



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0007334
(43) 공개일자 2008년01월18일

(51) Int. Cl.

C07C 271/24 (2006.01) C07C 233/07 (2006.01)
C07D 307/68 (2006.01) C07D 307/85 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7024434

(22) 출원일자 2007년10월24일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2007년10월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2006/003768

국제출원일자 2006년04월24일

(87) 국제공개번호 WO 2006/114264

국제공개일자 2006년11월02일

(30) 우선권주장

0508314.2 2005년04월25일 영국(GB)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

글라타르, 랄프

독일 79713 바드 색킹겐 올란트스트라쎄 45

트록슬러, 토마스, 요트.

스위스 체하-4246 왈렌 베. 라우펜 센베크 27

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

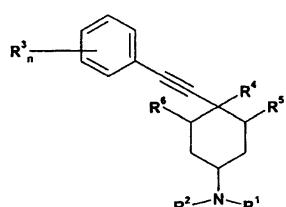
전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 아세틸렌 유도체

(57) 요 약

본 발명은 본 발명의 명세서에 정의된 치환체를 갖는 화학식 I의 화합물, 그들의 제법, 및 약제로서의 그들의 용도를 제공한다.

<화학식 I>

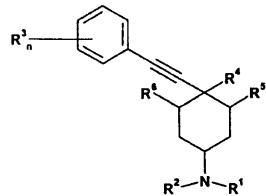


특허청구의 범위

청구항 1

유리 염기 또는 산 부가 염 형태의 화학식 I의 화합물.

<화학식 I>



식 중,

R^1 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬을 나타내고,

R^2 는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나, 또는

R^1 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬을 나타내고,

R^2 는 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내거나, 또는

R^1 은 수소 또는 C_1-C_4 알킬을 나타내고,

R^2 는 $C(O)R^{21}$ (여기서, R^{21} 은 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클, 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타냄)을 나타내거나, 또는

R^1 및 R^2 는 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 헤�테로사이클을 형성하고;

R^3 은 (C_{1-4}) 알킬, (C_{1-4}) 알콕시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 니트로, $-CHO$, $-COO(C_{1-4})$ 알킬, $-CO(C_{1-4})$ 알킬을 나타내고;

n 은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

R^4 는 OH를 나타내고,

R^5 및 R^6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬을 나타내거나, 또는

R^4 및 R^5 는 결합을 형성하고,

R^6 은 H 또는 C_1-C_4 알킬을 나타내거나, 또는

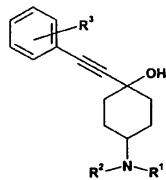
R^4 및 R^6 은 결합을 형성하고,

R^5 는 H 또는 C_1-C_4 알킬을 나타낸다.

청구항 2

화학식 I'의 화합물.

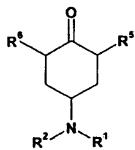
<화학식 I'>

(식 중, R¹, R², R³은 제1항에 정의된 바와 같다.)

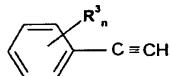
청구항 3

a) R⁴가 히드록시이고, R⁵ 및 R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인 제1항의 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

<화학식 II>

(식 중, R¹, R², R³, R⁵, R⁶은 제1항에 정의된 바와 같음)

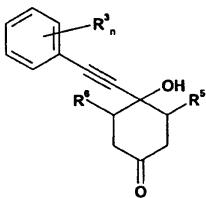
<화학식 III>

(식 중, R³ 및 n은 제1항에 정의된 바와 같음)

b) R⁴ 및 R⁵가 결합을 형성하고, R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는 R⁴ 및 R⁶이 결합을 형성하고, R⁵가 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R⁴가 히드록실이고, R⁵ 및 R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인 화학식 I의 화합물을 탈수시키는 단계, 또는

c) i) R⁴가 히드록시를 나타내고, R¹이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, R²가 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나, 또는 ii) R¹이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, R²가 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물로 환원성 아민화시키는 단계, 또는

<화학식 IV>

(식 중, R⁶, R⁵, R³, n은 상기 정의된 바와 같음)

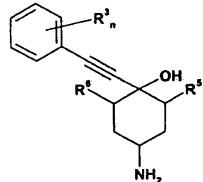
<화학식 V>



(식 중, R^1 및 R^2 는 상기 정의된 바와 같음)

d) R^4 가 히드록시를 나타내고, R^1 및 R^2 가 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 형성하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 VI의 화합물을 고리화축합 (cyclocondensation)시키는 단계, 및

<화학식 VI>



생성되는 유리 염기 또는 산 부가 염 형태의 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

를 포함하는, 제1항에 정의된 화학식 I의 화합물 또는 그들의 염의 제조 방법.

청구항 4

약제로서 사용하기 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물.

청구항 5

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 위장관 및 비뇨관의 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료, 또는 진행의 저연에 사용하기 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물.

청구항 6

제약 담체 또는 희석제와 함께, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물을 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 위장관 및 비뇨관의 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료, 또는 진행의 저연에 있어서, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물의 용도.

청구항 8

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 위장관 및 비뇨관의 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 예방, 치료, 또는 진행의 저연을 위해 고안된 제약 조성물의 제조를 위한, 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물의 용도.

청구항 9

글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료가 필요한 대상체에게 치료 유효량의 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태의 제1항의 화합물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애의 치료 방법.

명세서

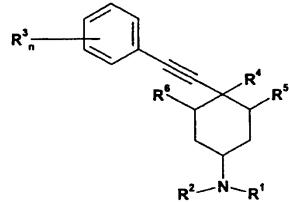
기술분야

<1> 본 발명은 신규 아세틸렌 유도체, 그들의 제법, 약제로서의 그들의 용도, 및 그들을 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

<2> 보다 구체적으로, 본 발명은 유리 염기 또는 산 부가 염 형태의 화학식 I의 화합물을 제공한다.

화학식 I



<3>

<4> (식 중,

<5> R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고,

<6> R²는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나, 또는

<7> R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고,

<8> R²는 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내거나, 또는

<9> R¹은 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고,

<10> R²는 C(O)R²¹ (여기서, R²¹은 치환되지 않거나 치환된 알킬, 치환되지 않거나 치환된 알콕시, 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클, 치환되지 않거나 치환된 아릴을 나타냄)을 나타내거나, 또는

<11> R¹ 및 R²는 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 형성하고,

<12> R³은 (C₁₋₄)알킬, (C₁₋₄)알콕시, 트리플루오로메틸, 할로겐, 시아노, 니트로, -CHO, -COO(C₁₋₄)알킬, -CO(C₁₋₄)알킬을 나타내고;

<13> n은 0, 1, 2, 3, 4 또는 5를 나타내고;

<14> R⁴는 OH를 나타내고,

<15> R⁵ 및 R⁶은 H 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는

<16> R⁴ 및 R⁵는 결합을 형성하고,

<17> R⁶은 H 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는

<18> R⁴ 및 R⁶은 결합을 형성하고,

<19> R⁵는 H 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타냄).

