



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년12월19일
A61K 31/5377 (2006.01)	(11) 등록번호	10-0659793
A61K 31/428 (2006.01)	(24) 등록일자	2006년12월13일
C07D 417/14 (2006.01)		

(21) 출원번호	10-2004-7008868	(65) 공개번호	10-2004-0065576
(22) 출원일자	2004년06월09일	(43) 공개일자	2004년07월22일
심사청구일자	2004년06월09일		
번역문 제출일자	2004년06월09일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/013761	(87) 국제공개번호	WO 2003/049741
국제출원일자	2002년12월05일	국제공개일자	2003년06월19일

(30) 우선권주장 01129228.1 2001년12월10일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 플로어알렉산더
 스위스 체하-4054 바젤 갈러-링 142

 야코브-로에트네를란드
 독일 79595 인즈링겐 오베러 바젤블릭 37

 노크로스로서데이비드
 스위스 체하-4310 라인펠덴 알테 살리네 20

 리메르클라우스
 독일 79110 프라이부르크 오펜슈트라세 5

(74) 대리인 김창세

심사관 : 이재정

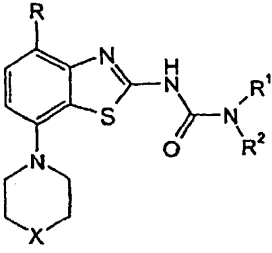
전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 아데노신 조절제로서의 2-아미노벤조티아졸의 유레아

(57) 요약

본 발명은 알츠하이머병, 파킨슨병, 불안, 동통 및 다른 신경병과 같은 아데노신 A₂ 수용체 시스템과 관련된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 I

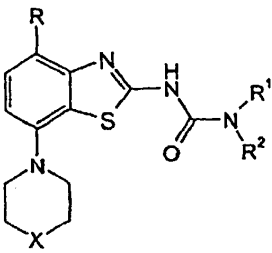


특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염을 포함하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴 및 카나비노이드와 같은 약물 중독, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작, 물질 남용 및 ADHD(주의력 결핍 과잉행동 장애)로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신 A₂ 수용체 시스템과 관련된 질병의 치료, 및 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 또는 심장보호제로서 유용한 약제.

화학식 I



상기 식에서,

R은 C₁₋₆ 알콕시 또는 할로젠이고;

R¹/R²는 서로 독립적으로 수소, C₁₋₆ 알킬, 사이클로알킬 또는 테트라하이드로피란-4-일이거나, 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인, 3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬, 페닐 또는 옥소로 일치환 또는 이치환된 피페라진일로부터 선택되거나, 또는 -(CH₂)_n-NR'S(O)₂-C₁₋₆ 알킬, -C(O)NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환되고, R'는 R'₂'의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬임)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는, 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

X가 -O-인 약제.

청구항 4.

제 3 항에 있어서,

화학식 I의 화합물이

(1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-메틸-1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-아자-스피로[5.5]운데케인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

(R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

(S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-(메테인설펜일아미노-메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

피페리딘-1,4-다이카복실산 4-아마이드 1-[(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드],

1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아,

4-아이소프로필-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-페닐-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-사이클로헥실-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (시스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (트랜스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 [1,4]옥사제페인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (시스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (트랜스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아,
 1-사이클로헵틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-사이클로헵틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아 또는
 1-사이클로헵틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-유레아로부터 선택되는 약제.

청구항 5.

제 1 항에 있어서,
 X가 -CH₂-인 약제.

청구항 6.

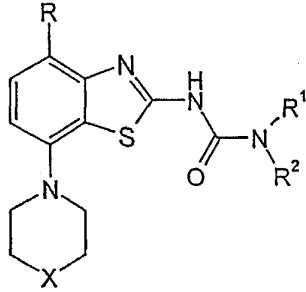
제 5 항에 있어서,
 화학식 I의 화합물이

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-벤질-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-메틸-3-옥소-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는
 1-(4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-3-사이클로헥실-유레아로부터 선택되는 약제.

청구항 7.

하기 화학식 IA의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염.

화학식 IA



상기 식에서,

R은 C₁₋₆ 알콕시 또는 할로젠이고;

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인, 3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 -(CH₂)_n-NR'S(O)₂-C₁₋₆ 알킬, -C(O)NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환되고, R'는 R'₂의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬임)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

X가 -O-인 화학식 IA의 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

(1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-메틸-1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-아자-스피로[5.5]운데케인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

(R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

(S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-(메테인설폰일아미노-메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

피페리딘-1,4-다이카복실산 4-아마이드 1-[(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드],

(1R)-1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는

(1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드로부터 선택된 화학식 IA의 화합물.

청구항 10.

제 7 항에 있어서,

X가 -CH₂-인 화학식 IA의 화합물.

청구항 11.

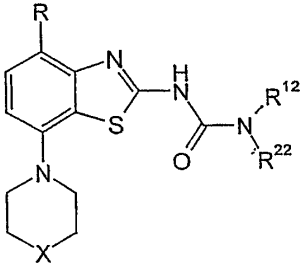
제 10 항에 있어서,

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드, 4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는 4-벤질-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드로부터 선택된 화학식 IA의 화합물.

청구항 12.

하기 화학식 IB의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염.

화학식 IB



상기 식에서,

R은 C₁₋₆ 알콕시 또는 할로젠이고;

R¹²는 C₁₋₆ 알킬이고;

R²²는 할로젠, C₁₋₆ 알콕시 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 치환된 사이클로알킬이고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이다.

청구항 13.

제 12 항에 있어서,

X가 -O-인 화학식 IB의 화합물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서,

1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,

1-(4,4-다이플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,

(시스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,

(트랜스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,

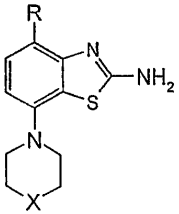
(시스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아 또는

(트랜스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아로부터 선택된 화학식 IB의 화합물.

청구항 15.

a) 하기 화학식 2의 화합물을 페닐 클로로포메이트와 반응시킨 후, 하기 화학식 3A 또는 3B의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IA 또는 IB의 화합물을 수득하고, 필요에 따라 상기 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 것을 포함하는, 제 7 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 기재된 화학식 IA 또는 IB의 화합물의 제조방법.

