이 질소, Y가 CH₂OH, j가 0, Z"가 H인 5-아자-6-[5-브로모-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-올이다.

본 발명의 1-아자-2-(3-페리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸을 합성하여 제조할 수 있는 방법은 다음과 같다. 즉, 3-아미노페리딘 (Aldrich Chemical사에서 시판하고 있음)을 미합중국 특허 제5,510,355호에 기재된 방법에 따라 벤조페논과 반응시켜 시프염기 (Schiff base)인 2-아자-1,1-디페닐-3-(3-페리딜)-프로프-1-엔으로 전환시킨 다음, 이 시프염기를 리튬 디이소프로필아미드 존재하에 무수 THF중에서 -78°C에서 1,4-디옥사스페로[4,5]데칸-8-올의 O-메실레이트 유도체 [이것은 Braem et al., Org. Mass Spectrom., 1982, 17(2), 102에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있음]와 반응시켜 중간체인 8-[2-아자-3,3-디페닐-1-(3-페리딜)-프로프-2-엔일]-1,4-디옥사스페로[4,5]데칸을 얻는다. 이어서 이 중간체를 2% H₂SO₄ 및 파라포름알데히드와 반응시켜 5-아자-1-(히드록시메틸)-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온 및 5-아자-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온의 혼합물을 얻는다. 이 혼합물을 실리카 젤 크로마토그래피에 의해 분획하여 이들 두가지 생성물의 순수물을 얻는다. 5-아자-1-(히드록시메틸)-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온을 부분 입체 이성체의 혼합물로서 얻었다. 5-아자-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온을, Huang Minion의 방법 [J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 2487 참조]에 의하여 에틸렌 글리콜중에서 히드라진 및 KOH로써 환원시키거나, 혹은 상기한 케톤과 토실 히드라진을 반응시켜 수득한 토실 히드라지드 유도체를 소듐 시아노보로하이드라이드로 처리하여 환원시킴으로써 1-아자-2-(3-페리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸을 얻는다.

5-아자-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온도 문헌 [Introduction to Organic Laboratory Techniques, Second Edition, p. 156, Saunders College Publishing Co.]에 기재된 캠퍼 (camphor)의 환원시의 방법에 따라 메탄올 중에서 소듐 보로하이드라이드로써 환원시킴으로써 5-아자-6-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-올을 크로마토그래피에 의해 분리 불가능한 부분 입체 이성체 혼합물로서 얻을 수 있다.

본 발명의 어떠한 5-치환-3-페리딜 화합물을 합성에 의해 제조할 수 있는 방법은 다양하다. 예컨대, 3-(5-브로모-3-페리딜) 함유 화합물들은, 공지의 합성법의 조합에 의해 제조할 수 있다. 1-아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸의 2-[3-(5-브로모페리딜)]-치환 유사체는 5-브로모니코틴산 (Aldrich Chemical사에서 시판)을 출발물질로 하여 모두 제조할 수 있다. 즉, 5-브로모니코틴산을 에틸 클로로포름레이트와의 혼합산 무수물로 전환시킨 다음, 리튬 알루미늄 하이드라이드/테트라하이드로푸란 (THF)으로써 -78°C에서 환원시켜, 5-브로모-3-히드록시메틸페리딘을 얻는다 [Ashimori et al., Chem. Pharm. Bull. 38:2446 (1990) 참조]. 또한, 5-브로모니코틴산을 황산 및 에탄올 존재하에 에스테르화하고, 중간체인 에스테르를 소듐 보로하이드라이드로써 환원시킴으로써 5-브로모-3-히드록시메틸페리딘을 얻는다 [C.F. Natatis et al., Org. Prep. and Proc. Int. 24:143 (1992) 참조]. 이어서 수득한 5-브로모-3-히드록시메틸페리딘을, O. Mitsunobu, Synthesis 1 (1981)의 방법의 변형을 이용하거나, 혹은 North 등의 WO 95/28400에 따라 5-브로모-3-히드록시메틸페리딘을 티오닐 클로라이드로 처리하고, 수득한 5-브로모-3-클로로메틸페리딘을 암모니아수/에탄올과 반응시킴으로써 5-브로모-3-아미노메틸페리딘으로 전환시킬 수 있다. 5-브로모-3-아미노메틸페리딘을, 1-아자-2-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸의 제조에 대해 위에서 설명한 방법과 유사한 방법을 이용하여 1-아자-2-[5-브로모-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸으로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 1-아자-2-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류의 5-브로모-3-페리딜 유사체를 합성에 의해 제조할 수 있는 방법은, 3-아미노메틸페리딘 대신에 미합중국 특허출원 제08/885,397호 (1997. 6. 30)에 기재된 바에 따라 5-브로모-3-아미노메틸페리딘을 사용하여 벤조페논과 반응시켜 시프염기인 2-아자-1,1-디페닐-3-[3-(5-브로모페리딜)]-프로프-1-엔을 생성시키는 것 이외는 위에서 설명한 상응한 비치환의 모화합물의 합성법과 유사하다. 이어서, 5-브로모시프염기를 비치환의 모화합물의 제조에 대해 위에서 설명한 것과 동일한 방법으로 처리한다.

상기한 각 화합물에서의 페리딜환의 C-5에서 치환된 다수의 유사체는 상응한 5-브로모 화합물로부터 제조할 수 있다. 예컨대 5-아미노 치환 화합물과 5-알킬아미노 치환 화합물은 C. Zwart et al., Recueil Trav. Chim. Pays-Bas 74:1062

(1955)에 기재된 방법에 따라 상응한 5-브로모 화합물로부터 제조할 수 있다. 5-알콕시 치환 유사체는 D.L. Comins et al., J. Org. Chem. 55:69 (1990) 및 H.J. Den Hertog et al., Recl. Trav. Chim. Pays-Bas 74:1171 (1955)에 기재된 방법에 따라 상응한 5-브로모 화합물로부터 제조할 수 있다. 5-에티닐 치환 화합물은 N.D.P. Cosford et al., J. Med. Chem. 39:3235 (1996)에 기재된 방법에 따라 적당한 5-브로모 화합물로부터 제조할 수 있다. 5-에티닐 유사체는, 유기 합성에서의 공지의 방법을 사용하여 연속 접촉 수소첨가 반응에 의하여 상응한 5-에테닐로 전환시킨 다음, 상응한 5-에틸 유사체로 전환시킨다. 5-아지도 치환 유사체는 유기합성에서의 공지의 방법을 사용하여 디메틸포름아미드중에서 상응한 5-브로모 화합물을 나트륨 아지드와 반응시켜 제조할 수 있다. 5-알킬티오 치환 유사체는 유기합성에서의 공지의 방법을 사용하여 나트륨 존재하에 상응한 5-브로모 화합물을 적당한 알킬메르캅탄과 반응시켜 제조할 수 있다.