<20> 본 명세서에서, 여타 특정 정의가 주어지지 않을 경우 하기 정의들이 적용된다.

<21> "알킬"은 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₁₂알킬, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C₁₋₆알킬을 나타내고; 예를 들어 메틸, 에틸, n- 또는 이소-프로필, n-, 이소-, sec- 또는 tert-부틸, n-펜틸, n-헥실, n-헵틸, n-옥틸, n-노닐, n-데실, n-운데실, n-도데실, 특히 바람직하게는 메틸, 에틸, n-프로필

및 이소-프로필을 나타낸다.

- <22> "알칸디일"은 분자에 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알칸디일기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-12} 알칸디일, 특히 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{1-6} 알칸디일을 나타내고; 예를 들어 메탄디일 ($-CH_2-$), 1,2-에탄디일 ($-CH_2-CH_2-$), 1,1-에탄디일 ($(-CH(CH_3)-)$), 1,1-, 1,2-, 1,3-프로판디일 및 1,1-, 1,2-, 1,3-, 1,4-부탄디일, 특히 바람직하게는 메탄디일, 1,1-에탄디일, 1,2-에탄디일, 1,3-프로판디일, 1,4-부탄디일을 나타낸다.
- <23> "알콕시", "알콕시알킬", "알콕시카르보닐", "알콕시카르보닐알킬" 및 "할로겐알킬"의 각 알킬 부분은 상기 언급된 "알킬"의 정의에 기재된 바와 동일한 의미를 갖는다.
- <24> "알케닐"은 직쇄 또는 분지쇄 알케닐기, 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐을 나타내고, 예를 들어 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 2-부테닐, 2-펜테닐, 2-헥세닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C_4 알케닐을 나타낸다.
- <25> "알켄디일"은 분자에 2개의 상이한 탄소 원자에 의해 결합된 직쇄 또는 분지쇄 알켄디일기, 바람직하게는 직쇄 또는 분지쇄 C_{2-6} 알켄디일을 나타내고; 예를 들어 $-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-$, $-CH=CH-CH_2-$, $-C(CH_3)=CH-CH_2-$, $-CH=C(CH_3)-CH_2-$, $-CH=CH-C(CH_3)H-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-C(CH_3)=CH-CH=CH-$, $-CH=C(CH_3)-CH=CH-$, 특히 바람직하게는 $-CH=CH-CH_2-$, $-CH=CH-CH=CH-$ 를 나타낸다.
- <26> "알키닐"은 직쇄 또는 분지쇄 알키닐기, 바람직하게는 C_{2-6} 알키닐을 나타내고, 예를 들어 에티닐, 프로파르길, 1-프로페닐, 이소프로페닐, 1- (2- 또는 3) 부티닐, 1- (2- 또는 3) 펜티닐, 1- (2- 또는 3) 헥시닐 등을 나타내고, 바람직하게는 C_{2-4} 알키닐, 특히 바람직하게는 에티닐을 나타낸다.
- <27> "아릴"은 방향족 탄화수소기, 바람직하게는 C_{6-10} 방향족 탄화수소기를 나타내고; 예를 들어 폐닐, 나프탈, 특히 폐닐을 나타낸다.
- <28> "아랄킬"은 "알킬"에 결합된 "아릴" (둘 다 상기 정의됨)을 나타내고, 예를 들어 벤질, α -메틸벤질, 2-페닐에틸, α , α -디메틸벤질, 특히 벤질을 나타낸다.
- <29> "헤테로사이클"은 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 포화, 부분적 포화 또는 방향족 고리계를 나타낸다. 바람직하게는, 헤테로사이클은 3 내지 11개의 고리 원자 (1 내지 3개의 고리 원자가 헤테로 원자임)로 이루어진다. 헤테로사이클은 단일 고리계, 또는 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계로서 존재할 수 있고; 바람직하게는 단일 고리계 또는 벤즈-어닐링된 (benz-annelated) 고리계로서 존재할 수 있다. 비시클릭 또는 트리시클릭 고리계는 둘 이상의 고리의 어닐링, 가교 원자 (예를 들어, 산소, 황, 질소) 또는 가교기 (예를 들어, 알칸디일 또는 알켄디일)에 의해 형성될 수 있다. 헤테로사이클은 옥소 (=O), 할로겐, 니트로, 시아노, 알킬, 알칸디일, 알켄디일, 알콕시, 알콕시알킬, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐알킬, 할로겐알킬, 아릴, 아릴옥시, 아릴알킬로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환될 수 있다. 헤테로시클릭 잔기의 예로는 피롤, 피롤린, 피롤리딘, 피라졸, 피라졸린, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸린, 이미다졸리딘, 트리아졸, 트리아졸린, 트리아졸리딘, 테트라졸, 푸란, 디히드로푸란, 테트라하이드로푸란, 푸라잔 (옥사디아졸), 디옥솔란, 티오펜, 디히드로티오펜, 테트라하이드로티오펜, 옥사졸, 옥사졸린, 옥사졸리딘, 이속사졸, 이속사졸린, 이속사졸리딘, 티아졸, 티아졸린, 티아졸리딘, 이소티아졸, 이소티아졸린, 이소티아졸리딘, 티아디아졸, 티아디아졸린, 티아디아졸리딘, 피리딘, 피페리딘, 피리다진, 피라진, 피페라진, 트리아진, 피란, 테트라하이드로피란, 티오피란, 테트라하이드로티오피란, 옥사진, 티아진, 디옥신, 모르톨린, 퓨린, 프테린, 및 상응하는 벤즈-어닐링된 헤테로사이클, 예를 들어 인돌, 이소인돌, 쿠마린, 쿠마론시놀린, 이소치놀린, 신놀린 등이 있다.
- <30> "헤테로 원자"는 탄소 및 수소 이외의 원자이고, 바람직하게는 질소 (N), 산소 (O) 또는 황 (S)이다.
- <31> "할로겐"은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 나타내고, 바람직하게는 플루오로, 클로로 또는 브로모를 나타내고, 특히 바람직하게는 클로로를 나타낸다.
- <32> 화학식 I의 화합물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태로 존재한다. 본 명세서에서, 달리 나타내지 않는다면 "화학식 I의 화합물"과 같은 언어는 임의의 형태, 예를 들어 유리 염기 또는 산 부가 염 형태의 화합물을 포함하는 것으로 이해해야 한다. 제약 용도에 적합하지 않으나, 예를 들어 화학식 I의 유리 화합물의 단리 또는 정제를 위해 이용될 수 있는 염, 예컨대 피크레이트 또는 퍼클로레이트 또한 포함된다. 치료 용도를 위해서는 제약상

허용되는 염 또는 유리 화합물만이 이용 (제약 제제의 형태로 이용가능함)되기 때문에 이들이 바람직하다.

