



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0006697
(43) 공개일자 2011년01월20일

(51) Int. Cl.

C07D 231/22 (2006.01) C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7026489

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년04월27일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년11월25일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/055065

(87) 국제공개번호 WO 2009/130331
국제공개일자 2009년10월29일

(30) 우선권주장

08384005.8 2008년04월25일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

라보라토리오스 렐 드라. 에스테브.에스.에이.
스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마
레 드 듀 데 몬테세라트

(72) 발명자

또렌스 호비 안토니

스페인 이-08221 뼈라싸 - 바르셀로나 8 - 2오 2
아 까레르 렐 라꼬

꾸베레스-알티拶뜨 마리아 로사

스페인 이-08172 상뜨 꾸가 렐 발레 - 바르셀로나
2 디 깔레 바르셀로나

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

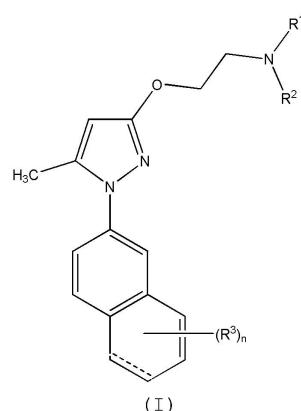
박장원

전체 청구항 수 : 총 16 항

(54) 시그마 수용체 억제제로서 유용한 5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-피라졸

(57) 요약

본 발명은 화학식 (I)로 표시되는 화합물:



[식 중, 점선 (----로 표시됨)은 임의의 이중 결합을 나타내고; R¹은 수소이고 R²는 히드록시에틸이거나; 또는 R¹ 및 R²는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 히드록시기로 임의 치환된 모르폴리닐 고리를 나타낸다; 각각의 R³는 독립적으로 히드록시 또는 C₁₋₆알콕시이고; n은 0, 1, 및 2 중에서 선택되는 것이다; 다만, 상기 점선이 이중 결합이고, R¹ 및 R²가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐 고리를 형성하고, n은 0인 화합물은 배제된다]에 관한 것이다. 또한 상기 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법; 이들의 의약으로서의 용도, 특히 시그마 수용체 매개형 질병 또는 병태의 치료 또는 예방을 위한 의약으로서의 용도도 제공된다.

(72) 발명자

프레텔 산체스 마리아 호세

스페인 이-08018 바르셀로나 1아 4오 600 깔레 아
라고

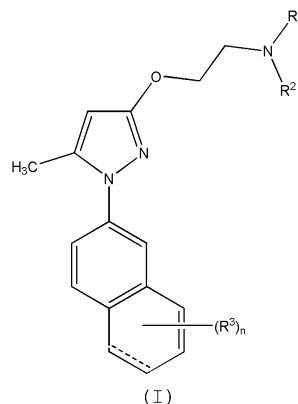
보르다스 겔라베르트 마리아 막달레나

스페인 이-08014 바르셀로나 1아 2오 236 트라베쎄
라 데 레스꼬르트

특허청구의 범위

청구항 1

다음 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체:



식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합을 나타내고;

R^1 은 수소이고 R^2 는 히드록시에틸이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 히드록시기로 임의 치환된 모르폴리닐 고리를 나타낸다;

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

n 은 0, 1, 및 2 중에서 선택되는 것이다;

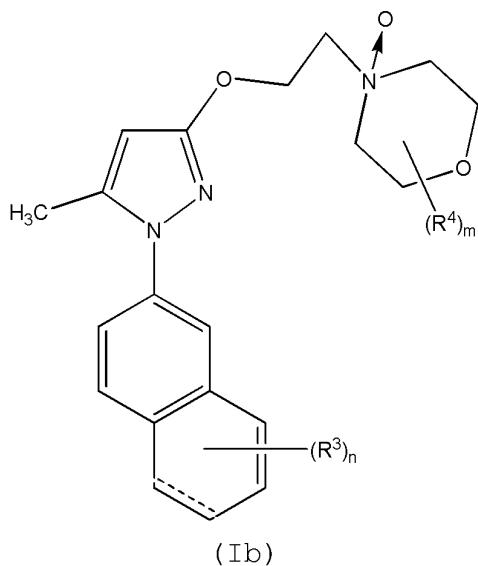
단, 상기 점선이 이중 결합이고, R^1 및 R^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르풀리닐 고리를 형성하고, n 은 0인 화합물은 제외한다.

청구항 2

제1항에 있어서, 점선은 이중 결합을 나타내는 것인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 다음 화학식 (Ib)를 갖는 것인 화합물, 그의 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체이성질체:



식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

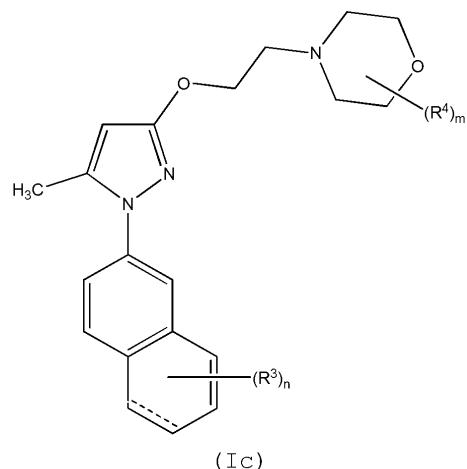
n 은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

R^4 는 히드록시이고;

m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

청구항 4

제1항에 있어서, 다음 화학식 (Ic)를 갖는 것인 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체 이성질체:



식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

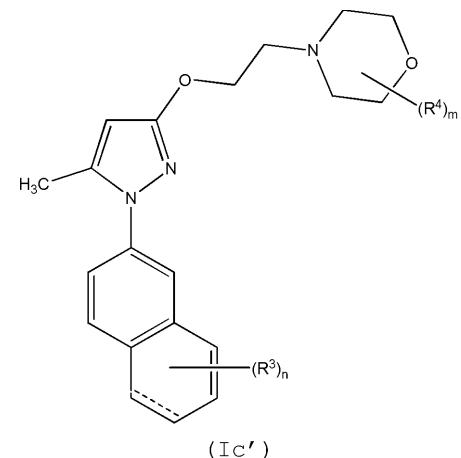
n 은 1 및 2 중에서 선택되고;

R^4 는 히드록시이며;

m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

청구항 5

제1항에 있어서, 다음 화학식 (Ic')을 갖는 것인 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체 이성질체:



식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

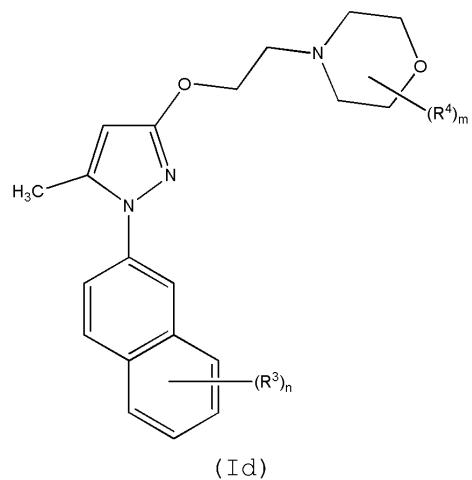
n 은 0, 1 및 2로부터 선택되고;

R^4 는 히드록시이며;

m 은 1 및 2 중에서 선택된다.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음 화학식 (Id)를 갖는 것인 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체 이성질체:



식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

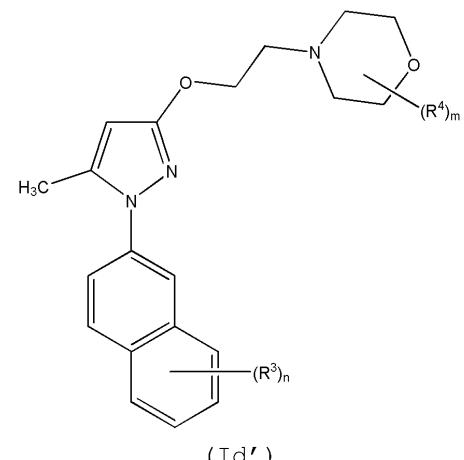
n 은 1 및 2로부터 선택되고;

R^4 는 히드록시이며;

m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

청구항 7

제1항에 있어서, 다음 화학식 (Id')을 갖는 것인 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체 이성질체:



식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

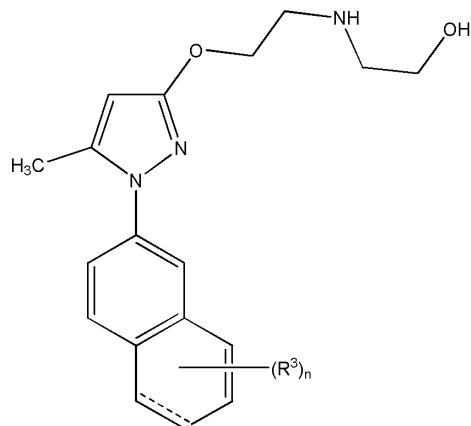
n은 0, 1 및 2로부터 선택되고;

R⁴는 히드록시이며;

m은 1 및 2로부터 선택된다.

청구항 8

제1항에 있어서, 다음 화학식 (If)를 갖는 것인 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물, 또는 입체이성질체:



식 중,

점선 (----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

각각의 R³는 독립적으로 히드록시 또는 C₁₋₆ 알콕시이며;

n은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

청구항 9

제1항에 있어서, 다음 중에서 선택되는 것인 화합물:

- 2-[2-(5-메틸-1-나프탈렌-2-일-1H-페라졸-3-일옥시)-에틸아미노]-에탄올;
- 4-[2-(5-메틸-1-나프탈렌-2-일-1H-페라졸-3-일옥시)-에틸]- 4-옥사이드;
- 6-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-페라졸-1-일)나프탈렌-1-올;
- 4-(2-(1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린;
- 6-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-페라졸-1-일)나프탈렌-2-올;
- 4-(2-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린;
- 7-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-페라졸-1-일)나프탈렌-2-올;
- 4-(2-(1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린;
- 4-(2-(5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-페라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린-2-올;
- 6-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-페라졸-1-일)-1,2-디히드로나프탈렌-1,2-디올;
- 4-(2-(1-(5,6-디메톡시-5,6-디히드로나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린;
- 2-(2-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-페라졸-3-일옥시)에틸아미노)에탄올
- 6-(3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)-5-메틸-1H-페라졸-1-일)나프탈렌-2-올; 및

이들의 약학적으로 허용가능한 염, 전구약물, 입체이성질체 및 용매화물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물의 약학적 유효량과 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 의약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약제로서 사용되기 위한 화합물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 시그마 수용체에 의해 매개된 질병 또는 병태의 치료 또는 예방 용 약제로서 사용되기 위한 화합물.

