

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl.⁷
 C07D 213/32

(45) 공고일자 2005년11월03일
 (11) 등록번호 10-0525809
 (24) 등록일자 2005년10월26일

(21) 출원번호	10-2001-7007314	(65) 공개번호	10-2001-0093819
(22) 출원일자	2001년06월12일	(43) 공개일자	2001년10월29일
번역문 제출일자	2001년06월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/000017	(87) 국제공개번호	WO 2000/42011
국제출원일자	2000년01월06일	국제공개일자	2000년07월20일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬랜드, 일본, 캐나다, 키르키즈스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨,

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

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

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

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

(30) 우선권주장 PP8180 1999년01월14일 오스트레일리아(AU)

(73) 특허권자 후지사와 야꾸형 고교 가부시키가이샤
 일본 오사카후 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-4-7

(72) 발명자 야마다아키라
 일본국오사카583-0011후지이데라-시사와다4-8-30

아오키사토시
 일본국카나가와239-0801요코수카-시마보리카이간2-38-3

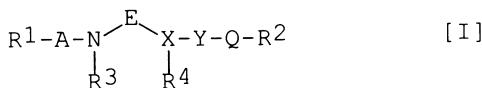
(74) 대리인 최규팔
 이은선

심사관 : 신영신

(54) 아미드 화합물

요약

본 발명은 상승적 콜린 활성 등을 갖는 하기 일반식 [I]의 신규한 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 제조방법 및 이들을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다:



상기 식에서,

R^1 은 아실이며,

R^2 는 저급 알킬 등이고,

A는 단일결합, $-\text{C}(=\text{O})-$ 또는 $-\text{SO}_2-$ 이며,

E는 저급 알킬렌 등이고,

X는 CH 또는 N이며,

Y는 단일결합 등이고,

Q는 $-\text{CH}_2-$ 등이며,

R^3 및 R^4 는 함께, 저급 알킬렌을 형성하는 것 등이다.

명세서

기술분야

본 발명은 의약으로서 유용한 신규한 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

배경기술

일부 아미노피페라진 유도체가, 예를 들어 PCT 국제 공개번호 제 WO 91/01979 호 및 WO 98/35951 호에 유용한 항진 망증제 또는 항치매제로서 공지되어 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 신규한 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.

더욱 특히, 본 발명은 상승적 콜린 활성을 갖는 신규한 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 제조방법, 이를 포함하는 약제학적 조성물, 및 포유동물에게서 중추신경계 질환을 치료 및/또는 예방하는 방법, 및 더욱 특히 건망증, 치매(예를 들어 노인성 치매, 알츠하이머 치매, 각종 질환에 의한 치매, 예를 들어 뇌혈관 치매, 뇌 외상후 치매, 뇌종양에

의한 치매, 만성 경막하 혈종에 의한 치매, 정상압 수두에 의한 치매, 후수막염에 의한 치매, 파킨슨씨병 타입의 치매 등) 등을 치료 및/또는 예방하는 방법에 관한 것이다. 또한, 목적 화합물은 정신분열증, 우울증, 졸중, 뇌손상, 니코틴 금단증상, 척수 손상, 불안, 빈뇨증, 요실금, 근긴장성 디스트로피(myotonic dystrophy), 주의력 부족 활동항진 질환, 과다 낮잠(수면발작), 파킨슨씨병 또는 자폐증의 치료 및/또는 예방제로서 유용할 것으로 기대된다.

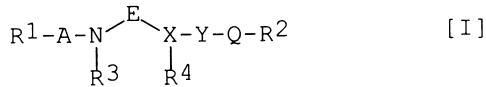
본 발명의 한가지 목적은 상승적 콜린 활성을 갖는 유용한 신규 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 상기 아미드 화합물 및 그의 염을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 활성성분으로서 상기 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

그밖의 또 다른 본 발명의 목적은 상기 아미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 사용하여 포유동물에게서 상기 질환들을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 아미드 화합물은 신규하며 하기 일반식 [I] 및 그의 약제학적으로 허용되는 염으로 나타낼 수 있다:



상기 식에서,

R^1 은 아실이며,

R^2 는 각각 적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 알케닐, 저급 알케닐옥시, 저급 알케닐아미노, 저급 알키닐, 저급 알키닐옥시, 저급 알키닐아미노, 사이클로(저급)알킬, 사이클로(저급)알킬옥시, 사이클로(저급)알킬아미노, 아릴, 아릴옥시, 아릴아미노, 헤테로사이클릭 그룹 또는 헤�테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 아미노; 또는 아실이고,

A 는 단일결합, $-\text{C}=\text{O}-$ 또는 $-\text{SO}_2-$ 이며,

E 는 적합한 치환체(들)에 의해 임의로 치환된 저급 알킬렌이고,

X 는 CH 또는 N 이며,

Y 는 단일결합, 저급 알킬렌 또는 $-\text{N}^{\text{R}^5}-$ 이며, 여기에서, R^5 는 수소, 저급 알킬, 치환된-저급 알킬, N-보호 그룹, 아릴, 아실 또는 헤테로사이클릭 그룹이고,

Q 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{O}-$, $-\text{SO}_2-$ 또는 $-\text{N}=\text{CH}-$ 이며,

R^3 및 R^4 는 각각 수소 또는 저급 알킬이거나, 함께, 사이클릭 탄화수소 또는 헤테로사이클릭 환과 임의로 축합된 저급 알킬렌을 형성하고,

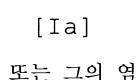
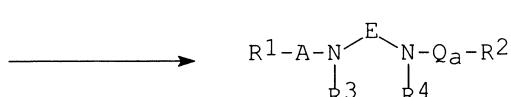
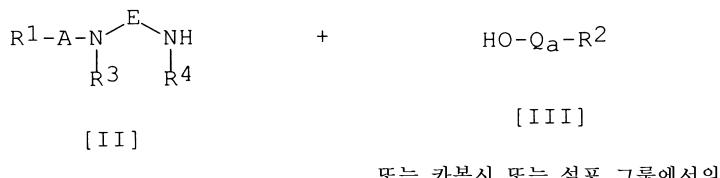
단, X 가 N 인 경우,

1) Y 는 단일결합이고, Q 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}=\text{O}-$ 또는 $-\text{SO}_2-$ 이거나,

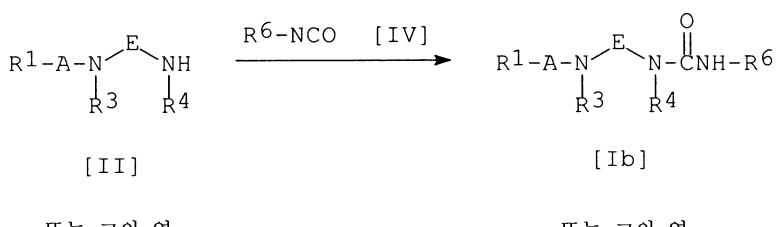
2) Y는 저급 알킬렌이다.

목적화합물 [I] 또는 그의 염은 이하의 반응도식에 따라 제조할 수 있다.

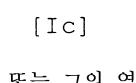
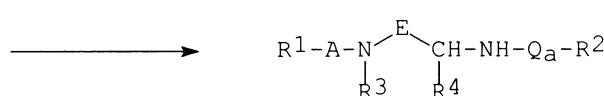
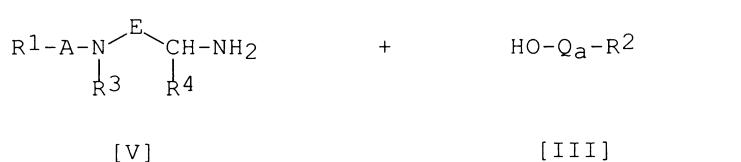
방법 1



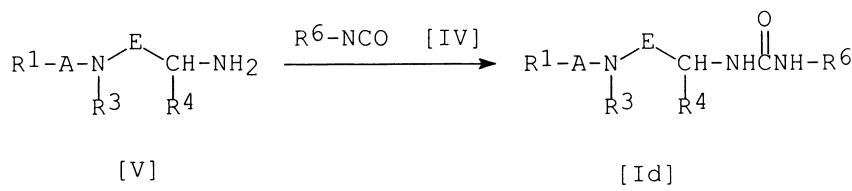
방법 2



방법 3

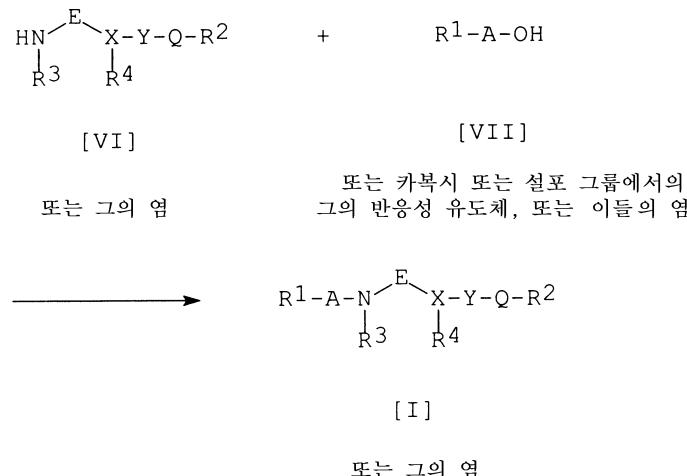
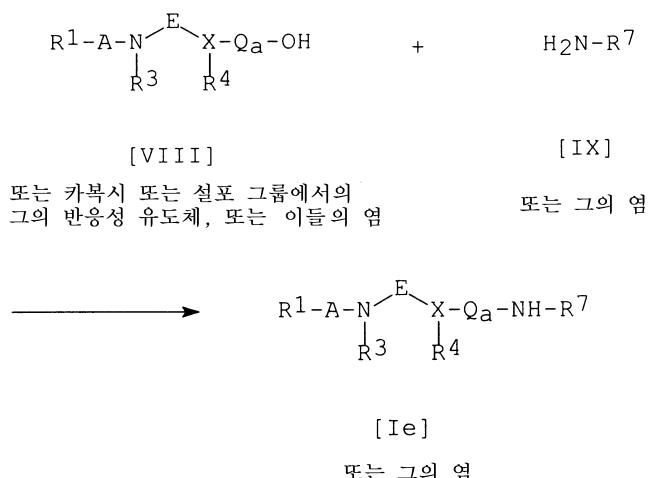
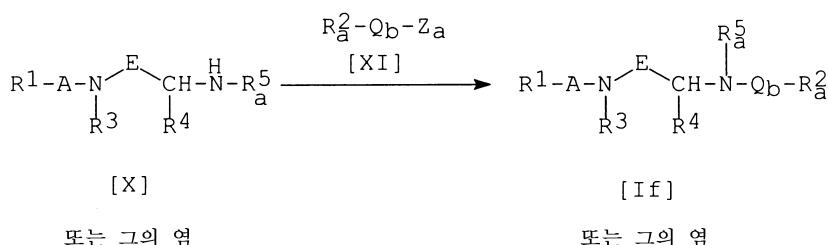