- <33> 화학식 I의 화합물 및 그들의 염에 존재할 수 있는 비대칭 탄소 원자(들) 때문에, 상기 화합물은 광학적으로 활성인 형태 또는 광학 이성질체의 혼합물의 형태, 예를 들어 라세미 혼합물 또는 부분입체이성질체 혼합물의 형태로 존재할 수 있다. 라세미 혼합물을 비롯한 모든 광학 이성질체 및 그들의 혼합물은 본 발명의 일부이다. 바람직한 화학식 I의 화합물은 R⁴ 및 N을 기준으로 트랜스 형태를 갖는다.
- <34> 화학식 I의 화합물 및 상응하는 중간체 화합물에 존재하는 바람직한 치환체, 바람직한 수치값의 범위 또는 바람직한 라디칼의 범위는 하기에 정의된다.
- <35> n은 0, 1 또는 2를 나타내는 것이 바람직하다.
- <36> n은 1을 나타내는 것이 특히 바람직하다.
- <37> R¹은 수소 또는 메틸을 나타내는 것이 바람직하다.
- <38> R¹은 수소를 나타내는 것이 특히 바람직하다.
- <39> R³은 할로겐, C₁₋₄ 알킬을 나타내는 것이 바람직하다.
- <40> R³은 플루오로, 클로로, 메틸을 나타내는 것이 특히 바람직하다.
- <41> R⁴는 OH를 나타내는 것이 바람직하다.
- <42> R⁵는 H를 나타내는 것이 바람직하다.
- <43> R⁶은 H를 나타내는 것이 바람직하다.
- <44> R²는 3 내지 11개의 고리 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내는 것이 바람직하다 (헤테로 원자는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 치환체는 옥소 (=O), 히드록시, 할로겐, 아미노, 니트로, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시알킬, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄ 알콕시카르보닐알킬, C₁₋₄ 할로겐알킬, C₁₋₄ 할로겐알콕시, C₆₋₁₀-아릴, C₆₋₁₀-아릴옥시, C₆₋₁₀-아릴-C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).
- <45> R²는 페닐 또는 치환된 페닐을 나타내는 것이 더 바람직하다 (치환체는 히드록시, 아미노, 할로겐, 니트로, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시알킬, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄ 할로겐알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐-C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐-C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₆₋₁₀-아릴-C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).
- <46> R²¹은 치환되지 않거나 치환된 C₁₋₄ 알킬을 나타내는 것이 바람직하다 (치환체는 할로겐, 니트로, 아미노, 히드록시, C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 알콕시-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 할로겐알킬-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).
- <47> R²¹은 치환되지 않거나 치환된 C₁₋₄ 알콕시를 나타내는 것이 바람직하다 (치환체는 할로겐, 니트로, 아미노, 히드록시, C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 알킬-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 알콕시-C₆₋₁₀ 아릴, C₁₋₄ 할로겐알킬-C₆₋₁₀ 아릴로 이루어진 군으로부터 선택됨).
- <48> R²¹은 3 내지 11개의 고리 원자 및 1 내지 4개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내는 것이 바람직하다 (溷체로 원자는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되고, 치환체는 옥소 (=O), 히드록시, 할로겐, 아미노, 니트로, 시아노, 시아노, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알콕시알킬, C₁₋₄ 알콕시카르보닐, C₁₋₄ 알콕시카르보닐알킬, C₁₋₄ 할로겐알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐알킬, C₆₋₁₀ 아릴, 할로겐-C₆₋₁₀ 아릴, C₆₋₁₀ 아릴옥시, C₆₋₁₀-아릴-C₁₋₄ 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).
- <49> R²¹은 치환되지 않거나 치환된 페닐을 나타내는 것이 바람직하다 (치환체는 히드록시, 아미노, 할로겐, 니트로,

시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 알콕시카르보닐알킬, C_{1-4} 할로겐알킬, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<50> R^1 및 R^2 는 질소 원자와 함께 3 내지 11개의 고리 원자 및 0 내지 3개의 추가의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 형성하는 것이 더 바람직하다 (헤테로 원자는 N, O, S로 이루어진 군으로부터 선택되고; 치환체는 옥소 (=O), 히드록시, 할로겐, 아미노, 니트로, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알콕시알킬, C_{1-4} 알콕시카르보닐, C_{1-4} 할로겐알킬, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<51> R^2 는 5 내지 9개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 치환되지 않거나, 단일 또는 2중 치환된 헤테로사이클을 나타내는 것이 특히 바람직하다 (헤테로 원자는 N, O로 이루어진 군으로부터 선택되고; 치환체는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<52> R^2 는 치환되지 않거나, 단일 또는 2중 치환된 페닐을 나타내는 것이 특히 바람직하다 (치환체는 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 페닐, 할로겐페닐, 페닐옥시, 벤질, 페닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<53> R^{21} 은 C_{1-4} 알킬 또는 치환된 C_{1-4} 알킬을 나타내는 것이 특히 바람직하다 (치환체는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<54> R^{21} 은 C_{1-4} 알콕시 또는 치환된 C_{1-4} 알콕시를 나타내는 것이 특히 바람직하다 (치환체는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<55> R^{21} 은 5 내지 9개의 고리 원자 및 1 내지 3개의 헤테로 원자를 갖는 단일 또는 2중 치환된 헤테로사이클을 나타내는 것이 특히 바람직하다 (헤테로 원자는 N, O로 이루어진 군으로부터 선택되고, 치환체는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<56> R^{21} 은 치환되지 않거나, 단일 또는 2중 치환된 페닐을 나타내는 것이 특히 바람직하다 (치환체는 할로겐, 시아노, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 페닐, 할로겐페닐, 페닐옥시, 벤질, 페닐에틸로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<57> R^1 및 R^2 는 질소 원자와 함께 5 내지 9개의 고리 원자 및 0 내지 2개의 추가의 헤테로 원자를 갖는 단일 또는 2중 치환된 헤테로사이클을 형성하는 것이 더욱 특히 바람직하다 (헤테로 원자는 N, O로 이루어진 군으로부터 선택되고, 치환체는 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, C_{6-10} 아릴, 할로겐- C_{6-10} 아릴, C_{6-10} 아릴옥시, C_{6-10} -아릴- C_{1-4} 알킬로 이루어진 군으로부터 선택됨).

<58> R^2 는 클로로페닐 또는 디클로로페닐을 나타내는 것이 매우 특히 바람직하다.

<59> R^{21} 은 메톡시, tert-부틸옥시를 나타내는 것이 매우 특히 바람직하다.

<60> R^{21} 은 푸릴, 벤즈푸라닐, 퍼리딜을 나타내는 것이 매우 특히 바람직하다.

<61> 상기 언급된 일반적이거나 바람직한 라디칼 정의는 화학식 I의 최종 생성물 뿐만 아니라, 이에 상응하게 각 제법의 경우에서 요구되는 출발 물질 또는 중간체에도 적용된다. 이를 라디칼 정의는 원하는 대로 다른 것과 조합될 수 있다 (즉, 특정 바람직한 범위 사이에서의 조합을 포함함). 나아가, 개별 정의들은 적용되지 않을 수 있다.