상기한 화합물들의 다수의 5-치환 유사체들은 상응한 5-아미노 화합물로부터 중간체인 5-디아조늄염을 거쳐 합성할 수 있다. 중간체인 5-디아조늄염으로부터 제조할 수 있는 기타의 5-치환 유사체들로서는 5-히드록시 유사체, 5-플루오로 유사체, 5-클로로 유사체, 5-브로모 유사체, 5-요오도 유사체, 5-시아노 유사체, 5-메르캅토 유사체를 들 수 있다. 이들 화합물은 상기한 Zwart 등의 방법을 이용하여 합성할 수 있다. 예컨대, 5-히드록시 치환 유사체는, 상응한 중간체인 5-디아조늄염과 물을 반응시켜 제조할 수 있고, 5-플루오로 치환 유사체는, 중간체인 5-디아조늄염과 플루로오봉산을 반응시켜 제조할 수 있으며, 5-클로로 치환 유사체는, 염화구리 존재하에 5-아미노 화합물과 아질산 나트륨 및 염산을 반응시켜 제조할 수 있고, 5-시아노 치환 유사체는, 상응한 중간체인 5-디아조늄염과 시안화구리 칼륨을 반응시켜 제조할 수 있다. 5-아미노 치환 유사체는, 아미노페리딘을 니트로페리딘으로 전환시키는 Y. Morisawa, J. Med. Chem. 20:129 (1977)의 방법에 따라 발연 황산과 과산화물을 반응시켜 상응한 5-니트로 유사체로 전환시킬 수도 있다. 적당한 중간체인 5-디아조늄염도 J.M. Hoffman et al., J. Med. Chem. 36:953 (1993)의 방법에 따라 메르캅토 치환 유사체의 합성에 사용할 수도 있다. 5-메르캅토 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 수소화 나트륨 및 적당한 알킬 브로마이드와 반응시켜 5-알킬티오 유사체로 전환시킬 수 있다. 상기한 화합물들의 5-아실아미도 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 상응한 5-아미노 화합물을 적당한 산 무수물 혹은 산 염화물과 반응시켜 제조할 수 있다.

상기한 화합물들의 5-히드록시 치환 유사체를 사용하여 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 적당한 산, 산 염화물, 혹은 산 무수물과 반응시켜 상응한 5-알카노일옥시 치환 화합물을 제조할 수 있다.

상기한 화합물들의 5-시아노 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 가수분해하여 상응한 5-카르복시아미도 치환 화합물을 제조할 수 있다. 더욱 가수분해하면 상응한 5-카르복시산 치환 유사체를 생성한다. 5-시아노 치환 유사체를 리튬 알루미늄 하이드라이드로써 환원시키면 상응한 5-아미노메틸 유사체를 얻게된다.

5-아실 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 상응한 5-카르복시산 치환 유사체와 알킬 리튬을 반응시켜 제조할 수 있다.

상기한 화합물들의 5-카르복시산 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 적당한 알코올과 반응시켜 상응한 에스테르로 전환시킬 수 있다. 5-페리딜 위치에 에스테르기를 가진 화합물들은, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 소듐 보로하이드라이드 혹은 리튬 알루미늄 하이드라이드로써 환원시켜 상응한 5-히드록시메틸 치환 유사체를 제조한다. 다시 이들 유사체를 종래의 방법으로 수소화 나트륨 및 적당한 알킬 할라이드와 반응시켜 5-페리딜 위치에 에테르기를 가진 화합물들로 전환시킨다. 또한, 5-히드록시메틸 치환 유사체를 토실 클로라이드와 반응시켜 상응한 5-토실옥시메틸 유사체를 얻는다. 5-카르복시산 치환 유사체를 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 적당한 알킬아민 및 티오닐 클로라이드와 반응시켜 상응한 5-알킬아미노아실 유사체로 전환시킬 수 있다. 상기한 화합물들의 5-아실 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 적당한 5-카르복시산 치환 화합물과 적당한 알킬 리튬염을 반응시켜 제조할 수 있다.

상기한 화합물들의 5-토실옥시메틸 치환 유사체는, 유기합성에서의 공지의 방법에 따라, 리튬 알루미늄 하이드라이드로써 환원함으로써 상응한 5-메틸 치환 화합물로 전환시킨다. 상기한 화합물들의 5-토실옥시메틸 치환 유사체를 사용하여 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 알킬 리튬염과 반응시켜 5-알킬 치환 화합물을 제조한다.

상기한 화합물들의 5-히드록시 치환 유사체를 사용하여 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 N-알킬이소시아네이트와 반응시켜 5-N-알킬카르바모일옥시 치환 화합물을 제조한다. 상기한 화합물들의 5-아미노 치환 유사체를 사용하여 유기합성에서의 공지의 방법에 따라 알킬 클로로포르메이트 에스테르와 반응시켜 5-N-알콕시카르복시아미도 치환 화합물을 제조한다.

아자 삼환식 화합물 유사체의 5-치환 유사체 제조에 대해 위에서 설명한 것들의 유사한 화학을 2-, 4- 혹은 6-치환 유사체 합성에 적용할 수 있는데, 즉 적당한 2-, 4- 혹은 6-아미노페리딜 중간체를 사용하여 상응한 디아조늄염으로 디아조화한 후에 상기한 5-치환 유사체에서의 경우와 동일한 각종 치환기의 피리딘환에의 도입방법을 이용한다. 마찬가지로 상기

한 아자 삼환식 유사체의 2-, 4- 혹은 6-브로모페리딜 유도체를 사용하여 이들 각 유도체를, 이들 아자 삼환식 유사체의 적당한 5-브로모 선구물질로부터 5-치환기를 페리딜환에 도입하는 방법과 동일한 방법으로 처리하여 상기한 방법으로 2-, 4- 혹은 6-치환기를 추가로 얻을 수 있다.

문헌에 보고된 키랄성 (chiral) 보조시약을 상기한 1-아자-2-(3-페리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류, 1-아자-2-[5-아미노-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류, 1-아자-2-[5-에톡시-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류, 1-아자-2-[5-이소프로록시-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류, 1-아자-2-[5-브로모-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류 및 5-아자-6-[5-브로모-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-올류의 순수한 거울상 이성체 합성에 사용할 수 있다 [D. Enders and U. Reinhold, Libigs Ann. 11 (1966); D. Enders and D.L. Whitehouse, Synthesis 622 (1996) 참조]. 한가지 방법은 (+)-2-아미노-3-페닐에탄올 (혹은 그 (-)-거울상 이성체)을 사용하여 키랄성 보조시약으로서의 광학적으로 순수한 아미노산 존재하에, 적절히 치환된 3-페리딘 카르복시알데히드와 반응시킨 다음, 소요의 피라노 마그네슘 브로마이드로 처리한 후에 N-탈보호 (가수소 분해를 통해)함으로써 상기한 아자 삼환식 화합물의 순수한 키랄 피라노 선구물질을 얻는 것이다. 두번째 방법은 키랄성 보조시약인 (S)-1-아미노-2-메틸옥시메틸페롤리딘 (SAMP) 혹은 (S)-1-아미노-2-(1-메톡시-1-메틸에틸)페롤리딘 (SADP)를 사용하거나 혹은 이들의 R-이성체를 사용하여, 적절히 치환된 3-페리딘 카르복시알데히드와 반응시킴으로써 상응한 옥심을 생성시킨다. 이 옥심을 소요의 디옥사스피로[4,5]데실 마그네슘 브로마이드로 처리한 다음, 나트륨/액체 암모니아로써 탈보호함으로써 상기한 아자 삼환식 화합물의 적당한 순수한 키랄 피라노 선구물질을 얻는 것이다. 세번째 방법은 상기한 아자 삼환식 화합물의 합성시에 사용된 적당한 선구물질인 시프염기 생성시의 벤조페논 대신에 (+)-혹은 (-)- α -피난온 (pinanone)을 사용하는 것이다 [이 화학에 관해서는 미합중국 특허 제5,510,355호 참조]. 예컨대, (+)- α -피난온을 적절히 치환된 3-아미노메틸페리딘과 반응시켜 상응한 시프염기를 생성시킨 다음, 이 시프염기를 상응한 N-디페닐메틸리덴-3-아미노메틸페리딘 대신에 사용하여 LDA 존재하에 소요의 디옥사스피로[4,5]데칸-8-메탄 술포네이트 혹은 디옥사스피로[4,5]데칸-8-할라이드 중간체와 반응시킨 후에 NH₂OH/아세트산중에서 N-탈보호함으로써 상기한 아자 삼환식 화합물의 적당한 순수한 키랄 피라노 선구물질을 얻는 것이다.