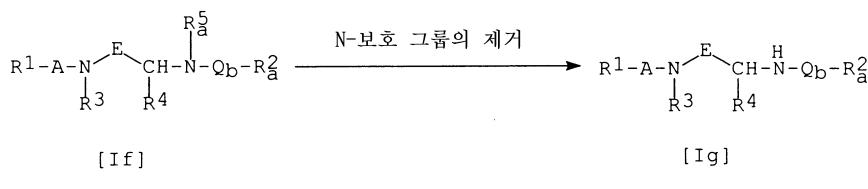
방법 4



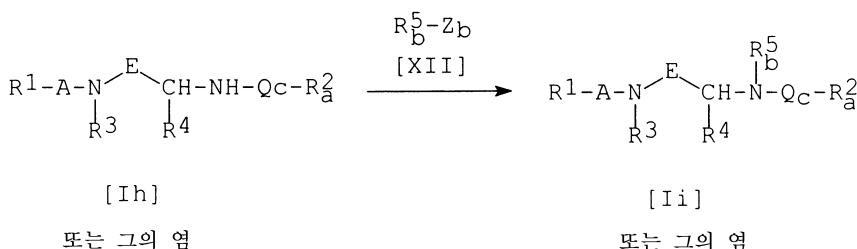
또는 그의 염

또는 그의 염

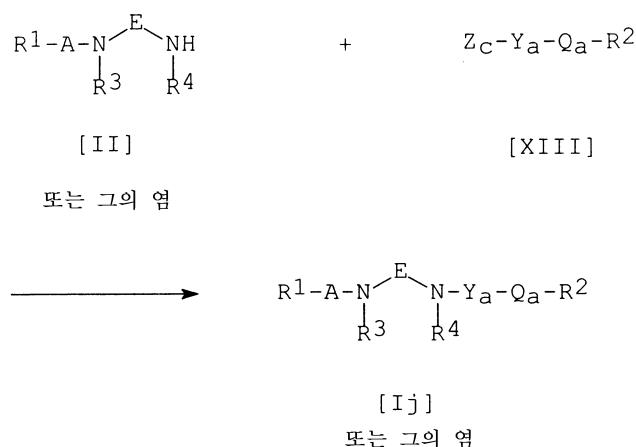
방법 5방법 6방법 7방법 8



방법 9



방법 10



상기에서,

$R^1, R^2, R^3, R^4, A, E, Q, X$ 및 Y 는 각각 상기 정의한 바와 같고,

Q_a 는 $-C=O$ 또는 $-SO_2-$ 이며,

R^6 은 적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴, 또는 피리딜이고,

R^7 은 각각 적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 사이클로(저급)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹이며,

R^5_a 는 N-보호 그룹이고,

R^2_a 는 각각 적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 사이클로(저급)알킬, 아릴 또는 헤테로사이클릭 그룹이며,

Q_b 는 $-\text{CH}_2-$, $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 또는 $-\text{SO}_2-$ 이고,

Z_a 는 산 잔기이며,

Q_c 는 $-\overset{\text{O}}{\underset{\parallel}{\text{C}}}-$ 이고,

R^5_b 는 저급 알킬이며,

Z_b 는 산 잔기이고,

Z_c 는 산 잔기이며,

Y_a 는 저급 알킬렌이다.

본 명세서의 상기 및 이하의 설명에서, 본 발명의 범주내에 포함되는 각각의 정의의 적합한 예는 이하에 상세히 설명한다.

용어 "저급"은 달리 지적되지 않는 한 탄소원자(들)가 1 내지 6인 그룹을 의미한다.

용어 "저급 알케닐", "저급 알케닐옥시", "저급 알케닐아미노", "저급 알키닐", "저급 알키닐옥시" 및 "저급 알키닐아미노"에서 저급 부분은 탄소원자가 2 내지 6인 그룹을 의미한다.

용어 "사이클로(저급)알킬", "사이클로(저급)알킬옥시" 및 "사이클로(저급)알킬아미노"에서 저급 부분은 탄소원자가 3 내지 6인 그룹을 의미한다.

"저급 알킬" 및 용어 "치환된-저급 알킬", "아르(저급)알킬", "할로(저급)알킬", "저급 알킬아미노", "저급 알킬실릴", "저급 알킬티오" 및 "저급 알킬설포닐" 중의 저급 알킬 부분으로 적합한 것은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 에틸프로필, 헥실 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알킬일 수 있으며, 메틸이 바람직하다.

"저급 알케닐" 및 용어 "저급 알케닐옥시" 및 "저급 알케닐아미노" 중의 저급 알케닐 부분으로 적합한 것은 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 이소프로페닐, 부타디에닐, 펜타디에닐, 헥사디에닐 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C_2-C_6 알케닐일 수 있으며, 에테닐, 프로페닐 또는 부타디에닐이 바람직하다.

"저급 알키닐" 및 용어 "저급 알키닐옥시" 및 "저급 알키닐아미노" 중의 저급 알키닐 부분으로 적합한 것은 에티닐, 프로파닐, 부티닐 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C_2-C_6 알키닐일 수 있으며, 에티닐이 바람직하다.

"사이클로(저급)알킬" 및 용어 "사이클로(저급)알킬옥시" 및 "사이클로(저급)알킬아미노" 중의 사이클로(저급)알킬 부분으로 적합한 것은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 또는 사이클로헥실과 같은 사이클로(C_3-C_6)알킬일 수 있으며, 사이클로프로필이 바람직하다.

"아릴" 및 용어 "아르(저급)알콕시", "아릴옥시", "아릴아미노", "아릴설포닐", "아로일" 및 "아르(저급)알킬" 중의 아르 부분으로 적합한 것은 페닐, 나프탈, 저급 알킬에 의해 치환된 페닐[예: 톨릴, 크실릴, 메시틸, 큐메닐, 디(t-부틸)페닐 등]일 수 있으며, 페닐 또는 톨릴이 바람직하다.

적합한 "아르(저급)알킬"은 벤질, 펜에틸, 페닐프로필, 벤즈하이드릴, 트리틸 등일 수 있으며, 벤질이 바람직하다.

"저급 알킬렌" 및 용어 "저급 알킬렌디옥시" 중의 저급 알킬렌 부분으로 적합한 것은 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 에틸에틸렌 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알킬렌일 수 있으며, 메틸렌, 에틸렌 또는 트리메틸렌이 바람직하다.

"저급 알콕시" 및 용어 "아르(저급)알콕시" 및 "할로(저급)알콕시" 중의 저급 알콕시 부분으로 적합한 것은 메톡시, 에톡시, 프로포록시, 이소프로포록시, 메틸프로포록시, 부톡시, 이소부톡시, t-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등과 같은 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알콕시일 수 있으며, 메톡시 또는 t-부톡시가 바람직하다.

적합한 "아르(저급)알콕시"는 벤질옥시, 펜에틸옥시, 페닐프로포록시, 벤즈하이드릴옥시, 트리틸옥시 등일 수 있다.

"할로겐" 및 용어 "할로(저급)알킬" 중의 할로 부분으로 적합한 것은 불소, 염소, 브롬 및 요오드일 수 있으며, 불소, 염소 또는 요오드가 바람직하다.

적합한 "할로(저급)알킬"은 클로로메틸, 디클로로메틸, 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타클로로에틸 등과 같이 하나이상의 할로겐에 의해 치환된 저급 알킬일 수 있으며, 트리플루오로메틸이 바람직하다.

적합한 "할로(저급)알콕시"는 클로로메톡시, 디클로로메톡시, 플루오로메톡시, 디플루오로메톡시, 트리플루오로메톡시, 펜타클로로메톡시 등과 같이 하나이상의 할로겐에 의해 치환된 저급 알콕시일 수 있으며, 트리플루오로메톡시가 바람직하다.

적합한 "저급 알킬아미노"는 메틸아미노, 에틸아미노, 프로필아미노, 이소프로필아미노, 부틸아미노, t-부틸아미노, 이소부틸아미노, 펜틸아미노, 헥실아미노, 디메틸아미노, 디에틸아미노, 디프로필아미노, 디부틸아미노, 디이소프로필아미노, 디펜틸아미노, 디헥실아미노, N-메틸에틸아미노 등과 같은 모노 또는 디(저급 알킬아미노)일 수 있으며, 디메틸아미노가 바람직하다.

적합한 "저급 알킬실릴"은 트리메틸실릴, 디메틸실릴, 트리에틸실릴 등과 같은 모노, 디 또는 트리(저급)알킬실릴일 수 있으며, 트리메틸실릴이 바람직하다.

적합한 "저급 알킬렌디옥시"는 메틸렌디옥시, 에틸렌디옥시 등일 수 있으며, 메틸렌디옥시가 바람직하다.