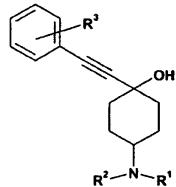
<62> 상기 바람직하다고 언급된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I의 화합물이 본 발명에 따라 바람직하다.

<63> 상기 특히 바람직하다고 수록된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I의 화합물이 본 발명에 따라 특히 바람직하다.

<64> 상기 매우 특히 바람직하다고 수록된 의미들의 조합을 함유하는 화학식 I의 화합물이 본 발명에 따라 매우 특히 바람직하다.

<65> 화학식 I'의 화합물이 바람직하다.

<66> <화학식 I'>



<67>

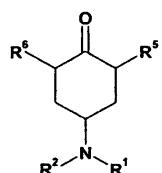
<68> (식 중, R¹, R², R³은 상기 정의된 바와 같음).

<69> R³이 메타-위치에 존재하는 화학식 I의 화합물이 추가로 바람직한 화학식 I의 화합물의 균이다.

<70> 추가의 측면에서, 본 발명은

<71> a) R⁴가 히드록시이고, R⁵ 및 R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 II의 화합물을 화학식 III의 화합물과 반응시키는 단계, 또는

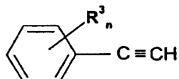
화학식 II



<72>

<73> (식 중, R¹, R², R³, R⁴는 상기 정의된 바와 같음)

화학식 III



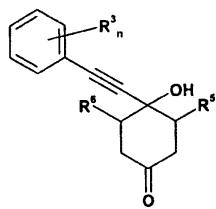
<74>

<75> (식 중, R³ 및 n은 상기 정의된 바와 같음)

<76> b) R⁴ 및 R⁵가 결합을 형성하고, R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내거나, 또는 R⁴ 및 R⁶이 결합을 형성하고, R⁵가 수소를 나타내는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, R⁴가 히드록실이고, R⁵ 및 R⁶이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬인 화학식 I의 화합물을 탈수시키는 단계, 또는

<77> c) i) R⁴가 히드록시를 나타내고, R¹이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, R²가 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 나타내거나, 또는 ii) R¹이 수소 또는 C₁-C₄ 알킬을 나타내고, R²가 아릴 또는 치환된 아릴을 나타내는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 IV의 화합물을 화학식 V의 화합물로 환원성 아민화시키는 단계, 또는

화학식 IV



<78>

<79> (식 중, R⁶, R⁵, R³, n은 상기 정의된 바와 같음)

화학식 V



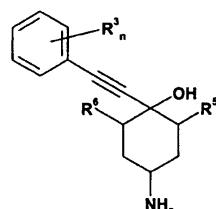
<80>

<81> (식 중, R¹ 및 R²는 상기 정의된 바와 같음)

<82>

d) R⁴가 히드록시를 나타내고, R¹ 및 R²가 질소 원자와 함께 치환되지 않거나 치환된 헤테로사이클을 형성하는 화학식 I의 화합물을 제조하기 위해, 화학식 VI의 화합물을 고리화축합 (cyclocondensation)시키는 단계, 및

화학식 VI



<83>

<84> 생성되는 유리 염기 또는 산 부가 염 형태의 화학식 I의 화합물을 회수하는 단계

<85>

를 포함하는, 화학식 I의 화합물 및 그들의 염의 제조 방법을 제공한다.

<86>

a), c) 및 d)의 반응은 통상적인 방법, 예를 들어 실시예에 기재된 바에 따라 수행될 수 있다.

<87>

과정 b)의 반응은 통상적인 방법, 예를 들어 WO 03/047581에 기재된 바에 따라 제조된 화학식 I의 화합물을 생성한다.

<88>

과정 c)의 반응은 환원제, 예컨대 알칼리알킬, 메틸히드라이드 또는 보로히드라이드, 바람직하게는 보로히드라이드, 예컨대 나트륨트리아세톡시보로히드라이드의 존재하에 수행된다.

<89>

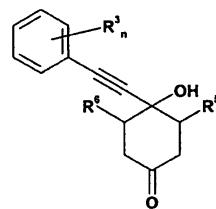
그렇게 얻어진 화학식 I의 화합물은 통상적인 방법에 따라 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

<90>

일반적으로, 화학식 I의 화합물을 제조하기 위한 출발 물질은, 공지되었거나 공지된 방법에 따라 얻어질 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제조에 유용한 특정 출발 물질은, 신규하고 본 발명의 주제이다 (하기 화학식 IV의 화합물).

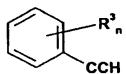
<91>

<화학식 IV>

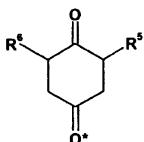


<92>

<93> (식 중, R^6 , R^5 , R^3 , n 은 화학식 I의 화합물에 대해 상기 정의된 바와 같음).



<94> 화학식 IV의 화합물은 화학식



의 화합물 (식 중, R^6 , R^5 는 상기 정의된 바와 같고, O^* 는 보호되는 카르보닐기의 산소를 나타냄)과 반응시킴으로써, 예를 들어 아세탈-형성에 의해 얻을 수 있다.

<95> 하기 고려사항이 상기 기재된 개별 반응 단계에 적용된다.

<96> a) 하나 이상의 관능기, 예를 들어 카르복시, 히드록시, 아미노 또는 머캅토는 보호기에 의해 출발 물질 내에서 보호될 필요가 있을 수 있다. 이용된 보호기는 이미 전구체 내에 존재할 수 있고, 원치않는 2차 반응, 예컨대 아실화, 에테르화, 에스테르화, 산화, 가용매분해 및 유사한 반응에 대해 우려되는 관능기를 보호해야 한다. 보호기의 특성은 그들이, 예를 들어 생리학적 조건과 유사한 조건하에 통상적으로 가용매분해, 환원, 광분해 또는 또한 효소 활성에 의해 쉽게 (즉, 원치않는 2차 반응 없이) 제거된다는 것이고, 그들은 최종 생성물 내에 존재하지 않는다는 것이다. 전문가들은 어떤 보호기가 상기 및 하기에 언급된 반응들에 적합한지 알거나 쉽게 결정할 수 있다. 그러한 보호기에 의한 상기 관능기의 보호, 보호기 그 자체, 및 그들의 제거 반응은, 예를 들어 표준 참고 문헌, 예컨대 문헌 [J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973], 문헌 [T. W. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, New York 1981], 문헌 ["The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981], 문헌 ["Methoden der organischen Chemie" (Methods of organic chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974], 문헌 [H.-D. Jakubke and H. Jescheit, "Aminosaeuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, peptides, proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982], 및 문헌 [Jochen Lehmann, "Chemie der Kohlenhydrate: Monosaccharide und Derivate" (Chemistry of carbohydrates: monosaccharides and derivatives), Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974]에 기재되어 있다.

