



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년06월11일
(11) 등록번호 10-0902425
(24) 등록일자 2009년06월04일

(51) Int. Cl.
C07D 401/14 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7019089
(22) 출원일자 2007년08월21일
심사청구일자 2007년08월21일
번역문제출일자 2007년08월21일
(65) 공개번호 10-2007-0098933
(43) 공개일자 2007년10월05일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/001310
국제출원일자 2006년02월14일
(87) 국제공개번호 WO 2006/089658
국제공개일자 2006년08월31일
(30) 우선권주장
05101324.1 2005년02월22일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
W02005002577 A1
전체 청구항 수 : 총 6 항

(73) 특허권자
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트라쎄 124
(72) 발명자
호프만 토르스텐
독일 79576 베일 압 라인 클레인휴닝거 스트라쎄 15
슈나이더 패트릭
스위스 체하-4103 보트민젠 번바움베그 15
(74) 대리인
김창세

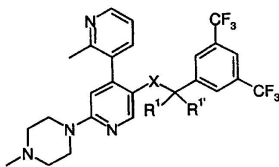
심사관 : 조명선

(54) NK 1 길항제

(57) 요약

본 발명은 다수의 염증성 질환, 편두통, 류머티스성 관절염, 천식, 염증성 장 질환, 구토 반사의 중재, 파킨슨병, 불안, 우울증, 정신이상, 멀미, 유도성 구토, 통증, 두통, 편두통, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 모르핀 금단증상의 감소, 심혈관계의 변화, 열 손상으로 인한 부종과 같은 부종, 류머티스성 관절염, 천식/기관지과민성 질환 및 알레르기성 비염을 포함하는 다른 호흡기 질환과 같은 만성 염증성 질환, 케양성 대장염 및 크론병을 포함하는 장의 염증성 질환, 안구 손상 및 안구 염증성 질환, 외상성 뇌손상, 멀미, 구토 및 정신면역 장애 또는 심신증의 치료를 위한 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식 중, R¹/R^{1'}는 수소 또는 메틸이고;

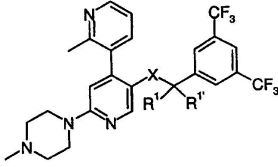
X는 -C(O)N(CH₃)- 또는 -N(CH₃)C(O)-이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염:

화학식 I



상기 식 중, R¹/R^{1'}는 수소 또는 메틸이고;

X는 -C(O)N(CH₃)- 또는 -N(CH₃)C(O)-이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서,

2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드인 화합물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 기재된 하나 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는, 편두통, 염증성 장 질환, 파킨슨병, 불안, 우울증, 정신이상, 통증, 두통, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 모르핀 금단증상, 부종, 류머티스성 관절염, 천식/기관지 과민성 질환, 알레르기성 비염, 크론병, 외상성 뇌손상 또는 멀미의 치료를 위한 약제.

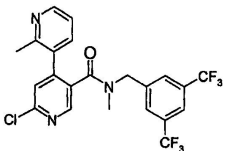
청구항 5


삭제

청구항 6

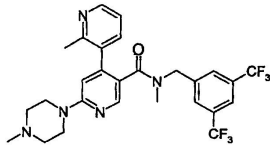
a) 하기 화학식 II1의 화합물

화학식 II1



을 화학식 의 1-메틸-피페라진과 반응시켜 하기 화학식 I1의 화합물

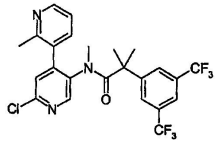
화학식 I1




을 수득하는 단계; 또는

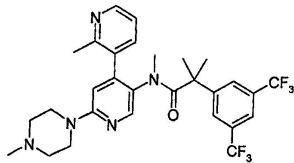
b) 하기 화학식 II2의 화합물

화학식 II2



을 화학식 의 1-메틸-피페라진과 반응시켜 하기 화학식 I2의 화합물

화학식 I2



을 수득하는 단계; 및

상기 수득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환하는 단계

를 포함하는 제1항에 기재된 화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 제조 방법.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

제6항의 방법에 의해 제조되는 화합물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

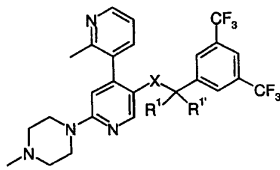
삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다:

화학식 I



<2>

<3> 상기 식 중, R¹/R^{1'}는 수소 또는 메틸이고;

<4> X는 -C(O)N(CH₃)- 또는 -N(CH₃)C(O)-이다.

<5> 하기의 신규한 화학식 I의 화합물들이 본 발명에 포함된다:

<6> 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드 및

<7> 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티라미드.

배경 기술

<8> 화학식 I의 화합물은 일반적으로 WO 05/002577에 포함되는데, 이러한 화합물은 정신 분열증의 치료에 있어서 유용하다. 또한, 우울증, 불안 및 구토의 치료를 위한 구조적으로 유사한 NK-1 길항제가 EP 1 035 115 A1에 기술되어 있다. 과거에는, 이러한 화합물은 그 낮은 용해도로 인하여, 예를 들어 특정 CNS 장애의 치료를 위한 정맥 주사액에 적용함에 있어 표준 생약 조성물의 표준 의약 용량에서 활성 성분으로서의 사용할 수 없었다.

<9> 현재에는 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 염이 현저히 개선된 치료 특성을 가지고 있음이 발견되었다. 본 발명의 화합물은 뉴로키닌 1 (NK-1, 물질 P) 수용체의 길항제이며 이들은 선행기술에 개시된 관련 화합물에 비해 장점을 가진다. 놀랍게도 본 발명의 화학식 I의 NK-1 길항제는 선행기술에 개시된 유사한 화합물과 비교할 때 매우 우수한 용해도를 갖는다는 것이 밝혀졌다. 우수한 용해도는 효능있는 약물에 있어서 중요한 요건이다. 한 물질의 다른 물질에서의 용해도는 주어진 온도 및 압력에서 용해될 수 있는 최대량이다. 용액에서 물질의 비율은 용액에서의 용해도의 한계에 의한다. 다른 물질과 균일하게 혼합될 수 있는 한 물질의 능력, 예를 들어 액체 내에서 고체의 그러한 능력이 바로 용해도이다. 고체는 그 물질의 화학 구조에 따라, 액체 내에서 용해도 정도가 0 내지 100%로 다르며, 고체가 용해되는 범위까지, 고체는 결정 형태를 잃어버리고 그 용매 내에서 분자로서 또는 이온으로 변하여 진정 용액을 형성한다.