적합한 "헤테로사이클릭 그룹"은 질소, 황 및 산소 원자중에서 선택된 적어도 하나의 헤테로 원자를 함유하는 것일 수 있고, 포화 또는 불포화된 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이 포함될 수 있으며, 바람직한 헤테로사이클릭 그룹은 N-함유 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들어

1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 피롤릴, 피롤리닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 피리미디닐, 피라지닐, 피리다지닐, 트리아졸릴(예: 4H-1,2,4-트리아졸릴, 1H-1,2,3-트리아졸릴, 2H-1,2,3-트리아졸릴 등), 테트라졸릴(예: 1H-테트라졸릴, 2H-테트라졸릴 등) 등;

1 내지 4 개의 질소원자를 함유하는 포화된 3 내지 7-원 헤테로모노사이클릭 그룹(예: 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 호모피페라지닐 등);

1 내지 5 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 축합 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면 인돌릴, 이소인돌릴, 인돌리지닐, 벤즈이미다졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이미다조피리딜, 인다졸릴, 벤조트리아졸릴, 테트라졸로피리다지닐(예: 테트라졸로[1,5-b]피리다지닐 등), 퀴녹살리닐 등;

1 개의 산소원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 피라닐, 푸릴 등;

1 개의 산소원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 1H-테트라하이드로피라닐, 테트라하이드로푸라닐 등;

1 내지 2 개의 황원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 티에닐 등;

1 내지 2 개의 산소원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 옥사졸릴, 이속사졸릴, 옥사디아졸릴(예: 1,2,4-옥사디아졸릴, 1,3,4-옥사디아졸릴, 1,2,5-옥사디아졸릴 등), 옥사졸리닐(예: 2-옥사졸리닐 등) 등;

1 내지 2 개의 산소원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤�테로모노사이클릭 그룹(예: 모르풀리닐 등);

1 내지 2 개의 산소원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 축합 헤테로사이클릭 그룹(예: 벤조푸라자닐, 벤족사졸릴, 벤족사디아졸릴 등);

1 내지 2 개의 황원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 3 내지 6-원 헤�테로모노사이클릭 그룹, 예를 들면 티아졸릴, 티아디아졸릴(예: 1,2,4-티아디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴, 1,2,5-티아디아졸릴 등), 등;

1 내지 2 개의 황원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 포화된 3 내지 6-원 헤�테로모노사이클릭 그룹(예: 티아졸리디닐 등);

1 내지 2 개의 황원자 및 1 내지 3 개의 질소원자를 함유하는 불포화된 축합 헤�테로사이클릭 그룹(예: 벤조티아졸릴, 벤조티아디아졸릴 등);

1 내지 2 개의 산소원자를 함유하는 불포화된 축합 헤�테로사이클릭 그룹(예: 벤조푸라닐, 벤조디옥솔릴, 크로마닐 등) 등일 수 있다.

상기 "헤테로사이클릭 그룹"은 상기 예시된 바와 같은 저급 알킬로 치환될 수 있으며, 티에닐, 피리딜, 메틸피리딜, 퀴놀릴, 인돌릴, 퀴녹살리닐, 벤조푸라닐 또는 테트라메틸크로마닐이 바람직하고, 피리딜이 더욱 바람직하다.

적합한 "아실"은 카복시; 에스테르화된 카복시; 저급 알킬, 아릴, 아르(저급)알킬, 아릴설포닐, 저급 알킬설포닐 또는 헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 카바모일; 치환되거나 비치환된 아릴설포닐; 저급 알킬설포닐; 사이클로(저급)알킬카보닐; 저급 알카노일; 치환되거나 비치화된 아로일; 헤테로사이클릭카보닐 등일 수 있다.

에스테르화된 카복시는 치환되거나 비치환된 저급 알콕시카보닐(예: 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 헥실옥시카보닐, 2-요오도에톡시카보닐, 2,2,2-트리클로로에톡시카보닐 등), 치환되거나 비치환된 아릴옥시카보닐(예: 폐녹시카보닐, 4-니트로폐녹시카보닐, 2-나프틸옥시카보닐 등), 치환되거나 비치환된 아르(저급)알콕시카보닐(예: 벤질옥시카보닐, 웬에틸옥시카보닐, 벤즈하이드릴옥시카보닐, 4-니트로벤질옥시카보닐 등) 등일 수 있으며, 비치환된 저급 알콕시카보닐이 바람직하고, 메톡시카보닐 또는 t-부톡시카보닐이 더욱 바람직하다.

저급 알킬에 의해 치환된 카바모일은 메틸카바모일, 에틸카바모일, 프로필카바모일, 디메틸카바모일, 디에틸카바모일, N-메틸-N-에틸카바모일 등일 수 있다.

아릴에 의해 치환된 카바모일은 폐닐카바모일, 나프틸카바모일, 저급 알킬-치환된 폐닐카바모일(예: 툴릴카바모일, 크실릴카바모일 등) 등일 수 있다.

아르(저급)알킬에 의해 치환된 카바모일은 벤질카바모일, 웬에틸카바모일, 폐닐프로필카바모일 등일 수 있으며, 벤질카바모일이 바람직하다.

아릴설포닐에 의해 치환된 카바모일은 폐닐설포닐카바모일, 툴릴설포닐카바모일 등일 수 있다.

저급 알킬설포닐에 의해 치환된 카바모일은 메틸설포닐카바모일, 에틸설포닐카바모일 등일 수 있다.

헤테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 카바모일은 상기 언급된 헤�테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 것일 수 있다.

저급 알카노일은 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일 등일 수 있으며, 아세틸 또는 피발로일이 바람직하다.

치환되거나 비치환된 아로일은 벤조일, 나프토일, 툴루오일, 디(t-부틸)벤조일, 할로(저급)알콕시벤조일(예: 트리플루오로메톡시벤조일 등) 등일 수 있으며, 벤조일 또는 트리플루오로메톡시벤조일이 바람직하다.

치환되거나 비치환된 아릴설포닐은 페닐설포닐, 톨릴설포닐, 할로페닐설포닐(예: 플루오로페닐설포닐 등) 등일 수 있으며, 플루오로페닐설포닐이 바람직하다.

저급 알킬설포닐은 메틸설포닐, 에틸설포닐 등일 수 있으며, 메틸설포닐이 바람직하다.

사이클로(저급)알킬카보닐은 사이클로프로필카보닐, 사이클로부틸카보닐, 사이클로펜틸카보닐 또는 사이클로헥실카보닐과 같은 사이클로(C_3 - C_6)알킬카보닐일 수 있으며, 사이클로프로필카보닐이 바람직하다.

용어 "헵테로사이클릭카보닐"중의 헵테로사이클릭 부분은 헵테로사이클릭 그룹으로서 상기 예시된 것일 수 있다.

적합한 "산 잔기"는 할로겐(예: 플루오로, 클로로, 브로모, 힐오도), 아렌설포닐옥시(예: 벤젠설포닐옥시, 토실옥시 등), 알칸설포닐옥시(예: 메실옥시, 에탄설포닐옥시 등) 등일 수 있으며, 할로겐이 바람직하다.

적합한 "N-보호 그룹"은 통상적인 N-보호 그룹, 예를 들어 치환되거나 비치환된 저급 알카노일(예: 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 트리플루오로아세틸 등), 저급 알콕시카보닐(예: t-부톡시카보닐, t-아밀옥시카보닐 등), 치환되거나 비치환된 아르알킬옥시카보닐(예: 벤질옥시카보닐, p-니트로벤질옥시카보닐 등), 9-플루오레닐메톡시카보닐, 치환되거나 비치환된 아렌설포닐(예: 벤젠설포닐, 토실 등), 니트로페닐설포닐, 아르알킬(예: 트리틸, 벤질 등) 등일 수 있으며, 저급 알콕시카보닐이 바람직하고, t-부톡시카보닐이 더욱 바람직하다.

적합한 "사이클릭 탄화수소"는 포화되거나 불포화된 사이클릭 탄화수소, 예를 들어 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 벤젠, 나프탈렌, 인단, 인덴 등일 수 있다.

적합한 "치환된-저급 알킬"은 할로겐, 아릴, 아실, 저급 알콕시, 아릴옥시 등에 의해 치환된 저급 알킬일 수 있으며, 벤질이 바람직하다.

적합한 "헵테로사이클릭 환"은 수소가 추가된 상기 언급된 바와 같은 헵테로사이클릭 그룹인 것일 수 있다.

R^1 에서 바람직한 "아실"은 저급 알카노일; 저급 알콕시카보닐; 할로(저급)알콕시에 의해 임의로 치환된 아로일; 할로겐에 의해 임의로 치환된 아릴설포닐; 저급 알킬설포닐; 또는 사이클로(저급)알킬카보닐일 수 있으며, 아세틸, 피발로일, 메톡시카보닐, t-부톡시카보닐, 벤조일, 트리플루오로메톡시벤조일, 플루오로페닐설포닐, 메틸설포닐 또는 사이클로프로필카보닐이 바람직하다.

R^2 에서 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬아미노, 저급 알케닐, 저급 알케닐옥시, 저급 알케닐아미노, 저급 알키닐, 저급 알키닐옥시, 저급 알키닐아미노, 사이클로(저급)알킬, 사이클로(저급)알킬옥시, 사이클로(저급)알킬아미노, 아릴, 아릴옥시, 아릴아미노, 헵테로사이클릭 그룹 또는 헵테로사이클릭 그룹에 의해 치환된 아미노의 치환체로서 바람직한 "적합한 치환체"는 할로(저급)알킬, 할로(저급)알콕시, 저급 알케닐, 저급 알키닐, 저급 알킬아미노, 아실아미노, 아실, 저급 알킬실릴, 저급 알콕시, 아릴, 저급 알킬렌디옥시, 아실옥시, 하이드록시, 니트로, 아미노, 시아노, 할로겐, 아릴옥시, 저급 알킬티오 등일 수 있다.

R^2 에서 "적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴"로 바람직한 것은 할로겐에 의해 임의로 치환된 아릴일 수 있으며, 플루오로페닐이 더욱 바람직하다.

R^2 에서 "적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴아미노"로 바람직한 것은 할로겐에 의해 임의로 치환된 아릴아미노일 수 있으며, 페닐아미노 또는 플루오로페닐아미노가 바람직하다.

R^2 에서 "적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있는 아릴옥시"로 바람직한 것은 할로겐에 의해 임의로 치환된 아릴옥시일 수 있으며, 플루오로페녹시가 바람직하다.

Y에서 바람직한 "저급 알킬렌"은 메틸렌일 수 있다.

Y에서 R⁵에 대한 "저급 알킬"로 바람직한 것은 메틸일 수 있다.

Y에서 R⁵에 대한 "N-보호 그룹"으로 바람직한 것은 t-부톡시카보닐일 수 있다.