2-치환 1-아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸류의 경우에 있어서, 상기한 거울상 이성 선택성 합성방법을 이용하면 1-아자-2-(3-페리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸환의 C-2에서의 정의된 입체화학을 가진 이성체를 생성할 수 있다.

본 발명은 니코틴성 앤태고니스트에 관한 것이다. 본 발명은 건강상태나 장해에 감수성인 환자에게 이러한 건강상태나 장해의 예방 혹은 치료를 제공하며 또한 이러한 건강상태나 장해를 가진 환자에게 치료를 제공하는 방법에 관한 것이기도 하다. 예컨대, 이 방법은 CNS 장해 등의 장해의 진전의 예방을 어느 정도 부여 (예컨대 보호효과를 부여)하고, 장해의 증상을 완화하며, 및/또는 장해의 재발현을 완화하는데 효능을 나타내는 화합물 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 특히, 본 발명의 방법에는 위에 나온 바 있는 일반 구조식 I의 화합물로 된 군으로부터 선택되는 1종의 화합물을, 환자에게 영향을 주는 건강상태 혹은 장해의 예방 혹은 치료에 유효한 량으로 하여 환자에게 투여하는 것을 포함한다. 또한, 본 발명은 위에 나온 바 있는 일반 구조식 I의 화합물을 함유시킨 의약 조성물에 관한 것이다.

이들 화합물을 유리 염기형태 혹은 염형태 (예컨대 약제학적으로 허용되는 염)로 사용할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 적절한 염의 예로서는 염산염, 브롬화 수소산염, 황산염, 인산염 및 질산염 등의 무기산 부가염; 아세트산염, 갈락타르산염, 프로피온산염, 숙신산염, 락트산염, 글리콜산염, 말산염, 타르타르산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 메탄술폰산염, 살리실산염, p-톨루엔술폰산염 및 아스코르브산염 등의 유기산 부가염; 아스파르트산염 및 글루탐산염 등의 산성 아미노산과의 염; 나트륨염 및 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 마그네슘염 및 칼슘염 등의 알칼리 토류금속염; 암모늄염; 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 페리딘염, 피콜린염, 디시클로헥실아민염 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민염 등의 유기 염기염; 및 리신염 및 아르기닌염 등의 염기성 아미노산염 등을 들 수 있다. 이들 염은 어떤 경우에는 수화물 혹은 에탄올 용매화물이어도 좋다.

본 발명의 화합물들은 어떠한 니코틴성 수용체 서브타입에 대해 선택적인 저해작용을 필요로 하는 치료분야에 유익하다. 즉, 이들 화합물은 어떠한 니코틴성 수용체 서브타입에 대해 앤태고니스트이다. 본 발명의 의약 조성물은 각종의 건강상태 혹은 장해의 예방 혹은 치료에 유용하다. 본 발명의 화합물들은 어떠한 CNS 상태와 장해치료에 유용한데, 예컨대 신경보호, 경련 감수성 환자의 치료, 울병치료, 자폐증 치료, 어떠한 신경 내분비 장해의 치료, 발작처치 등에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 고혈압 치료, 체중감량, 타입 II 당뇨병 치료에 유용하고, 혹은 항균제 또는 항바이러스제로서 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 적절히 방사능 표지되었을 경우에는 생명과학 분야에서의 프로우브 (예컨대, 신경조영 분야에서의 선택적인 프로우브로서)로서도 유용하다. 예컨대 본 발명의 화합물을 사용하여 니코틴성 수용체와 바이러스 단백질과

의 작용을 저해할 수 있다 [Bracci et al., FEBS Letters, 311(2):115~118 (1992) 참조]. 또한, 예컨대 니코틴성 화합물을 사용하여 치료되는 건강상태 및 장해의 예에 대해서는 PCT WO 94/08992 및 PCT WO 96/31475, 미합중국 특허 제5,583,140호, 미합중국 특허 제5,597,919호 및 미합중국 특허 제5,604,231호에 나와 있다.

본 발명의 의약 조성물에는 첨가제 혹은 보조약 등의 기타 각종의 성분들을 함유할 수도 있다. 해당되는 경우에서 사용되는 약제학적으로 허용되는 성분 혹은 보조약의 예로서는 산화방지제, 유리 라디칼 제거제, 펩티드, 성장인자, 항생물질, 제균제, 면역 억제제, 항응고제, 완충제, 소염제, 해열제, 서방형 바인더, 마취제, 스테로이드, 코르티코스테로이드를 들 수 있다. 이들 성분은 부가적인 치료효과를 나타내고, 의약 조성물의 치료작용을 촉진하며, 혹은 의약 조성물의 투여로 인해 나타나는 강력한 부작용을 예방한다. 어떤 경우에는 본 발명의 화합물을 특정한 장해를 예방 혹은 치료하고자 하는 기타의 화합물과 함께 의약 조성물의 일부로서 사용할 수 있다.

이들 화합물을 투여하는 방식은 다양하다. 이들 화합물을, 흡입 (예컨대 미합중국 특허 제4,922,901호에 기재된 타입의 전달물질을 사용하거나 코속으로 투여하는 에어로졸 형태로), 국소투여 (예컨대 로우션 형태로), 경구투여 (예컨대 수성 혹은 비수성 액체 등의 용매를 첨가하거나 고체담체를 첨가한 액체형태로), 정맥투여 (예컨대 텍스트로오스액 혹은 식염수 형태로), 주입 혹은 주사 (예컨대 약제학적으로 허용되는 액체 혹은 액체 혼합물 형태의 혼탁액 혹은 에멀젼 형태로), 포막내 투여, 뇌실내 투여, 혹은 경피투여 (예컨대 경피 패치를 사용) 등에 의하여 투여할 수 있다. 본 발명의 화합물을 그대로 활성 화합물로 하여 투여할 수도 있으나, 각 화합물을 효과적이고도 효율적인 투여를 위해 의약 조성물 형태 혹은 제제형태로 하는 것이 바람직하다. 이들 화합물의 투여방법의 예는 공지되어 있다. 예컨대 이들 화합물을 정제, 경질 젤라틴 캡슐제 혹은 서방형 캡슐제 등의 형태로 하여 투여할 수 있다. 다른 예로서는, 이들 화합물을 패치 (patch) 기술 (Novartis and Alza Corporation)을 이용하여 경피적으로 전달할 수 있다. 본 발명의 의약 조성물을 간헐적으로, 혹은 서서히 계속하여 일정한 혹은 조절된 속도로 온혈동물 (예컨대 마우스, 래트, 고양이, 토끼, 개, 돼지, 소 혹은 원숭이 등의 포유동물)에게 투여할 수 있으나, 인간에게 투여하는 것이 바람직하다. 더욱이, 의약 조성물을 투여하는 투여일수, 하루당의 회수는 여러 가지로 달라진다. 의약 제제중의 유효성분이 CNS의 기능에 영향을 주는 환자의 체내에서 수용체 부위와 작용할 수 있도록 투여하는 것이 바람직하다. 더욱 상세하게는 CNS 장해를 치료할 때는 해당 수용체 서브타입 (CNS의 기능에 영향을 주는 것들)에 미치는 영향을 적정화하도록 하는 한편, 근육 및 신경절에서의 수용체 서브타입에 미치는 영향을 극소화하도록 하여 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물의 기타 적당한 투여방법은 미합중국 특허 제5,604,231호에 기재되어 있다.