<10> 물질 P는 타키키닌(tachykinin)류의 펩타이드에 속하는 천연 운테카펩타이드로서, 타키키닌이란 혈관 외의 평활근 조직상에서 이들의 신속한 수축성 작용으로 인해 명명된 것이다. 물질 P에 대한 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체의 상과(superfamily)의 일원이다.

<11> 물질 P를 위한 뉴로키닌 수용체(NK-1)는 포유류 신경계(특히 뇌 및 척추 신경절), 순환계 및 말초 조직(특히 십이지장 및 공장(空腸))에 걸쳐 광범위하게 분포하며 다양한 생물학적 과정을 조절하도록 되어 있다.

<12> 포유류의 타키키닌 물질 P의 중추 작용 및 말초 작용은 편두통, 류머티스성 관절염, 천식 및 염증성 장 질환을 비롯한 다수의 염증성 질환 뿐만 아니라 구토 반사의 중재 및 파킨슨병(Neurosci. Res., 1996, 7, 187-214), 불안(Can. J. Phys., 1997, 75, 612-621) 및 우울증(Science, 1998, 281, 1640-1645)과 같은 중추신경계(CNS) 장애의 조절과 연관되어 있다.

<13> 통증, 두통, 특히 편두통, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 모르핀 금단증상의 감쇠, 심혈관계의 변화, 부종(예컨대 열 손상으로 인한 부종), 만성 염증성 질환(예컨대 류머티스성 관절염, 천식/기관지 과민성 질환 및 다른 호흡기 질환(알레르기성 비염 포함)), 장의 염증성 질환(퀘양성 대장염 및 크론병 포함), 안구 손상 및 안구 염증성 질환에 있어서 타키키닌 수용체 길항제가 유용하다는 증거가 문헌["Tachykinin Receptor and Tachykinin Receptor Antagonists", J. Auton. Pharmacol., 13, 23-93, 1993]에 나타나 있다.

<14> 게다가, 뉴로키닌 1 수용체 길항제는 타키키닌, 특히 물질 P의 과량 또는 불균형으로 인한 다수의 생리학적 장애의 치료를 위해 개발되고 있다. 물질 P가 관련된 증상의 예로서는 불안, 우울증 및 정신이상과 같은 중추신

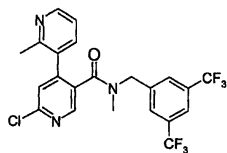
경계의 장애를 포함한다(국제 특허공보 WO 95/16679, WO 95/18124 및 WO 95/23798).

- <15> 뉴로키닌-1 수용체 길항제는 멀미 및 유도성 구토의 치료에도 유용하다.
- <16> 또한, 문헌[The New England Journal of Medicine, Vol.340, No.3 190-195, 1999]에는 선택성 뉴로키닌-1-수용체 길항제에 의한 시스플라틴-유도성 구토의 감소에 대해 기술되어 있다.
- <17> 또한, 미국 특허 제 5,972,938 호에는 타키키닌 수용체, 예컨대 NK-1 수용체 길항제의 투여에 의한 정신면역 장애 또는 심신증의 치료 방법이 기술되어 있다.

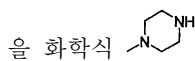
발명의 상세한 설명

- <18> 본 발명은 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염, 상기 언급한 화합물들의 제조, 이들을 포함하는 약제 및 이들의 제조 뿐만 아니라, 다수의 염증성 질환, 편두통, 류머티스성 관절염, 천식, 염증성 장 질환, 구토 반사의 중재, 파킨슨병, 불안, 우울증, 통증, 두통, 편두통, 알츠하이머병, 다발성 경화증, 모르핀 금단증상의 감소, 심혈관계의 변화, 부종(예컨대 열 손상으로 인한 부종), 만성 염증성 질환(예컨대 류머티스성 관절염, 천식/기관지 과민성 질환 및 다른 호흡기 질환(알레르기성 비염 포함)), 장의 염증성 질환(궤양성 대장염 및 크론병 포함), 안구 손상 및 안구 염증성 질환, 외상성 뇌손상, 멀미, 유도성 구토 및 정신면역 장애 또는 심신증의 조절 또는 예방에서의 상기 언급한 화합물들의 용도에 관한 것이다.
- <19> 본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 중추신경계 장애를 포함하는 것들인데, 예를 들어 NK-1 수용체 길항제의 투여로 인한 특정 우울성 장애 또는 구토의 치료 또는 예방을 들 수 있다. 주요한 우울증 에피소드는 2주 이상의 기간동안, 하루의 대부분 그리고 거의 매일, 우울한 기분이 있거나 (거의) 모든 활동에 있어서 흥미나 즐거움의 상실을 느끼는 것으로 정의된다.
- <20> "약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 무기산 및 유기산, 예컨대 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 포름산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄설폰산, p-톨루엔설폰산 등을 사용한 염을 포함한다.
- <21> 본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계에 공지된 방법, 예를 들어, 하기 공정에 의해 제조될 수 있는데, 이러한 공정은
- <22> a) 하기 화학식 II1의 화합물

화학식 III

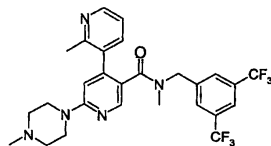


<23>



<24> 을 화학식 III의 1-메틸-피페라진과 반응시켜 하기 화학식 II1의 화합물

화학식 II1

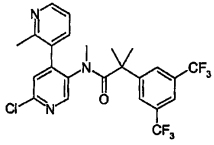


<25>


<26> 을 수득하는 단계; 또는

<27> b) 하기 화학식 II2의 화합물

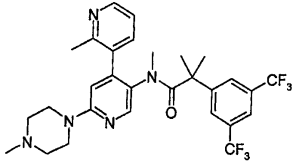
화학식 II2



<28>

<29> 을 화학식  의 1-메틸-피페라진과 반응시켜 하기 화학식 I2의 화합물

화학식 I2



<30>

<31> 을 획득하는 단계; 및

<32> 필요하다면, 상기 획득된 화합물을 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환하는 단계를 포함한다.