E에서 저급 알킬렌의 치환체로서 바람직한 "적합한 치환체"는 옥소, 저급 알킬, 하이드록시(저급)알킬 또는 아실일 수 있으며, 옥소, 디옥소, 메틸, 디메틸, 하이드록시메틸 또는 벤질카바모일이 더욱 바람직하다.

E에서 바람직한 "저급 알킬렌"은 메틸렌, 에틸렌 또는 트리메틸렌일 수 있으며, 에틸렌이 더욱 바람직하다.

R³ 및 R⁴에서 바람직한 "저급 알킬"은 메틸일 수 있다.

"R³ 및 R⁴가 함께 형성하는 저급 알킬렌"으로 바람직한 것은 에틸렌 또는 트리메틸렌일 수 있다.

"저급 알킬렌이 축합되는 사이클릭 탄화수소"로 바람직한 것은 벤젠일 수 있다.

바람직한 화합물 [I]은

R¹ 이 저급 알카노일, 저급 알콕시카보닐, 아로일, 할로(저급)알콕시에 의해 치환된 아로일, 저급 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로겐에 의해 치환된 아릴설포닐 또는 사이클로(저급)알킬카보닐이고,

R²는 각각의 아릴이 할로겐에 의해 치환될 수 있는 아릴, 아릴옥시 또는 아릴아미노; 피리딜; 또는 피리딜아미노이며,

A는 단일결합이고,

E는 에틸렌이며,

X는 CH이고,

Y는 $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{N}- \end{array}$ 이며,

Q는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}- \end{array}$ 이고,

R³ 및 R⁴는 함께, 에틸렌을 형성하거나,

R¹이 저급 알카노일, 저급 알콕시카보닐, 아로일, 할로(저급)알콕시에 의해 치환된 아로일, 저급 알킬설포닐, 아릴설포닐, 할로겐에 의해 치환된 아릴설포닐 또는 사이클로(저급)알킬카보닐이고,

R²는 각각의 아릴이 할로겐에 의해 치환될 수 있는 아릴, 아릴옥시 또는 아릴아미노; 피리딜; 또는 피리딜아미노이며,

A는 단일결합이고,

E는 에틸렌이며,

X는 N이고,

Y는 단일결합이며,

Q 는 $\text{C}=\text{O}$ 이고,

R^3 및 R^4 는 함께, 에틸렌을 형성하는 화합물이다.

목적화합물 [I]의 약제학적으로 허용되는 염으로서 적합한 것은 통상적인 비독성 염이며, 산 부가염, 예를 들어 무기산 부가염(예: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 세페이트, 포스페이트 등), 유기산 부가염(예: 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 툴루엔설포네이트 등), 아미노산과의 염(예: 아스파르트산염, 글루탐산염 등), 금속염, 예를 들어 알칼리 금속염(예: 나트륨염, 칼륨염 등) 및 알칼리토금속염(예: 칼슘염, 마그네슘염 등) 등이 포함된다.

목적화합물 [I]을 제조하는 방법을 이하에서 상세히 설명한다.

방법 1

화합물 [Ia] 또는 그의 염은 화합물 [II] 또는 그의 염을 화합물 [III] 또는 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ia] 및 [II]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

화합물 [III] 및 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 적합한 반응성 유도체의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 금속염 또는 알칼리토금속염일 수 있다.

화합물 [III]의 카복시 또는 설포 그룹에서의 적합한 반응성 유도체로는 에스테르, 산 할라이드, 산 무수물 등이 포함될 수 있다. 반응성 유도체의 적합한 예로는 산 할라이드(예: 산 클로라이드, 산 브로마이드 등); 대칭 산 무수물; 지방족 카복실산(예: 아세트산, 피발산 등), 치환된 인산(예: 디알킬인산, 디페닐인산 등)과 같은 산과의 혼합 산 무수물; 치환되거나 비치환된 저급 알킬 에스테르(예: 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 헥실 에스테르, 트리클로로메틸 에스테르 등), 치환되거나 비치환된 아르(저급)알킬 에스테르(예: 벤질 에스테르, 벤즈하이드릴 에스테르, p-클로로벤질 에스테르 등), 치환되거나 비치환된 아릴 에스테르(예: 페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, 4-나트로페닐 에스테르, 2,4-디나트로페닐 에스테르, 펜타클로로페닐 에스테르, 나프틸 에스테르 등), 또는 N,N-디메틸하이드록실아민, N-하이드록시석신이미드, N-하이드록시프탈이미드, 1-하이드록시벤조트리아졸 또는 1-하이드록시-6-클로로-1H-벤조트리아졸과의 에스테르와 같은 에스테르 등일 수 있다. 이들 반응성 유도체는 사용되는 화합물 [III]의 종류에 따라 이들중에서 임의로 선택될 수 있다.

반응은 일반적으로 물, 아세톤, 디옥산, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 아세토니트릴, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 그밖에 반응에 악영향을 미치지 않는 다른 유기용매와 같은 통상적인 용매중에서 수행한다. 이들 용매중에서 친수성 용매는 물과의 혼합물로서 사용될 수 있다.

반응은 또한 바람직하게는 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘 등 또는 이들의 혼합물과 같은 통상적인 염기의 존재하에서 수행된다.

이 반응에서, 화합물 [III]이 유리산 형태 또는 그의 염 형태로 사용되는 경우에 반응은 바람직하게는 N,N'-디사이클로헥실카보디이미드, N-사이클로헥실-N'-모르폴리노에틸카보디이미드, N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 저급 알콕시카보닐 할라이드(예: 에틸 클로로포르메이트, 이소부틸 클로로포르메이트 등), 1-(p-클로로벤젠설포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸 등과 같은 통상적인 축합제의 존재하에서 수행된다.

반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 일반적으로 냉각 내지 가열하에서 수행할 수 있다.

방법 2

화합물 [Ib] 또는 그의 염은 화합물 [II] 또는 그의 염을 화합물 [IV]와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ib] 및 [II]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

반응은 일반적으로 디옥산, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 또는 그밖에 반응에 악영향을 미치지 않는 다른 유기용매와 같은 용매중에서 수행한다.

반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 일반적으로 냉각 내지 가온하에서 수행한다.

방법 3

화합물 [Ic] 또는 그의 염은 화합물 [V] 또는 그의 염을 화합물 [III] 또는 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ic] 및 [V]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

화합물 [III] 및 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 적합한 반응성 유도체의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 금속염 또는 알칼리토금속염일 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 1의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 1에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

방법 4

화합물 [Id] 또는 그의 염은 화합물 [V] 또는 그의 염을 화합물 [IV]와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Id] 및 [V]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 2의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 2에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

방법 5

화합물 [I] 또는 그의 염은 화합물 [VI] 또는 그의 염을 화합물 [VII] 또는 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [VI]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 산 부가염일 수 있다.

화합물 [VII] 및 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 적합한 반응성 유도체의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 금속염 또는 알칼리토금속염일 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 1의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 1에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

방법 6

화합물 [Ie] 또는 그의 염은 화합물 [VIII] 또는 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염을 화합물 [IX] 또는 그의 염과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ie], [VIII] 및 카복시 또는 설포 그룹에서의 그의 반응성 유도체의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

화합물 [IX]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 산 부가염일 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 1의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 1에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

방법 7

화합물 [If]는 화합물 [X] 또는 그의 염을 화합물 [XI]와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [If] 및 [X]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 방법의 반응은 바람직하게는 알칼리금속(예: 리튬, 나트륨, 칼륨 등), 알칼리 토금속(예: 칼슘 등), 알칼리금속 하이드라이드(예: 수소화나트륨 등), 알칼리토금속 하이드라이드(예: 수소화칼슘 등), 알칼리금속 또는 알칼리토금속의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트(예: 중탄산칼륨 등) 등과 같은 염기의 존재하에서 수행된다.

반응은 일반적으로 N,N-디메틸포름아미드, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 벤젠, 틀루엔, 아세토니트릴 또는 그밖에 반응에 악영향을 미치지 않는 다른 용매와 같은 용매중에서 수행한다.

반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 일반적으로 냉각 내지 가열하에서 수행한다.

방법 8

화합물 [Ig] 또는 그의 염은 화합물 [If] 또는 그의 염에 대해 N-보호 그룹 제거반응을 수행함으로써 제조할 수 있다.

화합물 [If] 및 [Ig]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 산 부가염일 수 있다.

이 반응은 가수분해, 환원 등과 같은 통상적인 방법에 따라 수행한다.

가수분해는 바람직하게는 염기 또는 루이스산을 포함한 산의 존재하에서 수행한다.

적합한 염기에는 알칼리금속(예: 나트륨, 칼륨 등), 알칼리토금속(예: 마그네슘, 칼슘 등), 그의 하이드록사이드, 카보네이트 또는 바이카보네이트, 하이드라진, 알킬아민(예: 메틸아민, 트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 피콜린, 1,5-디아자비사이클로[4.3.0]논-5-엔, 1,4-디아자비사이클로[2.2.2]옥탄, 1,8-디아자비사이클로[5.4.0]운데스-7-엔 등과 같은 무기 염기 및 유기염기가 포함될 수 있다.

적합한 산에는 유기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등), 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산, 염화수소, 브롬화수소, 불화수소 등) 및 산부가염 화합물(예: 피리딘 하이드로클로라이드 등)이 포함될 수 있다.

트리클로로아세트산(예: 트리클로로아세트산, 트리플루오로아세트산 등) 등을 사용한 제거반응은 바람직하게는 양이온 포획제(cation trapping agent)[예: 앤리솔, 폐놀 등]의 존재하에서 수행한다.

반응은 일반적으로 물, 알콜(예: 메탄올, 에탄올 등), 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 테트라클로로메탄, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 이들의 혼합물 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 그밖의 다른 용매와 같은 용매중에서 수행한다. 액체 염기 또는 산이 또한 용매로 사용될 수도 있다. 반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 일반적으로 냉각 내지 가열하에서 수행한다.

제거반응을 위해 적용할 수 있는 환원방법에는 화학적 환원 및 접촉환원이 포함될 수 있다.

화학적 환원방법에서 사용되는 적합한 환원제는 금속(예: 주석, 아연, 철 등) 또는 금속 화합물(예: 염화크롬, 아세트산크롬 등)과 유기 또는 무기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔설휘산, 염산, 브롬화수소산 등)의 배합물이다.