<97> b) 산 부가 염은 공지된 방식으로 유리 염기로부터 제조될 수 있고, 그 역도 성립한다. 광학적으로 순수한 형태의 화학식 I의 화합물은 잘 알려진 절차, 예를 들어 키랄 메트릭스를 사용한 HPLC에 따라 상응하는 라세미체로부터 얻어질 수 있다. 별법으로, 광학적으로 순수한 출발 물질이 사용될 수 있다.

<98> c) 입체이성질체 혼합물, 예를 들어 부분입체이성질체의 혼합물은 공지된 방식으로 적합한 분리 방법을 통해 그들의 상응하는 이성질체로 분리될 수 있다. 예를 들어, 부분입체이성질체 혼합물은 분별 결정화, 크로마토그래피, 용매 분배 및 유사한 절차를 통해 그들의 각 부분입체이성질체로 분리될 수 있다. 이러한 분리는 출발 화합물의 수준에서 발생할 수 있거나, 화학식 I의 화합물 그 자체에서 발생할 수 있다. 거울상이성질체는 부분입체이성질체 염의 형성, 예를 들어 거울상이성질체-순수한 키랄 산과의 염 형성을 통해 분리될 수 있거나, 또는 크로마토그래피, 예를 들어 키랄 리간드를 갖는 크로마토그래피용 기질을 사용한 HPLC에 의해 분리될 수 있다.

<99> d) 상기 기재된 내용을 수행하기 위한 적합한 희석제는 특히 비활성 유기 용매이다. 이들로는, 특히 지방족, 지환족 또는 방향족의 임의로 할로겐화된 탄화수소, 예컨대 벤진, 벤젠, 틀루엔, 클로로벤젠, 디클로로벤젠, 석유 에테르, 헥산, 시클로헥산, 디클로로메탄, 클로로포름, 사염화탄소; 에테르, 예컨대 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란 또는 에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 또는 에틸렌 글리콜 디에틸 에테르; 케톤, 예컨대 아세톤, 부타논 또는 메틸 이소부틸 케톤; 니트릴, 예컨대 아세토니트릴 프로파이드 또는 부티로니트릴; 아미드, 예컨대 N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, N-메틸-포름아닐리드, N-메틸-피롤리돈 또는 헥사메틸인산 트리아미드; 에스테르, 예컨대 메틸 아세테이트 또는 에틸 아세테이트, 술폴시드, 예컨대 디메틸 술폴시드, 알콜, 예컨대 메탄올, 에탄올, n- 또는 i-프로판올, 에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르가 있다. 추가로, 희석제의 혼합물이 이용될 수 있다. 출발 물질에 따라, 반응 조건 및 보조제, 물 또는 물을 함유하는 희석제가 적합할 수 있다. 출발 물질을 희석제로서 동시에 사용하는 것 또한 가능하다.

<100> e) 반응 온도는 상대적으로 넓은 범위 내에서 변화될 수 있다. 일반적으로, 상기 과정들은 0°C 내지 150°C, 바

람직하게는 10°C 내지 120°C의 온도에서 수행된다. 탈양성자화 반응은 상대적으로 넓은 범위 내에서 변화될 수 있다. 일반적으로 이 과정은 -150°C 내지 +50°C, 바람직하게는 -75°C 내지 0°C에서 수행된다.

<101> f) 반응은 일반적으로 대기압하에서 수행된다. 그러나, 승압 또는 감압 (일반적으로 0.1 bar 내지 10 bar) 하에서 본 발명에 따른 과정을 수행하는 것 또한 가능하다.

<102> g) 출발 물질은 일반적으로 대략 등몰량으로 이용된다. 그러나, 성분 중의 하나를 상대적으로 과량으로 사용하는 것 또한 가능하다. 반응은 일반적으로 반응 보조제의 존재하에 적합한 희석제 중에서 수행되고, 반응 혼합물은 일반적으로 요구되는 온도에서 수 시간 동안 교반된다.

<103> h) 후처리 (Work-up)는 기존의 방법에 의해 수행된다 (제조예 참조).

<104> 화학식 I의 화합물 및 그들의 제약상 허용되는 산 부가 염 (이하 본 발명의 제제로 지칭됨)은 가치있는 약리학적 특성을 나타내고, 이에 따라 약제로서 유용하다.

<105> 특히, 본 발명의 제제는 인간 대사성 글루타메이트 수용체 (m GluR)에서 뚜렷하고 선택적인 조절 작용, 특히 길항 작용을 나타낸다. 이러한 작용은 시험관내에서, 예를 들어 재조합 인간 대사성 글루타메이트 수용체, 특히 그들의 PLC-커플링된 아형, 예컨대 m GluR5에서, 예를 들어 문헌 [L. P. Daggett et al., *Neuropharmacol.* Vol. 34, pages 871-886 (1995)], 문헌 [P. J. Flor et al., *J. Neurochem.* Vol. 67, pages 58-63 (1996)]에 따른 세포내 Ca^{2+} 농도의 효능제 유발성 상승의 억제율 측정과 같은 다양한 절차를 이용하거나, 또는 문헌 [T. Knoepfel et al., *Eur. J. Pharmacol.* Vol. 288, pages 389-392 (1994)], 문헌 [L. P. Daggett et al., *Neuropharmacol.* Vol. 67, pages 58-63 (1996)] 및 이들 내에 인용된 참고문헌들에 의해 기재된 바와 같이 이노시톨 포스페이트 전환율 (turnover)의 효능제 유발성 상승이 어느 정도 억제되는지를 측정함으로써 결정될 수 있다. 인간 m GluR 아형의 단리 및 발현은 미국 특허 제5,521,297호에 기재되어 있다. 본 발명의 특정 제제들은 hm GluR5a를 발현하는 재조합 세포에서 측정시, 세포내 Ca^{2+} 농도의 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스퀄레이트 (quisqualate)) 유발성 상승의 억제, 또는 효능제 (예를 들어, 글루타메이트 또는 퀴스퀄레이트) 유발성 이노시톨 포스페이트 전환율의 억제에 대해 약 1 nM 내지 약 50 μ M의 IC_{50} 값을 보여준다.

<106> 이에 따라, 본 발명의 제제는 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 위장관 및 비뇨관의 장애, 및 m GluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료에 유용하다.

<107> 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애로는, 예를 들어 간질, 대뇌 허혈, 특히 급성 허혈, 눈의 허혈성 질환, 근육 연축, 예컨대 국소 또는 전신 경직, 피부 장애, 비만 장애, 및 특히 경련 또는 통증이 있다.

<108> 위장관의 장애로는 수술후 장폐색증, 기능성 위장 장애 (FGID), 예를 들어 기능성 소화불량 (FD), 위-식도 역류 질환 (GERD), 과민성 대장 증후군 (IBS), 기능성 복부팽만 (bloating), 기능성 설사, 만성 변비, 담관의 기능성 장애, 및 문헌 [Gut 1999; Vol. 45 Suppl. II.]에 따른 여타 증상들이 있다.

<109> 비뇨관의 장애는 비뇨관의 통증 및/또는 불쾌감, 및 과민성 방광 (OAB)과 관련된 증상을 포함한다.