청구항 13

제12항에 있어서, 시그마 수용체에 의해 매개되는 질병 또는 병태는 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 무해자극 통증 및/또는 통각과민과 연관된 기타 통증 병태인 것인 화합물.

청구항 14

시그마 수용체에 의해 매개되는 질병 또는 병태의 치료 또는 예방용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물의 용도.

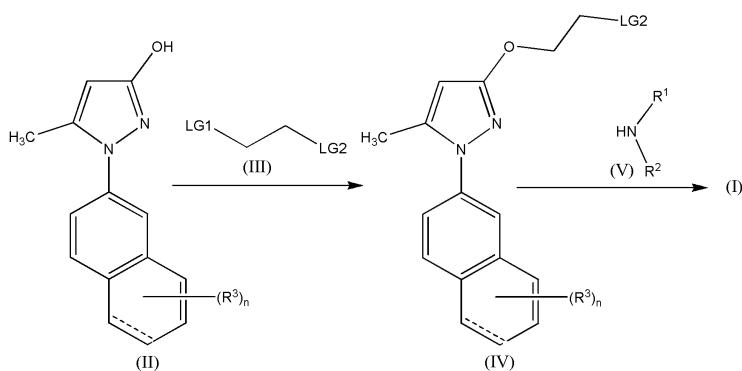
청구항 15

제14항에 있어서, 시그마 수용체에 의해 매개되는 질병 또는 병태는 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 무해자극 통증 및/또는 통각과민과 연관된 기타 통증 병태인 것인 화합물.

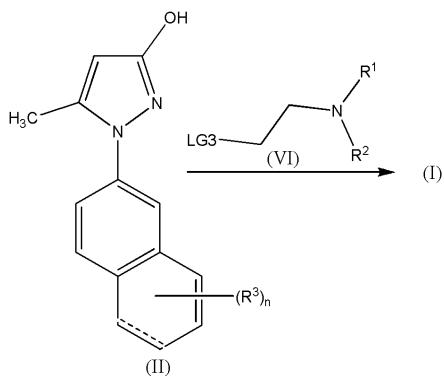
청구항 16

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 기재된 화합물의 제조 방법으로서, 상기 방법은:

a1) 적절한 용매 중, 임의로 촉매 및 알칼리 수용액의 존재 하에서, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (IV)의 화합물을 수득하고 이를 적절한 용매 내에서 화학식 (V)의 화합물과 추가 반응 시키거나, 또는



a2) 적절한 염기 및 적절한 용매의 존재 하에서 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시킴으로써



화학식 (I)의 화합물을 얻는 단계

를 포함하여 이루어지는 것인 방법:

식 중, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물들 각각에 있어서,

R^1 , R^2 , R^3 , 및 n 은 상기 정의한 바와 같고;

LG1, LG2, 및 LG3은 각각 이탈기를 나타낸다.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 시그마 수용체에 대한 억제 활성을 갖는 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이들 화합물을 활성 성분으로서 함유하는 조성물, 및 이들 화합물과 조성물의 제조 방법에 관한 것이기도 하다.

배경기술

[0002]

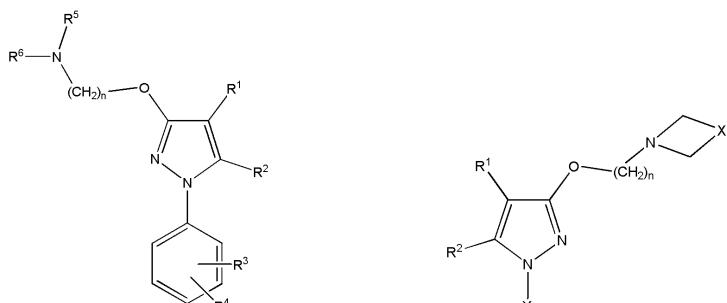
정신병 내지는 신경계통의 질환은 가장 심각하고 만성적인 질환 및 병태에 속한다. 이들 질환들은 또한 그 증상과 병인이 다양하기 때문에 효과적으로 치료하기가 극히 어렵다.

[0003]

이러한 정신질환 및 신경질환을 치료하기 위한 치료제 중에서, 시그마 수용체-억제제는 정신병과 근육긴장이상증, 예컨대 지연성 운동장애 및 헌팅턴 무도병 또는 투례 증후군 및 파킨슨병과 연관된 운동장애를 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀진 바 있다 (Walker, J.M. et al, *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355).

[0004]

WO2006021462 및 WO2007098953에는 시그마 수용체에 대한 약리학적 활성을 가짐으로 해서 일반적으로 통증 치료에 효과적이고, 보다 구체적으로는, 신경병성 통증 또는 무해자극통증을 치료하는데 효과적인, 피라졸-함유 화합물들이 설명되어 있다. 이들 화합물들은 다음의 화학식을 갖는다.



[0005]

WO200027394에는 피라졸 고리를 갖는 가용상 구아닐레이트 시클라제 (sGC)의 활성화제가 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0007]

이러한 배경기술에도 불구하고, 본 발명이 속한 기술 분야에서는, 일반적으로 통증 치료에 효과적이고, 보다 구

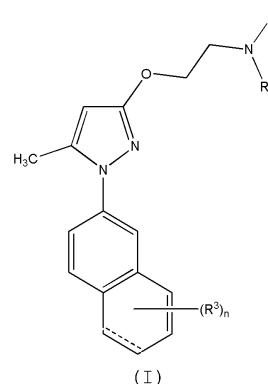
체적으로는, 시그마 수용체에 대한 약리학적 활성을 가지며 신경병성 통증 또는 무해자극통증을 치료하는데 효과적인 또 다른 피라졸-함유 화합물에 대한 필요성이 상존하고 있다.

[0008] 마찬가지로, 다음과 같은 특성들, 즉: 예컨대, 시그마 수용체의 강도, 개선된 친화성, 증강된 진통 효과, 감소된 세포독성, 개선된 약동학, 허용가능한 투여량 및 약물 부하량 등의 특성 중 한가지 이상의 측면에서 기존의 공지 약물보다 우수한 신규한 시그마 수용체 억제제를 제공하는 것이 매우 요망된다.

과제의 해결 수단

[0009] 발명의 개요

[0010] 본 발명은 다음 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0011] [0012] 식 중, 점선 (----로 표시됨)은 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0013] R^1 은 수소이고 R^2 는 히드록시에틸이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 히드록시기로 임의 치환된 모르폴리닐 고리를 나타낸다;

[0014] 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0015] n 은 0, 1, 및 2 중에서 선택되는 것이다;

[0016] 단, 상기 점선이 이중 결합이고, R^1 및 R^2 가 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐 고리를 형성하고, n 은 0인 화합물은 제외한다.

[0017] 본 발명은 또한 화학식 (I)의 화합물, 이들의 N-옥사이드, 이들의 염, 전구약물, 4급 아민, 금속 착화합물, 용매화물 및 그의 입체화학적 이성질체 형태, 그의 중간체, 및, 화학식(I)의 화합물을 제조하는데 있어서의 중간체의 용도에 관한 것이기도 하다.

[0018] 본 발명의 한가지 목적은 화학식 (I)의 화합물 자체, 그의 N-옥사이드, 그의 염, 전구약물, 4급 아민, 금속 착화합물, 용매화물 및 그의 입체화학적 이성질체 형태, 의약으로서의 용도에 관한 것이다.

[0019] 본 발명의 또 다른 목적은 약학적으로 허용가능한 담체와 본 명세서에 설명된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물의 약리적 유효량을 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다.

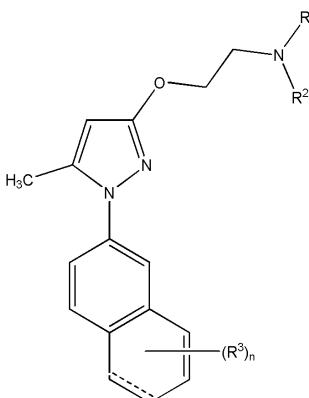
[0020] 본 발명은 또한 시그마 수용체가 매개하는 질병 또는 병태에 걸린 대상자에게 투여하기 위한 전술한 의약 조성물에 관한 것이기도 하다.

[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 시그마 수용체가 매개하는 질병 또는 병태의 치료 또는 예방용 의약을 제조하는데 있어서의, 화학식 (I)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 4급 아민, 금속 착화합물, 용매화물 또는 그의 입체화학적 이성질체 형태의 용도에 관한 것이다.

[0022] 본 발명의 또 다른 목적은 온혈 동물에 있어서 시그마 수용체가 매개하는 질환 또는 병태를 치료 또는 예방하기 위한 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 화학식 (I)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 4급 아민, 금속 착화합물, 용매화물 또는 그의 입체화학적 이성질체의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다.

[0023]

본 발명의 한가지 실시 상태는 다음 화학식 (I)을 갖는 화합물, 또는 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 임체이성질체에 관한 것이다:



(I)

[0024]

식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합을 나타내고;

[0026]

R^1 은 수소이고 R^2 는 히드록시에틸이거나; 또는 R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 1개 또는 2개의 히드록시기로 임의 치환된 모르폴리닐 고리를 나타낸다;

[0027]

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

[0028]

n 은 0, 1, 및 2 중에서 선택되는 것이다;

[0029]

단, 상기 점선이 이중 결합이고, R^1 및 R^2 는 이들이 결합된 질소 원자와 함께 모르폴리닐 고리를 형성하며, n 은 0인 화합물은 제외된다.

[0030]

달리 언급하지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 용어들은 다음의 정의를 갖는다.

[0031]

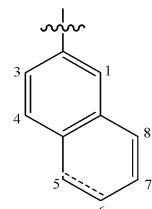
어떤 기 또는 기의 일부분으로서의 C_{1-4} 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 1-메틸에틸, 부틸과 같이 탄소 원자를 1 내지 4개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이고; 어떤 기 또는 기의 일부분으로서의 C_{1-6} 알킬은 C_{1-4} 알킬에 대하여 정의된 기 및 펜틸, 헥실, 및 2-메틸부틸과 같이 탄소 원자를 1 내지 4개 갖는 직쇄 또는 분지쇄 포화 탄화수소 래디칼이다.