접촉환원 방법에서 사용되는 적합한 촉매는 백금 촉매(예: 백금 플레이트, 스판지성 백금, 백금 블랙, 콜로이드성 백금, 산화백금, 백금 와이어 등), 팔라듐 촉매(예: 스판지성 팔라듐, 팔라듐 블랙, 산화팔라듐, 탄소상 팔라듐, 콜로이드성 팔라

듐, 황산바륨상 팔라듐, 탄산바륨상 팔라듐 등), 니켈 촉매(예: 환원 니켈, 산화니켈, 라니 니켈 등), 코발트 촉매(예: 환원 코발트, 라니 코발트 등), 철 촉매 (예: 환원 철, 라니철 등), 구리 촉매(예: 환원 구리, 라니 구리, 울만 구리 등) 등과 같은 통상적인 것이다.

N-보호 그룹이 벤질인 경우, 환원은 바람직하게는 팔라듐 촉매(예: 팔라듐 블랙, 탄소상 팔라듐 등)와 포름산 또는 그의 염(예: 암모늄 포르메이트 등)의 배합물의 존재하에서 수행된다.

환원반응은 일반적으로 반응에 악영향을 미치지 않는 통상적인 용매, 예를 들면 물, 메탄올, 에탄올, 프로판올, N,N-디메틸포름아미드 또는 이들의 혼합물중에서 수행한다. 또한, 화학적 환원방법에서 사용되는 상기 언급한 산이 액체인 경우에 이들은 또한 용매로 사용될 수도 있다. 또한, 접촉환원에서 사용되는 적합한 용매에는 상기 언급한 용매, 및 디에틸에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등, 또는 이들의 혼합물과 같은 그밖의 다른 통상적인 용매가 포함될 수 있다.

이 환원반응의 반응온도는 중요하지 않으며, 반응은 일반적으로 냉각 내지 가열하에서 수행한다.

방법 9

화합물 [Ii] 또는 그의 염은 화합물 [Ih] 또는 그의 염을 화합물 [XII]와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ih] 및 [Ii]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 7의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 7에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

방법 10

화합물 [Ij] 또는 그의 염은 화합물 [II] 또는 그의 염을 화합물 [XIII]와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화합물 [Ij] 및 [II]의 적합한 염은 화합물 [I]에 대해 예시된 것과 동일할 수 있다.

이 방법의 반응은 실질적으로 방법 7의 반응과 동일한 방식으로 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응모드 및 반응조건(예: 용매, 반응온도 등)은 방법 7에서의 설명을 참고로 할 수 있다.

상기 방법에 의해 수득된 화합물은 분쇄, 재결정, 칼럼 크로마토그래피, 재침전 등과 같은 통상적인 방법으로 분리 및 정제할 수 있다.

화합물 [I] 및 그밖의 다른 화합물은 비대칭 탄소원자(들)와 이중결합(들)으로 인해 광학 이성체(들) 또는 기하 이성체(들)와 같은 하나 또는 그 이상의 입체이성체를 포함할 수 있으며, 이러한 이성체 및 이들의 혼합물은 모두 본 발명의 범주에 포함된다.

또한 화합물 [I]의 용매화물(예를 들어 포위(enclosure) 화합물(예: 하이드레이트 등)) 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염도 또한 본 발명의 범주내에 포함된다.

목적 화합물[I] 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 강력한 상승적 콜린 활성을 가지며, 포유동물에게서 중추신경계 질환, 더욱 특히 건망증, 치매(예를 들어 노인성 치매, 알츠하이머 치매, 각종 질환에 의한 치매, 예를 들어 뇌혈관 치매, 뇌 외상후 치매, 뇌종양에 의한 치매, 만성 경막하 혈종에 의한 치매, 정상압 수두에 의한 치매, 후수막염에 의한 치매, 파킨슨씨 병 타입의 치매 등) 등을 치료 및/또는 예방하는데 유용하다. 또한, 목적 화합물은 정신분열증, 우울증, 졸중, 뇌순상, 닉وت린 금단증상, 척수 손상, 불안, 빈뇨증, 요실금, 근긴장성 디스트로피, 주의력 부족 활동항진 질환, 과다 낮잠(수면발작), 파킨슨씨병 또는 자폐증의 치료 및/또는 예방제로서 유용할 것으로 기대된다.

목적화합물 [I]의 유용성을 확인하기 위하여 화합물 [I]의 약리학적 데이터를 이하에 나타내었다.

시험

래트에서의 음경 발기

(이 시험은 문헌[Jpn. J. Pharmacol., Vol. 64, 147-153(1994)]에 기술된 것과 유사한 방식에 따라 수행되었다)

(i) 방법

8 주령의 Fischer 344 수컷 래트($n=7$)를 사용하였다. 시험전 모든 래트를 하루에 3분씩 3일 연속 핸들링하였다 (handle). 래트를 7 그룹으로 시험하고, 다양한 용량의 시험 화합물을 반-무작위 순서로 투여하였다. 사용 직전에 시험 화합물을 0.5% 메틸-셀룰로즈에 혼탁시키고, 시험 시작 바로 전에 1 mL/kg의 부피로 복강내 주입하였다. 주입 직후, 각 래트를 퍼스페스(perspex) 상자(25×25×35 cm)에 넣고 그의 행동을 60 분동안 관찰하는 동시에 음경 발기 수를 계수하였다. 래트의 관찰을 용이하기 위해 각 상자뒤에 거울을 위치시켰다. 데이터는 평균수로서 나타내었다.

(ii) 시험 결과

시험 화합물 (실시예 번호)	투여량 (mg/kg)	음경 발기 (수/시)
2	1	1.14
19	0.32	0.75

문헌 [The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vo. 279, No. 3, 1157-1173(1996)]의 내용으로부터 명백한 바와 같이, 상기 언급된 활성을 갖는 화합물은 기억 결핍(즉, 건망증, 치매 등)을 개선시킨다. 또한, 상기 언급된 활성을 갖는 화합물은 몇몇 특허 출원(예: PCT 국제 공개번호 제 WO 98/27930 호 등)으로부터 상술된 질환들의 치료 및/또는 예방제로서 유용할 것으로 기대된다.

치료적인 목적을 위해, 본 발명의 화합물 [I] 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 활성성분으로서 상기 화합물을 경구 또는 비경구 투여용으로 적합한 유기 또는 무기 고체, 반고체 또는 액체 부형제와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는 약제학적 제제 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 캡슐제, 정제, 당의정, 과립제, 죽제, 용액제, 혼탁제, 유제 등일 수 있다. 필요에 따라, 이를 제제에 보조 물질, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 완충제 및 기타 일반적으로 사용되는 보조제를 포함시킬 수도 있다.

화합물 [I]의 투여량은 환자의 연령 및 상태에 따라 달라질 수 있지만, 상기 언급된 질병을 치료하기 위해서는 약 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 및 1,000 mg의 화합물 [I]의 평균 단일 용량이 효과적일 수 있다. 일반적으로, 대상체당 1 일 0.1 내지 약 1,000 mg의 양이 투여될 수 있다.

이하의 제조예 및 실시예가 본 발명을 더욱 상세하게 설명하기 위한 목적으로 제공된다.

제조예 1

물(360 mL)중의 1-벤질-4-아미노페리딘(50 g)의 용액에 아세톤(360 mL)중의 디-t-부틸 디카보네이트(61 g)의 용액을 냉수조상에서 냉각하에 적가하였다. 2.5 시간동안 교반한 후, 침전을 필터상에 수집하여 물로 세척한 다음, 건조시켰다. 조 생성물을 디이소프로필 에테르(200 mL)와 n-헥산(200 mL)의 혼합물에 붓고, 혼합물을 교반하였다. 여과후, O-t-부틸 N-(1-벤질페리딘-4-일)카바메이트 (66.9 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.2-1.5 (2H, m), 1.37 (9H, s), 1.66 (2H, br d, J=9.9Hz), 1.91 (2H, br t, J=10.7Hz), 2.73 (2H, 변형 d, J=11.8Hz), 3.2 (1H, m), 3.41, (2H, s), 6.75 (1H, d, J=7.8Hz), 7.1-7.4 (5H, m)
MASS (APCI) (m/z): 291

제조예 2

메탄올(1 ℓ)중의 10% 탄소상 팔라듐(50 중량%, 9 g) 및 O-t-부틸 N-(1-벤질피페리딘-4-일)카바메이트(45 g)의 혼합물에 주변온도에서 교반하면서 수소가스를 버블링시켰다. 촉매를 유리 필터로 제거하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후, O-t-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(28.35 g)를 수득하였다. 헹굼 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르로 헹궜다. O-t-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(344 mg)의 제 2 분획을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.18 (2H, ddd, J=3.8, 11.8, 11.8Hz),
1.37 (9H, s), 1.62 (2H, 변형 d, J=10.8Hz),
1.85 (1H, m), 2.38 (2H, dt, J=2.2, 12.0Hz), 2.86
(2H, distorted d, J=12.3Hz), 3.2 (1H, m), 6.72 (1H,
br d)

MASS (APCI) (m/z): 201

제조예 3

디클로로메탄(40 mL)중의 O-t-부틸 N-(피페리딘-4-일)카바메이트(4.0 g)의 혼탁액에 피리딘(1.94 mL), 디클로로메탄(40 mL), 아세트산 무수물(20.8 mL) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(0.1 g)을 주변온도에서 차례로 첨가하였다. 3 시간동안 교반한 후, 혼합물을 0.1N 염산, 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후, O-t-부틸 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)카바메이트(4.01 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.23 (2H, m), 1.38 (9H, s), 1.70
(2H, 변형 t, J=11.4Hz), 1.97 (3H, s), 2.64 (1H,
br t, J=11.1Hz), 3.04 (1H, dt, J=2.8, 11.5Hz), 3.42
(1H, m), 3.72 (1H, br d, J=15.0Hz), 4.19 (1H, br d,
J=13.1Hz), 6.86 (1H, d, J=7.5Hz)

MASS (APCI) (m/z): 243

제조예 4

디클로로메탄(24 mL)중의 O-t-부틸 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)카바메이트 (2.42 g)의 용액에 디옥산(24 mL)중의 4N 염화수소를 첨가하였다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후, 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(2.02 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.41 (2H, m), 1.93 (2H, 변형
t), 2.00 (3H, s), 2.60 (1H, br t, J=10.4Hz), 3.06
(1H, br t, J=11.3Hz), 3.12 (1H, m), 3.84 (1H, br d,
J=14.0Hz), 4.34 (1H, br d, J=13.0Hz), 8.32 (3H, br
s)

MASS (APCI) (m/z): 143

제조예 5

디클로로메탄(70 mL)중의 페닐 클로로포르메이트(5.64 g)의 용액에 디클로로메탄(100 mL)중의 4-아미노피리딘(2.84 g) 및 트리에틸아민(5.02 mL)의 용액을 냉수조상에서 냉각하에 적가하였다. 1 시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 디클로로메탄(200 mL) 및 물(200 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 반응 혼합물을 디이소프로필 에테르로 희석시키고, 침전을 여과하였다. 디에틸 에테르로 헹군 후, O-페닐 N-(4-피리딜)카바메이트 (5.07 g)를 수득하였다.