본 발명의 화합물은 해당 수용체에 결합하며 앤태고니스트이다 (예컨대 해당 수용체 서브타입을 저해함). 수용체 함유 조직의 체적당의 화합물의 양으로 결정되는 농도는 화합물이 해당 수용체 서브타입에 결합하여, 이 수용체에 영향을 주는 정도의 척도가 된다. 본 발명의 화합물은 해당 농도에서 (즉, 저농도에서) 신경전달 물질 (예컨대 CNS내에서의 도파민)의 방출과 관련된 수용체에 결합하여 저해작용을 준다는 점에서 선택성이 있다.

본 발명의 화합물의 적정한 투여량은 환자의 건강상태 혹은 장해의 증상을 치료할 수 있는 치료량 혹은 건강상태 혹은 장해의 증상의 발현을 예방할 수 있는 유효량으로 한다. "유효량", "치료량" 혹은 "유효 투여량"이라 함은 소요의 약리학적 효과 혹은 치료효과를 나타내어 효과적인 건강상태 혹은 장해의 예방 혹은 치료를 하게되는 량을 의미한다. 따라서, CNS 장해를 치료함에 있어서 화합물의 유효량은 환자의 혈액-뇌 관문을 통하여 환자의 뇌의 해당 수용체 부위에 결합하여 해당 니코틴성 수용체 서브타입을 저해하는 (예컨대 신경전달 물질 분비를 저해하여 장해의 효과적인 예방 혹은 치료를 하게 하는) 량이다. 건강상태 혹은 장해의 예방은 건강상태 혹은 장해의 증상 발현을 지연시킴으로써 나타난다. 건강상태 혹은 장해의 치료는 건강상태 혹은 장해와 관련된 증상의 감소 혹은 건강상태 혹은 장해의 증상의 재발현의 완화로서 나타난다.

유효 투여량은 환자의 건강상태, 장해증상의 정도 및 의약 조성물의 투여방식 등의 여러 가지 인자에 따라 달라진다. 인간 환자의 경우, 화합물의 유효 투여량은 해당 수용체를 저해하여 신경전달 물질 (예: 도파민) 방출에 영향을 주는데 충분한 량으로 하여 화합물을 투여해야 하지만, 그 량을 적게하여 유의한 정도로 골격근이나 신경절에 영향을 미치도록 해야한다. 물론, 화합물의 유효 투여량은 환자에 따라 다르겠지만, 일반적으로는 소기의 치료효과가 관찰되기 시작하는 량으로서 근육효과가 관찰되는 량 이하이다.

대표적으로 화합물의 유효 투여량은 환자 체중 1 kg당 1 μg 미만의 양으로 하여 투여해야 한다. 본 발명의 화합물을 환자 체중 1 kg당 10 ng 내지 1 μg 미만의 양, 빈번하게는 환자 체중 1 kg당 약 0.1 μg 내지 1 μg 미만의 양, 바람직하게는 환자 체중 1 kg당 약 0.1 μg 내지 약 0.5 μg 의 양으로 하여 투여한다. 본 발명의 화합물을 환자 체중 1 kg당 약 0.3 μg 내지 0.5 μg 의 양으로 하여 투여할 수 있다. 낮은 농도에서 근육 혹은 신경절 타입 니코틴성 수용체에 대해 영향을 유발하지 않는 본 발명의 화합물에 있어서 유효 투여량은 환자 체중 1 kg당 50 μg 미만이다. 가끔 이들 화합물을 환자 체중 1 kg당 약 0.5 μg 내지 50 μg 미만의 양으로 하여 투여한다. 상기한 유효 투여량은 대표적으로 단일 투여량으로 하여 투여하거나 혹은 24시간에 걸쳐 1회 이상의 투여량으로 하여 투여하는 양을 나타낸다.

인간 환자의 경우에 있어서, 대표적인 화합물의 유효 투여량은 일반적으로 환자 1인당 24시간당 적어도 약 1 μg , 가끔은 적어도 약 10 μg , 빈번하게는 적어도 약 25 μg 의 양으로 하여 투여할 필요가 있다. 인간 환자의 경우에 있어서, 대표적인 화합물의 유효 투여량은 일반적으로 환자 1인당 24시간당 약 500 μg 을 초과하지 않는 양, 가끔은 약 400 μg 을 초과하지 않는 양, 빈번하게는 약 300 μg 을 초과하지 않는 양으로 하여 화합물을 투여할 필요가 있다. 더욱이, 유효 투여량을 투여할 때는 환자의 혈장내에서의 화합물의 농도가 통상적으로 500 ng/ml을 초과하지 않는 양, 빈번하게는 약 100 ng/ml을 초과하지 않도록 한다.

본 발명의 방법에 따라, 사용되는 화합물은 환자의 혈액-뇌 관문을 통과할 수 있는 능력을 가지고 있다. 따라서, 이들 화합물은 환자의 중추신경계를 통과할 수 있는 능력을 가지고 있다. 본 발명의 실시에 유용한 대표적인 화합물들의 log P값은 일반적으로 약 0 이상, 가끔은 약 0.5 이상, 빈번하게는 약 1.5 이상이다. 이러한 대표적인 화합물들의 log P값은 일반적으로 약 4 미만, 가끔은 약 3.5 미만, 빈번하게는 약 3.0 미만이다. log P값은 화합물이 생물학적 맴브레인 등의 확산관문을 통과할 수 있는 능력의 척도이다 [Hansch, et al., J. Med. Chem. 11:1 (1968) 참조].

본 발명의 방법에 유용한 화합물들은 환자의 뇌의 니코틴성 도파민 작동성 수용체에 결합하고, 대개의 경우에는 상기한 수용체를 저해할 수 있는 능력을 가지고 있다. 따라서, 이들 화합물은 니코틴성 약리작용을 발휘할 수 있는 능력, 특히 니코틴성 앤태고니스트로서 작용할 수 있는 능력을 가지고 있다. 본 발명을 실시할 때 유용한 대표적인 화합물들의 수용체 결합상수는 일반적으로 약 0.1 nM을 초과하고, 가끔은 약 1 nM을 초과하며, 빈번하게는 약 10 nM을 초과한다. 이들 대표적인 화합물의 수용체 결합상수는 화합물이 환자의 어떤 뇌세포의 해당 수용체 부위 절반에 결합할 수 있는 능력의 척도이다 [Cheng, et al., Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973) 참조].