[0032]

C_{1-6} 알콕시라는 용어는 C_{1-6} 알킬옥시 C_{1-6} 알킬 에테르 래디칼을 의미하는데, 여기서 C_{1-6} 알킬이라는 용어는 상기 정의한 바와 같다. 적절한 알킬 에테르 래디칼의 예로는 메톡시, 에톡시, n -프로록시, 이소프로록시, n -부톡시, 이소-부톡시, sec -부톡시, $tert$ -부톡시, 및 헥산옥시를 들 수 있다.

[0033]

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 서브기(subgroups)에 있어서, 치환기 $-R^3$ 는 나프틸 또는 5,6-디히드로나프탈레닐 고리 중의 여하한 탄소 원자에 결합할 수 있다. 예컨대, 치환기 $-R^3$ 는 하기 도시된 바와 같이, 탄소 원자 1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8 중의 하나에 결합할 수 있다:



[0034]

상기한 정의에서 사용되는 문자 모이어티 상의 래디칼 위치는 그 위치가 화학적으로 안정한 한, 그 모이어티의 어떤 위치이든 무방하다.

[0036]

본 발명의 여러 변수의 정의들에 사용된 래디칼에는 달리 언급하지 않는 한, 가능한 모든 이성질체가 포함된다. 예컨대, 펜틸에는 1-펜틸, 2-펜틸 및 3-펜틸이 포함된다.

- [0037] 어떠한 구성에서든, 어떤 변수가 두 번 이상 나타날 경우, 각각의 정의는 서로 독립적이다.
- [0038] 본 발명에서 "화학식 (I)의 화합물", 또는 "본 발명의 화합물" 또는 이와 유사한 용어는 화학식 (I)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 4급 아민, 금속 치화합물, 용매화물 및 입체화학적 이성질체 형태를 모두 포괄하는 것이다. 본 발명의 한가지 실시 상태는 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 설명된 화학식 (I)의 화합물의 여하한 서브기 뿐만 아니라, 가능한 입체이성질체 형태의 이들의 염 및 이들의 N-옥사이드를 포괄한다. 본 발명의 또 다른 실시 상태는 화학식 (I)의 화합물 또는 본 명세서에 설명된 화학식 (I)의 화합물의 여하한 서브기 뿐만 아니라, 이들의 가능한 입체이성질체 형태의 염들도 포괄한다.
- [0039] 화학식 (I)의 화합물은 키랄성 중심을 몇 개 가질 수 있으며, 입체화학적 이성질체 형태로 존재할 수 있다. 본 명세서에서 "입체이성질체(stereoisomers)" 또는 "입체화학적 이성질체 형태 (stereochemically isomeric forms)"라는 용어는, 화학식 (I)의 화합물과 비교할 때, 동일한 결합 순서에 의해 결합된 동일 분자들로 이루어 지지만, 3차원 구조를 달리하고, 상호교환가능하지 않은, 화학식 (I)의 화합물의 가능한 모든 변형체를 포괄한다.
- [0040] 특히, 다음과 같은 화학식 (I)의 화합물:
- [0041] ● 점선 (----으로 표시됨)이 존재하지 않는 화합물, 즉, 화학식 (I)의 호합물에서 이중 결합이 존재하지 않아, 5,6-디히드로나프탈레닐 고리가 결과되고, R^3 가 탄소 원자 5, 6 또는 5와 6에 결합되어 있는 화합물; 또는
- [0042] ● R^1 과 R^2 가 이들이 결합한 질소 원자와 함께 1 또는 2개의 히드록시기로 치환된 모르폴리닐 고리를 형성하는 화합물
- [0043] 은 키랄 중심을 적어도 1개 갖는다.
- [0044] 어떤 치환기 중의 키랄 원자의 절대 배열을 나타내기 위하여 (R) 또는 (S)가 사용될 경우, 상기 표기는 그 화합물 전체를 고려하여 표시하는 것이며 그 치환기만 빼어 표시하는 것은 아니다.
- [0045] 달리 언급하거나 표시하지 않는 한, 화합물의 화학적 표시는 그 화합물이 포괄할 수 있는 가능한 입체화학적 이성질체 형태를 모두 포괄하는 것이다. 상기 혼합물은 상기 화합물의 기본적인 분자 구조의 모든 부분입체이성질체 및/또는 거울상 이성질체를 포괄한다. 본 발명의 화합물의 모든 입체화학적 이성질체 형태는, 그의 순수한 형태 또는 혼합된 형태 모두 본 발명의 범위에 속하는 것으로 한다.
- [0046] 전술한 바와 같은 화합물 및 중간체의 순수한 입체화학적 형태는 상기한 화합물 또는 중간체의 동일한 기본 분자 구조의 다른 광학이성질체 형태나 부분입체이성질체 형태가 실제로 없는 이성질체인 것으로 정의된다. 특히, "입체이성질체적으로 순수하다"라는 용어는 입체이성질체가 80% 이상 (즉, 최소한 90%의 하나의 이성질체와 최대 10%의 다른 가능한 이성질체들) 내지 100% 과량의 입체이성질체 (즉, 100%의 하나의 이성질체로 되고 다른 이성질체는 부재)인 화합물 또는 중간체에 관한 것이며, 더욱 특히, 입체이성질체가 90% 이상 100%, 더욱 특히 입체이성질체가 94% 내지 100%인 화합물 또는 중간체를 가리킨다. "거울상 이성질체적으로 순수하다" 및 "부분입체이성질체적으로 순수하다"라는 의미는 전술한 내용과 유사한 방식으로 이해되어야 하며, 다만, 해당 화합물에서 각각 거울상이성질체 과량 및 부분입체이성질체 과량으로 용어에 맞게 이해되어야 한다.
- [0047] 본 발명의 화합물과 중간체의 순수한 입체이성질체 형태들은 기술 분야에 알려진 방법을 적용함으로써 얻을 수 있다. 예컨대, 거울상 이성질체들은 광학 활성적인 산 또는 염기를 이용하여 그의 부분입체이성질체 염들을 선택적으로 결정화시킴으로써 서로 분리할 수 있다. 그의 예로는 타르타르산, 디벤조일타르타르산, 디톨루일타르타르산 및 캄포술포산을 들 수 있다. 또한, 거울상이성질체는 키랄 정지상 (chiral stationary phase)을 이용하여 크로마토그래피 기술을 이용하여 분리할 수도 있다. 상기 입체화학적으로 순수한 이성질체 형태는 또한 반응이 입체특이적으로 일어날 것을 전제로, 적절한 출발 물질의, 입체화학적으로 순수한 대응하는 이성질체 형태로부터 유도될 수도 있다. 특이적인 입체이성질체가 요망되는 경우, 상기 화합물을 입체특이적인 제조 방법에 의해 호적하게 합성하면 된다. 이러한 방법들은 거울상이성질체적으로 순수한 출발 물질을 이용하여 유리하게 실시될 수 있다.
- [0048] 화학식 (I)의 화합물은 기술 분야에 잘 알려진 공지 분할 공정에 의해 서로 분리될 수 있는, 거울상이성질체의 라세미 혼합물로서 수득할 수 있다. 화학식 (I)의 라세미 화합물은 적절한 키랄 산과의 반응에 의해, 대응하는 부분입체이성질체 염 형태로 전환될 수 있다. 이어서, 예컨대 선택적 또는 분별 결정에 의해, 상기한 부분입체

이성질체 염 형태를 분리할 수 있으며, 생성물인 거울상이성질체들을 알칼리 또는 산에 의해 방출시킨다. 화학식 (I)의 화합물의 거울상이성질체 형태를 분리하는 또 다른 방법은 액체 크로마토그래피이며, 특히, 키랄 정지상을 이용하는 액체 크로마토그래피이다. 상기한 입체화학적으로 순수한 이성질체 형태는 또한 반응이 입체특이적으로 일어나는 한, 적절한 출발 물질의 입체화학적으로 순수한 대응하는 이성질체 형태로부터도 유도될 수 있다. 만일 특이한 입체이성질체가 요망될 경우, 상기 화합물을 입체특이적인 제조방법에 의해 합성하는 것이 바람직하다. 이러한 방법은 거울상이성질체적으로 순수한 출발 물질을 이용하여 유리하게 실시될 수 있다.

[0049] 화학식 (I)의 화합물의 부분입체이성질체 라세메이트는 기준 상법에 의해 분리하여 얻을 수 있다. 편리하게 사용가능한 적절한 물리적 분리 방법은 예컨대, 선택적 결정화 및 크로마토그래피, 예컨대 걸럼 크로마토그래피법이다.

[0050] 화학식 (I)의 화합물, 이들의 N-옥사이드, 염, 용매화물, 전구약물, 4급 아민 또는 금속 착화합물 및 이들의 제조에 사용되는 중간체의 일부에 있어서, 절대적인 입체화학적 배열은 실험적으로 측정되지 않았다. 당업자라면 예컨대 X선 회절과 같은 공지 방법을 이용하여 이러한 화합물의 절대 배열을 결정할 수 있을 것이다.

[0051] 화학식 (I)의 화합물 및 이들의 중간체들 중 몇 가지는 또한 이들의 호변이성체 형태로 존재할 수 있다. 이러한 형태는 전술한 화학식에 명백히 나타나 있지는 않지만, 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된다.

[0052] 본 발명은 본 발명 화합물 상에 발생하는 원자들의 모든 동위원소를 포함하는 것으로 의도된다. 동위원소는 원자량은 같지만 질량수는 달리하는 원자들이다. 비제한적인 일반적인 예로서, 수소의 동위원소는 삼중수소와 중수소이다. 탄소의 동위원소는 C-13과 C-14이다.

[0053] "약학적으로 허용가능한"이라는 용어는 동물이나 인간에게 투여될 경우, 약영향이나 알레르기 반응 또는 기타 원치 않는 반응을 일으키지 않는 문자, 조성물 등에 관하여 사용한다.