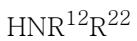
화학식 2



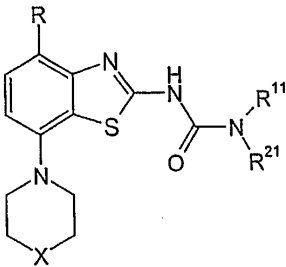
화학식 3A



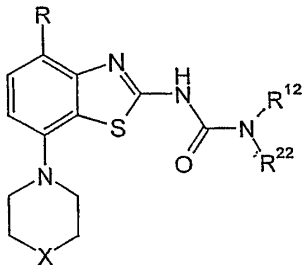
화학식 3B



화학식 IA



화학식 IB



상기 식들에서,

R 및 X는 제 1 항에 정의된 바와 같고,

R¹¹ 및 R²¹은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인,

3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인 또는 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 -(CH₂)_n-페닐, -(CH₂)_n-NR'S(O)₂-C₁₋₆ 알킬, -C(O)NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 C₁₋₆ 알킬로 치환되고, R'는 R'₂의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고, n은 상기 정의된 바와 같다)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고,

R¹²는 알킬이고, R²²는 할로젠, C₁₋₆ 알콕시 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 치환된 사이클로알킬이다.

청구항 16.

제 15 항에 따른 방법에 의해 제조되는 제 7 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 17.

제 7 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 따른 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 부형제를 하나 이상 함유하는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴 및 카나비노이드와 같은 약물 중독, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작, 물질 남용 및 ADHD로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신 A₂ 수용체 시스템과 관련된 질병의 치료, 및 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 또는 심장보호제로서 유용한 약제.

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

제 17 항에 있어서,

상기 질병이 알츠하이머병, 우울증, 약물 중독, 신경보호, 파킨슨병 및 ADHD로 구성된 군으로부터 선택된 아데노신 A_{2A} 수용체와 관련되는 약제.

청구항 21.

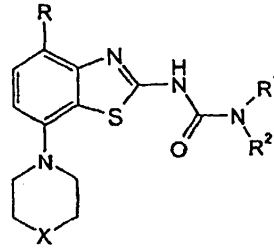
삭제

명세서

기술분야

본 발명은 아데노신 A₂ 수용체 시스템과 관련된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염의 용도에 관한 것이다.

화학식 I



상기 식에서,

R은 저급 알콕시 또는 할로젠이고;

R¹/R²는 서로 독립적으로 수소, 저급 알킬, 테트라하이드로피란-4-일 또는 사이클로알킬(이는 비치환되거나 할로젠, 저급 알콕시 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 치환됨)이거나, 또는

R¹ 및 R²는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인, 3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 저급 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 치환되지 않거나 저급 알킬, 페닐 또는 옥소로 일치환 또는 이치환된 피페라진일로부터 선택되거나, 또는 -(CH₂)_n-NR'S(O)₂-저급 알킬, -C(O)NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 저급 알킬로 치환되고, R'는 R₂'의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

이러한 질병으로는, 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴, 카나비노이드와 같은 약물 중독, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 물질 남용을 들 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 및 관상동맥 질환과 심장마비 등의 장애를 위한 심장보호제로서 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 A_{2A} 수용체 길항 작용에 기초하고 중추 신경계 질환을 포함하는 장애, 예컨대 알츠하이머병, 특정 우울증 장애, 약물 중독, 신경보호 및 파킨슨병 뿐만 아니라 ADHD의 치료 또는 예방이다.

놀랍게도 화학식 I의 화합물은 아데노신 수용체 리간드인 것으로 밝혀졌다. 특히, 본 발명의 화합물은 A_{2A}-수용체에 대한 우수한 친화성 및 A₁- 및 A₃ 수용체에 대한 높은 선택성을 가진다.

아데노신은 특정 세포 표면 수용체와 상호작용함으로써 폭넓은 생리학적 기능을 조절한다. 아데노신 수용체의 약물 표적으로서의 가능성은 1982년에 처음 검토되었다. 아데노신은 생체활성 뉴클레오타이드 아데노신 트라이포스페이트(ATP), 아데노신 다이포스페이트(ADP), 아데노신 모노포스페이트(AMP) 및 사이클릭 아데노신 모노포스페이트(cAMP); 생화학 적 메틸화제 S-아데노실-L-메티온(SAM)과 구조적으로나 대사적으로 모두 관련되어 있으며, 조효소 NAD, FAD 및 조효소 A; 및 RNA와 구조적으로 관련되어 있다. 아데노신 및 이와 관련된 화합물은 함께 세포성 대사작용의 다수의 양태의 조절 및 여러 중추 신경계 활동의 조절 면에서 중요하다.

아데노신에 대한 수용체들은 G 단백질-결합된 수용체 부류에 속하는 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 수용체로 분류되었다. 아데노신에 의한 아데노신 수용체의 활성화는 신호 전달 메커니즘을 개시한다. 이러한 메커니즘은 G 단백질 관련 수용체에 의존한

다. 각각의 아데노신 수용체 아형은 고전적으로 제 2 전달자로서 cAMP을 사용하는 아데닐레이트 사이클라제 작동체 시스템인 것을 특징으로 한다. G_i 단백질과 결합되는 A_1 및 A_3 수용체는 아데닐레이트 사이클라제를 억제하여 세포성 cAMP 수준의 감소를 유도하는 반면, A_{2A} 및 A_{2B} 수용체는 G_s 단백질과 결합하여 아데닐레이트 사이클라제를 활성화시켜 세포성 cAMP 수준의 증가를 유도한다. A_1 수용체 시스템은 포스포리파아제 C의 활성화 및 칼슘과 칼슘 이온 채널 모두의 조절을 포함하는 것으로 알려져 있다. A_3 아형은 아데닐레이트 사이클라제와의 관련성 외에 또한 포스포리파아제 C를 자극하여 칼슘 이온 채널을 활성화시킨다.

A_1 수용체(326-328 아미노산)는 여러 종(개과, 인간, 래트, 도그, 병아리, 소, 기니아-피그)으로부터 클로닝되며 포유류 종 간에 90 내지 95% 서열이 확인되었다. A_{2A} 수용체(409-412 아미노산)는 개과, 래트, 인간, 기니아 피그 및 마우스로부터 클로닝되었다. A_{2B} 수용체(332 아미노산)는 인간 A_1 및 A_{2A} 수용체와 함께 인간 A_{2B} 의 45% 상동성으로 인간 및 마우스로부터 클로닝되었다. A_3 수용체(317-320 아미노산)는 인간, 래트, 도그, 래빗 및 양으로부터 클로닝되었다.