본 발명의 방법에 의해 사용되는 화합물들은 신경말단 표본 (예컨대 시냅토좀)으로부터의 신경전달 물질 분비를 효과적으로 저해함으로써 니코틴성 기능을 발휘할 수 있는 능력을 가지고 있다. 따라서, 이들 화합물은 해당 뉴론의 아세틸콜린, 도파민 및 기타의 신경전달 물질을 방출 혹은 분비를 저해할 수 있는 능력을 가지고 있다. 일반적으로 본 발명의 실시에 사용되는 대표적인 화합물들은 근육타입 혹은 신경절 타입 니코틴성 수용체의 활성화에 소요되는 것들보다 적어도 1/3, 대표적으로는 적어도 약 10배 이하, 빈번하게는 적어도 약 100배 이하의 양으로, 때로는 적어도 약 1000배 이하의 양으로 도파민 분비를 저해한다.

본 발명의 화합물들은 본 발명의 방법에 준하여 유효량 사용될 경우에는 어떤 해당 니코틴성 수용체에 대해서는 선택적이지만, 도파민 방출 저해에 소요되는 것보다 적어도 10배의 농도에서는 불필요한 부작용과 관련된 수용체의 유의한 활성화를 유발하지 않는다. 이것은 CNS 장해의 예방 및/또는 치료효과를 나타내는 화합물의 특정한 투여량은 도파민 방출 저해에 소요되는 것보다 5배 이상, 바람직하게는 100배 이상, 보다 바람직하게는 1000배 이상의 농도에서 어떠한 신경절 타입 니코틴성 수용체를 활성화하는데 있어서, 본질적으로 효과가 없다는 것을 의미한다. 심장혈관 부작용의 원인되는 이들 수용체에 대한 본 발명의 어떤 화합물의 이러한 선택성은 도파민 방출 저해에 소요되는 것 보다 적어도 10배의 농도에서 부신 크롬 친화성 조직의 니코틴성 기능을 촉진할 수 있는 능력이 부족하다는 것으로 입증되고 있다.

본 발명의 화합물은 본 발명의 방법에 따라, 유효량 사용할 경우 어느 정도의 어떤 건강상태 및 장해 진전의 예방, 이들 건강상태 및 장해 증상의 완화, 어느 정도의 이들 건강상태 및 장해 재발의 완화에 대해 효과가 있다. 그러나, 이러한 유효량의 화합물은 심혈관계 및 골격근과 관련한 효과증대에서 나타나는 바와 같이 어떠한 현저한 부작용을 유발할 정도로 충분하지 않다. 따라서, 본 발명의 어떤 화합물을 투여하면 어떤 건강상태 및 장해가 치료되고 어떤 부작용을 피하게 되는 치료계기를 부여한다. 즉, 본 발명의 유효량의 화합물이면 해당 니코틴성 수용체 서브타입에 대해 소기의 효과를 충분히 나타내지만, 불필요한 부작용을 나타낼 정도의 양은 아니다 (즉, 충분한 고레벨에서는 아님). 바람직하게는, 각종의 건강상태 및 장해 치료효과를 나타내기 위한, 본 발명의 화합물의 효과적인 투여는 어떤한 부작용을 유의하게 나타내는 양의 1/5 미만, 가끔은 1/10 미만을 투여하는 것이다.

실시예

아래에 나오는 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 한정하는 것은 아니다.

실시예 1

log P값의 측정

화합물이 혈액-뇌 관문을 통과할 수 있는 상대적인 능력을 평가하는데 사용되는 $\log P_{\text{h}}^{\text{c}}$ [Hansch, et al., J. Med. Chem. ii:1 (1968)]은, Molecular Simulations사의 Cerius² 소프트웨어 패키지 버전 3.0을 사용하여 구하였다.

실시예 2

해당 수용체 부위에 대한 결합의 측정

화합물의 해당 수용체 부위에 대한 결합을 미합중국 특허 제5,597,919호에 기재된 방법에 준하여 측정하였다. Cheng 등 Biochem. Pharmacol. 22:3099 (1973)의 방법을 이용하여 IC_{50} 값을 nM으로부터 보고되는 저해상수 (K_i)를 구하였다.

실시예 3

수용체 활성화/저해 및 도파민 방출의 측정

도파민 방출을 미합중국 특허 제5,597,919호에 기재된 방법을 사용하여 측정하였다. 방출은, 최고 효과를 나타내는 (S)-(-)-니코틴의 농도에서 얻어진 방출율 (%)로서 나타낸다. 보고시의 EC_{50} 값을 nM으로 나타내고, E_{max} 값은 % 기준으로 하여 (S)-(-)-니코틴 혹은 테트라메틸암모늄 이온(TMA)에 대하여 방출된 양을 나타낸다.

동위원소 루비듐 (rubidium) 방출은, Bencherif 등의 JPET, 279:1413~1421 (1996)에 기재된 방법을 이용하여 측정하였다. 보고시의 EC_{50} 값을 nM으로 나타내고, E_{max} 값은 % 기준으로 하여, 300 μM 테트라메틸암모늄 이온에 대하여 방출된 루비듐 이온의 양을 나타낸다.

보고시의 IC_{50} 값을 nM으로 나타내는데, 이것은 길항물질에 의해 유발된 수용체 활성화의 50% 저해를 초래한 농도를 나타낸다. E_{max} 값은 % 기준으로 하여 (S)-(-)-니코틴에 대하여 방출된 양을 나타낸다.

실시예 4

근육 수용체와의 작용 측정

화합물과 근육 수용체와의 작용은 미합중국 특허 제5,597,919호에 기재된 방법에 준하여 측정하였다. 각 화합물의 최대활성 (E_{max})을 (S)-(-)-니코틴에 의해 유발된 최대활성의 백분율(%)로 나타내었다. 보고시의 E_{max} 값은 % 기준으로 하여 (S)-(-)-니코틴에 대하여 방출된 양을 나타낸다.

실시예 5

신경절 수용체와의 작용 측정

화합물과 신경절 수용체와의 작용은 미합중국 특허 제5,597,919호에 기재된 방법에 준하여 측정하였다. 각 화합물의 최대활성 (E_{max})을 (S)-(-)-니코틴에 의해 유발된 최대활성의 백분율(%)로 나타내었다. 보고시의 E_{max} 값은 % 기준으로 하여 (S)-(-)-니코틴에 대하여 방출된 양을 나타낸다.

실시예 6

시료 No. 1은 1-아자-2-(3-피리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인데, 아래의 방법으로 제조하였다.

1,4-디옥사스페로[4,5]데칸-8-메탄슬포네이트:

메탄슬포닐 클로라이드 (12 mmol, 0.92 mL)를, 테트라하이드로푸란 (THF)(20 mL) 및 트리에틸아민 (15 mmol, 2.1 mL) 중에 1,4-디옥사스페로[4,5]데칸-8-올 [10 mmol, 1.58 g; Org. Mass. Spectrom., 1982, 17(2), 102의 방법에 의해 제

조]을 가한 것을 함유한, 질소 분위기하의 0°C의 플라스크에 가하고, 이 반응 혼합물을 하룻밤 교반하면서 여기에 NaHCO₃ 포화용액 (15 mL)을 가한 다음, 디에틸 에테르로 추출하였다 (3×15 mL). 유기 추출물을 합쳐 무수 MgSO₄ 에서 건조하고, 여과한 후에 로타리 증발기에서 농축하여 담황색 고체 (2.26 g)를 얻었다. 이것을 더 정제하지 않고 그 다음 단계에 사용하였다.