[0054] 본 발명에서 "전구약물(prodrug)"이라 함은, 생성된 유도체의 생체내 전환 산물이 화학식 (I)의 화합물에서 정의된 바와 같은 활성 약물일 수 있도록 하는 에스테르, 아미드 및 포스페이트 등의 약학적으로 허용 가능한 유도체를 의미한다. 문헌 [Goodman and Gilman (The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th ed, McGraw-Hill, 1992, "Biotransformation of Drugs" p 13-15)]에서는, 전구약물을 일반적으로 서술하고 있으며, 이 문헌은 본 발명에 참조로서 인용된다. 전구약물은 좋기로는 물에 대한 용해도가 우수해야 하고, 생체 이용성이 높아야 하며, 생체내에서 활성 억제제로 용이하게 대사되어야 한다. 본 발명의 화합물의 전구약물은 변형 작용기가 통상의 조작으로 또는 생체내에서 절단되어 모화합물로 전환될 수 있도록 하는 방식으로 화합물 중에 존재하는 변형 작용기에 의하여 제조될 수 있다.

[0055] 생체내에서 가수분해가능하고 히드록시기 또는 카르복실기를 갖는 화학식 (I)의 화합물로부터 유도되는, 약학적으로 허용가능한 에스테르 전구약물이 본 발명에 바람직하다. 생체내에서 가수분해가능한 에스테르는, 인체 또는 동물 체내에서 가수분해되어 모산 또는 모알코올을 생산하는 에스테르이다. 카르복시에 대해 대해 약학적으로 허용가능한 에스테르로는 본 발명의 화합물의 카르복시기에서 형성될 수 있는 C₁₋₆알콕시메틸 에스테르, 예컨대 메톡시-메틸, C₁₋₆알카노일옥시메틸 에스테르, 예컨대 피발로일옥시메틸, 프탈리딜 에스테르, C₃₋₈시클로알콕시카르보닐옥시C₁₋₆알킬 에스테르 예컨대 1-시클로헥실카르보닐-옥시에틸; 1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸 에스테르 예컨대 5-메틸-1,3-디옥솔렌-2-오닐메틸; 및 C₁₋₆알콕시카르보닐옥시에틸 에스테르 예컨대 1-메톡시카르보닐-옥시에틸을 들 수 있다.

[0056] 히드록시기를 함유하는, 화학식 (I)의 화합물의 생체내에서 가수분해가능한 에스테르로는 에스테르의 생체내 가수분해의 결과 모히드록시기를 생산하는, 알파-아실옥시알킬 에테르 및 포스페이트 에스테르와 같은 에스테르 및 관련 화합물을 들 수 있다. 알파-아실옥시알킬 에테르의 예로는 아세톡시-메톡시 및 2,2-디메틸프로피오닐옥시-메톡시를 들 수 있다. 히드록시에 대한 생체내 가수분해가능한 에스테르기로는 알카노일, 벤조일, 페닐아세틸 및 치환된 벤조일 및 페닐아세틸, 알콕시카르보닐 (알킬 카르보네이트 에스테르를 결과시킴), 디알킬카르바모일 및 N-(디알킬아미노에틸)-N-알킬카르바모일 (카르바메이트를 결과시킴), 디알킬아미노아세틸 및 카르복시아세틸을 들 수 있다. 벤조일 상의 치환기의 예로는 메틸렌기를 경유하여 고리 질소 원자로부터 벤조일 고리의 3-위 또는 4-위에 링크된 모르폴리노 및 피페라지노를 들 수 있다.

[0057] 본 발명에서 "염"이라는 용어는 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 여하한 안정한 염을 의미하며, 바람직하게는 비독성의 약학적으로 허용가능한 염을 의미한다. 약학적으로 허용가능하지 않은 염 역시도 본 발명의 범위에 포함되는데, 이는 이러한 염들은 약리학적 활성을 갖는 화합물을 제조하는데 유용한 중간체를 가리키는 것이

기 때문이다. 염은 염기 형태를 적절한 산, 예컨대 무기산, 예컨대 할로겐화수소산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산; 황산; 질산; 인산; 또는 유기산, 예컨대 아세트산, 프로판산, 히드록시아세트산, 2-히드록시프로판산, 2-옥소프로판산, 옥살산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 2-히드록시-1,2,3-프로판-트리카르복실산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, 4-메틸벤젠-설폰산, 시클로헥산설팜산, 2-히드록시벤조산 및 4-아미노-2-히드록시벤조산으로 처리함으로써 간편하게 염을 수 있다. 역으로, 염 형태는 알칼리로 처리함으로써 유리 염기 형태로 전환될 수 있다.

[0058] 산성 양성자를 함유하는 화학식 (I)의 화합물은 또한 적절한 유기 염기 및 무기 염기로 처리함으로써 그의 비독성 금속 또는 아민 부가염 형태로 전환될 수 있다. 적절한 염기 염 형태의 예로는, 예컨대, 암모늄 염, 예컨대, 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘 염 등과 같은 알칼리 및 알칼리토 금속 염, 유기 염기와의 염, 예컨대, 벤자린, N-메틸-D-글루카민, 히드라바민 염, 및 예컨대 아르기닌 및 라이신과 같은 아미노산과의 염을 들 수 있다.

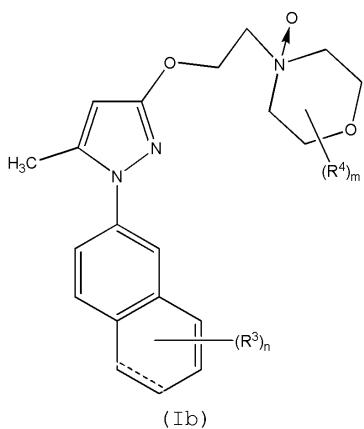
[0059] 염이라는 용어는 화학식 (I)의 화합물이 메탄올레이트 또는 에탄올레이트와 같은 알코올레이트를 비롯하여, 화학식 (I)의 화합물이 형성할 수 있는 수화물 또는 용매화물을 의미한다. "용매화물"이라 함은 화학량론적 또는 비화학량론적인 양으로 용매를 함유하는 화학식 (I)의 화합물의 결정 형태를 가리킨다. 물도 용매이므로, 용매화물에는 수화물도 포함된다. "슈도폴리모르프"라는 용어는 이들의 격자 구조에 들어가는 용매 분자를 가지는 폴리모르프 결정형에 적용되기 때문에, 용매화물과 유사어이다. 용매화물의 예로는 수화물과, 메탄올레이트 및 에탄올레이트 등의 알코올레이트가 있다.

[0060] 본 발명에서 "4급 아민"이라 함은 화학식 (I)의 화합물이 화학식 (I)의 화합물의 염기성 질소와 적절한 4급화제, 예컨대 임의로 치환된 알킬할라이드, 아릴할라이드 또는 아릴알킬할라이드, 예컨대, 메틸요오다이드 또는 벤질요오다이드와의 사이의 반응에 의해 형성될 수 있는, 4급 암모늄염으로 정의된다. 우수한 이탈기를 갖는 다른 반응물, 예컨대 알킬 트리플루오로메탄설포네이트, 알킬 메탄설포네이트, 및 알킬 p-톨루엔설포네이트 역시도 사용가능하다. 4급 아민은 양전하를 띠는 질소를 갖는다.

[0061] 약학적으로 허용가능한 카운터이온의 예로는 클로로, 브로모, 요오도, 트리플루오로아세테이트 및 아세테이트를 들 수 있다. 선택된 카운터이온은 이온 교환 수지를 이용하여 도입될 수 있다.

[0062] 화학식 (I)의 화합물은 금속 결합, 퀄레이팅, 착화합물 형성을 가지므로 금속 착화합물 또는 금속 퀄레이트로서 존재할 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 화학식 (I)의 화합물의 이와 같은 금속화 유도체는 본 발명의 범위에 포함되도록 의도된다.

[0063] 본 발명의 화합물의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 여려개의 질소 원자들이 산화되어 소위 N-옥사이드로 된 화학식 (I)의 화합물을 포함한다. 따라서, 본 발명의 특정 실시 상태는 다음 화학식 (Ib)를 갖는 화합물, 그의 염, 전구약물, 용매화물 또는 임체이성질체에 관한 것이다:



[0064]

식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

[0065]

각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

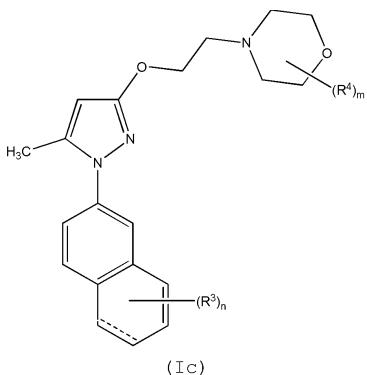
[0066]

n 은 0, 1 및 2 중에서 선택되고;

[0068] R^4 는 히드록시이고;

[0069] m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

[0070] 본 발명의 또 다른 실시 상태는 화학식 (Ic)의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0071]

식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

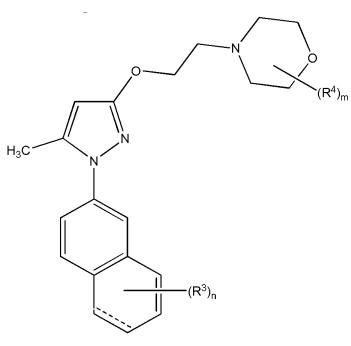
[0073] 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

[0074] n 은 1 및 2 중에서 선택되고;

[0075] R^4 는 히드록시이며;

[0076] m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

[0077] 본 발명의 또 다른 실시 상태는 화학식 (Ic')의 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0078]

식 중, 점선 (-----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

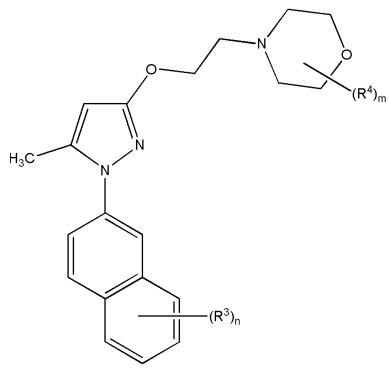
[0080] 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

[0081] n 은 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0082] R^4 는 히드록시이며;

[0083] m 은 1 및 2 중에서 선택된다.

[0084] 본 발명의 또 다른 실시 상태는 다음 화학식 (Id)를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:

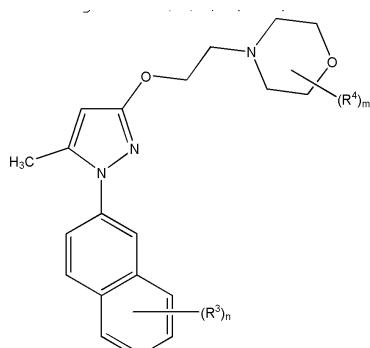


[0085]

(Id)

[0086] 식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시;[0087] n 은 1 및 2로부터 선택되고;[0088] R^4 는 히드록시이며;[0089] m 은 0, 1, 및 2 중에서 선택된다.