<33> 상기 방법 a)에 따르면, 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드와 1-메틸피페라진의 혼합물을 약 120°C에서 2시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척한다. 수성층을 통상적인 방법으로 후처리하여 화학식 I1의 화합물인 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드를 획득한다.

<34> 방법 단계 b)는 화학식 II2의 화합물과 1-메틸피페라진을 반응시켜 화학식 I2의 화합물을 획득하는 것을 기술하고 있다. 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-N-메틸-이소부티르아미드, 1-메틸피페라진 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘의 혼합물을 약 140°C에서 밤새 가열한다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르로 희석하고 물로 세척한다. 수성층을 tert-부틸 메틸 에테르로 추출한다. 혼합된 유기층을 건조 및 농축시켜 화학식 I2의 화합물인 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드를 획득한다.

<35> 염 형성은 당업계에 공지된 당업자에 익숙한 방법에 따라 실온에서 수행한다. 무기산을 사용한 염 뿐만 아니라 유기산을 사용한 염도 고려된다. 염산염, 브롬화수소염, 황산염, 질산염, 시트르산염, 아세트산염, 말레산염, 숙신산염, 메탄설폰산염, p-톨루엔설폰산염 등이 이러한 염의 예이다.

<36> 하기 반응식 1 내지 8로서 화학식 I의 화합물의 제조 방법을 보다 상세히 기술한다. 출발 물질은 공지된 화합물이거나 당업계에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다.

<37> 반응식에서는 하기의 약어들이 사용되었다:

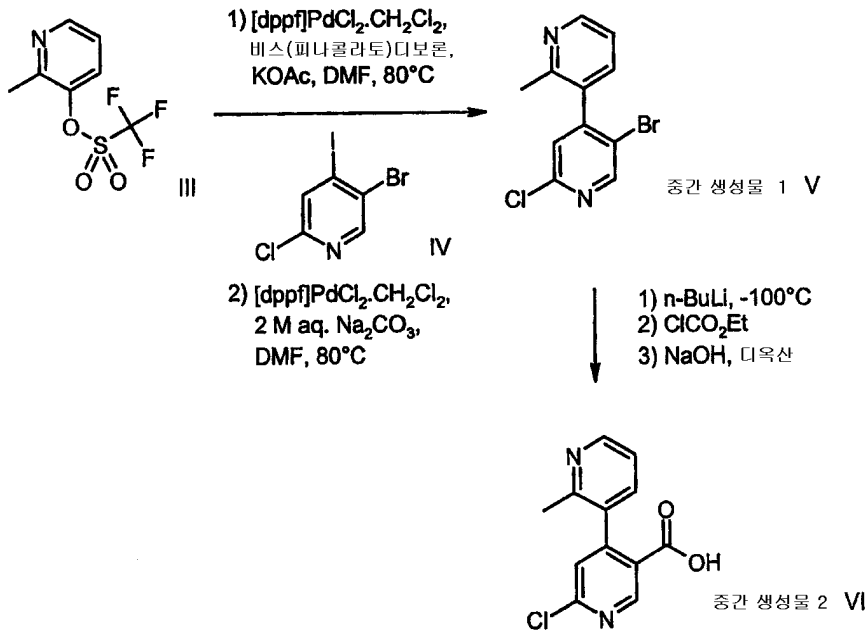
- <38> dppf [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]
- <39> DMF N,N-디메틸포름아미드
- <40> DMAP 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘
- <41> DPPA 디페닐포스포릴 아지드
- <42> THB 테트라하이드로퓨란
- <43> PivCl 피발로일 클로라이드
- <44> THF 테트라하이드로퓨란
- <45> TMEDA N,N,N',N'-테트라메틸에틸렌 디아민
- <46> DIPEA N-에틸디이소프로필-아민

<47>

KHMDS

칼륨 헥사메틸디실라지드

반응식 1



<48>

<49>

상기 화학식 V의 중간 생성물 1인 (5'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐)은 하기와 같이 제조될 수 있다:

<50>

N,N-디메틸포름아미드 중의 트리플루오로-메탄설폰산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르, 비스(피나콜라토)디보론, 칼륨 아세테이트 및 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물의 혼합물을 약 80°C에서 아르곤 하에 밤새 교반한다. 실온으로 냉각 후, 5-브로모-2-클로로-4-아이오도-피리딘, 또다른 분율의 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 및 탈산소화 탄산나트륨 수용액을 첨가한다. 반응 혼합물을 약 80°C에서 4.5시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 통상적인 방법으로 농축, 건조 및 정제한다.