<110> m GluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애로는, 예를 들어 신경계의 급성, 외상성 및 만성 퇴행성 과정, 예컨대 파킨슨 질환 (Parkinson's disease), 노인성 치매, 알츠하이머 질환 (Alzheimer's disease), 헌팅تون 무도병 (Huntington's chorea), 근위축성 측삭 경화증, 다발성 경화증 및 취약 X 증후군 (fragile X syndrome), 정신 질환, 예컨대 정신분열증 및 불안, 우울증, 통증, 가려움 및 약물 남용이 있다. 불안 관련된 장애로는 공황 장애, 사회적 불안, 강박 장애 (OCD), 외상후 스트레스 장애 (ATSD), 범불안 장애 (GAD), 공포증이 있다.

<111> 상기 언급된 장애의 치료에 있어서의 본 발명의 제제의 유용성은 하기 명시된 것들을 비롯한 일련의 표준 시험에서 확인될 수 있다.

<112> 불안에 있어서의 본 발명의 제제의 활성은 표준 모델, 예컨대 마우스에서의 스트레스-유발성 고열에서 입증될 수 있다 (문헌 [A. Lecci et al., *Psychopharmacol.* 101, 255-261] 참조). 약 0.1 내지 약 30 mg/kg 용량의 경구 투여에서, 본 발명의 특정 제제는 스트레스-유발성 고열을 역전시킨다.

<113> 약 4 내지 약 50 mg/kg 용량의 경구 투여에서, 본 발명의 특정 제제는 프로인트 완전 보조제 (FCA) 유발성 통각 과민의 역전을 보여준다 (문헌 [J. Donnerer et al., *Neuroscience* 49, 693-698 (1992)] 및 문헌 [C.J. Woolf, *Neuroscience* 62, 327-331 (1994)] 참조).

- <114> 상기 언급된 모든 처방에 대하여, 적절한 투여량은 당연히, 예를 들어 이용되는 화합물, 숙주, 투여 방식, 및 치료되는 증상의 성질 및 중증도에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 동물에서의 만족스러운 결과는 동물 체중 1 kg 당 약 0.5 내지 약 100 mg의 일일 투여량에서 얻어지는 것으로 나타난다. 보다 큰 포유동물, 예를 들어 인간에서, 처방되는 일일 투여량은 1일 4회 이하의 분할된 용량 또는 서방 형태로 편리하게 투여되는 화합물 약 5 내지 1500 mg, 바람직하게는 약 10 내지 1000 mg의 범위이다.
- <115> 상기에 따라, 또한 본 발명은, 예를 들어 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료에 있어서, 약제로서의 사용을 위한 본 발명의 제제를 제공한다.
- <116> 또한, 본 발명은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료에 있어서의 본 발명의 제제의 용도를 제공한다.
- <117> 또한, 본 발명은 글루타메이트성 신호 전달의 불규칙과 관련된 장애, 및 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 신경계 장애의 치료를 위해 고안된 제약 조성물의 제조를 위한 본 발명의 제제의 용도를 제공한다.
- <118> 추가의 측면에서, 본 발명은 mGluR5에 의해 완전히 또는 부분적으로 매개되는 장애의 치료가 필요한 온혈 유기체에게 치료 유효량의 본 발명의 제제를 투여하는 것을 포함하는, 상기 장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <119> 더욱이, 본 발명은 하나 이상의 제약 담체 또는 하나 이상의 제약상 허용되는 희석제와 함께 본 발명의 제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- <120> 본 발명에 따른 제약 조성물은 유효량의 약리학적 활성 성분을 단독으로 포함하거나, 또는 유의량의 제약상 허용되는 담체와 함께 포함하는, 온혈 동물(인간 및 동물)에의 소화관내, 예컨대 비내, 직장내 또는 경구, 또는 비경구, 예컨대 근육내 또는 정맥내 투여를 위한 조성물이다. 활성 성분의 용량은 온혈 동물의 종, 체중, 연령 및 개별 조건, 개별 약동학적 데이터, 치료되는 질환 및 투여 방식에 따라 달라진다.
- <121> 제약 조성물은 대략 1% 내지 대략 95%, 바람직하게는 대략 20% 내지 대략 90%의 활성 성분을 포함한다. 본 발명에 따른 제약 조성물은, 예를 들어 단위 투여형, 예컨대 앰풀, 바이알, 쥐약, 당의정, 정제 또는 캡슐의 형태일 수 있다.
- <122> 본 발명의 제약 조성물은 공지된 방식, 예를 들어 통상적인 용해, 동결 건조, 혼합, 과립화 또는 당제 조제 과정 (confectioning process)을 통해 제조된다.
- <123> 본 발명의 바람직한 제제로는 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산을 유리 염기 또는 제약상 허용되는 산 부가 염 형태가 있다.
- <124> 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산은 hmGluR5 발현 세포에서 퀴스웰레이트-유발성 이노시톨 포스페이트 전환율을 4000 nM의 IC₅₀ 농도로 억제한다.
- <125> 추가로, 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 제제는 대사성 글루타메이트 수용체 아형 5 (mGlu5 수용체)의 선택적 표지를 위한 조직병리학적 표지 제제, 조영제 및/또는 바이오마커 (biomarker) (이하 "마커")로서 가치 있는 특성을 나타낸다. 보다 구체적으로, 본 발명의 제제는 시험관내 또는 생체내에서 중추 및 말초 mGlu5 수용체를 표지하기 위한 마커로서 유용하다. 특히, 적절하게 동위원소-표지된 본 발명의 화합물은 PET 마커로서 유용하다. 상기 PET 마커는 ¹¹C, ¹³N, ¹⁵O, ¹⁸F로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 원자로 표지된다.
- <126> 이에 따라, 본 발명의 제제는, 예를 들어 mGlu5 수용체에서 작용하는 약물의 수용체 점유율 (occupancy)의 수준을 측정하는데, 또는 mGlu5 수용체의 불균형 또는 기능장애로부터 유발되는 질환에 대한 진단 목적에, 그리고 상기 질환의 약물요법의 유효성을 모니터링하는데 유용하다.
- <127> 상기에 따라, 본 발명은 뇌영상을 위한 마커로서 사용하기 위한 본 발명의 제제를 제공한다.
- <128> 추가의 측면에서, 본 발명은 생체내 및 시험관내에서 mGlu5 수용체를 수반하는 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지하기 위한, 본 발명의 제제를 포함하는 조성물을 제공한다.
- <129> 또한 추가의 측면에서, 본 발명은 뇌 조직을 본 발명의 제제와 접촉시키는 것을 포함하는, 시험관내 또는 생체내에서 mGlu5 수용체를 수반하는 뇌 및 말초 신경계 구조를 표지하기 위한 방법을 제공한다.
- <130> 본 발명의 방법은 본 발명의 제제가 표적 구조를 표지했는지 여부를 판단하는 것을 목표로 하는 추가의 단계를

포함할 수 있다. 상기 추가 단계는 양전자 방출 단층촬영술 (PET) 또는 단일 광자 방출 전산화 단층촬영술 (SPECT), 또는 방사성 조사 (radiation)의 검출이 가능한 임의의 장치를 사용하여 표적 구조를 관찰함으로써 수행될 수 있다.