[0090] 본 발명의 또 다른 실시 상태는 다음 화학식 (Id')를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:

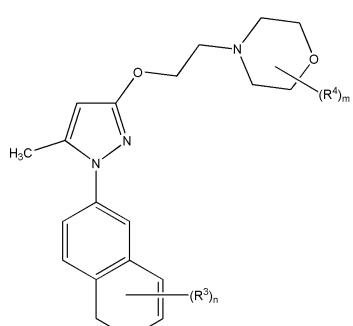


[0091]

(Id')

[0092] 식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;[0093] n 은 0, 1 및 2로부터 선택되고;[0094] R^4 는 히드록시이며;[0095] m 은 1 및 2로부터 선택된다.

[0096] 본 발명의 또 다른 실시 상태는 다음 화학식 (Ie)를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0097]

(Ie)

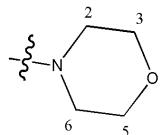
[0098] 식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시;

[0099] n 은 0, 1 및 2로부터 선택되고;

[0100] R^4 는 히드록시이며;

[0101] m 은 0, 1 및 2로부터 선택된다.

[0102] 화학식 (Ib), (Ic), (Ic'), (Id), (Id') 및 (Ie)의 화합물에서, 치환기 $-R^4$ 는 모르폴리닐 고리의 여하한 탄소 원자와 결합할 수 있다. 즉, 치환기 $-R^4$ 는 아래에 표시되는 바와 같이, 탄소 원자 2, 3, 5, 또는 6, 바람직하게는 탄소 원자 2 또는 6에 결합될 수 있다:

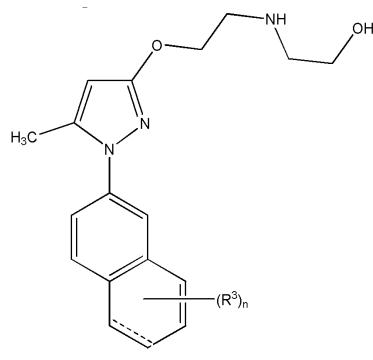


[0103]

[0104] R^4 가 히드록실기인 화학식 (I)의 화합물은 화학적으로 안정하다. 실제로, 스트레인이 없는 6원 시클릭 헤미아세탈과 헤미아미날의 안정성은 익히 보고되어 있으며, 그 구조에 이러한 모이어티를 지니는 여러가지 천연 산물들이 존재한다 (예컨대, 글루코스 및 기타 많은 알도오스가 시클릭 헤미아세탈로서 존재한다).

[0105]

본 발명의 또 다른 실시 상태는 다음 화학식 (If)를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.



(If)

[0106]

식 중,

[0108]

점선 (----로 표시됨)은 임의의 이중 결합이고;

[0109]

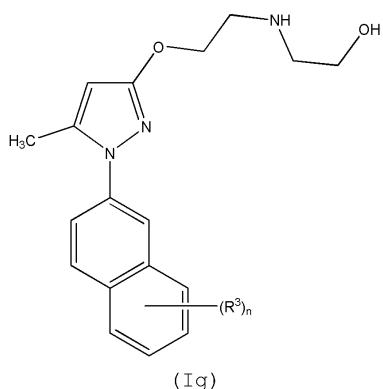
각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이며;

[0110]

n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0111]

본 발명의 또 다른 실시 상태는 화학식 (Ig)를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0112]

(Ig)

[0113]

식 중,

[0114]

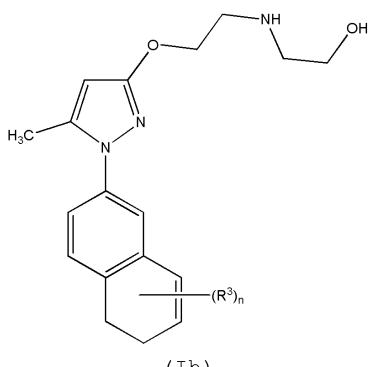
각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0115]

 n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0116]

본 발명의 또 다른 실시 상태는 다음 화학식 (Ih)를 갖는 화합물, 그의 N-옥사이드, 염, 전구약물, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다:



[0117]

(Ih)

[0118]

식 중,

[0119]

 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0120]

 n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0121]

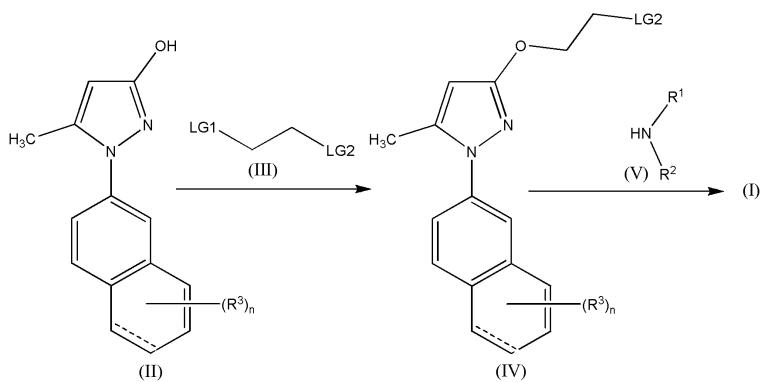
본 발명의 또 다른 실시 상태는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 서브기로서, 나프틸 또는 5,6-디히드로나프탈레닐 고리가 제1, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8위; 바람직하게는 제5, 6, 7, 또는 8위; 더욱 바람직하게는 제5, 6, 또는 7위에서 R^3 에 의해 치환되고; 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시기에 의해 치환된 화합물들로서, 후자는 메톡시, 에톡시, n -프로포시, 및 이소프로포시 중에서 선택되는 것이 바람직하고, 더욱 좋기로는, 메톡시기인 것이 좋다.

[0122]

본 발명의 한가지 실시 상태는 화학식 (I)의 화합물을 제조하기 위한 방법을 제공하는데, 여기서 상기 방법은:

[0123]

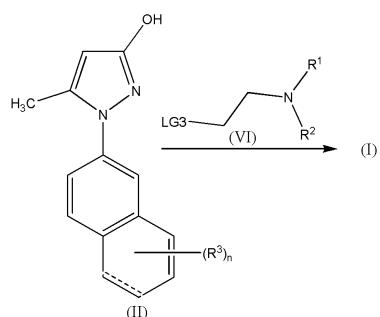
a1) 적절한 용매에서, 임의로 촉매 및 알칼리 수용액의 존재 하에서, 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (III)의 화합물과 반응시켜, 화학식 (IV)의 화합물을 수득하고 이를 적절한 용매 내에서 화학식 (V)의 화합물과 추가 반응시키거나 또는



[0124]

[0125]

a2) 적절한 염기 및 적절한 용매의 존재 하에서 화학식 (II)의 화합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시킴으로써



[0126]

[0127] 화학식 (I)의 화합물을 얻는 단계를 포함하여 이루어진다.

[0128] 상기 식 중, 화학식 (I), (II), (III), (IV), (V), 및 (VI)의 화합물들 각각에 있어서,

[0129] R^1 , R^2 , R^3 , 및 n 은 상기 정의한 바와 같고;

[0130] LG1, LG2, 및 LG3은 각각 이탈기를 나타낸다.

[0131]

이탈기 LG1, LG2 및 LG3는 여러가지 특성을 가질 수 있고 당업자에게 공지이다. 바람직하게는, 이들은 예컨대, 브로마이드 또는 클로라이드와 같은 할라이드, 또는 메실레이트, 트리플레이트 또는 토실레이트와 같은 아릴설포닐기로부터 선택될 수 있다.

[0132]

본 발명의 한가지 실시 상태에서, 화학식 (II)의 화합물과 (III)의 화합물과의 반응은 친핵성 치환 반응으로서, LG1이 LG2보다 우수한 이탈기라고 할 수 있는데, 이는 산소 원자에 의해 공격받을 경우, LG1이 LG2보다 먼저 떨어져 나가기 때문이다. 특정 분자로부터 떨어져나가는 이탈기의 힘은 당업자에게 알려져 있으며, 예컨대, 브로마이드는 클로라이드보다 더 좋은 이탈기라고 할 수 있다. 이 반응은 반응-불활성적인 적절한 용매, 예컨대 톨루엔과 같은 탄화수소; 예컨대 디클로로메탄, 클로로포름과 같은 할로겐화 탄화수소; 예컨대 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드 (DMA), 디메틸суլ포옥사이드 (DMSO), 헥사메틸인산 트리아미드 (HMPT); 에테르, 예컨대 테트라히드로퓨란 (THF), 및 이들과 물과의 혼합물 중에서 실시된다.

[0133]

본 발명의 특정 실시 상태에서, 화학식 (II)의 화합물과 화학식 (III)의 화합물간의 반응은 촉매, 바람직하게는 상전이 촉매, 예컨대 테트라부틸암모늄 클로라이드, 트리에틸벤질-암모늄 클로라이드, 트리-*n*-옥틸메틸암모늄 클로라이드, 트리메틸데실암모늄 클로라이드, 테트라메틸암모늄 브로마이드, 및 테트라에틸암모늄 브로마이드, 또는 포스포늄 염의 존재 하에, 예컨대 중탄산나트륨 수용액 또는 수산화나트륨 수용액과 같은 알칼리 수용액을 이용하여 수행된다.

[0134]

화학식 (IV)의 결과적인 화합물을 전술한 적절한 반응-불화성 용매 중에서 화학식 (V)의 화합물과 더 반응시킨다. 친핵성 공격의 결과로 화학식 (I)의 화합물이 생성된다.

[0135]

1-브로모-2-클로로에탄과 같은 화학식 (III)의 화합물은 시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich)사와 같은 시판 공급업체로부터 용이하게 구입할 수 있다.

[0136]

다음의 리스트에서, 화학식 (V)의 여러가지 상이한 화합물들이 제공되는데, 이들은 시판 제품을 이용하거나 여

러 참고 문헌 상의 방법에 따라 용이하게 제조할 수 있다:

● 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)사의 모르폴린.