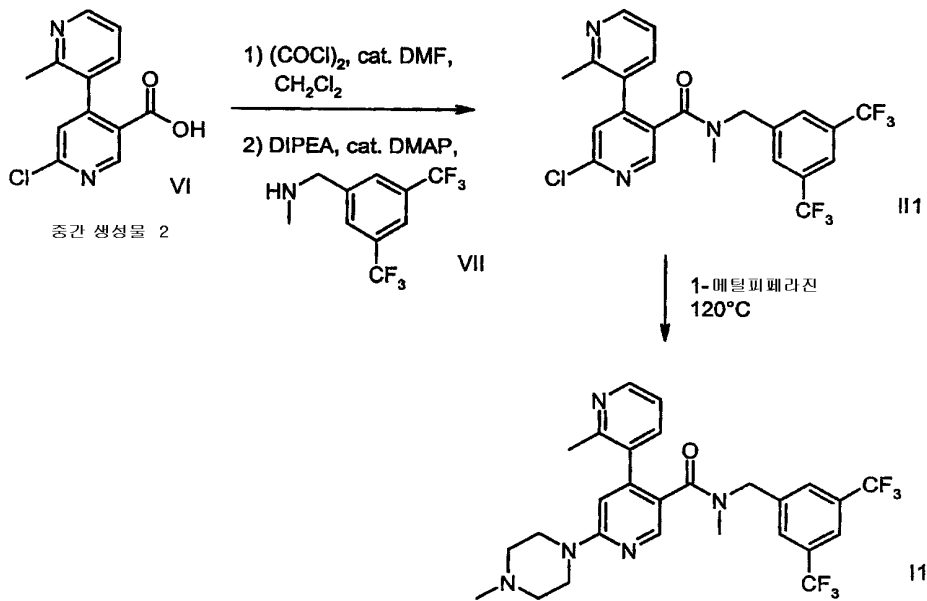
<51>

화학식 VI의 중간 생성물 2인 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산)는 하기 방법으로 제조될 수 있다:

<52>

테트라하이드로퓨란 중의 5'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐의 용액에 헥산 중 n-부틸리튬의 용액을 약 -100°C에서 아르곤 하에 적가한다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 이산화탄소 기체를 반응 혼합물을 통하여 천천히 버블링한다. 약 15분 후 상기 혼합물을 천천히 가온하여 0°C로 하고 이 온도에서 약 1시간 동안 교반한다. 물로 희석한 후 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 9로 염기성화시킨다. tert-부틸 메틸 에테르로 세척 후, 염산 수용액을 첨가하여 수성층을 pH 3으로 산성화시키고, 통상적인 방법으로 농축, 건조 및 정제시킨다.

반응식 2



<53>

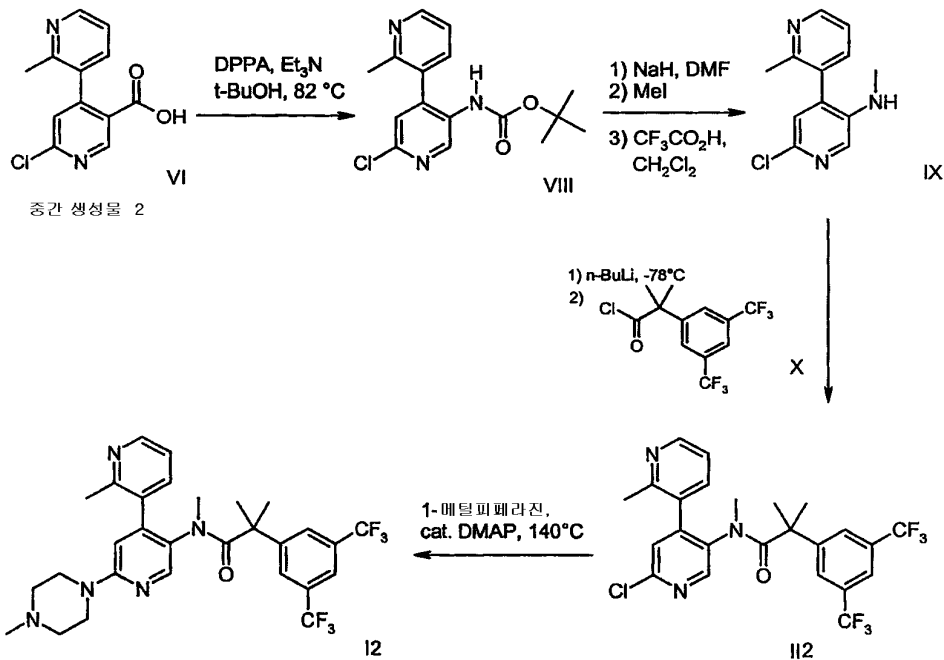
<54> 반응식 2에 따르면, 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드는 하기와 같이 제조될 수 있다:

<55> 디클로로메탄 중의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (VI)의 현탁액에 옥살릴 클로라이드 및 한 방울의 DMF를 약 0°C에서 아르곤 하에 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온한다. 약 1시간 후에, 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고 디클로로메탄 중에 재용해시킨다. 이 용액을 0°C에서 디클로로메탄 중의 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아민 및 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물에 적가한다. 약 30분 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 수산화나트륨 수용액으로 세척하여 화학식 II1의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드를 수득한다.

<56> 화학식 11의 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드는 하기와 같이 제조된다:

<57> 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드와 1-메틸피페라진의 혼합물을 약 120°C에서 2시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척한다. 수성층을 통상적인 방법으로 후처리하여 화학식 11의 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드를 수득한다.

반응식 3



<58>

<59> 화학식 I2의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드는 하기와 같이 제조될 수 있다:

<60> tert-부탄올 중의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (VI), tri에틸아민 및 디페닐포스포릴 아지드의 용액을 약 90°C에서 아르곤 하에 1.5시간 동안 교반한다. 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 탄산수소나트륨 수용액 및 식염수로 세척한다. 유기층을 농축 및 정제시켜 화학식 VIII의 화합물인 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르를 수득한다.

<61> DMF 중의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르의 용액에 실온에서 질소 하에 수화나트륨을 첨가한다. 30분 동안의 교반 후, 요오드화메틸을 첨가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 물로 쉐킷한 후 디클로로메탄으로 추출한다. 혼합된 유기층을 통상적인 방법으로 농축 및 정제한다.