A_1 및 A_{2A} 수용체 아형은 아데노신의 에너지 공급 조절에 있어 보완적인 역할을 하는 것으로 제시된다. ATP의 대사 산물인 아데노신은 세포로부터 확산되고 국소적으로 작용하여 아데노신 수용체를 활성화시켜 산소 수요(A_1)를 감소시키거나 산소 공급(A_{2A})을 증가시켜 에너지 공급 대 조직내 수요의 균형을 원상태로 복귀시킨다. 상기 두 아형의 작용은 모두 조직에 대한 유효 산소량을 증가시키고 산소의 단기 불균형에 의해 야기된 손상으로부터 세포를 보호하는 것이다. 내생적 아데노신의 중요한 기능 중 하나는 저산소증, 국소빈혈, 저혈압 및 발작 작용과 같은 외상 과정에서의 손상을 예방하는 것이다.

또한, 래트 A_3 수용체를 발현시키는 거대 세포에 대한 아데노신 수용체 작용물질의 결합은 이노시톨 트라이포스페이트 및 세포내 칼슘 농도의 증가를 가져와 염증 조정자의 항원 유도성 분비를 증강시키는 것으로 알려져 있다. 따라서, A_3 수용체는 천식 발작 및 다른 알레르기반응을 매개하는 역할을 하게 된다.

아데노신은 신경조절자이며 다양한 양태의 생리학적 뇌 기능을 조절할 수 있다. 에너지 대사와 신경 활동 간의 중심적 연결인 내생적 아데노신은 거동 상태 및 (병리)생리학적 조건에 따라 달라진다. 수요 증가 및 에너지 유용성 감소의 징후(예컨대 저산소증, 저혈당증 및/또는 과도 신경 활동)하에, 아데노신은 강력한 보호적 피드백 메카니즘을 제공한다. 아데노신 수용체와의 상호작용은 다수의 신경학적 및 정신의학 질환, 예컨대 간질, 수면, 운동 장애(파킨슨병 또는 헌팅턴병), 알츠하이머병, 우울증, 정신분열증 또는 중독에서의 치료 개입을 위한 유망한 표적을 의미한다. 저산소증, 간질 및 발작과 같은 외상 이후에 신경전달물질 방출이 증가한다. 이들 신경전달물질은 궁극적으로 신경 퇴화 및 신경 사멸을 유발하여 개개인의 뇌 손상 또는 뇌사를 불러 일으킨다. 따라서, 중추 억제제 효과를 모방하는 아데노신 A_1 작용물질이 신경보호제로서 유용할 수 있다. 아데노신은 내생적 항경련제로서 제안되며 흥분 뉴런 및 억제 뉴런 발화로부터 글루타메이트의 방출을 억제한다. 따라서, 아데노신 작용물질은 항간질제로서 사용될 수 있다. 아데노신 길항물질은 CNS의 활성을 자극하여 인식 강화제로서 효과적인 것으로 증명된 바 있다. 선택적 A_{2a} 길항물질은 다양한 형태의 치매, 예컨대 알츠하이머병, 신경퇴화 장애(예: 발작)의 치료에 있어 유력한 치료 가능성을 가진다. 아데노신 A_{2a} 수용체 길항물질은 선조 GABA성(GABAergic) 뉴런의 활성을 조절하고 부드럽고 잘 조화된 운동을 조정함으로써, 파킨슨 증상에 대한 유력한 요법을 제공한다. 또한, 아데노신은 진정, 최면, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡, 우울증 및 약물 중독(암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴, 카나비노이드)과 관련된 다수의 생리학적 진행과 관련된다. 따라서, 아데노신 수용체에서의 약물 작용은 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 불안 완화제, 진통제, 호흡 흥분제, 항우울제로서의 치료 가능성 및 약물 남용을 치료하기 위한 치료 가능성을 가진다. 또한, ADHD(주의력 결핍 과잉행동 장애)의 치료에 사용될 수 있다.

심혈관계에서의 아데노신의 중요한 역할은 심장보호제로서 작용하는 것이다. 내생적 아데노신은 국소빈혈 및 저산소증에 응하여 증가하고 외상(프리콘디셔닝) 중이나 그 이후에 심장 조직을 보호한다. A_1 수용체에서의 작용에 의해, 아데노신 A_1 작용물질은 국소빈혈 및 재판류에 의한 손상으로 부터 보호할 수 있다. 아드레날린 기능에 대한 A_{2a} 수용체의 조절 작용은 심장 동맥 질환 및 심장 마비와 같은 다양한 장애와도 관계가 있다. A_{2a} 길항물질은 강화된 항아드레날린 응답이 요구되는 상황, 예컨대 급성 국소빈혈 과정에 있어서 치료하는데 이로울 수 있다. A_{2a} 수용체에서의 선택적 길항물질은 또한 말단 심실위부정맥에서의 아데노신의 유효성을 증강시킬 수 있다.

아데노신은 레닌 방출, 사구체 여과율 및 신혈류량을 비롯한 수많은 양태의 신장 기능을 조절한다. 아데노신의 신장 영향을 길항작용하는 화합물은 신장 보호제로서 가능성을 가진다. 또한, 아데노신 A₃ 및/또는 A_{2B} 길항물질은 천식 및 다른 알레르기 반응의 치료, 및 당뇨병 및 비만의 치료에 유용할 수 있다.

예컨대 다음과 같은 다수의 문헌에 아데노신 수용체에 대한 현재의 정보가 기재되어 있다:

문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641]

문헌 [Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719]

문헌 [J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845]

문헌 [J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201]

문헌 [J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133]

문헌 [J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721]

문헌 [J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171]

문헌 [Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41(1999)]

문헌 [Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999)] 또는

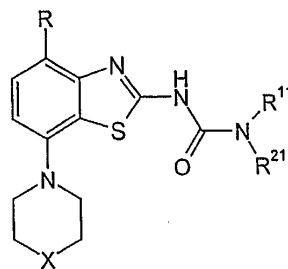
문헌 [Naunyn Schmied, Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000)].

또한, WO 01/57008 호는 벤조티아졸릴 유레아 유도체 및 단백질 키나아제 억제제로서의 그의 용도를 기재하고 있다. 이들 화합물은 과잉증식 질환, 특히 암에서와 혈관신생 과정에서 중요한 티로신 키나아제의 억제제로서 유용하다. 하기 화학식 IA 및 IB의 화합물은 WO 01/57008 호에 포함되어 있지 않다.

발명의 상세한 설명

따라서, 본 발명은 또한 신규한 하기 화학식 IA의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다.