5-아자-6-(3-피리딜)-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온:

무수 THF (10.0 mL)중에 디이소프로필아민 (1.40 mL, 10.0 mmol)을 가해서 된 용액에 n-BuLi (헥산중의 2.35 M 용액 3.40 mL, 8.0 mmol)을 가하여 0°C에서 LDA (8.0 mmol)를 생성시켰다. 3-아미노메틸 피리딘과 벤조페논을 반응시켜 제조한 시프염기인 2-아자-1,1-디페닐-3-(피리딜)프로프-2-엔 (2.18 g, 8.0 mmol; 미합중국 특허 제5,510,355호에 기재된 방법을 이용하여 제조)을 무수 THF (10.0 mL)에 용해하고, 이 용액을 질소 분위기하에서 -78°C로 냉각하였다. 이어서, 질소 분위기하에서 이중끝을 가진 주사침으로 시프염기의 용액에 LDA를 가하였다. 생성한 자색 혼탁액을 다시 45분간 교반하면서 반응액의 온도를 -45°C로 올렸다.

THF (5.0 mL)중에 1,4-디옥사스피로[4,5]데칸-8-올의 메실레이트 (2.26 g, 8.5 mmol)를 가한 용액을 시린지를 통해 가하고, 이 반응액을 실온까지 가온한 다음, 다시 12시간 교반하였다. 이 반응액에 NaHCO₃ 포화 수용액 (25 mL)을 가한 후에 EtOAc (3×20 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합쳐 K₂CO₃에서 건조하고, 여과한 후에 로타리 증발기에서 농축하였다. 용매가 증발되는 도중에 침전이 관찰되었다. 수득한 잔류물을 에틸 아세테이트 (25 mL)에 다시 혼탁하고 여과하여 로타리 증발기에서 농축함으로써 출발물질인 시프염기가 혼입된 알파 치환 시프염기를 황색 오일로서 34%의 수율로 얻었다 (3.87 g). 이 불안정한 생성물을 더 정제하지 않고 그 다음단계에 사용하였다. 즉, 조(組)생성물을 에탄올 (무수, 5.0 mL)에 가한 것을, H₂SO₄ (2% aq., 160 mL)중의 파라포름알데히드 (1.12 g)의 완만히 비등하는 용액에다 45분 동안 가하였다. 이 반응액을 24시간 환류한 후에 실온까지 냉각하고 에틸 아세테이트 (4×20 mL)로써 추출하여 벤조페논을 제거하였다. 수성부분을 고체 K₂CO₃로 중화한 다음, NaOH (15% aq. 수용액)로 염기성으로 하였다. 클로로포름 (4 × 25 mL)으로 추출하고 유기 추출물을 합쳐 무수 K₂CO₃에서 건조한 다음, 로타리 증발기에서 용매를 제거함으로써 5-아자-1-(히드록시메틸)-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온 및 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온의 혼합물인 점착성 고체를 얻었는데 (1.42 g), 이것을 에틸 아세테이트를 용리제로 사용하여 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피로 정제 ($R_f = 0.51$, 용매:에틸 아세테이트)하였다. 5-아자-1-(히드록시메틸)-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온 (20 mg , $R_f = 0.31$, 용매:에틸 아세테이트)을 이전의 크로마토그래피 단계에서 부분 입체 이성체 혼합물로서 분리하였으나, 추가의 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해서는 분리할 수 없었다. 에틸 아세테이트를 용리제로 사용하여 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 상기 조(粗)생성물로부터 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온을 분리 ($R_f = 0.48$, 용매: 에틸 아세테이트)하여 담황색 고체 (430 mg)를 얻고, 이것을 에틸 아세테이트와 헥산을 사용하여 결정화하여 다시 정제하였다.

1-아자-2-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데카:

이 화합물을 Huang-Minion [J. Am. Chem. Soc., 1946, 68, 2487]의 일반적인 환원방법에 따라, 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온으로부터 제조하였다. 즉, 디엘틸렌 글리콜 (1 mL)에 5-아자-6-(3-피리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온 (0.25 mmol , 57 mg)과 수산화 칼륨 (0.84 mmol , 470 mg)을 가해서 된 혼합물에 히드라진 (0.5 mmol , $16\text{ }\mu\text{l}$)을 가하고, 이 반응 혼합물을 냉각기가 설치된 반응 플라스크에서 190°C 에서 1시간 가열하고, 최후로 냉각기 없이 200°C 에서 2시간 가열하였다. 실온까지 냉각하고, 플라스크내의 내용물을 물 (10 mL)속에 부어넣고 에틸 아세테이트 (3×5 mL)로 추출하였다. 유기 추출물을 합쳐 K₂CO₃에서 건조하고 최후로 로타리 증발기에서 농축하여 갈색 오일 68 mg을 얻었다. 용리제로서의 클로로포름중에서 메탄올 (10% v/v)을 사용하여 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 ($R_f = 0.36$, 용매계:클로로포름:메탄올, 90:10)하여 담황색 오일로서의 생성물 (11 mg)을 얻었다.

이 화합물은 log P가 2.632를 나타내는데, 이렇게 양호한 log P값은 이 화합물이 혈액-뇌 관문 통과능력이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이 화합물은 Ki가 15 nM이다. 결합상수가 낮다는 것은 이 화합물이 어떠한 CNS 니코틴성 수용체에 대한 결합 친화성이 극히 높다는 것을 의미한다. 도파민 방출에 관해서는 이 화합물은 IC₅₀ 값이 -695 nM이고 E_{max} 값이 0%인

데, 이것은 이 화합물이 해당 수용체 서브타입에 대해 앤태고니스트인 것을 나타낸다. 이 화합물은 근육타입 수용체에서의 E_{max} 가 21%이고 신경절 타입 수용체에서의 E_{max} 가 27%인데, 이것은 이 화합물이 해당량으로 투여된 환자에 있어서 심각한 부작용이 없다는 것을 나타낸다.

실시예 7

시료 No. 2는 1-아자-2-[5-브로모(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인데, 아래의 방법으로 제조하였다.

5-아자-6-(5-브로모(3-피리딜))-3,3-디페닐프로프-2-엔일)-1,4-디옥사스피로[4,5]데칸:

미합중국 특허출원 제08/885,397호 (1997. 6. 10)에 기재된 방법에 따라 3-아미노메틸-5-브로모피리딘과 벤조페논을 반응시켜 제조한 2-아자-3-(5-브로모(3-피리딜))-1,1-디페닐프로프-1-엔 (4.5 g, 12.9 mmol)을 테트라히드로푸란 (100 ml)에 가해서 된 교반용액에 -78°C의 테트라히드로푸란의 LDA (16.8 mmol) 용액을 가하였다. 이 반응액을 -78°C에서 1시간 교반한 다음, -78°C의 테트라히드로푸란 (25 ml)의 1,4-디옥사스피로[4,5]데칸-8-메탄술포네이트 (3.3 g, 14.2 mmol) 용액을 가하였다. 반응을 실온에서 18시간 계속한 다음 염화 암모늄 포화 수용액 10 ml을 통하여 급냉시켰다. 이 반응액을 탄산수소 나트륨 포화 수용액중에 부어넣고 클로로포름 (2×150 mL)으로 추출하였다. 유기액층을 합쳐 무수황산 나트륨에서 건조하고, 감압하에 용매를 제거함으로써 목적의 미정제 화합물을 담갈색 오일로서 얻었다. 이 조생성물을 더 정제하지 않고 그 다음단계에 사용하였다.