● 시그마-알드리치(Sigma-Aldrich)사의 2-아미노에탄올,

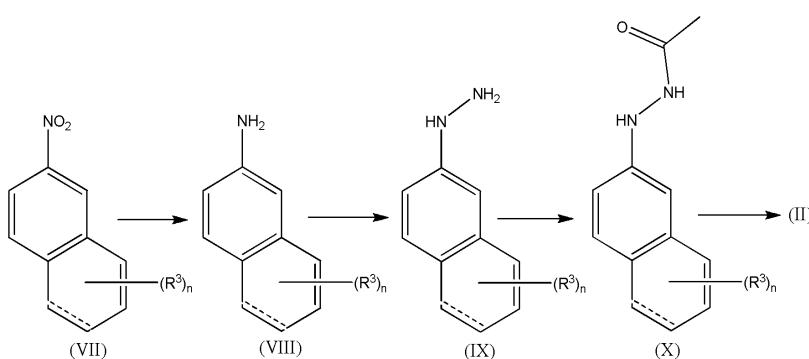
● 문헌 [Journal of Heterocyclic Chemistry, 1981, 18(4), 825-8]로부터의 2-히드록시모르폴린.

● 문헌 [Kim, H.J., Fishbein, J.C. Chem. Res. Toxicol. 2003, 16(6), 715-720]으로부터의 3-히드록시모르폴린.

[0141] 본 발명의 또 다른 실시 상태에서, 화학식 (I)의 화합물은 화학식 (II)의 화합물을 예컨대 피라졸린 고리의 히드록시기로부터 수소를 떼어내기에 충분히 강한 염기, 예컨대, 리튬 히드라이드 또는 소듐 히드라이드와 같은 알칼리 금속 히드라이드의 알칼리, 또는 소듐 또는 포타슘 메톡사이드 또는 에톡사이드, 포타슘 3차-부톡사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드, 또는 포타슘 카르보네이트, 트리에틸아민, 피리딘, 소듐 요오다이드 또는 세슘 카르보네이트와 같은 염기의 존재 하에서, 쌍극성 비양성성자성 용매, 예컨대 DMF, DMA, DMSO 또는 N-메틸파롤리돈과 같은 반응-불활성의 적절한 용매의 존재 하에 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 얻어진 알코올레이트를 (VI)과 반응시키며, 여기서 LG3는 전술한 바와 같이 적절한 이탈기이다.

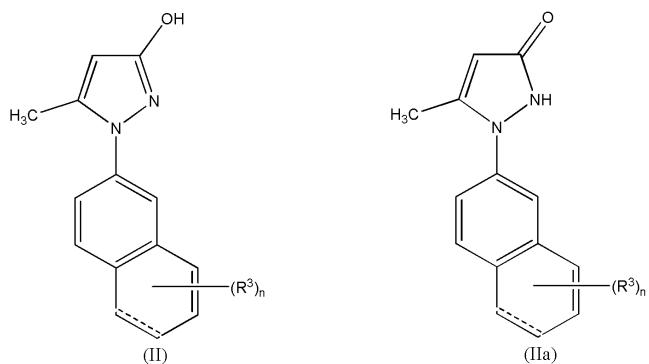
[0142] 화학식 (II)의 중간체는 본 발명에 참조된 WO2006021462 및 WO2007098953에 설명된 바와 같이, 아세토히드라지드 유도체를 에틸 아세토아세테이트와 반응시키고; 히드라진 유도체를 에틸 부티노에이트와 반응시키거나; 또는 문헌 [F. Effenberger 및 W. Hartmann, Chem. Ber., 102(10), 3260-3267, 1969]에 기재된 방법에 따라, 에톡시-아크릴산 히드라지드를 진한 미네랄산과 반응시켜 얻을 수 있다.

[0143] WO2006021462 및 WO2007098953에 기재된 방법에 따라, 하기 반응식에 화학식 (IX)의 화합물로서 구조가 표시된, 임의 치환된 나프탈렌-2-일히드라진, 또는 임의 치환된 (5,6-디히드로나프탈렌-2-일)히드라진, 또는 그의 염을 툴루엔과 같은 적절한 용매의 존재 하에 무수 아세트산과 반응시킨다. 이어서, 얻어진 아세토히드라지드 유도체 (X)를 삼염화인 존재 하에 에틸 아세토아세테이트와 반응시켜 고리화시킴으로써 화학식 (II)의 화합물을 얻는다. 임의 치환된 나프탈렌-2-일히드라진, 임의 치환된(5,6-디히드로나프탈렌-2-일)히드라진, 또는 그의 염, 즉, 화학식 (IX)로 표시되는 화합물을 임의 치환된 2-니트로나프탈렌 또는 임의 치환된 7-니트로-1,2-디히드로나프탈렌 (두가지 모두 화학식 (VII)로 표시됨)으로부터 얻을 수 있으며, 당업자에게 알려진 일반적인 방법에 의해 대응하는 아미노 유도체 (VIII)가 되도록 환원시킬 수 있다. 결과적인 화학식 (VIII)의 화합물 중의 아미노모이어티는 염화수소의 존재 하에 예컨대 아질산 나트륨으로 추가 산화시켜, 디아조늄염을 형성하고, 이어서 이를 수산화나트륨 존재 하에, SnCl_2 , 아황산나트륨과 같은 환원제에 의해 환원시킴으로써, 임의 치환된 화학식 (IX)의 (5,6-디히드로나프탈렌-2-일)히드라진 또는 임의 치환된 나프탈렌-2-일히드라진을 얻는다.



[0144]

[0145] 화학식 (II)의 화합물은 호변이성질체 형태, 즉 하기 화학식 (IIa)의 화합물을 나타낼 수 있다. 화학식 (II)와 (IIa)의 두가지 화합물 모두 본 발명의 범위에 포함되며, 특히 화학식 (I)의 화합물의 중간체로서, 그리고 화학식 (I)의 화합물의 제조시 본 발명에 제공되는 방법에 의해 포함된다.



[0146]

[0147]

전술한 각각의 반응에서, 수득된 화합물들은 필요한 경우, 기술 분야에 공지인 방법에 따라 반응 혼합물로부터 수집될 수 있다. 예컨대, 불용성 물질이 존재할 경우, 목적하는 화합물을 - 여과에 의해 불용성 물질을 제거한 후 - 용매를 제거함으로써, 예컨대, 감압하에 용매를 제거하고/제거하거나 잔사에 물을 첨가한 다음 물-불용성 유기 용매 (예컨대 에틸 아세테이트 등)와의 혼합물을 추출함으로써 얻을 수 있다. 필요에 따라, 목적하는 화합물은 무수황산나트륨으로 건조한 후, 예컨대, 필요하다면 재결정, 컬럼 크로마토그래피 또는 기타 기술과 같은 상법에 따라 추가로 정제하여 얻을 수 있다.

[0148]

전술한 그리고 예시된 반응에서, 필요한 경우, 반응 산물들을 반응 매질로부터 분리하고, 추출, 결정화 및 크로마토그래피와 같은 공정 방법에 의해 추가로 정제할 수 있다.

[0149]

화학식(I)에 포함되는 여러가지 화합물들은 기술 분야에 잘 알려진 다음의 관능기 변환 반응에 따라 상호 전환될 수 있다. 바람직하게는, 이들은 이미 목적하는 치환기 R^3 를 포함하는 화학식 (II)의 화합물 또는 목적하는 치환기 R^1 및 R^2 를 이미 포함하는 화학식 (V) 또는 (VI)의 화합물과 같은 적절한 출발 물질에 의해 얻는 것이 좋다.

101501

특히, R^3 로서 히드록시 치환기를 갖는 화합물의 경우, 이러한 히드록시 모이어티는 리튬 히드라이드 또는 소듐 히드라이드와 같은 알칼리 금속 히드라이드의 알칼리, 또는 소듐 또는 포타슘 메톡사이드 또는 에톡사이드, 포타슘 3차-부톡사이드와 같은 알칼리 금속 알콕사이드 또는 포타슘 카보네이트, 트리에틸아민, 퍼리딘, 소듐 요오다이드, 세슘 카르보네이트, 등과 같은 염기 존재 하에 상기 화합물을 C_{1-6} 알킬 할라이드와 반응시킴으로써 대응하는 C_{1-6} 알콕시로 전환시킬 수 있다. C_{1-6} 알킬 할라이드는 예컨대, 메틸 또는 에틸 요오다이드로부터 선택될 수 있다.

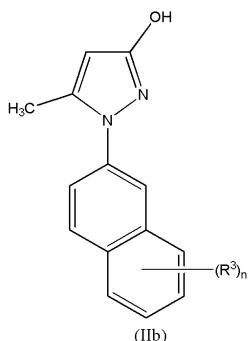
[0151]

이에 더해서, R^3 로서 C_{1-6} 알콕시 치환기를 갖는 화합물에 있어서, 이러한 C_{1-6} 알콕시 모이어티는 해당 화합물을 염산, 브롬화수소산, 또는 요오드화수소산과 같은 산성 조건 하에 처하게 함으로써 대응하는 헤드록시가 되도록 전환시킬 수 있다.

[0152]

본 발명의 화학식 (I)의 화합물은 3가 질소를 그의 N-옥사이드 형태로 전환시키기 위하여 기술 분야에 잘 알려져 있는 공정에 따라 대응하는 N-옥사이드 형태로 전환시킬 수 있다. 본 발명의 N-옥사이드 형태는 하나 또는 수개의 질소 원자가 소위 N-옥사이드가 되도록 산화된, 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 것으로 의도된다. 상기 한 N-옥사이드화 반응은 일반적으로 화학식 (I)의 화합물을 적절한 유기 또는 무기 페옥사이드와 반응시킴으로써 수행할 수 있다. 적절한 무기 페옥사이드로는 예컨대, 과산화수소, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속 과산화물, 예컨대, 과산화나트륨, 과산화칼륨; 적절한 유기 과산화물로는 예컨대 벤젠카르보-페옥소산 또는 할로 치환된 벤젠카르보페옥소산, 예컨대, 3-클로로벤젠-카르보페옥소산, 페옥소알칸산, 예컨대 페옥소아세트산, 알킬히드로페옥사이드, 예컨대, 3차-부틸 히드로-페옥사이드를 들 수 있다. 적절한 용매는 예컨대 물, 저급 알코올, 예컨대 에탄올 등, 탄화수소, 예컨대 톨루엔, 케톤, 예컨대 2-부탄온, 할로겐화 탄화수소, 예컨대 디클로로메탄 및 이들 용매의 혼합물을이다.