화학식 IA



상기 식에서,

R은 저급 알콕시 또는 할로젠이고;

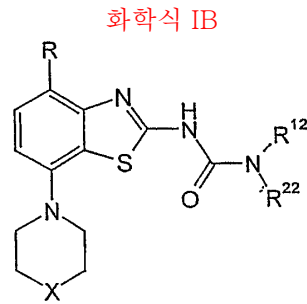
R¹¹ 및 R²¹는 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인, 3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바

이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 저급 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나, 또는 $-(CH_2)_n-NR'S(O)_2$ -저급 알킬, $-C(O)NR'_2$ 또는 $-(CH_2)_n$ -페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 저급 알킬로 치환되고, R'는 R'₂의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이고;

n은 0, 1, 2, 3 또는 4이다.

또한, 본 발명은 신규한 하기 화학식 IB의 화합물에 관한 것이다.



상기 식에서,

R은 저급 알콕시 또는 할로겐이고;

R¹²는 저급 알킬이고;

R²²는 할로겐, 저급 알콕시 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 치환된 사이클로알킬이고;

X는 -O- 또는 -CH₂-이다.

화학식 IA에서 X가 -O-인 신규한 화합물은 예컨대 다음과 같다.

(1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-메틸-1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

4-벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

3-아자-스피로[5.5]운데케인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-(메테인설펜일아미노-메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 피페리딘-1,4-다이카복실산 4-아마이드 1-[(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드],
 (1R)-1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는
 (1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드.
 또한, 화학식 IA에서 X가 -CH₂인 신규한 화합물은 예컨대 다음과 같다.

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는
 4-벤질-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드.

화학식 IB에서 X가 -O-인 신규한 화합물은 예컨대 다음과 같다.

1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-(4,4-다이플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (시스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (트랜스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (시스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아 또는
 (트랜스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아.

본 발명의 대상은 화학식 IA 또는 IB의 화합물 자체, 아데노신 A₂ 수용체와 관련된 질병의 치료용 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 그의 제조, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 그의 제조, 뿐만 아니라 아데노신 시스템의 조절에 기초한 질병, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴, 카나비노이드와 같은 약물 중독, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 물질 남용의 조절 또는 예방에서의 화학식 I의 화합물의 용도이다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 및 관상동맥 질환과 심장마비 등의 질환을 위한 심장보호

제로서 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 A_{2A} 수용체 길항 작용에 근거하고 중추 신경계의 질환을 포함하는 징후들, 예컨대 알츠하이머병, 특정 우울증 질환, 약물 중독, 신경보호 및 파킨슨병 뿐만 아니라 ADHD의 치료 또는 예방을 위한 것이다.

본원에 사용된 바와 같이, "저급 알킬"이라는 용어는 탄소수 1 내지 6의 포화 직쇄 또는 분지쇄 알킬 그룹, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, i-부틸, 2-부틸, t-부틸 등을 의미한다. 바람직한 저급 알킬 그룹은 탄소수 1 내지 4의 그룹이다.

"할로젠"이라는 용어는 염소, 요오드, 불소 및 브롬을 나타낸다.

"저급 알콕시"라는 용어는 알킬 잔기가 상기 정의된 바와 같은, 산소 원자를 통해 부착되는 그룹을 나타낸다.

"약학적으로 허용가능한 산 부가 염"이란 용어는 무기 산 및 유기 산, 예컨대 염산, 질산, 인산, 시트르산, 폼산, 푸말산, 말레산, 아세트산, 석신산, 타르타르산, 메테인-설폰산, p-톨루엔설폰산 등과의 염을 포함한다.

A_{2a} 수용체와 관련된 질병에 대해 사용하기 위한 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I에서 X가 -O-인 화합물이며, 예컨대 다음과 같다.

- (1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 2-메틸-1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 3-아자-스피로[5.5]운데케인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-(메테인설폰일아미노-메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 피페리딘-1,4-다이카복실산 4-아마이드 1-[(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드],
 1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아,
 4-아이소프로필-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-페닐-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,

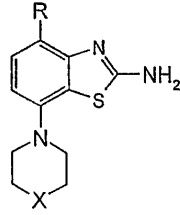
1-사이클로헥실-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (시스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (트랜스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 [1,4]옥사제페인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (시스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 (트랜스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 (1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아,
 1-사이클로헵틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아,
 1-사이클로펜틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아 또는
 1-사이클로펜틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-유레아.

A_{2a} 수용체와 관련된 질병에 대해 사용하기 위한 본 발명의 바람직한 화합물은 화학식 I에서 X가 -CH₂-인 화합물이고, 예컨대 다음과 같다.

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]테케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-벤질-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드,
 4-메틸-3-옥소-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드 또는
 1-(4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-3-사이클로헥실-유레아.

본 발명의 화학식 IA 또는 IB의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 분야에 공지된 방법, 예컨대 a) 하기 화학식 2의 화합물을 페닐 클로로포메이트와 반응시킨 후, 하기 화학식 3A 또는 3B의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 IA 또는 IB의 화합물을 수득하고, 필요에 따라 상기 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시킴을 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