5-아자-6-(5-브로모(3-피리딜))트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온:

2% 황산 수용액중에서 완만히 비등하고 있는 파라포름알데히드 (1.2 g) 용액에다, 에틸 알코올 (15 ml)에 상기한 미정제의 5-아자-6-(5-브로모(3-피리딜))-3,3-디페닐프로프-2-엔일)-1,4-디옥사스피로[4,5]데칸을 가해서 된 용액을 서서히 가하였다. 이 반응액을 18시간 환류한 후 실온으로 냉각하고 에틸 아세테이트 (2×150 mL)로 추출하였다. 물층을 분리하고, 염음욕중에 함유된 수용액에다 20% 수산화 나트륨 수용액을 통하여 pH 14의 염기성으로 한 다음, 클로로포름 (3×300 mL)으로 추출하였다. 유기층을 합쳐 무수황산 나트륨에서 건조하고, 여과하여 감압하에 증발건고하였다. 수득한 갈색 오일을, 에틸 아세테이트를 이동상으로 사용하여 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 표제 화합물 306 mg (12%, 2 단계)을 담황색 오일로 얻었다.

((5-아자-6-(5-브로모(3-피리딜))트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-2-일리덴)메틸아미노)((4-메틸페닐)술포닐)아민:

5-아자-6-(5-브로모(3-피리딜))트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸-2-온 (98 mg, 32 μ mol)을 메틸 알코올 (5 mL)에 용해한 다음, p-톨루엔술포닐히드라진 (74 mg)과 촉매량의 p-톨루엔술폰산 1수화물을 가하였다. 이 반응액을 실온에서 하룻밤 교반한 후에 탄산수소 나트륨 포화 수용액 (30 ml)에 부어넣고, 이 혼합물을 클로로포름 (2×30 mL)으로 추출하였다. 유기층을 분리하여 합데 합치고 염수로 세척한 후 무수황산 나트륨에서 건조하고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거한 후 오일상 잔류물을 에틸 아세테이트:헥산 (1:2)을 이동상으로 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 표제 화합물 109 mg (69%)을 얻었다.

1-아자-2-(5-브로모(3-피리딜))트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸:

5-아자-6-[5-브로모(3-피리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데스-2-일리덴)메틸아미노)((4-메틸페닐)술포닐)아민 (100 mg, 0.21 mmol), 소듐 시아노보로하이드라이드 (66 mg, 1.05 mmol) 및 촉매량의 p-톨루엔술폰산 1수화물을 에틸 알코올 (10 ml)에 가해서 된 혼합물을 6시간 환류한 다음, 이 혼합물을 염음욕중에서 냉각하고 클로로포름 (2×40 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합데 합치고 무수황산 나트륨에서 건조하고 여과하였다. 용매를 감압하에 제거한 후 오일상 잔류물을 클로로포름-아세톤 (4:1)을 이동상으로 사용하는 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제함으로써 표제 화합물 40 mg (64%)을 얻었다.

이 화합물은 log P가 2.768를 나타내는데, 이렇게 양호한 log P값은 이 화합물이 혈액-뇌 관문 통과능력이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이 화합물은 Ki가 2 nM이다. 결합상수가 낮다는 것은 이 화합물이 어떠한 CNS 니코틴성 수용체에 대한 결합 친화성이 극히 높다는 것을 의미한다. 도파민 방출에 관해서는 이 화합물은 EC₅₀값이 100,000 nM 이상이고 E_{max}값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 극히 높은 농도에서도 신경전달 물질 방출을 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 루비

듭 이온 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 높은 농도에서도 CNS 니코틴성 수용체의 활성화를 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 이 화합물은 근육타입 수용체에서의 E_{max} 가 32%이고 신경절 타입 수용체에서의 E_{max} 가 50%인데, 이것은 이 화합물이 해당량으로 투여된 환자에 있어서 심각한 부작용이 없다는 것을 나타낸다.

실시예 8

시료 No. 3은 1-아자-2-[5-아미노-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 3염산염인데, 아래의 방법으로 제조하였다.

1-아자-2-[5-아미노(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 3염산염:

1-아자-2-[5-브로모(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸 (365 mg, 1.25 mmol)을 에탄올 (4 mL)과 암모니아수 (10 mL, 0.88 s.g.)에 용해한 용액에 황산구리 (300 mg)을 가하였다. 이 혼합물을 밀봉 튜우브중에서 155°C에서 하룻밤 가열한 다음, 냉각하고 클로로포름 (3×50 mL)으로 추출하였다. 유기 추출물을 합쳐 염수 (50 mL)로 세척하고 유기층을 분리하여 무수 황산 마그네슘에서 건조하고 증발건고하였다. 생성물을 메탄올 (2 mL)과 진한 염산 (2 mL)의 혼합액에 용해하고, 이 용액을 로타리 증발기에서 증발건고하였다. 수득한 고체를 메탄올 (1 mL)에 용해하고 무수 디에틸 에테르를 주의하여 가하면서 결정을 석출시켰다. 생성물을 감압하에 건조함으로써 백색 결정질 고체의 표제 화합물 (210 mg, 50%)을 얻었다.

이 화합물은 $\log P$ 가 1.159를 나타내는데, 이렇게 양호한 $\log P$ 값은 이 화합물이 혈액-뇌 관문 통과능력이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이 화합물은 Ki 가 44 nM이다. 결합상수가 낮다는 것은 이 화합물이 어떠한 CNS 니코틴성 수용체에 대한 결합 친화성이 극히 높다는 것을 의미한다. 도파민 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 극히 높은 농도에서도 신경전달 물질 방출을 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 루비듐 이온 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 높은 농도에서도 CNS 니코틴성 수용체의 활성화를 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 이 화합물은 근육타입 수용체에서의 E_{max} 가 75%이고 신경절 타입 수용체에서의 E_{max} 가 17%인데, 이것은 이 화합물이 해당량으로 투여된 환자에 있어서 심각한 부작용이 없다는 것을 나타낸다.

실시예 9

시료 No. 4는 1-아자-2-[5-에톡시-(3-페리딜)]-트리시클로-[3.3.1.1^{3,7}]데칸인데, 아래의 방법으로 제조하였다.

1-아자-2-[5-에톡시(3-페리딜)]-트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸:

2-[5-아미노-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}] 3염산염 (65 mg, 0.19 mmol)을 무수 에탄올 (9 mL)에 용해한 교반용액에 아질산 이소아밀 (0.4 mL, 3.0 mmol)을 가하고 이 혼합물을 2시간 환류하였다. 반응액의 TLC가 출발물질이 존재하지 않음을 나타내었을 때 가열을 중지하고, 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 용매를 로타리 증발기에서 제거하여 갈색 오일을 얻었다. 이 생성물을 물 (10 mL)과 탄산수소 나트륨 포화 수용액 (10 mL)에 용해하고, 수득한 혼합물을 클로로포름 (3×30 mL)으로 추출하였다. 유기액을 합쳐 무수 황산 나트륨에서 건조하고 감압하에 증발건고하였다. 오일상의 조생성을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 (메탄올:클로로포름; 5:95)하여 담황색 오일로서의 표제의 화합물 (25 mg, 48%)을 얻었다. 이 화합물은 4°C에서 냉동했을 때 고화하였다.