NMR (CDCl₃, δ): 7.17 (2H, m), 7.27 (1H, m), 7.3-7.5 (4H, m), 8.50 (2H, dd, J=1.4, 5.0Hz), 8.06 (1H, s)
 MASS (APCI) (m/z): 215

제조예 6

클로로포름(45 mL)중의 설퍼릴 클로라이드(3.55 mL)의 용액에 클로로포름(15 mL)중의 1-아세틸피페라진(5.66 mg) 및 트리에틸아민(6.16 mL)의 용액을 냉수조상에서 냉각하에 적가하였다. 6 시간동안 교반한 후, 침전을 여과하여 수집하였다. 수산화나트륨 상에서 건조시킨 후, 1-아세틸피페라진-4-설포닐 클로라이드 (2.43 g)을 수득하였다.

NMR (CDCl₃, δ): 2.15 (3H, s), 3.35 (4H, m), 3.69 (2H, t, J=5.1Hz), 3.83 (2H, br s)
 MASS (APCI) (m/z): 227

제조예 7

디클로로메탄(10 mL)중의 1-벤질-4-아미노피페리딘(1.13 g)의 용액에 디이소프로필에틸아민(1.09 mL) 및 디클로로메탄(1 mL)중의 4-플루오로벤조일 클로라이드 (0.99 g)의 용액을 냉수조상에서 냉각하에 첨가하였다. 혼합물을 교반하면서 주변온도로 천천히 가온하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석시켜 물, 포화 수성 탄산수소나트륨, 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100 mL, 디클로로메탄:메탄올 = 15:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르 - n-헥산(1:1)으로 헹군 후, N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(1.31 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.4-1.7 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.01 (2H, br t, J=10.7Hz), 2.81 (2H, br d, J=11.6Hz), 3.46 (2H, s), 3.73 (1H, m), 7.2-7.4 (7H, m), 7.90 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.26 (1H, br d, J=7.7Hz)
 MASS (APCI) (m/z): 313

제조예 8

출발 화합물로서 4-아미노-1-벤질피페리딘을 사용하여 실시예 2와 유사한 방법에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

N-(1-벤질피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.25-1.5 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m), 2.0-2.2 (2H, m), 2.65-2.8 (2H, m), 3.4-3.6 (3H, m), 6.07 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05 (2H, t, J=9Hz), 7.2-7.45 (2H, m), 8.35 (1H, s)
 MASS (APCI) (m/z): 328

제조예 9

메탄올(15 mL)과 테트라하이드로푸란(15 mL)의 혼합물중의 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(3.0 g)의 용액에 탄소상 팔라듐(10%w/w, 50 중량%, 0.6 g)을 첨가하고, 혼합물을 수소 대기압하에서 8 시간동안 수소화시켰다. 축매를 여과하고, 용매를 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득한 후, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(1.97 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.65-1.85 (2H, m),
 2.3-2.65 (2H, m), 2.8-3.0 (2H, m), 3.3-3.7 (1H, m),
 6.08 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (2H, t, J=9Hz), 7.25-7.5
 (2H, m), 8.33 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 238

제조예 10

메탄올(20 mL)중의 N-(1-벤질피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(937 mg) 및 10% 탄소상 팔라듐(50 중량%, 0.2 g)의 혼합물을 주변온도에서 수소대기하에 7.5 시간동안 교반하였다. 촉매를 유리 필터로 여과하고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후 N-(페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(653 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.40 (2H, ddd, J=4.0, 11.9, 23.8Hz),
 1.72 (2H, br d, J=9.5Hz), 2.3-2.7 (2H, m), 2.8-3.2
 (2H, m), 3.80 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92
 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.26 (1H, d, J=7.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 223

실시예 1

1,2-디클로로에탄(5 mL)중의 O-페닐 N-(4-페리딜)카바메이트(446 mg)의 용액에 1,2-디클로로에탄(20 mL)중의 1-아세틸피페라진(1.12 g)의 혼탁액을 주변온도에서 첨가하였다. 혼합물을 60 °C에서 교반하면서 9 시간동안 가열하였다. 혼합물을 주변온도로 냉각하고, 디클로로메탄 및 물로 회석하였다. 수성상을 분리하고, 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 11.5로 조정하였다. 수성 용액에 과량의 염화나트륨을 첨가하였다. 혼합물을 디클로로메탄과 메탄올(약 10:1)의 혼합물로 추출하고, 유기상을 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100 mL, 디클로로메탄:메탄올:수성 암모니아 = 10:1:0.1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후, 1-아세틸-4-(4-페리딜아미노카보닐)피페라진(398 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.47
 (2H, dd, J=1.5, 4.8Hz), 8.31 (2H, dd, J=1.5,
 4.8Hz), 9.01 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 271

실시예 2

테트라하이드로푸란(10 mL)중의 1-아세틸피페라진(0.648 g)의 교반 용액에 4-플루오로페닐 이소시아네이트(0.574 g)를 주변온도에서 첨가하였다. 주변온도에서 1 시간동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 증발제거하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-아세틸-4-(4-플루오로페닐카바모일)피페라진(1.25 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.03 (3H, s), 3.3-3.6 (8H, m), 7.07
 (2H, t, J=9Hz), 7.46 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.61 (1H,
 s)

MASS (APCI) (m/z): 266

실시예 3

출발 화합물로서 1-t-부톡시카보닐피페라진을 사용하여 실시예 2와 유사한 방법에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

1-t-부톡시카보닐-4-(4-플루오로페닐카바모일)피페라진

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.45 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.60 (1H, s)

MASS (LD) (m/z): 346.2

실시예 4

톨루엔(20 mL)중의 피리딘-4-카복실산(1.0 g) 및 트리에틸아민(1.2 mL)의 용액에 디페닐포스포릴 아지드(1.75 mL)를 주변온도에서 첨가하였다. 생성된 혼합물을 30 분동안 가열환류시키고, 0 °C로 냉각하였다. 혼합물에 1-t-부톡시카보닐피페라진(1.51 g)을 첨가하고, 혼합물을 1 시간동안 90 °C로 가열하였다. 주변온도로 냉각한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 물 및 염수로 차례로 세척한 다음, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중의 0-7% 메탄올로 용출시키면서 실리카겔(150 mL) 상에서 크로마토그래피하였다. 디이소프로필 에테르와 에탄올의 혼합물로 연마하여 1-t-부톡시카보닐-4-(피리딘-4-일카바모일)피페라진(0.66 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.42 (9H, s), 3.25-3.5 (8H, m), 7.46 (2H, d, J=1.5, 5Hz), 8.30 (2H, d, J=1.5, 5Hz), 9.00 (1H, s)

MASS (LD) (m/z): 307.2

실시예 5

디클로로메탄(5 mL)중의 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(0.4 g)의 혼탁액에 피리딘(0.54 mL) 및 4-플루오로페닐 클로로포르메이트(0.29 mL)를 0 °C에서 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하여 1 시간동안 교반한 후, 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척하고, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-아세틸-4-(4-플루오로페녹시카보닐아미노)피페리딘(347 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.15-1.55 (2H, m), 1.7-1.95 (2H, m), 2.00 (3H, s), 2.65-2.85 (1H, m), 3.0-3.25 (1H, m), 3.5-3.7 (1H, m), 3.7-3.9 (1H, m), 4.15-4.3 (1H, m), 7.05-7.3 (4H, m), 7.86 (1H, d, J=8Hz)

MASS (APCI) (m/z): 281

실시예 6

디클로로메탄(7 mL)중의 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(715 mg)의 혼탁액에 디클로로메탄(2 mL)중의 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.83 mg)의 용액 및 디이소프로필에틸아민(1.83 mL)을 주변온도에서 첨가하였다. 6.5 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 50 mL, 디클로로메탄:메탄올 50:1 - 10:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(738 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.40 (2H, m), 1.81 (2H, 변형 t, J=12.4Hz), 2.01 (3H, s), 2.68 (1H, br t, J=11.4Hz), 3.13 (1H, br t, J=11.6Hz), 3.83 (1H, br t, J=13.9Hz), 4.01 (1H, m), 4.33 (1H, br d, J=13.7Hz), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.5, 8.8Hz), 8.31 (1H, d, J=7.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 265

실시예 7

디클로로메탄(5 mL)중의 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(536 mg)의 혼탁액에 이소니코티노일 클로라이드 하이드로클로라이드(534 mg) 및 디이소프로필에틸아민(1.05 mL)을 주변온도에서 첨가하였다. 8 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 물에 붓고, 디클로로메탄으로 회석하였다. 1N 수산화나트륨 용액으로 혼합물의 pH를 8.5로 조정하였다. 혼합물에 염화나트륨을 첨가하고, 유기상을 분리하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 합해 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 50 mL, 디클로로메탄:메탄올 = 10:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르:n-헥산으로 결정화하여 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-이소니코틴아미드(477 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.4 (2H, m), 1.83 (2H, 변형 t, J=11Hz), 2.01 (3H, s), 2.69 (1H, br t, J=11Hz), 3.14 (1H, br t, J=12Hz), 3.83 (1H, br d, J=14.1Hz), 4.03 (1H, m), 4.33 (1H, br d, J=13.1Hz), 7.75 (2H, dd, J=1.7, 4.4Hz), 8.62 (1H, d, J=7.5Hz), 8.72 (2H, dd, J=1.6, 4.4Hz)