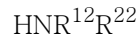
화학식 2



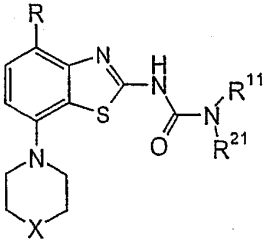
화학식 3A



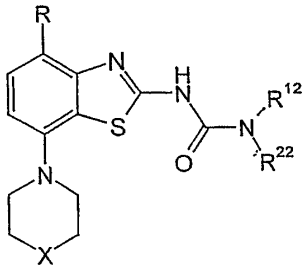
화학식 3B



화학식 IA



화학식 IB



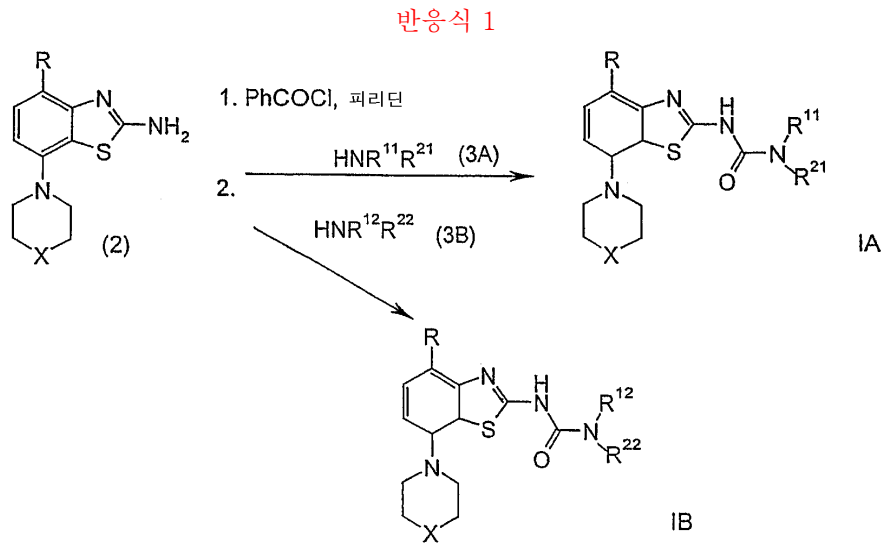
상기 식들에서,

R 및 X는 상기 정의된 바와 같고,

R¹¹ 및 R²¹은 이들이 부착되어 있는 N 원자와 함께, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인, 3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인, 3-아자-스피로[5.5]운데케인, 8-아자-스피로[4.5]데케인, 1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인, 1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, [1,4]옥사제페인, 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인, 8-옥사-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인, 2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인 또는 3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인(이들 고리들은 비치환되거나 저급 알킬로 치환될 수 있음)으로 이루어진 군으로부터 선택되거나, 또는 -(CH₂)_n-NR'S(O)₂-저급 알킬, -C(O)NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-페닐(여기서, 페닐 고리는 비치환되거나 저급 알킬로 치환되고, R'는 R'₂의 경우와 서로 독립적으로 수소 또는 저급 알킬임)로 치환된 피페리딘-1-일로부터 선택되는 헤테로사이클릭 고리를 형성하고,

R¹²는 알킬이고, R²²는 할로젠, 저급 알콕시 또는 하이드록시로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 또는 2개의 치환기로 치환된 사이클로알킬이다.

화학식 IA 및 IB의 화합물은 상기 단계 a)의 변형 공정 및 하기 반응식 1에 따라 제조될 수 있다. 하기 반응식 2는 화학식 2의 중간체 화합물의 제조를 보여준다. 실시예 37은 화학식 IA 및 IB의 화합물의 제조에 관해 더욱 상세하게 추가로 기술하고 있다.

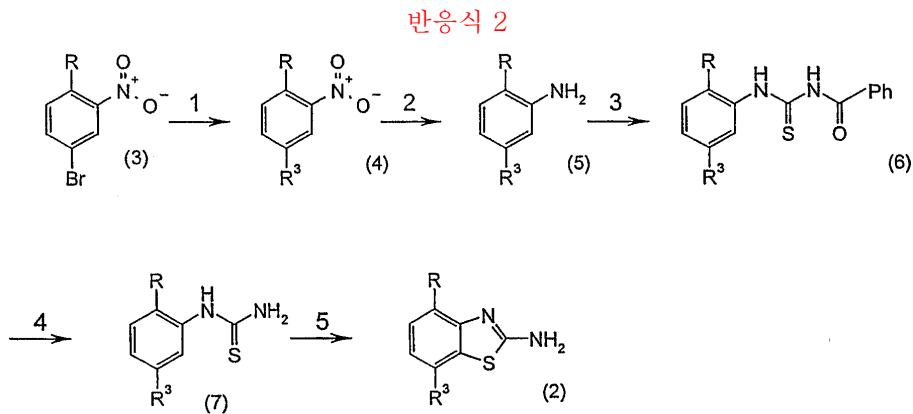


상기 식에서, 치환기들은 앞서 정의된 바와 같다.

화학식 IA 또는 IB의 화합물의 제조

다이클로로메테인 중의 화학식 2의 화합물, 예컨대 4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-아민의 용액에 피리딘 및 페닐 클로로포메이트를 이어서 첨가하고, 생성된 용액을 45분 동안 주위 온도에서 교반한다. 이후, 화학식 3A 또는 3B의 화합물, 예컨대 (1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인을 첨가하고, 혼합물을 주위 온도에서 약 15분 동안 교반하고, 40°C에서 2.5시간 동안 교반한다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 포화 탄산나트륨 수용액을 첨가하고, 유기상을 분리하고, 건조시킨다.

화학식 2의 출발 화합물의 제조는 다음과 같이 EP 00113219.0 호에 기재되어 있다.



상기 식에서,

1은 모폴린 또는 피페리딘, 염기, Pd-촉매이고,

2는 H₂ 및 Pd-C, 또는 H₂ 및 라니(Raney)-Ni, 또는 TiCl₃, 또는 Fe이고,

3은 Ph(CO)NCS이고,

4는 NaOMe이고,

5는 Br₂이고,

R은 저급 알콕시 또는 할로젠이고,

R³은 피페리딘-1-일 또는 모폴린일이다.

화합물의 분리 및 정제

본원에 기재된 화합물 및 중간체의 분리 및 정제는 필요에 따라 적합한 모든 분리 또는 정제 절차, 예컨대 여과, 추출, 결정화, 칼럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 후막 크로마토그래피, 제조용 저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 이들 절차의 조합에 의해 실시될 수 있다. 적합한 분리 및 분리 절차의 특징 예는 본원의 하기 제조 및 실시예를 참조할 수 있다. 한편, 다른 균등한 분리 또는 분리 절차도 물론 사용될 수 있다.

화학식 IA 또는 IB의 화합물의 염

화학식 IA 또는 IB의 화합물의 염기성 그룹은 상응하는 산 부가 염으로 전환될 수 있다. 전환은 적어도 화학양론적 양의 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등, 및 유기 산, 예컨대 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 석신산, 말레산, 푸말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메테인설폰산, 에테인설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등으로 처리함으로써 달성된다. 전형적으로, 유리 염기는 불활성 유기 용매, 예컨대 다이에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 클로로폼, 에탄올 또는 메탄올 등에 용해되고, 상기 산은 유사한 용매에 첨가된다. 온도는 0 내지 50°C로 유지된다. 생성된 염은 자발적으로 침전하거나, 극성이 덜한 용매와 용액을 이룰 수 있다.

화학식 I의 염기성 화합물의 산 부가 염은 적어도 화학양론적 당량의 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨, 암모니아 등의 적합한 염기로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환될 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 사용가능한 부가 염은 약물학적으로 가치 있는 특성을 가진다. 특히, 본 발명의 화합물은 아데노신 수용체 리간드이며, 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 높은 친화력 및 A₁ 및 A₃ 수용체에 대한 우수한 선택성을 보유한다.

상기 화합물을 하기 시험에 따라 조사하였다.