실시예

- <131> 하기 비-제한적인 실시예들은 본 발명을 예시한다. 일련의 사용된 약어들이 하기에 나타나 있다.
- <132> BOC tert-부톡시카르보닐
- <133> n-BuLi n-부틸 리튬
- <134> DCM 디클로로메탄
- <135> DMF N,N'-디메틸포름아미드
- <136> EDC 1-에틸-3-[3-(디메틸아미노)프로필]-카르보디이미드 히드로클로라이드
- <137> EtOAc 에틸아세테이트
- <138> h 시간
- <139> HCl 염산
- <140> HOEt 히드록시벤조트리아졸
- <141> HPLC 고압 액체 크로마토그래피
- <142> min 분
- <143> Mp 용점
- <144> MS 질량 분광법
- <145> MTBE 메틸-tert-부틸에테르
- <146> Rf 체류 인자 (박층 크로마토그래피)
- <147> rt 실온
- <148> Rt 체류 시간
- <149> TFA 트리플루오로아세트산
- <150> THF 테트라히드로푸란
- <151> 실시예 1: 트랜스-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르bam산메틸 에스테르 및 시스-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르bam산 메틸 에스테르
- <152> THF (7 ml) 중 1-클로로-3-에티닐-벤젠 (1.22 g, 8.76 mmol, 1.0 당량)의 용액을 -70°C에서 아르곤 하에 THF (10 ml) 중 n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M 용액 5.5 ml, 8.76 mmol, 1.0 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반한 후에, THF (7 ml) 중 (4-옥소-시클로헥실)-카르bam산 메틸 에스테르 (1.50 g, 8.76 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 30분 동안 교반하였다. 상기 용액을 10% 염화암모늄 수용액 (3 ml) 및 EtOAc (5 ml)로 희석시켰다. 유기층을 1 N HCl 수용액 (3 × 5 ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 시스/트랜스-이성질체의 혼합물을 실리카 (플래시마스터 (Flashmaster), EtOAc/헥산) 상에서 분리시켜 1:1 비율로 단일 이성질체를 얻었다 (0.45 g, 17%).
- <153> 트랜스-이성질체:
- <154> MS (LC/MS): 330 [M+H]
- <155> TLC Rf: 0.42 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <156> 시스-이성질체:
- <157> MS (LC/MS): 330 [M+Na]

<158> TLC Rf: 0.45 (EtOAc/헥산 = 1/1)

<159> 동일한 절차에 따라, 하기 화합물이 얻어질 수 있다.

<160> 실시예 1.1: 트랜스-[4-(4-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르밤산메틸 에스테르 및 시스-[4-(4-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르밤산 메틸 에스테르

<161> 트랜스-이성질체:

<162> MS (LC/MS): 330 [M+Na]

<163> TLC Rf: 0.37 (EtOAc/헥산 = 1/1)

<164> 시스-이성질체:

<165> MS (LC/MS): 330 [M+Na]

<166> TLC Rf: 0.43 (EtOAc/헥산 = 1/1)

<167> 실시예 1.2: 시스-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르밤산tert-부틸 에스테르 및 트랜스-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르밤산 tert-부틸 에스테르

<168> THF (20 ml) 중 1-클로로-3-에티닐-벤젠 (0.83 g, 6.05 mmol, 1.04 당량)의 용액을 -70°C에서 아르곤 하에 THF (60 ml) 중 n-부틸 리튬 (헥산 중 1.6 M 용액 3.7 ml, 5.90 mmol, 1.01 당량)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반한 후에, THF (20 ml) 중 (4-옥소-시클로헥실)-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (1.24 g, 5.81 mmol, 1 당량)의 용액을 첨가하고, 상기 혼합물을 추가로 10시간 동안 교반하였다. 상기 용액을 10% 염화암모늄 수용액 (50 ml) 및 EtOAc (100 ml)로 희석시켰다. 유기층을 1 N HCl 수용액 (3 × 20 ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 얻어진 시스/트랜스-이성질체의 혼합물을 실리카 (플래시마스터, EtOAc/헥산) 상에서 분리시켜 10:1 시스/트랜스-비율로 단일 이성질체를 얻었다 (1.12 g, 55%).

<169> 시스-이성질체:

<170> MS (LC/MS): 372 [M+Na]

<171> TLC Rf: 0.60 (EtOAc/헥산 = 1/1)

<172> 트랜스-이성질체:

<173> MS (LC/MS): 372 [M+Na]

<174> TLC Rf: 0.23 (EtOAc/헥산 = 1/2)

<175> 실시예 1.3: 시스-푸란-3-카르복실산 [4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-아미드

<176> 디옥산 (0.5 ml) 중 HCl의 4 N 용액을 0°C에서 DCM (2 ml) 중 시스-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-카르밤산 tert-부틸 에스테르 (92 mg, 0.26 mmol)의 용액에 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후에, 용매를 증발시켜 히드로클로라이드 염으로서의 조질의 아민을 얻었다. 상기 물질을 DCM (3 ml) 중에 용해시키고, 푸란-3-카르복실산 (35.0 mg, 0.31 mmol, 1.2 당량)을 첨가한 후에, EDC (61 mg, 0.31 mmol, 1.2 당량), HOBT (43 mg, 0.31 mmol, 1.2 당량) 및 트리에틸아민 (0.11 ml, 1.30 mmol, 5 당량)을 첨가하였다. 실온에서 23시간 동안 교반한 후에, 1 N 수성 HCl (2 ml)을 첨가하고, 상기 용액을 EtOAc (3 × 7 ml)로 추출하였다. 합한 유기층을 10% 탄산수소 수용액 (3 ml)으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 생성된 조 생성물을 실리카 (플래시마스터, EtOAc/헥산) 상에서 정제하여 순수한 아미드를 얻었다 (23 mg, 25%).

<177> MS (LC/MS): 366 [M+Na]

<178> TLC Rf: 0.40 (EtOAc/헥산 = 1/1)

<179> 절차 1.3에 따라 하기 화합물이 얻어진다.