[0153] 또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 (IIb)의 화합물 자체,



[0154]

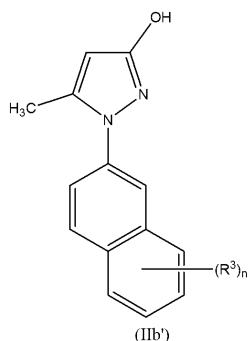
[0155] 그의 N-옥사이드, 염, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것으로서,

[0156]

상기 식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고; n 은 2이다.

[0157]

또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 다음 화학식 (IIb'2)의 화합물 자체,



[0158]

[0159] 그의 N-옥사이드, 염, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.

[0160]

상기 식 중,

[0161]

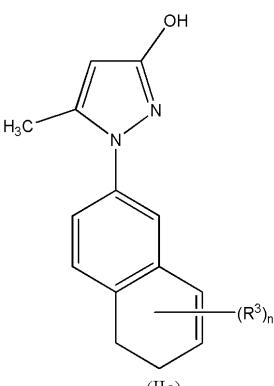
R^3 는 히드록시이고;

[0162]

n 은 1 및 2로부터 선택된다.

[0163]

또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 다음 화학식 (IIc)의 화합물 자체,



[0164]

[0165] 그의 N-옥사이드, 염, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.

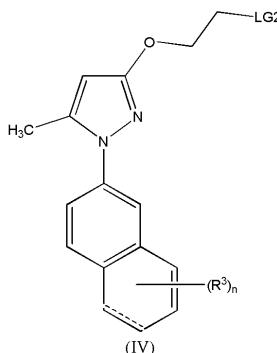
[0166]

상기 식 중, 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시이고;

[0167]

n 은 0, 1, 및 2로부터 선택된다.

[0168] 또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 다음 화학식 (IV)의 화합물 자체,



[0169]

[0170] 그의 N-옥사이드, 염, 용매화물 또는 입체이성질체에 관한 것이다.

[0171] 식 중,

[0172] 각각의 R^3 는 독립적으로 히드록시 또는 C_{1-6} 알콕시;

[0173] n 은 0, 1, 및 2로부터 선택되고;

[0174] LG2는 이탈기이다.

[0175] 또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물, 그의 약학적으로 허용가능한 염, 이성질체, 전구약물, 및 용매화물의 제조시 중간체로서의, (II), (IIa), (IIb), (IIb'), (IIc), 및 (IV)의 화합물의 각각 독립적인 용도에 관한 것이기도 하다.

[0176] 또 다른 실시 상태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 의약 조성물에 관한 것이다. 본 발명에서 치료적 유효량이라 함은 시그마 수용체에 의해 매개되는 질병 또는 병태를 앓는 대상자에 있어서, 시그마 수용체에 의해 매개되는 질병 또는 병태를 치료하거나 또는 이를 안정화하기 위한 예방적으로 작용하는데 충분한 양을 의미한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 치료적 유효량과 약학적으로 허용되는 담체를 잘 혼합하는 것을 포함하는, 본 발명에 설명된 의약 조성물의 제조 방법에 관한 것이기도 하다.

[0177] 따라서, 본 발명의 화합물은 투여 목적 상 다양한 의약 형태로 조성될 수 있다. 적절한 조성물로서, 전신 투여되는 약물에 일반적으로 사용되는 모든 조성물을 들 수 있다. 본 발명의 의약 조성물을 제조하기 위하여, 활성 성분으로서, 임의로 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물 형태의 본 발명의 화합물의 유효 치료량을 약학적으로 허용가능한 담체와 잘 혼합시켜 한데 결합시키며, 여기서 상기 담체는 원하는 투여 제형에 따라 다양한 형태를 취할 수 있다. 이러한 의약 조성물은 경구 투여, 직장 투여, 경피 투여 또는 비경구 주사와 같은 투여 경로에 적합한 단위 투여 제형인 것이 바람직하다. 예컨대, 경구 투여 제형의 조성물을 제조하는 경우, 예컨대, 물, 글리콜, 오일, 알코올, 혼탁액, 시럽, 엘리시르, 에멀젼 및 용액; 또는 고체 담체, 예컨대 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 봉괴제, 분말, 알약, 캡슐 및 정제와 같은 여하한 제약용 매질을 모두 사용할 수 있다.

[0178] 정제와 캡슐은 투여가 용이하므로, 경구 투여 단위제형으로서 가장 바람직한데, 이 경우 고형의 약학적 담체가 사용된다. 비경구용 조성물의 경우, 비록 물 이외의 다른 성분들도 가용성을 높이기 위해 첨가될 수 있겠지만, 적어도 대부분은 멸균수로 이루어진다. 예컨대 담체가 염수 용액, 글루코스 용액 또는 염수와 글루코스 용액과의 혼합물로 이루어진 주사용 용액을 제조할 수 있다. 적절한 액상 담체, 혼탁제 등을 이용하여 주사용 혼탁액을 제조할 수도 있다. 또한, 사용 직전에, 액상 형태의 제제로 전환되도록 의도되는 고형 제제도 제조할 수 있다. 경피 투여용으로 적합한 조성물에서, 담체는 임의로 침투 증진제 및/또는 적절한 보습제를 포함하며, 피부에 심각한 악영향을 미치지 않는 여하한 특성의 적절한 침가제를 소량 배합할 수도 있다.

[0179] 본 발명의 화합물은 또한 하기 방식으로 투여하기 위한 기술 분야에 사용되는 방법과 수단 및 포뮬레이션에 의해 경구 흡입 또는 취입을 통하여 투여될 수도 있다. 따라서, 일반적으로, 본 발명의 화합물은 용액, 혼탁액 또는 건조 분말 형태로 폐에 투여될 수 있는데, 용액이 바람직하다. 경구 흡입 또는 취입을 통하여 용액, 혼탁액 또는 건조 분말을 전달하기 위해 개발된 모든 시스템이 본 발명의 화합물을 투여하는데 적합하다.

- [0180] 따라서, 본 발명은 본 발명의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 입을 통해 흡입 또는 취입함으로써 투여하는데 적합한 의약 조성물을 역시 제공한다. 본 발명의 화합물은 분무 또는 에어로졸화 투여형으로서 용액을 흡입함으로써 투여될 수 있다.
- [0181] 투여 방식에 따라, 의약 조성물은 조성물의 총 중량을 기준으로 한 백분율로서, 바람직하게는 0.05 내지 99 중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 70 중량%, 또는 더더욱 바람직하게는 0.1 내지 50 중량%의 활성 성분과, 1 내지 99.95 중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 99.9 중량%, 또는 더더욱 바람직하게는 50 내지 99.9 중량%의 약학적으로 허용되는 담체를 포함한다.
- [0182] 투여 용이성과 투여량의 균일성 측면에서 볼 때, 전술한 의약 조성물은 단위 투여 제형으로 조성하는 것이 특히 유리하다. 본 발명에서 단위 투여 제형이라 함은 단위 투여하기에 적합한 물리적으로 불연속적인 단위(유닛)을 의미하는 것으로, 각각의 단위는 목적하는 치료 효과를 달성하도록 계산된 소정량의 활성 성분 및 이와 함께 배합되는 필요한 약학적 담체를 포함한다. 이러한 단위 투여 제형의 예로는 정제(눈금이 있거나 코팅된 정제를 포함한다), 캡슐, 알약, 좌약, 분말 패킷, 웨이퍼, 주사 가능한 용액 또는 혼탁액 및 이들의 격리된 형태의 다중체를 들 수 있다.
- [0183] 본 발명에 따른 화합물의 1일 투여량은 물론, 투여 방식, 소망되는 치료 효과 및 섭식 장애의 위중도에 따라 달라진다. 그러나, 일반적으로, 본 발명에 따른 화합물을 하루에 0.1 내지 1000 mg/kg 체중, 바람직하게는 1 내지 1000 mg/kg, 또는 더욱 바람직하게는 10 내지 1000 mg/kg의 범위로 투여할 경우 만족스런 결과를 얻어질 것이다.
- [0184] 본 발명의 화합물은 시그마 수용체에 의해 매개된 질병 또는 병태를 예방 또는 치료하는데 적합하다. 이들은 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 무해자극 통증 및/또는 통각과민과 연관된 기타의 통증 병태를 예방 또는 치료하는데 특히 적합하다.
- [0185] 본 발명의 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염, 용매화물은 따라서 의약으로서 사용될 수 있다. 의약 또는 치료방법으로서의 상기한 사용은, 시그마 수용체 매개형 질병 또는 병태, 특히 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 무해자극 통증 및/또는 통각과민과 연관된 기타의 통증 병태를 치료하는데 유효한 양을, 상기 질병 또는 병태의 치료를 필요로 하는 대상자에게 전신 투여하는 것을 포함하여 이루어진다.
- [0186] 본 발명은 또한 시그마 수용체 매개형 질병 또는 병태, 특히 통증, 신경병성 통증, 염증성 통증, 또는 무해자극 통증 및/또는 통각과민과 연관된 기타의 통증 병태를 치료 또는 예방하기 위한 의약을 제조하는데 있어서의 본 발명 화합물의 용도에도 관한다.
- [0187] 본 발명은 또한, 온혈동물에 있어서, 시그마 수용체 매개형 질병 또는 병태를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것으로서, 상기 방법은 본 발명의 화합물, 약학적으로 허용가능한 그의 염 또는 용매화물의 유효량을 투여하는 것을 포함하여 이루어진다.
- [0188] 다음의 실시예는 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하기 위하여 제시된 것으로서, 본 발명의 범위가 이들 실시예로 국한되는 것은 아니다.

발명의 효과

- [0189] 본 발명은 시그마 수용체 억제제로서 유용한 화합물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시예

[0191] 실시예 1: 4-{2-[1-(6-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]}

[0192] 에틸}모르폴린 클로르히드레이트

[0193] 1.- 2,5-디메틸-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐) 퓨란-3(2H)-온

[0194] H₂O (40 ml) 중 2-아미노-6-메톡시나프탈렌 (2.6 g, 15 mmol)의 혼탁액에, 진한 HCl (8 ml)을 첨가하고 이를 아이스배쓰에서 냉각한 다음 H₂O (18 ml) 중 NaNO₂ 용액 (1.19 g, 17.3 mmol) 용액을 적가하고 혼합물을 0°C에서 30분간 진탕하였다.