인간 아데노신 A_{2A} 수용체

인간 아데노신 A_{2A} 수용체는 샘리키 포레스트 바이러스 발현 시스템을 사용하는 차이니즈 햄스터 난소(Chinese hamster ovary, CHO) 세포에서 재조합 발현된다. 세포를 채취하고 원심분리에 의해 2회 세척하고, 균질화시키고 다시 원심분리에 의해 세척한다. 최종 세척된 멤브레인 펠렛을 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ 및 10mM MgCl₂(pH 7.4)(완충액 A)를 함유하는 트리스(50mM) 완충액 중에서 현탁시킨다. [³H]-SCH-58261(디오니소티(Dionisotti) 등의 문헌 "Br J Pharmacol 121, 353"; 1nM) 결합 분석을, 최종 부피 200μl의 완충액 중에서 2.5μg의 멤브레인 단백질, 0.5mg의 Ysi-폴리-1-라이신 SPA 비드 및 0.1 U 아데노신 데아미나아제의 존재하에 96-웰 플레이트에서 실시하였다. 비특이적 결합은 크산틴 아민 동종체(xanthine amine congener, XAC; 2μM)를 사용하여 한정하였다. 화합물을 10μM 내지 0.3nM의 10개의 농도에서 시험하였다. 모든 분석을 이중으로 수행하였으며 2회 이상 반복하였다. 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양한 후, 원심분리하고 이어서 결합된 리간드를 팩커드 탐카운트 신틸레이션 카운터(Packard Topcount scintillation counter)를 사용하여 측정하였다. IC₅₀ 값을 비선형 곡선 적합 프로그램을 사용하여 산출하고, Ki 값을 Cheng-Prussoff(Cheng-Prussoff) 방정식을 사용하여 산출하였다.

바람직한 화합물은 pKi > 7.5를 보였다.

실시에 번호	hA ₂ (pKi)	실시에 번호	hA ₂ (pKi)
1	8.5	19	8.4
2	7.9	20	8.5
3	8.1	21	8.6
4	8.2	22	7.8
5	8.2	23	8.1
6	7.7	24	8.0
7	8.1	25	7.7
8	8.4	27	7.9
9	7.9	28	7.9
10	8.0	29	7.9
11	8.2	30	8.3
12	8.6	32	7.6
13	8.6	33	8.3
14	8.1	34	7.8
15	8.1	35	7.9
16	7.8	36	8.1
17	7.7	37	8.1
18	7.7		

화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 약제로서, 예컨대 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학 제제는 경구로, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 또는 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 투여될 수 있다. 또한, 직장으로 예컨대 좌약의 형태로 투여되거나, 또는 비경구로 예컨대 주사 용액의 형태로 투여될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 약학 제제의 제조를 위한 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 가공될 수 있다. 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등은, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 담체로서 사용될 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체로는, 예컨대 식물유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이 있다. 그러나, 활성 물질의 속성에 따라 연질 젤라틴 캡슐의 경우 통상적으로 담체가 전혀 요구되지 않는다. 용액 및 시럽의 제조에 적합한 담체로는, 예컨대 물, 폴리올, 수크로스, 전화당, 글루코스 등이 있다. 좌약에 적합한 담체로는, 예컨대 천연유 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이 있다.

또한, 약학 제제는 보존화제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 풍미제, 삼투압 변화용 염, 완충제, 가리움제(masking agent) 또는 향산화제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 또 다른 치료 효과적인 물질을 함유할 수 있다.

또한, 본 발명의 대상은, 화학식 I의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 치료적으로 불활성인 담체를 함유하는 약제이며, 1종 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 및 필요하다면 하나 이상의 다른 치료 효과적인 물질을 하나 이상의 치료적 불활성 담체와 함께 생약적 투여 형태로 제조하는 것을 포함하는 상기 약제의 제조방법이다.

본 발명에 따르면, 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염은 아데노신 수용체 길항 작용에 기초한 질환, 예컨대 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 국소빈혈, 발작 및 물질 남용의 조절 또는 예방에 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 항정신병제, 항간질제, 항경련제 및 심장보호제로서 유용할 수 있으며, 이에 상응하는 약제의 제조에 유용할 수 있다.

본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 중추 신경계의 질환을 포함하는 징후들, 예컨대 알츠하이머병, 특정 우울증 질환, 신경보호 및 파킨슨병의 치료 또는 예방을 위한 것이다.

투여량은 넓은 범위 안에서 변할 수 있고, 이는 물론 각각의 특정 경우에 개개인의 요구량에 맞게 설정될 것이다. 경구 투여에서, 성인에 대한 투여량은 화학식 I의 화합물 또는 그의 상응하는 양의 약학적으로 허용가능한 염을 약 0.01 내지 약 1000 mg/일로 변화시킬 수 있다. 일일 투여량은 1회 투여 또는 분할 투여될 수 있으며, 또한 투여 상한치는 지시되어 있는 경우 초과될 수도 있다.

정제 제형(습윤 과립화)

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	락토스 무수 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	미세결정질 셀룰로스	30	30	30	150
5	마그네슘 스테아레이트	1	1	1	1
	전체	167	167	167	831

제조 절차

1. 항목 1, 2, 3 및 4를 혼합하고 정제수로 과립화한다.
2. 50°C에서 과립을 건조시킨다.
3. 상기 과립을 적합한 분쇄 장치를 통해 통과시킨다.
4. 항목 5를 첨가하고, 3분간 혼합하고, 적합한 압착기 상에서 압착시킨다.

캡슐 제형

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 I의 화합물	5	25	100	500
2	수화 락토스	159	123	148	--
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	마그네슘 스테아레이트	1	2	2	5
	전체	200	200	300	600

제조 절차

1. 항목 1, 2 및 3을 적합한 혼합기에서 30분 동안 혼합한다.
2. 항목 4 및 5를 첨가하고 3분 동안 혼합한다.
3. 적합한 캡슐내에 충전시킨다.

실시예

하기 제조 및 실시예는 본 발명을 예시하는 것이지 그의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

실시예 1

(1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

다이클로로메테인(15ml) 중의 4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일아민(265mg, 1.0밀리몰)의 용액에 피리딘 (0.24ml, 3.0밀리몰) 및 페닐 클로로포메이트를 이어서 첨가하고, 생성된 용액을 주위 온도에서 45분 동안 교반하였다. 그 다음, (1S,4S)-2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인(490mg, 3.6밀리몰)을 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 주위 온도에서 교반하고, 2.5시간 동안 40°C에서 교반하였다. 주위 온도로 냉각시킨 후, 포화 탄산나트륨 수용액(15ml)을 첨가하고, 유기상을 분리하고, 건조시키고, 용매를 진공하에 증발시킨다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용출액: 다이클로로메테인 함유 메탄올(구배 0 내지 5%))에 의해 백색 결정으로서 표제 화합물을 수득하였다(135mg, 35% 수율). MS: m/e=391 (M+H⁺).