MASS (APCI) (m/z): 248

실시예 8

디클로로메탄(7 mL)중의 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(715 mg)의 혼탁액에 디클로로메탄(2 mL)중의 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(0.83 mg)의 용액 및 디이소프로필에틸아민(1.83 mL)을 주변온도에서 첨가하였다. 6.5 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 회석하여 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 50 mL, 디클로로메탄:메탄올 50:1 - 20:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 행군 후 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-플루오로벤젠설포나미드(859 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.21 (2H, m), 1.54 (2H, m), 1.94 (3H, s), 2.66 (1H, br t, J=10.8Hz), 3.02 (1H, dt, J=2.9, 12.0Hz), 3.22 (1H, m), 3.64 (1H, br d, J=14.0Hz), 4.05 (1H, br d, J=13.2Hz), 7.44 (2H, t, J=8.9Hz), 7.8-8.0 (3H, m)

MASS (APCI) (m/z): 301

실시예 9

클로로포름(10 mL)중의 O-페닐 N-(4-페리딜)카바메이트(0.81 g)의 용액에 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(0.68 g) 및 트리에틸아민(1.06 mL)을 주변온도에서 첨가하였다. 하루동안 교반후, 혼합물이 용액으로 되었다. 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100 mL, 디클로로메탄:메탄올 10:1 - 5:1, 및 실리카겔 50 mL, 디클로로메탄:메탄올:수성 암모니아 10:1:0.1)에 의해 정제하였다. 목적하는 분획의 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 메탄올(5 mL)과 디클로로메탄(5 mL)에 용해시키고, 이 용액에 디옥산(1.5 mL)중의 4N 염화수소를 첨가하였다. 용매를 감압하에서 제거하고, 잔류물을 메탄올과 공비증발시켰다. 디이소프로필 에테르 및 n-헥산으로 결정화하여 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N'-(4-페리딜)우레아(343 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.6 (2H, m), 1.77 (2H, m), 2.01 (3H, s), 2.94 (1H, br t, J=10.4Hz), 3.22 (1H, br t, J=10.1Hz), 3.76 (2H, m), 4.05 (1H, d, J=13.6Hz), 7.60 (1H, d, J=7.8Hz), 7.83 (2H, d, J=6.8Hz), 8.52 (2H, d, J=7.1Hz), 11.21 (1H, s), 14.66 (1H, br s)

MASS (APCI) (m/z): 263

실시예 10

디클로로메탄(5 mL)중의 1-아세틸-4-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(536 mg)의 혼탁액에 4-플루오로페닐 이소시아네이트(375 μ L) 및 디이소프로필에틸아민 (575 μ L)을 주변온도에서 첨가하였다. 3 시간동안 교반한 후, 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하였다. 유기상을 분리하고, 수성상을 디클로로메탄으로 추출하였다. 유기상을 합하여 황산마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르 및 n-헥산으로 결정화하여 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(448 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.5 (2H, m), 1.80 (2H, 변형 t, $J=10$ Hz), 2.00 (3H, s), 2.77 (1H, br d, $J=10.8$ Hz), 3.14 (1H, br d, $J=11.1$ Hz), 3.5-3.9 (2H, m), 4.16 (1H, br d, $J=13.2$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.05 (2H, t, $J=8.9$ Hz), 7.40 (2H, dd, $J=5.0, 9.2$ Hz), 8.37 (1H, s)
MASS (APCI) (m/z): 280

실시예 11

디클로로메탄(5 mL)중의 4-(4-플루오로벤조일아미노)피페리딘(0.25 g)의 용액에 0 °C에서 피리딘(0.14 mL) 및 메틸 클로로포르메이트(87 μ L)를 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하고, 1 시간동안 교반하였다. 혼합물에 N,N-디메틸아미노피페리딘(0.13 g)을 첨가하고, 1 시간동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-(4-플루오로벤조일아미노)-1-메톡시카보닐피페리딘(0.265 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.9 (2H, m), 2.8-3.05 (2H, m), 3.60 (3H, s), 3.85-4.1 (2H, m), 7.29 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.90 (2H, dd, $J=6, 9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8$ Hz)
MASS (APCI) (m/z): 281

실시예 12

피리딘(5 mL)중의 4-(4-플루오로벤조일아미노)피페리딘(0.25 g)의 용액에 0 °C에서 4-트리플루오로벤젠설포닐 클로라이드(0.219 g) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피페리딘을 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하고, 1 시간동안 교반한 후, 물과 디클로로메탄의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-(4-플루오로벤조일아미노)-1-(4-트리플루오로페닐설포닐)피페리딘 (0.38 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-1.95 (2H, m), 2.35-2.55 (2H, m), 3.5-3.85 (3H, m), 7.28 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.50 (2H, t, $J=9$ Hz), 7.75-7.95 (4H, m), 8.31 (1H, d, $J=8$ Hz)
MASS (APCI) (m/z): 381

실시예 13

디클로로메탄(5 mL)중의 4-(4-플루오로벤조일아미노)피페리딘(0.15 g)의 용액에 0 °C에서 피리딘(82 μ L) 및 4-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드(106 μ L)를 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하여 4 시간동안 교반한 후, 물

과 디클로로메탄의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 용매를 감압하에서 증발시켜 4-(4-플루오로벤조일아미노)-1-(4-트리플루오로메톡시 벤조일)피페리딘(205 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.7-2.0 (2H, m),
2.7-3.4 (2H, m), 3.4-3.8 (1H, m), 3.9-4.2 (1H, m),
4.2-4.6 (1H, m), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.35-7.6 (4H,
m), 7.91 (2H, dd, J=6, 9Hz), 8.35 (1H, d, J=8Hz)
MASS (LD) (m/z): 433.2

실시예 14

디클로로메탄(5 mL)중의 4-(4-플루오로벤조일아미노)피페리딘(0.15 g)의 용액에 0 °C에서 피리딘(0.14 mL) 및 메탄설포닐 클로라이드(96 μL)를 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하여 1 시간동안 교반하였다. 혼합물에 N,N-디메틸아미노피리딘(0.13 g)을 첨가하고, 1 시간동안 더 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 디클로로메탄의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-(4-플루오로벤조일아미노)-1-메틸설포닐피페리딘(0.30 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.45-1.7 (2H, m), 1.8-2.05 (2H, m),
2.7-2.95 (2H, m), 2.88 (3H, s), 3.5-3.65 (2H, m),
3.8-4.05 (1H, m), 7.30 (2H, t, J=9Hz), 7.91 (2H,
dd, J=6, 9Hz), 8.36 (1H, d, J=8Hz)
MASS (APCI) (m/z): 301

실시예 15

테트라하이드로푸란(4 mL)중의 N-(피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(0.3 g)의 용액에 0 °C에서 피리딘(0.28 mL), 메틸 클로로포르메이트(98 μL) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘을 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하고, 2 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(1-메톡시카보닐피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(0.312 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.1-1.4 (2H, m), 1.7-1.9 (2H, m),
2.8-3.1 (2H, m), 3.5-3.75 (1H, m), 3.59 (3H, s),
3.75-3.95 (2H, m), 6.15 (1H, d, J=7.6Hz), 7.05 (2H,
t, J=9Hz), 7.37 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.37 (1H, s)
MASS (APCI) (m/z): 296

실시예 16

테트라하이드로푸란(4 mL)중의 N-(피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(0.3 g)의 용액에 0 °C에서 N,N-디메틸아미노피리딘(0.23 g) 및 4-플루오로벤젠설포닐 클로라이드(0.25 g)를 차례로 첨가하였다. 혼합물을 주변온도로 가온하고, 1 시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 디클로로메탄의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하여 염산(1N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(1-(4-플루오로페닐설포닐)-피페리딘-4-일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(0.468 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.3-1.6 (2H, m), 1.75-1.95 (2H, m),
 2.45-2.7 (2H, m), 3.35-3.6 (3H, m), 6.14 (1H, d,
 J=7.5Hz), 7.03 (2H, t, J=9Hz), 7.34 (2H, dd, J=5,
 9Hz), 7.50 (2H, t, J=9Hz), 7.75-7.95 (2H, m), 8.31
 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 396

실시예 17

디클로로메탄(5 mL)중의 N-(피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(0.5 g)의 혼탁액에 피리딘(218 μL), 디클로로메탄(5 mL) 및 벤조일 클로라이드(290 μL)를 주변온도에서 첨가하였다. 3.5 시간동안 교반한 후, 혼합물을 물(5 mL)을 부었다. 유기층을 분리하여 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔, 톨루엔:에틸 아세테이트 = 1:1 - 에틸 아세테이트)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 헹군 후, N-(1-벤조일피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(515 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.50 (2H, br s), 1.85 (2H, br s),
 2.8-3.3 (2H, m), 3.61 (1H, m), 4.1 (1H, m), 4.35
 (1H, m), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz), 7.3-7.5 (5H, m),
 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.34 (1H, d, J=7.9Hz)
 MASS (APCI) (m/z): 327

실시예 18

디클로로메탄(5 mL)중의 N-(피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(556 mg)의 혼탁액에 피발로일 클로라이드(0.37 mL), 피리딘(0.24 mL) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(25 mg)을 주변온도에서 첨가하였다. 하루동안 교반한 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(1-피발로일피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(305 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.20 (9H, s), 1.41 (2H, m), 1.7-1.9
 (2H, m), 2.91 (2H, br t, J=11.9Hz), 4.07 (1H, m),
 4.27 (2H, br d, J=13.3Hz), 7.29 (2H, t, J=8.9Hz),
 7.92 (2H, dd, J=5.5, 8.9Hz), 8.30 (1H, d, J=7.8Hz)
 MASS (APCI) (m/z): 329

실시예 19

디클로로메탄(6 mL)중의 N-(피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(556 mg)의 혼탁액에 사이클로프로판카복실산(0.20 mL), 1-하이드록시벤조트리아졸(338 mg) 및 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(480 mg)를 주변온도에서 첨가하였다. 21 시간동안 교반한 후, 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 결정화하여 N-(1-사이클로프로필카보닐피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(627 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 0.6-0.8 (4H, m), 1.2-1.6 (2H, m),
 1.7-2.0 (2H, m), 1.85 (1H, m), 2.72 (1H, m), 3.21
 (1H, m), 4.04 (1H, m), 4.30 (2H, m), 7.29 (2H, t,
 J=8.9Hz), 7.92 (2H, dd, J=5.6, 8.9Hz), 8.31 (1H, d,
 J=7.7Hz)
 MASS (APCI) (m/z): 313