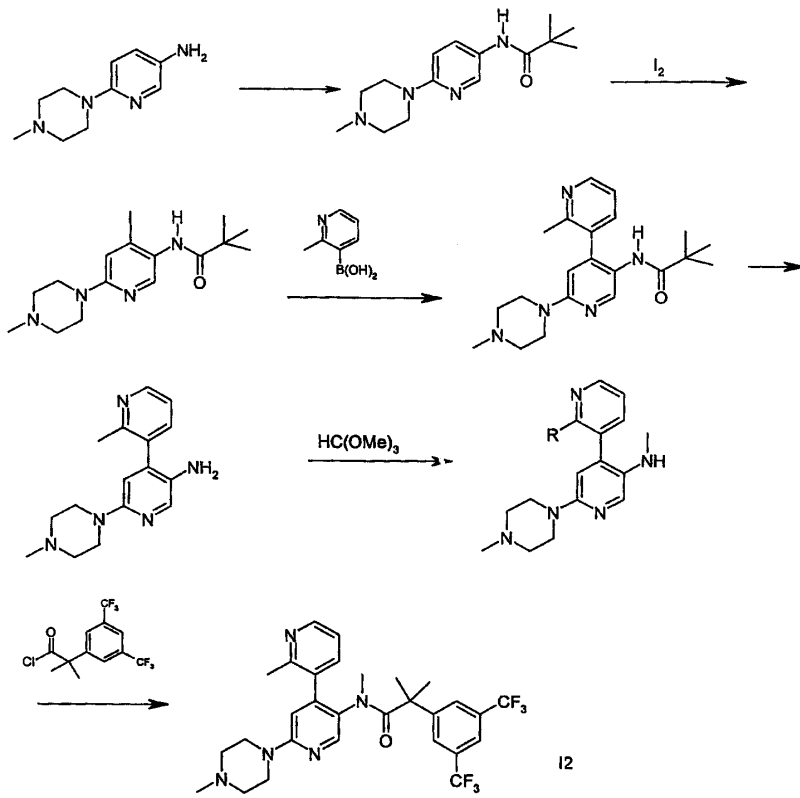
<62> 상기 수득된 디클로로메탄 중의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르의 용액에 0.40 ml의 트리플루오로아세트산을 실온에서 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 약 1.5시간 동안 교반한다. 수산화나트륨 수용액의 첨가 후, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출한다. 혼합된 유기층을 건조 및 농축시켜 화학식 IX의 화합물인 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-아민을 수득한다.

<63> THF 중의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-아민의 용액에 헥산 중의 n-부틸리튬의 용액을 약 -78°C에서 첨가한다. 15분 후, 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피오닐 클로라이드를 첨가한다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 실온으로 가온시킨다. 수산화나트륨 수용액의 첨가 후, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 건조 및 농축시켜 화학식 II2의 화합물인 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-N-메틸-이소부티르아미드를 수득한다.

<64> 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-N-메틸-이소부티르아미드, 1-메틸피페라진 및 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘의 혼합물을 약 140°C에서 밤새 가열한다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르로 희석하고 물로 세척한다. 수성층을 tert-부틸 메틸 에테르로 추출한다. 혼합된 유기층을 건조 및 농축시켜 화학식 I2의 화합물인 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드를 수득한다.

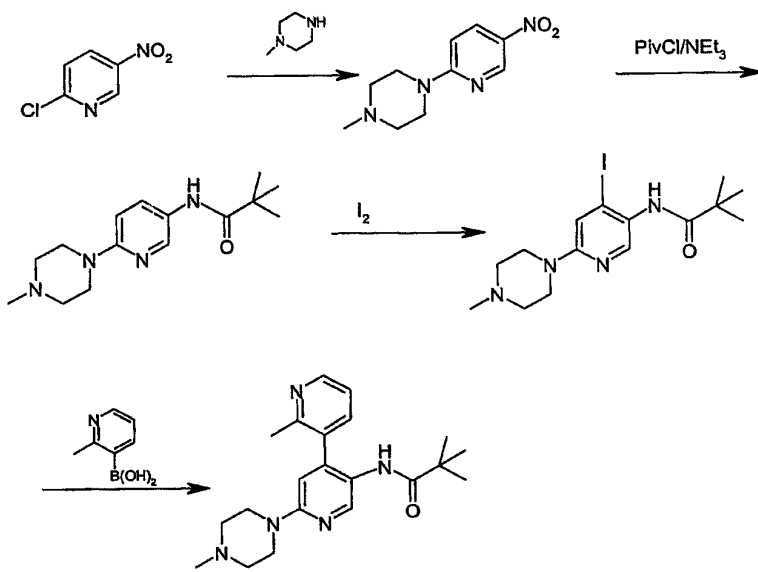
<65> 대안적으로, 화학식 I의 화합물은 하기 반응식 4 내지 8에서 볼 수 있는 것처럼 EP 1 035 115 A1에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다:

반응식 4



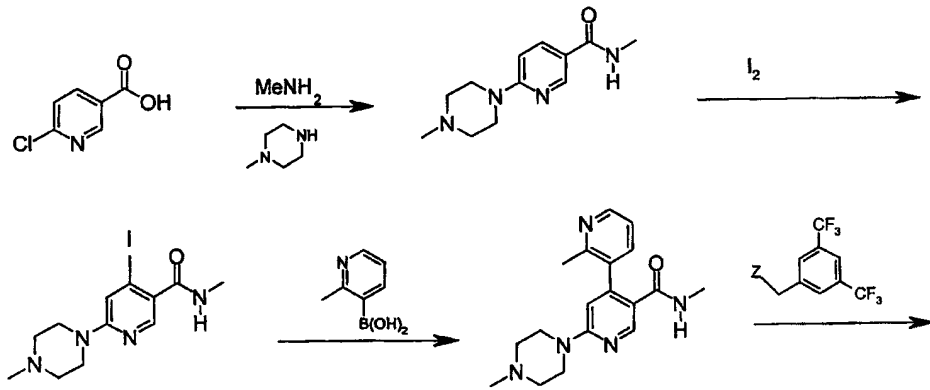
<66>

반응식 5

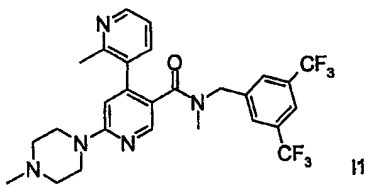


<67>

반응식 6

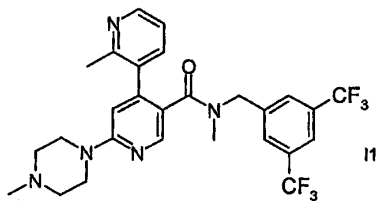
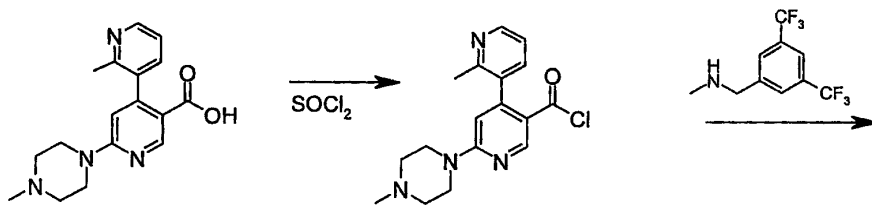
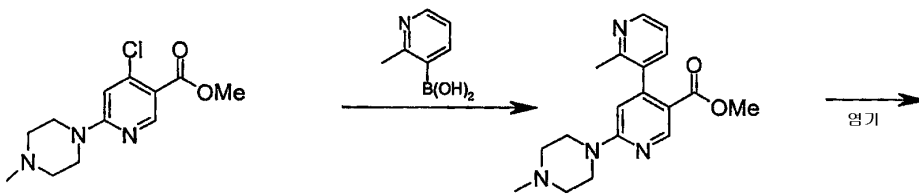


Z = Cl, Br, I 또는 OS(O)₂C₆H₄CH₃



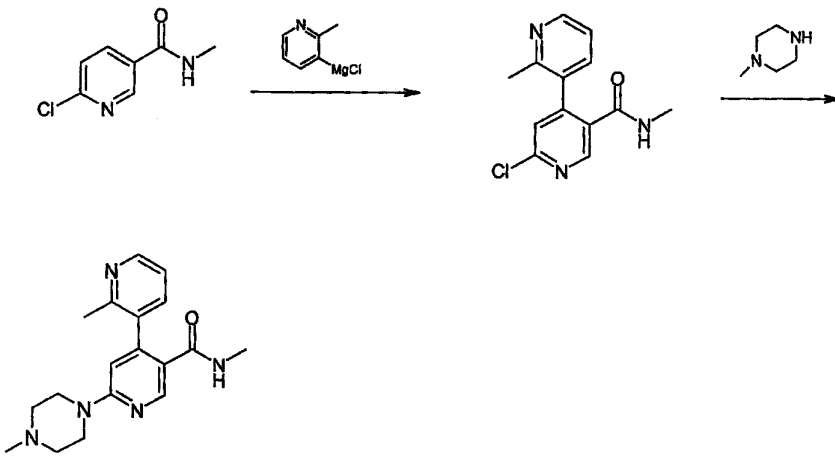
<68>

반응식 7



<69>

반응식 8



<70>

<71>

이전에 언급한 대로, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 부가염들은 유용한 약리학적 특성을 보유하고 있다. 본 발명의 화합물은 우수한 용해도를 갖는 뉴로키닌 1 (NK-1, 물질 P) 수용체의 길항제라는 것이 밝혀졌다.

<72>

본 발명의 화합물들을 하기에 주어진 시험들에 따라 검사하였다.

<73>

NK-1 수용체 활성화:

<74>

인간 NK-1 수용체로 감염되고(셈리키(Semliki) 바이러스 발현 시스템 사용) [³H]물질 P(최종 농도 0.6nM)로 방사능표지된 CHO 세포 중의 인간 NK-1 수용체에서 NK-1 수용체에 대한 시험 화합물의 친화도를 평가하였다. BSA(0.04%) 류페틴(8 μ g/ml), MnCl₂(3 mM) 및 포스포라미돈(2 μ M)을 함유하는 HEPES 완충액(50mM, pH 7.4) 중에서 결합 검정을 수행하였다. 결합 검정은 막 현탁액(1.25 $\times 10^5$ 세포/분석 시험관) 250 μ l, 치환제의 완충액 0.125 μ l 및 [³H]물질 P 125 μ l로 이루어졌다. 7개 이상의 화합물 농도로 치환 곡선을 결정하였다. 검정관을 실온에서 60분 동안 항온처리한 후 관 내용물을 진공하에서 신속하게 PEI(0.3%)로 60분 동안 미리 적신 GF/C 필터를 통해 여과하고 HEPES 완충액(50mM, pH 7.4) 2 \times 2ml로 세척하였다. 필터상에 남은 방사능을 섬광 계수로 측정하였다. 모든 검정을 둘 이상의 개별 실험에서 3회 수행하였다.

<75>

용해도

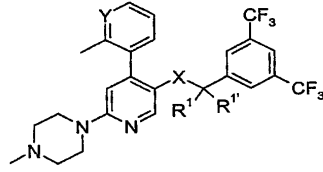
<76>

평형 용해도 방법의 설명

<77>

평형 용해도 값을 pH 4.2 (0.15 M 시트레이트 완충액)에서 측정하였다. 보통 1-2 mg 정도 양의 공지된 약물을 250 μ l의 완충액 (유리 시험관)에 첨가하여 생성된 현탁액을 5분 동안의 초음파 처리 후 2시간 동안 (21 $^{\circ}$ C) 교반하였다. 용액의 pH를 확인해 필요시 보정하고(pH 보정의 경우, 용액을 한번 더 흔들어 평형을 유지시킴) 24 시간 후 상기 현탁액을 0.65 μ m 필터를 통해 여과시킨다. 여과된 용액을 이후 HPLC로 분석하여 약물 농도를 측정하였다. 약물이 완충액에 완전히 용해된 경우, 평형 용해도 값은 HPLC에 의해 측정되어 보고된 값보다 높은 것으로 가정하였다. DMSO 중의 저장액(~1mg/ml)을 HPLC 분석론을 이용해 관련 완충액에서의 검량선 제작에 사용하였다.