실시예 1의 일반적인 방법에 따라 실시예 2 내지 37의 화합물을 제조하였다.

실시예 2

1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-3-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아

테트라하이드로-피란-4-일-아민을 사용하여, 표제 화합물을 백색 결정으로서 62%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=393 (M+H⁺).

실시예 3

3-엔도-하이드록시-8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

8-아자-바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-엔도-올을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 49%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=419(M+H⁺).

실시예 4

2-메틸-1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-스피로-[3-(N-메틸-2-피롤리딘온)]피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 43%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=460(M+H⁺).

실시예 5

1-옥소-2,8-다이아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-스피로-[3-(2-피롤리딘온)]피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 40%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=446(M+H⁺).

실시예 6

4-아이소프로필-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

1-(2-프로필)-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 62%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=420(M+H⁺).

실시예 7

4-페닐-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

1-페닐-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 53%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=454(M+H⁺).

실시예 8

4-벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

(4-벤질-피페리딘-4-일)-메탄올을 사용하여 표제 화합물을 밝은 갈색 고체로서 6%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=497(M+H⁺).

실시예 9

1-사이클로헥실-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아

사이클로헥실-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 73%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=405(M+ H⁺).

실시예 10

3-아자-스피로[5.5]운데케인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

3-아자-스피로[5.5]운데케인을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 38%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=445 (M+ H⁺).

실시예 11

8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

8-아자-스피로[4.5]데케인을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 48%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=431 (M+ H⁺).

실시예 12

2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

2-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 47%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=403(M+ H⁺).

실시예 13

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

1-옥사-8-아자-스피로[4.5]데케인을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 40%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=433(M+ H⁺).

실시예 14

(R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

(R)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 21%의 수율로 제조하였다. MS: m/e= 421(M+ H⁺).

실시예 15

(S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

(S)-4-(1-하이드록시-에틸)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 53%의 수율로 제조하였다. MS: m/e= 421(M+ H⁺).

실시예 16

4-(메테인설펜일아미노-메틸)-피페리딘-1-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

피페리딘-4-일메틸-카복산 t-부틸 에스터를 사용하여, [1-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-피페리딘-4-일메틸]-카복산 t-부틸 에스터를 백색 고체로서 제조하였다. 트라이플루오로아세트산과의 후속적인 탈보호 및 표준 조건하에서의 메테인설폰일 클로라이드/피리딘과의 반응에 의해 백색 결정으로서 전체 수율 44%로 표제 화합물을 수득하였다. MS: m/e=482([M-H⁺]⁻).

실시예 17

피페리딘-1,4-다이카복실산 4-아마이드 1-[(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드]

피페리딘-4-카복실산 아마이드를 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 44%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=420 (M+H⁺).

실시예 18

4-메틸-3-옥소-피페라진-1-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-메틸-3-옥소-피페라진을 사용하여 표제 화합물을 황색 고체로서 84% 수율로 제조하였다. MS: m/e=404 (M+H⁺).

실시예 19

1-옥사-8-아자-스피로 [4.5] 데케인-8-카복실산 (4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-메톡시-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 1-옥사-8-아자-스피로 [4.5] 데케인을 사용하여 표제 화합물을 베이지색 결정으로서 52%의 수율로 제조하였다. MS: m/e= 431(M+H⁺).

실시예 20

4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-하이드록시-4-(4-메틸-벤질)-피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 70%의 수율로 제조하였다. MS: m/e=431(M+H⁺).

실시예 21

1-(4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-3-사이클로헥실-유레아

4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 사이클로헥실아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 73%의 수율로 제조하였다. MS 394(M+H⁺).

실시예 22

4-벤질-피페리딘-1-카복실산 (4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

4-클로로-7-피페리딘-1-일-벤조티아졸-2-일아민 및 4-벤질피페리딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 80%의 수율로 제조하였다. MS 470(M+H⁺).

실시예 23

1-(4시스-플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아

(시스)-(4-플루오로-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 24%, 융점 201 내지 204°C). MS: m/e=423(M+ H⁺).

실시예 24

1-(4,4-다이플루오로-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

(4,4-다이플루오로-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 44%, 융점 189 내지 192°C). MS: m/e=441(M+ H⁺).

실시예 25

(시스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

(시스)-(4-메톡시-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 39%, 융점 198 내지 200°C). MS: m/e=435(M+ H⁺).

실시예 26

(1R)-1,8,8-트라이메틸-3-아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-3-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

카피딘을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 75%, 융점 185 내지 189°C). MS: m/e=445(M+ H⁺)

실시예 27

(트랜스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

(트랜스)-(4-하이드록시-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 회백색 고체로서 제조하였다(수율 44%, 융점 158 내지 162°C). MS: m/e=421(M+ H⁺).

실시예 28

[1,4]옥사제페인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

[1,4]옥사제페인을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 고체로서 제조하였다(수율 57%, 융점 171 내지 172°C). MS: m/e=393(M+ H⁺).

실시예 29

(시스)-1-(4-하이드록시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-우레아

(시스)-(4-하이드록시-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 66%, 융점 169 내지 171°C). MS: m/e=421(M+ H⁺).

실시예 30

2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인-5-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 69%, 융점 164 내지 170℃). MS: $m/e=405(M+H^+)$.

실시예 31

1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인-4-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인을 사용하여 표제 화합물을 밝은 황색 결정으로서 제조하였다(수율 51%). MS: $m/e=404(M+H^+)$.

실시예 32

(트랜스)-1-(4-메톡시-사이클로헥실)-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아

(트랜스)-(4-메톡시-사이클로헥실)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 48%, 융점 211 내지 213℃). MS: $m/e=435(M+H^+)$.

실시예 33

(1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인-2-카복실산 (4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아마이드

(1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 67%, 융점 149℃). MS: $m/e=389(M+H^+)$.

실시예 34

3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-1-(테트라하이드로-피란-4-일)-유레아

(4-테트라하이드로피란일)-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 56%, 융점 240 내지 242℃). MS: $m/e=407(M+H^+)$.

실시예 35

1-사이클로헵틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아

사이클로헵틸-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 70%, 융점 198 내지 200℃). MS: $m/e=419(M+H^+)$.

실시예 36

1-사이클로펜틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-1-메틸-유레아

사이클로펜틸-메틸-아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 고체로서 제조하였다(수율 48%, 융점 110 내지 125℃). MS: $m/e=391(M+H^+)$.