<180> 실시예 1.4: 트랜스-푸란-3-카르복실산 [4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시- 시클로헥실]-아미드

<181> MS (LC/MS): 344 [M+H]

- <182> TLC Rf: 0.19 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <183> 실시예 1.5: 시스-벤조푸란-2-카르복실산 [4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-아미드
- <184> MS (LC/MS): 416 [M+Na]
- <185> TLC Rf: 0.55 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <186> 실시예 1.6: 시스-푸란-2-카르복실산 [4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-아미드
- <187> MS (LC/MS): 366 [M+Na]
- <188> TLC Rf: 0.33 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <189> 실시예 1.7: 시스-페리딘-2-카르복실산 [4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-아미드
- <190> MS (LC/MS): 377 [M+Na]
- <191> TLC Rf: 0.32 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <192> 실시예 1.8: 시스-N-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-니코틴아미드
- <193> MS (LC/MS): 355 [M+H]
- <194> TLC Rf: 0.06 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <195> 실시예 1.9: 시스-N-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실]-이소니코틴아미드
- <196> MS (LC/MS): 355 [M+H]
- <197> TLC Rf: 0.75 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <198> 실시예 2.0: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일아미노)-시클로헥산올
- <199> 1,2-디클로로에탄 (15 ml) 중 4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥사논 (70 mg, 0.281 mmol), 3-아미노-5-메틸피라졸 (27.3 mg, 0.281 mmol) 및 아세트산 (0.016 ml, 0.281 mmol)의 용액을 나트륨트리아세토시보로히드라이드 (83.5 mg, 0.394 mmol)로 처리하고, 실온에서 21시간 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 EtOAc로 희석시키고, 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 용매를 증발시켰다. 실리카 젤 상의 크로마토그래피로 정제하여 무정형 분말로서의 표제 화합물의 1:1 시스/트랜스 혼합물을 얻었다 (26.2 mg, 28%).
- <200> MS (LC/MS): 330 [M+H].
- <201> TLC Rf: 0.08/0.16 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)
- <202> 출발 물질은 하기에 기재된 바와 같이 제조하였다.
- <203> i) 8-(3-클로로-페닐에티닐)-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-올
- <204> 1-클로로-3-에티닐-벤젠 (2.7 ml, 19.2 mmol)을 THF (250 ml) 중에 용해시키고, -70°C로 냉각시켰다. 헥산 중 n-BuLi의 용액 (11.6 ml, 1.6 M, 19.0 mmol)을 0.5시간 내로 첨가하고, 용액을 상기 온도에서 추가의 1시간 동안 교반하였다. THF (30 ml) 중 1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-온 (2.5 g, 18.3 mmol)의 용액을 30분 내로 적가하고, 반응 혼합물을 추가로 5시간 동안 교반하였다. 실온으로 가온한 후에, EtOAc를 첨가하고, 상기 혼합물을 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 증발시켜 오렌지색 오일 (8.43 g)을 얻었다. 실리카 젤 상의 크로마토그래피에 의해 황색 오일로서의 표제 화합물을 얻었다 (4.63 g, 86%).
- <205> ii) 4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥사논
- <206> 아세톤 (50 ml) 중 8-(3-클로로-페닐에티닐)-1,4-디옥사-스피로[4.5]데칸-8-올 (4.6 g, 15.7 mmol) 및 p-TsOH (598 mg)의 용액을 45°C에서 24시간 동안 교반하였다. EtOAc로 희석시키고, 수성 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 건조시키고, 용매를 증발시켜 조 생성물을 얻었고, 이를 실리카 젤 상에서 정제하여 순수한 표제 화합물을 얻었다 (1.18 g, 30%).
- <207> 동일한 절차에 따라, 하기 화합물이 얻어질 수 있다.
- <208> 실시예 2.1: 3-[4-(3-클로로-페닐에티닐)-4-히드록시-시클로헥실아미노]-디히드로-푸란-2-온

- <209> MS (LC/MS): 356 [M+Na]
- <210> TLC Rf: 0.45/0.55 (MeOH/DCM = 95/5)
- <211> 실시예 2.2: 4-(3-클로로-페닐아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산올
- <212> MS (ESI-MS): 360 [M]
- <213> TLC Rf: 0.58 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <214> 실시예 2.3: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-(3-메톡시-페닐아미노)-시클로헥산올
- <215> MS (LC/MS): 356 [M+H]
- <216> TLC Rf: 0.36/0.48 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <217> 실시예 2.4: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-(1H-파라졸-3-일아미노)-시클로헥산올
- <218> MS (LC/MS): 316 [M+H]
- <219> TLC Rf: 0.67/0.75 (MeOH/DCM = 5/1)
- <220> 실시예 2.5: 4-(4-클로로-페닐아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산올
- <221> MS (LC/MS): 360 [M]
- <222> TLC Rf: 0.53 (EtOAc/헥산 = 1/1)
- <223> 실시예 2.6: 4-(3,5-디클로로-페닐아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산올
- <224> MS (LC/MS): 394 [M+H]
- <225> Mp: 145-149°C
- <226> 실시예 2.7: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-모르폴린-4-일-시클로헥산올
- <227> MS (LC/MS): 320 [M+H]
- <228> TLC Rf: 0.08/0.08 (MeOH/DCM = 95/5)
- <229> 실시예 2.8: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-(1-메틸-파페리딘-4-일아미노)-시클로헥산올
- <230> MS (LC/MS): 347 [M+H]
- <231> TLC Rf: 0.06/0.14 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)
- <232> 실시예 2.9: 4-(1-아자-비시클로[2.2.2]옥트-3-일아미노)-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산올
- <233> MS (LC/MS): 359 [M+H]
- <234> TLC Rf: 0.07/0.14 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)
- <235> 실시예 2.10: 1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-(테트라하이드로-파란-4-일아미노)-시클로헥산올
- <236> MS (LC/MS): 334 [M+H]
- <237> TLC Rf: 0.50/0.50 (MeOH/DCM/Et₃N = 94/5/1)
- <238> 실시예 2.11: 트랜스-1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-이미다졸-1-일-시클로헥산올
- <239> 물 (1.4 mL) 중 트랜스-4-아미노-1-(3-클로로-페닐에티닐)-시클로헥산올 (75 mg, 0.3 mmol)의 용액을 인산으로 pH = 2.0으로 산성화시켰다. 디옥산 (0.6 mL), 파라포름알데히드 (27 mg, 0.3 mmol) 및 글리옥살 (40% 수용액, 0.034 mL, 0.3 mmol)을 첨가하고, 상기 혼합물을 80°C로 가열하였다. 염화암모늄 (19 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 9시간 동안 가열을 계속하였다. 추가의 파라포름알데히드 (27 mg, 0.3 mmol), 글리옥살 (0.034 mL, 0.3 mmol) 및 염화암모늄 (19 mg, 0.3 mmol)을 첨가하고, 2시간 동안 가열을 계속하였다. 상기 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 30% NaOH로 염기성화시켰다. EtOAc로 추출하고, 유기 추출물을 Na₂SO₄로 건조시키고, 용매를 증발시켜 조 생성물 75 mg을 얻었고, 이를 이동상으로서 EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0.1을 사용하여 정제용 TLC로 정

제하여 순수한 트랜스-1-(3-클로로-페닐에티닐)-4-օ|미다졸-1-일-시클로헥산을을 얻었다 (15 mg, 17%).

<240> MS (LC/MS): 301 [MH⁺]

<241> TLC R_f: 0.42 (EtOAc/EtOH/NH₄OH 9:1:0.1).