<78> 결과



-X-C(R ¹)(R ^{1'})-	Y	pK _i (NK-1)	용해도 (μg/mL, pH 4.2)	실시에
	CH	9.01	26	EP 1 035 115 A1 실시에 14
	N	8.96	7 500	2
	CH	9.24	495	EP 1 035 115 A1 실시에 12
	N	8.56	13 700	1

<79>

<80> 선행기술에 개시된 구조가 유사한 화합물들과 비교하여 NK-1 수용체에 대한 높은 친화도 및 매우 우수한 수용해도를 보유하는 본 발명의 화합물들이 상기 표에 나타나 있다.

<81> 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 이의 약학적으로 사용가능한 산 부가염들도 예를 들어 약학 제제의 형태인 약제로서 사용될 수 있다. 약학 제제는 예컨대 정제, 코팅된 정제, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용액, 유화액 또는 현탁액의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 투여는 예컨대 좌약의 형태로 직장을 통해, 또는 예컨대 주사 용액의 형태로 비경구적으로도 수행될 수 있다.

<82> 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 사용가능한 산 부가염은 정제, 코팅된 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐의 제조를 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기질의 부형제로 처리될 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 이의 유도체, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염 등이 예컨대 정제, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐을 위한 부형제로서 사용될 수 있다.

<83> 연질 젤라틴 캡슐을 위한 적합한 부형제는 예컨대 식물성유, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다.

<84> 용액 및 시럽의 제조를 위한 적합한 부형제는 예컨대 물, 폴리올, 자당, 전화당, 포도당 등이다.

<85> 주사 용액을 위한 적합한 부형제는 예컨대 물, 알콜, 폴리올, 글리세롤, 식물성유 등이다.

<86> 좌약을 위한 적합한 부형제는 예컨대 천연 또는 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

<87> 게다가, 약학 제제는 보존제, 가용화제, 안정제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향료, 삼투압 조절을 위한 염, 완충액, 마스크제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 또한, 이들은 또다른 치료적으로 중요한 물질을 함유할 수 있다.

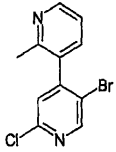
<88> 투여량은 광범위하게 변할 수 있으며 물론 각각의 특별한 경우에 개별 요구에 맞추어진다. 일반적으로, 경구 투여에 있어서 화학식 I의 화합물의 일일 투여량은 한사람당 약 1 내지 1000mg이 적절하지만, 이러한 상한도 필요에 따라 초과될 수도 있다.

<89> 하기 실시예로 본 발명을 설명하지만 이에 한정하는 것은 아니다. 모든 온도는 섭씨로 주어진다.

실시예

<90> **중간 생성물 1**

<91> **5'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐**

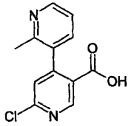


<92>

<93> 75 ml의 N,N-디메틸포름아미드 중의 2.73 g (11.3 mmol)의 트리플루오로-메탄설폰산 2-메틸-피리딘-3-일 에스테르, 3.16 g (12.4 mmol)의 비스(피나콜라토)디보론, 3.33 g (33.9 mmol)의 칼륨 아세테이트 및 0.46 g (0.56 mmol)의 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물의 혼합물을 80℃에서 아르곤 하에 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 5.40 g (17.0 mmol)의 5-브로모-2-클로로-4-아이오도-피리딘, 또 다른 분율의 0.46 g (0.56 mmol)의 디클로로[1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로로메탄 부가물 및 30 ml의 탈산소화된 2M의 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 80℃에서 4.5시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 물로 희석하고 3분율의 tert-부틸 메틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축하였다. 섬광 칼럼 크로마토그래피로 1.00 g (31%)의 표제 화합물을 담황색 고체로서 수득하였다. MS m/e (%): 285 (M+H⁺, 100)

<94> **중간 생성물 2**

<95> **6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산**



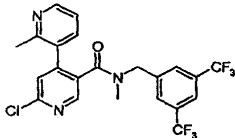
<96>

<97> 40 ml의 테트라하이드로퓨란 중의 1.24 g (4.36 mmol)의 5'-브로모-2'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐의 용액에 헥산 중의 n-부틸리튬의 1.6M 용액 3.0 ml (4.8 mmol)을 -100℃에서 아르곤 하에 적가하였다. 출발 물질의 완전한 소비 후, 이산화탄소 기체를 반응 혼합물을 통해 천천히 버블링시켰다. 약 15분후, 상기 혼합물을 천천히 가온하여 0℃로 하고 이 온도에서 1시간 동안 교반하였다. 물로 희석한 후 1M의 수산화나트륨 수용액을 첨가하여 pH 9로 염기성화하였다. 3분율의 tert-부틸 메틸 에테르로 세척 후, 수성층을 1M의 염산 수용액을 첨가해 pH 3으로 산성화시키고 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 0.52 g (48%)의 미정제 표제 화합물을 담적색 고체로서 수득하였다. MS m/e (%): 247 (M-H⁺, 100)

<98> **실시예 1**

<99> **2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드**

<100> a) 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드

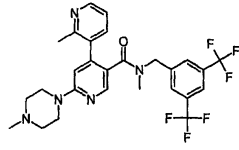


<101>

<102> 4 ml의 디클로로메탄 중의 0.10 g (0.40 mmol)의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산의 현탁액에 0.05 ml (0.6 mmol)의 옥살릴 클로라이드 및 한방울의 DMF를 0℃에서 아르곤 하에 적가하였다. 상기 반응 혼합물을 천천히 실온으로 가온하였다. 1시간 후 상기 혼합물을 진공에서 농축시키고 2 ml의 디클로로메탄 중에 재용해시켰다. 이 용액을 0℃에서 2 ml의 디클로로메탄 중의 0.16 g (0.60 mmol)의 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아민 및 0.14 ml (0.80 mmol)의 N,N-디이소프로필에틸아민의 혼합물에 적가하였다. 30분 후, 상기 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고 1M의 수산화나트륨 수용액으로 세척하였다. 수성층을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 0.29 g의 미정제 생성물을

수득하였다. 섬광 크로마토그래피로 0.21 g (정량적)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 488 (M+H⁺, 100)