실시예 20

1-t-부톡시카보닐-4-(4-플루오로페닐카바모일)피페라진(0.30 g)을 에틸 아세테이트중의 염화수소 용액(4N, 2 mL)에 용해시키고, 용액을 주변온도에서 1 시간동안 교반하였다. 용매를 감압하에서 증발제거하여 1-(4-플루오로페닐카바모일)피페라진을 백색 분말로 수득한 후, 이를 디클로로메탄(3 mL)에 용해시키고, 혼합물을 피리딘(0.25 mL), 4-트리플루오로메톡시벤조일 클로라이드(0.146 mL) 및 촉매량의 N,N-디메틸아미노피리딘을 차례로 첨가하였다. 주변온도에서 12 시간동안 교반한 후, 혼합물을 염산(0.5N), 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 차례로 세척하여 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 감압하에서 증발시켰다. 잔류물을 디클로로메탄중의 0-3% 메탄올로 용출시키면서 실리카겔(50 mL) 상에서 크로마토그래피하여 1-(4-플루오로페닐카바모일)-4-(4-트리플루오로메톡시벤조일)피페라진(0.19 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.2-3.8 (8H, m), 7.08 (2H, t,

J=9Hz), 7.35-7.5 (4H, m), 7.5-7.65 (2H, m)

MASS (LD) (m/z): 434.1

실시예 21

카복시 그룹에서의 반응성 유도체로서 메틸 클로로포르메이트를 사용하여 실시예 20과 유사한 방법에 따라 하기 화합물을 수득하였다.

1-메톡시카보닐-4-(4-플루오로페닐카바모일)피페라진

NMR (DMSO-d₆, δ): 3.3-3.5 (8H, m), 3.62 (3H, s), 7.07

(2H, t, J=9Hz), 7.44 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.62 (1H,

s)

MASS (APCI) (m/z): 282

실시예 22

디클로로메탄(5 mL)중의 N-아세틸피페리딘-4-카복실산(514 mg), 1-하이드록시벤조트리아졸(405 mg), 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 하이드로클로라이드(575 mg) 및 4-플루오로아닐린(284.2 mL)의 혼합물을 주변온도에서 18 시간동안 교반하였다. 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하여 물, 포화 수성 탄산수소나트륨 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 40 mL, 디클로로메탄:메탄올 = 15:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-아세틸-4-(4-플루오로페닐)카바모일피페리딘(532 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.3-1.7 (2H, m), 1.8 (2H, m), 2.01

(3H, s), 2.5 (2H, m), 3.05 (1H, br t, J=10.6Hz),

3.87 (1H, br d, J=14.1Hz), 4.40 (1H, br d,

J=13.1Hz), 7.12 (2H, t, J=8.9Hz), 7.61 (2H, dd,

J=5.1, 9.1Hz), 9.96 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 265

실시예 23

클로로포름(10 mL)중의 1-아세틸피페라진-4-설포닐 클로라이드(0.91 g)의 용액에 4-플루오로아닐린(0.38 mL) 및 트리에틸아민(0.56 mL)을 주변온도에서 첨가하였다. 6 일동안 교반한 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100 mL, 디클로로메탄:메탄올 = 19:1)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르로 행군 후 1-아세틸-4-(4-플루오로페닐)설포모일피페라진(716 mg)을 수득하였다.

NMR (CDCl₃, δ): 1.97 (3H, s), 3.09 (4H, m), 3.37 (4H,

m), 7.20 (4H, m), 10.00 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z): 302

실시예 24

N,N-디메틸포름아미드(10 mL)중의 O-t-부틸 (1-아세틸피페리딘-4-일)카바메이트(0.97 g)의 용액에 60% 수소화나트륨(0.18 g)을 주변온도에서 첨가하였다. 40 분동안 교반한 후, 반응 혼합물을 4-플루오로벤질 브로마이드(0.6 mL)를 첨가하였다. 4 시간동안 추가로 교반한 후, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트(50 mL)와 물(10 mL)의 혼합물에 부었다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 잔류물을 칼럼 크로마토그래피(실리카겔 100 mL, 툴루엔:에틸 아세테이트 = 1:1 – 1:2)에 의해 정제하였다. 디이소프로필 에테르 및 n-헥산으로 결정화하여 O-t-부틸 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-아세틸피페리딘-4-일)카바메이트(922 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.35 (9H, br s), 1.3-1.8 (4H, m),
1.95 (3H, s), 2.3-2.6 (1H, m), 2.97 (1H, m), 3.80
(1H, br d, J=15.2Hz), 4.0 (1H, m), 4.32 (2H, s),
4.2-4.6 (1H, m), 7.0-7.4 (4H, m)

MASS (APCI) (m/z): 295

실시예 25

디클로로메탄(5 mL)중의 O-t-부틸 N-(4-플루오로벤질)-N-(1-아세틸피페리딘-4-일)카바메이트(0.5 g)의 용액에 디옥산(5 mL)중의 4N 염화수소를 첨가하였다. 반응 혼합물을 디이소프로필 에테르로 희석시키고, 침전을 여과수집하였다. 감압하에서 건조시킨 후, 1-아세틸-4-(4-플루오로벤질)-아미노피페리딘 하이드로클로라이드(409 mg)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆+D₂O, δ): 1.54 (2H, m), 2.02 (3H, s),
2.0-2.3 (2H, m), 2.4-2.7 (1H, m), 3.04 (1H, br t,
J=12.1Hz), 3.29 (1H, m), 3.9 (1H, m), 4.17 (2H, s),
4.44 (1H, br d, J=13.6Hz), 7.27 (2H, t, J=8.9Hz),
7.66 (2H, br t, J=6.8Hz)

MASS (APCI) (m/z): 251

실시예 26

N,N-디메틸포름아미드(5 mL)중의 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-4-플루오로벤즈아미드(529 mg)의 용액에 수소화나트륨(0.1 g)을 첨가하였다. 45 분동안 교반한 후, 용액에 메틸 요오다이드(623 mL)를 첨가하였다. 45 분동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트(100 mL)와 물(50 mL)로 희석하였다. 유기상을 분리하여 물 및 염수로 세척하였다. 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에서 제거하였다. 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-메틸-4-플루오로벤즈아미드(248 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.65 (4H, m), 2.00 (3H, s), 2.78
(3H, s), 3.8 (1H, m), 4.4 (1H, m), 2.0-4.6 (3H, br
m), 7.26 (2H, t, J=8.9Hz), 7.46 (2H, dd, J=5.6,
8.7Hz)

MASS (APCI) (m/z): 301

실시예 27

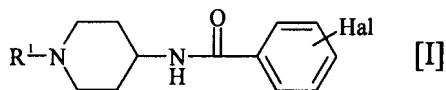
아세토니트릴(12 mL)중의 1-아세틸피페라진(0.627 g), 2-클로로-4'-플루오로아세토페논(0.844 g) 및 탄산수소칼륨(0.735 g)의 혼탁액을 주변온도에서 3 일동안 교반하였다. 고체를 여과하여 제거한 후, 여액을 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득한 다음 디클로로메탄중의 0-5% 메탄올로 용출시키면서 실리카겔(100 mL) 상에서 크로마토그래피하였다. 유리된 형태의 목적 화합물을 에틸 아세테이트(2 mL)에 용해시키고, 이 용액에 에틸 아세테이트중의 염화수소 용액(4N, 2 mL)을 첨가하였다. 생성된 침전을 여과수집하고, 디이소프로필 에테르로 세척한 다음, 진공중에서 건조시켜 1-아세틸-4-(4-플루오로페닐카보닐메틸)피페라진 하이드로클로라이드(1.47 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.06 (3H, s), 2.95-3.8 (6H, m), 3.9-4.15 (1H, m), 4.2-4.45 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.48 (2H, t, J=9Hz), 8.09 (2H, dd, J=5, 9Hz)
 MASS (APCI) (m/z): 265

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 일반식 [I]의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염:



여기서, R¹은 C₁-C₆-알카노일이고, Hal은 할로겐이다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

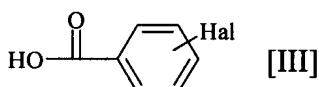
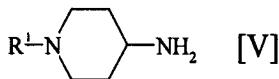
삭제

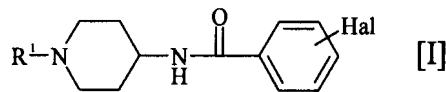
청구항 7.

삭제

청구항 8.

일반식 [V]의 화합물 또는 그의 염을 물, 유기용매, 또는 친수성 유기용매와 물의 혼합물 중에서 일반식 [III]의 화합물 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염과 반응시켜 일반식 [I]의 화합물을 수득함을 특징으로 하여 일반식 [I]의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 제조하는 방법:





상기 식에서,

R^1 은 C_1-C_6 -알카노일이고, Hal은 할로겐이다.

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

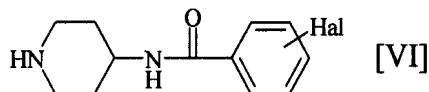
삭제

청구항 14.

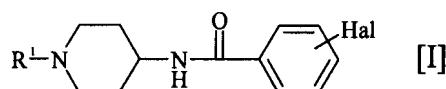
제 1 항에 있어서, $N-(1\text{-아세틸페페리딘-4\text{-일})-4\text{-플루오로벤즈아미드}$ 인 화합물.

청구항 15.

일반식 [VI]의 화합물 또는 그의 염을 물, 유기용매, 또는 친수성 유기용매와 물의 혼합물 중에서 일반식 [VII]의 화합물 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 이들의 염과 반응시켜 일반식 [I]의 화합물을 수득함을 특징으로 하여 일반식 [I]의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 제조하는 방법:



$R^1\text{-OH}$ [VII]



R^1 은 C_1-C_6 -알카노일이고, Hal은 할로겐이다.