이 화합물은 $\log P$ 가 3.491을 나타내는데, 이렇게 양호한 $\log P$ 값은 이 화합물이 혈액-뇌 관문 통과능력이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이 화합물은 Ki 가 1.0 nM이다. 결합상수가 낮다는 것은 이 화합물이 어떠한 CNS 니코틴성 수용체에 대한 결합 친화성이 극히 높다는 것을 의미한다. 도파민 방출에 관해서 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 높은 농도에서도 신경전달 물질 방출을 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 더욱이 도파민 방출에 관해서는 이 화합물은 IC_{50} 값이 846 nM인데, 이것은 이 화합물이 해당 수용체 부위에서 앤파고니스트인 것을 나타낸다. 루비듐 이온 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 높은 농도에서도 CNS 니코틴성 수용체의 활성화를 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 더욱이 루비듐 이온 방

출분석에 관해서는 이 화합물은 IC_{50} 값이 630 nM인데, 이것은 이 화합물이 해당 수용체 부위에서 앤태고니스트인 것을 나타낸다. 이 화합물은 근육타입 수용체에서의 E_{max} 가 22%이고 신경절 타입 수용체에서의 E_{max} 가 0%인데, 이것은 이 화합물이 해당량으로 투여된 환자에 있어서 심각한 부작용이 없다는 것을 나타낸다.

실시예 10

시료 No. 5는 1-아자-2-[5-이소프로포록시-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인데, 아래의 방법으로 제조하였다.

1-아자-2-[5-이소프로포록시(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸:

2-[5-아미노-(3-페리딜)]트리시클로[3.3.1.1^{3,7}] 3염산염 (65 mg, 0.19 mmol)을 무수 이소프로판올 (9 mL)에 용해한 교반용액에 아질산 이소아밀 (0.4 mL, 3.0 mmol)을 가하고 이 혼합물을 2시간 환류하였다. 반응액의 TLC가 출발물질이 존재하지 않음을 나타내었을 때 가열을 중지하고, 혼합물을 실온까지 냉각하였다. 용매를 로타리 증발기에서 제거하여 갈색 오일을 얻었다. 이 생성물을 물 (10 mL)과 탄산수소 나트륨 포화 수용액 (10 mL)에 용해하고 클로로포름 (3×30 mL)으로 추출하였다. 유기액을 합쳐 무수 황산 나트륨에서 건조하고 감압하에 증발건고하였다. 조생성물을 실리카 젤 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제 (메탄올:클로로포름; 5:95)하여 담황색 오일로서의 표제의 화합물 (35 mg, 67%)을 얻었다.

이 화합물은 $\log P$ 가 4.036을 나타내는데, 이렇게 양호한 $\log P$ 값은 이 화합물이 헬액-뇌 관문 통과능력이 있다는 것을 나타내는 것이다. 이 화합물은 K_i 가 24 nM이다. 결합상수가 낮다는 것은 이 화합물이 어떠한 CNS 니코틴성 수용체에 대한 결합 친화성이 극히 높다는 것을 의미한다. 도파민 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 극히 높은 농도에서도 신경전달 물질 방출을 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 루비듐 이온 방출에 관해서는 이 화합물은 EC_{50} 값이 100,000 nM 이상이고 E_{max} 값이 0%인데, 이것은 이 화합물이 높은 농도에서도 CNS 니코틴성 수용체의 활성화를 유발하는데 효과가 없다는 것을 나타낸다. 이 화합물은 근육타입 수용체에서의 E_{max} 가 114%이고, 신경절 타입 수용체에서의 E_{max} 가 7%이다.

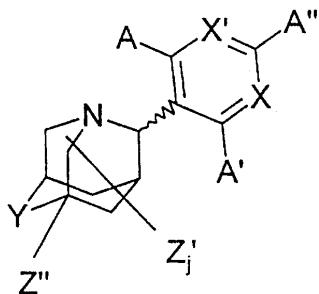
(57) 청구의 범위

청구항 1.

아래의 질환을 치료, 처치하기 위한, 아래의 일반 구조식의 화합물 유효량과,

의약적으로 허용되는 담체를 함유하는,

조로 치매증, 노인성 치매증, 파킨슨 증후군, 헌팅تون 무도병, 만발성 운동장해, 과운동증, 조병, 주의력 결손 장해, 불안, 독서장해, 정신분열증, 투렛 증후군, 신경 내분비 장해, 우울증, 자폐증, 타입 II 당뇨병, 세균 감염증, 바이러스 감염증, 또는 고혈압의 치료, 신경 보호, 경련 감수성 환자 치료, 발작 치료, 혹은 체중 감량을 위한 의약 조성물:



위의 식에서, X 및 X'는 각각 질소 또는 탄소로서, 여기에는 아래의 치환기로 된 군으로부터 선택되는 1종의 치환기가 결합되고,

A, A' 및 A"는 아래의 치환기로 된 군으로부터 선택되는 치환기를 각각 나타내며,

Y는 C=O, C(OH)R' 혹은 CH-A이고,

Z'는 아래의 치환기로 된 군으로부터 선택되는 치환기인데, 단, 수소는 제외하며,

Z"는 수소이거나, 혹은 아래의 치환기로 된 군으로부터 선택되는 치환기로서 수소를 제외한 치환기이고,

상기 치환기는 H, F, Cl, Br, I, R', NR'R", CF₃, OH, CN, NO₂, C₂R', SH, SCH₃, N₃, SO₂CH₃, OR', SR', C(=O)NR'R", NR'C(=O)R', C(=O)R', C(=O)OR', (CH₂)_qOR', OC(=O)R', OC(=O)NR'R", 및 NR'C(=O)OR'로 된 군으로부터 선택되며, 단, 여기서 R' 및 R"는 각각 수소 혹은 C₁-C₁₀ 알킬이고,

q는 1~6의 정수이며,

j는 0~5의 정수이고,

구조 중의 과형선은 화합물이 거울상 이성체 혹은 부분 입체 이성체로 존재할 수 있음을 나타낸다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, Y가 CH₂인 의약 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, j가 0인 의약 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, A, A' 및 A"가 수소인 의약 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, Z"가 수소인 의약 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 화합물이 1-아자-2-(5-브로모(3-페리딜)트리시클로 [3.3.1.1^{3,7}]데칸인 의약 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서, 화합물이 1-아자-2-[5-아미노-(3-페리딜)트리시클로 [3.3.1.1^{3,7}]데칸인 의약 조성물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서, 화합물이 1-아자-2-[5-에톡시-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인 의약 조성물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 화합물이 1-아자-2-[5-이소프로포시-(3-페리딜)트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인 의약 조성물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 화합물이 1-아자-2-(3-페리딜)-1-아자트리시클로[3.3.1.1^{3,7}]데칸인 의약 조성물.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

삭제

청구항 14.

삭제

청구항 15.

삭제

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제

청구항 21.

삭제

청구항 22.

삭제

청구항 23.

삭제

청구항 24.

삭제

청구항 25.

삭제