<103> b) 2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드

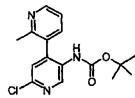


<104> <105> 0.21 g (0.44 mmol)의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산 (3,5-비스-트리플루오로메틸-벤질)-메틸-아미드 및 1.0 ml (9.0 mmol)의 1-메틸피페라진의 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 디클로로메탄으로 희석하고 물로 세척하였다. 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축시켜 0.25 g의 미정제 생성물을 수득하였다. 섬광 크로마토그래피로 0.17 g (70%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 552 (M+H⁺, 100)

<106> **실시예 2**

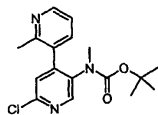
<107> 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드

<108> a) 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르



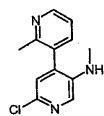
<109> <110> 12 ml의 tert-부탄올 중의 0.20 g (0.80 mmol)의 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-카복실산, 0.23 ml (1.6 mmol)의 트리에틸아민 및 0.18 ml (0.80 mmol)의 디페닐포스포릴 아지드의 용액을 90°C에서 아르곤 하에 1.5시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트로 희석하고 탄산 수소나트륨 수용액 및 식염수로 세척하였다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 섬광 크로마토 그래피로 0.13 g (48%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 320 (M+H⁺, 100)

<111> b) 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르



<112> <113> 5 ml의 DMF 중 0.16 g (0.50 mmol)의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-카르복산 tert-부틸 에스테르의 용액에 25 mg (0.50 mmol)의 수화나트륨 (미네랄 오일 중 50% 현탁액)을 질소 하에 실온에서 첨가하였다. 30분 동안의 교반 후, 0.034 ml (0.52 mmol)의 요오드화메틸을 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 물로 켄칭한 후 3분율의 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 물로 세척 하였다. 혼합된 수성층을 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 잔류 DMF를 쿠겔로(Kugelrohr) 증류에 의해 제거하였다. 섬광 크로마토그래피로 0.14 g (84%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 334 (M+H⁺, 100)

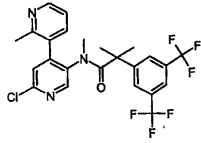
<114> c) 6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-아민



<115> <116> 1.2 ml의 디클로로메탄 중 0.14 g (0.42 mmol)의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-카르복산 tert-부틸 에스테르의 용액에 0.40 ml (5.2 mmol)의 트리플루오로아세트산을 실온에서 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 이 온도에서 1.5시간 동안 교반하였다. 2M의 수산화나트륨 수용액의 첨가 후, 혼합물을 3분율의 디클

로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 섬광 크로마토그래피로 66 mg (68%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 234 (M+H⁺, 100)

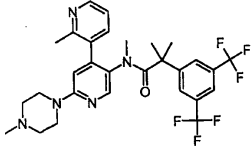
<117> d) 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-N-메틸-이소부티르아미드



<118>

<119> 8 ml의 THF 중의 0.19 g (0.81 mmol)의 (6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-메틸-아민의 용액에 0.52 ml (0.83 mmol)의 헥산 중 n-부틸리튬의 1.6M 용액을 -78°C에서 첨가하였다. 15분 후, 0.28 g (0.88 mmol)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-2-메틸-프로피오닐 클로라이드를 첨가하였다. 상기 반응 혼합물을 30분 동안 실온으로 가온시켰다. 0.2M의 수산화나트륨 수용액의 첨가 후, 상기 혼합물을 3분율의 디클로로메탄으로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하였다. 섬광 크로마토그래피로 0.30 g (73%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 516 (M+H⁺, 100)

<120> e) 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-메틸-N-[2-메틸-6'-(4-메틸-피페라진-1-일)-[3,4']바이피리디닐-3'-일]-이소부티르아미드



<121>

<122> 0.16 g (0.30 mmol)의 2-(3,5-비스-트리플루오로메틸-페닐)-N-(6'-클로로-2-메틸-[3,4']바이피리디닐-3'-일)-N-메틸-이소부티르아미드, 0.67 ml (6.0 mmol)의 1-메틸피페라진 및 2 mg (0.02 mmol)의 4-(N,N-디메틸아미노)피리딘을 140°C에서 밤새 가열하였다. 실온으로 냉각 후, 상기 혼합물을 tert-부틸 메틸 에테르로 희석하고 물로 세척하였다. 수성층을 2분율의 tert-부틸 메틸 에테르로 추출하였다. 혼합된 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 진공에서 농축하였다. 섬광 크로마토그래피로 0.16 g (93%)의 표제 화합물을 수득하였다. MS m/e (%): 580 (M+H⁺, 100)

<123> 실시예 A

<124> 하기 조성의 정제를 통상적인 방식으로 제조하였다:

<125>		mg/정제
<126>	활성 물질	5
<127>	락토즈	45
<128>	옥수수 전분	15
<129>	미세정질 셀룰로즈	34
<130>	마그네슘 스테아레이트	1
<131>	정제 중량	100

<132> 실시예 B

<133> 하기 조성의 캡슐을 제조하였다:

<134>		mg/캡슐
<135>	활성 물질	10
<136>	락토즈	155

- <137> 옥수수 전분 30
- <138> 탈크 5
- <139> 캡슐 충전 중량 200
- <140> 활성 물질, 락토즈 및 옥수수 전분을 먼저 믹서에서 혼합한 후 분쇄기에서 혼합하였다. 혼합물을 믹서로 돌려 보내고, 탈크를 첨가하고 완전히 혼합하였다. 혼합물을 기계로 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.
- <141> 실시예 C
- <142> 하기 조성의 좌약을 제조하였다:
- <143> mg/좌약
- <144> 활성 물질 15
- <145> 좌약 덩어리 1285
- <146> 총 중량 1300
- <147> 좌약 덩어리를 유리 또는 강 용기 중에서 용융시키고, 완전히 혼합하여 45℃로 냉각하였다. 그 즉시, 미세하게 분말화된 활성 물질을 여기에 첨가하고 완전히 분산될 때까지 교반하였다. 상기 혼합물을 적합한 크기의 좌약 몰드에 부어 방치하여 냉각시킨 후, 좌약을 몰드로부터 제거하여 왁스 페이퍼 또는 금속 호일로 개별 포장하였다.