실시예 37

1-사이클로펜틸-3-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-유레아

사이클로펜틸아민을 사용하여 표제 화합물을 백색 결정으로서 제조하였다(수율 57%, 용점 191 내지 194°C). MS: m/e=377(M+ H⁺).

실시예 1 내지 22에 대한 중간체의 제조

실시예 38

4-벤질-4-하이드로시메틸-피페리딘

다이클로로메테인(20ml) 중의 1,4-다이벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘(1.0g, 3.4밀리몰)을 1-클로로에틸-클로로포메이트(0.48ml, 4.3밀리몰, 다이클로로메테인 1.5ml 중에 용해됨)로 처리하고, 생성된 용액을 30분 동안 0°C에서 교반하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 생성된 잔여물을 메탄올(20ml)중에서 40분 동안 환류시켰다. 진공하에서 휘발성 성분을 제거한 후, 표제 화합물을 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용출액 다이클로로메테인/메탄올/트라이에틸아민(9:1:0.1에 이어 4:1:0.1, 이후 3:1:0.1))에 의해 갈색 수지로서 40%의 수율로 단리하였다. MS 206(M+ H⁺).

실시예 39

1,4-다이벤질-4-하이드록시메틸-피페리딘

표준 조건하에 테트라하이드로퓨란 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 환원에 의해 1,4-다이벤질-피페리딘-4-카복실산 에틸 에스테르로부터 제조하였다(*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1996, 20, 2545-2551.). MS 296(M+ H⁺).

실시예 40

3-아자-스피로[5.5]운데케인

표준 조건하에 테트라하이드로퓨란 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 환원에 의해 (3,3-테트라메틸렌글루타르이미드)로부터 제조하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용출액 다이클로로메테인/메탄올/트라이에틸아민 10:2:0.1)에 의해 표제 화합물을 무색 오일로서 수득하였다(수율 94%). MS 140(M+ H⁺).

실시예 41

8-아자-스피로[4.5]데케인

표준 조건하에 테트라하이드로퓨란 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 환원에 의해 (3,3-펜타메틸렌글루타르이미드)로부터 제조하였다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 용출액 다이클로로메테인/메탄올/트라이에틸아민 10:2:0.1)에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 오일로서 수득하였다(>95%의 수율). MS 154(M+ H⁺).

실시예 42

(트랜스)-(4-하이드록시-사이클로헥실)-메틸-아민

표제 화합물을 (트랜스)-(4-하이드록시-사이클로헥실)-아민으로부터 표준 조건하에 수성 수산화나트륨 중에서 다이-t-부틸 다이카보네이트와의 반응 및 표준 조건하에 THF 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드와의 후속적 환원에 의해 제조하였다.

달리 기재되지 않는 한, 다른 N-메틸화 아민을 동일한 방식으로 제조하였다.

실시예 43

(시스)-(4-플루오로-사이클로헥실)-메틸-아민

표제 화합물을 (시스)-(4-플루오로-사이클로헥실)-카밤산 벤질 에스터로부터 표준 조건하에 리튬 알루미늄 하이드라이드 환원에 의해 91%의 수율로 제조하였다.

실시예 44

(시스)-(4-플루오로-사이클로헥실)-카밤산 벤질 에스터

(트랜스)-(4-하이드록시-사이클로헥실)-카밤산 벤질 에스터(900mg, 3.6밀리몰)을 다이클로로메테인(30ml) 중에 용해시키고, 다이에틸아미노-설퍼트라이플루오라이드(1ml, 7.2밀리몰)로 처리하였다. 실온에서 1시간 후, 5% 수성 탄산수소나트륨(15.3g, 7.2밀리몰)을 첨가하고, 추가의 1시간 동안 지속적으로 교반하였다. 층을 분리하고, 수성상을 각각 20ml의 다이클로로메테인으로 2회 추출하고, 합쳐진 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 플래쉬 크로마토그래피(실리카, 0 내지 30% 에틸 아세테이트를 함유하는 헥세인)에 의해 표제 화합물을 밝은 황색 결정으로서 수득하였다(수율 14%, 용점 105 내지 107°C). MS: $m/e=252(M+H^+)$.

실시예 45

(4,4-다이플루오로-사이클로헥실)-메틸-아민

표제 화합물을 4,4-다이플루오로-사이클로헥산온(표준 조건하에 황산으로 탈보호하여 8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인으로부터 제조됨) 및 메틸아민으로부터 표준 조건하(메탄올 중의 Pd 하이드록사이드, 1atm 수소)에서 환원성 아민화에 의해 약 50%의 수율로 제조하였다. 에탄올/다이에틸에테르로부터의 염화수소의 재결정화에 의해 분석적으로 순수한 물질을 수득하였다. 밝은 갈색 고체, 용점 137 내지 144°C. MS: $m/e=186(M+H^+)$.

실시예 46

8,8-다이플루오로-1,4-다이옥사-스피로[4.5]데케인

1,4-다이옥사-스피로[4.5]데칸-8-온(9.0g, 56밀리몰) 및 (다이에틸아미노)설퍼 트라이플루오라이드(19g, 112밀리몰)을 다이클로로메테인(180ml) 중에서 실온에서 2시간 동안 반응시킨다. 혼합물을 물(300ml)에 붓고, 층을 분리하고, 수성상을 다이클로로메테인(50ml)로 2회 재추출하였다. 합쳐진 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고, 증발시켰다. 비그릭스(vigreux) 칼럼 상에서의 감압 증류에 의해 약 30%의 8-플루오로-1,4-다이옥사-스피로[4.5]운데크-7-엔(MS: $m/e=158(M^+)$)으로 오염된 무색 액체로서의 표제 화합물(6.0g, 60%)을 수득하였다(13 내지 14mbar에서의 비점 65 내지 72°C). MS: $m/e=186(M^+)$.

실시예 47

2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥테인

표제 화합물을 2-옥사-5-아자-바이사이클로[2.2.2]옥탄-6-온(*J. Polymer Sci.* 1990, 28, 3251-60)로부터 표준 조건하에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 환원에 의해 수율 84%로 제조하였다. MS: $m/e=113(M^+)$.

실시예 48

1,4-다이아자-바이사이클로[3.2.1]옥테인

미국 특허 제 3,954,766(1976) 호에 공개된 절차에 따라 제조하였다. MS: $m/e=112(M^+)$.

실시예 49

(1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵테인

표제 화합물을 (1S,4R)-2-아자-바이사이클로[2.2.1]헵탄-3-온으로부터 표준 조건하에서 리튬 알루미늄 하이드라이드
에 의해 88%의 수율로 제조하였다. MS: $m/e=97(M^+)$.