- [0195] 전술한 용액을 H_2O (80 ml)에 희석시키고, 2,5-디메틸퓨란-2,3-디히드로퓨란-3-온 (1.94 g, 17.3 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 2시간 동안 계속 진탕시켜 황색 침전물을 얻었다. 이를 여과하고 물로 세척한 다음 건조시켰다. 이로부터 2,5-디메틸-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐)퓨란-3-온 (4.22 g, 95 %)을 조질의 ocre-황색 고체 형태로서 얻고 이를 다음 합성 단계에 직접 사용하였다.
- [0196] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 8.35 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75-7.7 (m, 2H), 7.2 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.75 (s, 3H).
- [0197] 2.- 3-히드록시-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸
- [0198] 2,5-디메틸-2-(6-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐)퓨란-3-온 (4.2 g, 14.19 mmol)을 아세트산 (30 ml)에 적가 용해하고 아세트산 (20 ml) 및 염산 약 6N (10 ml)의 혼합물에 첨가한 다음, 60°C의 온도에서 가열하였다. 이 혼합물을 60°C에서 2시간 동안 계속 진탕시켰다. 용액을 냉각하고, 물/아이스 (400 ml)의 혼합물에 첨가한 다음, 얻어진 고체를 여과하고 물로 세척하였다. 이를 건조하여, 1.66 g의 조질의 고체를 남겼으며, 이를 실리카 젤 컬럼 (AcOEt/페트롤륨 에테르 1/3 내지 1/1 용리)크로마토그래피에 의해 정제하였다. 0.49 g의 갈색 고체가 수득되었다.
- [0199] 전술한 여과된 물을 물로 더 희석하고, 또 다른 침전물을 얻은 다음 이를 건조하자 0.43 g이 되었다.
- [0200] 0.92 g의 3-히드록시-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸을 얻고 (수율: 26 %), 이를 다음 합성 단계에 직접 사용하였다.
- [0201] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.8 (d, $J = 8.8\text{Hz}$, 1H), 7.75 (d, $J = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.7 (d, $J = 1.8\text{Hz}$, 1H), 7.5 (dd, $J = 2.2\text{Hz}$, $J' = 8.65\text{Hz}$, 1H), 7.2 (dd, $J = 2.4\text{Hz}$, $J' = 8.9\text{Hz}$, 1H), 7.15 (d, $J = 2.3\text{Hz}$, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.3 (s, 3H).
- [0202] 3.- 3-(2-클로로에톡시)-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸
- [0203] 3-히드록시-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸 (0.48 g, 1.9 mmol), 1-브로모-2-클로로에탄 (1.1 g, 7.6 mmol), NaOH 40% (10 ml) 수용액, 톨루엔 (10 ml), 및 테트라에틸암모늄 브로마이드 (촉매량)의 혼합물을 격렬히 진탕시키면서 5시간 동안 가열 환류시켰다. 이를 냉각시키고 상들을 분리한 다음 유기상을 물로 수차례 세척하고, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 증발 건조시킴으로써, 391 mg의 조질의 오일을 얻고, 이를 실리카 젤 컬럼 (용리제: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트 10/0 내지 9/1) 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 170 mg (28 %)의 3-(2-클로로에톡시)-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸이 오렌지색 오일로서 회수되었다.
- [0204] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.75-7.65 (m, 3H), 7.45 (dd, $J = 2.1\text{Hz}$, $J' = 8.7\text{Hz}$, 1H), 7.1 (m, 2H), 5.65 (s, 1H), 4.45 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.8 (t, $J = 5.8\text{Hz}$, 2H), 2.25 (s, 3H).
- [0205] 4.- 4-[2-[1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸]모르
- [0206] 풀린
- [0207] 디메틸포름아미드 (10 ml) 중 3-(2-클로로에톡시)-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸 (0.63 g, 2 mmol) 및 모르풀린 (0.96 g, 8 mmol)의 용액을 질소 분위기 하에서 20시간 동안 95°C로 가열하였다. 이어서, 이를 냉각하고, 로타베이퍼(rotavapor)에서 DMF를 증발시킨 다음 물과 디클로로메탄을 잔사에 첨가하였다. 유기상을 물로 세척하고, 이어서, 이를 HCl 2N으로 수차례 추출하였다. 산성수를 수집하여 NaOH 20%를 첨가하여 염기성화시키고 이를 디클로로메탄으로 추출한 다음, Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 증발시킴으로써, 448 mg의 잔사 4-[2-[1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸]모르풀린 (수율: 61%)을 무색의 오일 형태로서 얻었다.
- [0208] HPLC에 의해 측정된 순도: 93.2 %
- [0209] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.8 (m, 3H), 7.55 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.75 (m, 4H), 2.8 (t, $J=5.6\text{Hz}$, 2H), 2.6 (m, 4H), 2.3 (s, 3H).
- [0210] 5.- 4-[2-[1-(6-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸]

[0211] 모르폴린 클로르히드레이트

진한 HCl (5 mL) 중 4-{2-[1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 (448 mg, 1.22 mmol)의 용액을 7 시간 동안 가열 환류시키고, 이를 냉각시킨 다음 로타베이퍼에서 증발 건조시켰다. 375 mg의 4-{2-[1-(6-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 클로르히드레이트가 무정형 고체 형태로서 얻어졌으며 이는 흡습성이 매우 강하였다(수율: 79%)

[0213] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ ppm: 7.8 (m, 3H), 7.45 (dd, $J=1.9\text{Hz}$, $J'=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 4.0 (m, 2H), 3.75 (m, 2H), 3.6 (m, 4H), 3.3 (용매+m, 2H), 2.3 (s, 3H).

[0214] 실시예 2: 4-{2-[1-(5-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]}[0215] 에틸}모르폴린[0216] 2-아미노-5-메톡시나프탈렌

디메틸포름아미드 (125 mL) 중 상업적으로 구입가능한 2-아미노-5-히드록시나프탈렌 (5.16 g, 31.48 mmol)의 용액을 불활성 질소 분위기 하에서 얼음을 이용하여 냉각시켰다. 이어서, 온도를 10°C 미만으로 유지시키면서 NaH (60% 미네랄 오일 중 1.39 g 분산액, 34.6 mmoles)를 첨가하고, ~ 5°C에서 15 분간 진탕시켰다. 이어서 디메틸 포름아미드 (5 mL)에 용해된 메틸 요오다이드 (4.47 g, 31.48 mmol)를 첨가하고, 실온에서 20 시간 동안 교반하면서 방치하였다. 물을 첨가하고 이를 로타베이퍼에서 증발 건조시켰다. 나머지 잔사에, 물과 에틸 에테르를 첨가하였다. 수성상을 에테르로 새롭게 추출하고 유기상 수집물을 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 증발시켜 건조시켰다. 얻어진 조질의 슬러리, 이소프로필 알코올 / 페트롤륨 에테르 1/1의 혼합물을 첨가하고, 수분간 교반한 다음 불용성 침전물을 여과하였다. 4.21 g (77%)의 2-아미노-5-메톡시나프탈렌이 수득되었으며, 이것은, HPLC에 의해 순도가 99%로 측정되었다.

[0218] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 7.8 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J'=8.9\text{Hz}$, 1H), 6.75 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 6.55 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 5.35 (bs, 2H), 3.85 (s, 3H).

[0219] (5-메톡시나프탈렌-2-일) 히드라진 클로르히드레이트

[0220] -6°C로 냉각된 진한 HCl (25 mL) 및 물 (65 mL) 중 2-아미노-5-메톡시나프탈렌 (3.5 g, 20 mmol)의 혼탁액에, 물 (15 mL) 중 소듐 니트라이트 (1.55 g, 22 mmol)를 적가하였다. 이를 거의 동일한 온도에서 45분간 교반하면서 유지시킨 다음, 진한 HCl (10 mL) 중 SnCl_2 (9.3 g, 40 mmol) 용액을 첨가하였다. 일단 첨가가 완료되면, 온도를 서서히 실온으로 승온시키고, 여과하였다. 여과된 고체를 물과 에틸 에테르로 세척한 다음, 수분간 교반하면서 교반하면서 에틸 에테르에 혼탁시켰다. 이를 여과하고 건조시켜 3.5 g의 조질의 갈색 고체를 얻고, 이를 다음 합성 단계에 직접 사용하였다.

[0221] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.3 (bs, 2H), 8.55 (bs, 1H), 8.0 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H), 7.35 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.2 (d, $J=2.2\text{Hz}$, 1H), 7.1 (dd, $J=2.3\text{Hz}$, $J'=9.1\text{Hz}$, 1H), 6.8 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 3.95 (s, 3H).

[0222] $\text{N}'-(5\text{-메톡시나프탈렌-2-일})$ 아세토히드라지드

[0223] 히드라진 클로르히드레이트 (1.55 g, 6.9 mmol)를 물 (25 mL)에 혼탁시키고, K_2CO_3 (1 g) 및 에틸 아세테이트 (25 mL)를 첨가한 다음 이를 30분간 격렬하게 진탕시켰다. 상들을 분리시키고, 유기상을 물로 세척한 다음 Na_2SO_4 로 건조, 여과 및 증발건조시켜, 1.26 g의 히드라진 염기를 어두운색 고체 형태로서 얻었다. 이 고체를 무수 톨루엔 (25 mL)에 용해시키고, 1시간 동안 계속 교반하면서 무수 아세트산 (0.75 g, 7.4 mmol)을 첨가하였다. 이어서, 페트롤륨 에테르를 첨가하고 2 시간 동안 냉장고 안에서 방치시켰다. 이를 여과하고 페트롤륨 에테르로 더 세척한 edma건조시켜, 1.1 g (71 %)의 $\text{N}'-(5\text{-메톡시나프탈렌-2-일})$ 아세토히드라지드를 순도 94%의 적색 고체로서 얻었다 (HPLC).

[0224] 3-히드록시-5-메틸-1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸

[0225] $\text{N}'-(5\text{-메톡시나프탈렌-2-일})$ 아세토히드라지드 (1.1 g, 4.75 mmol) 및 에틸 아세토아세테이트 (0.75 g, 5.7

mmol)의 혼합물에, PCl_3 (0.65 g, 4.75 mmol)를 계속 교반하면서 첨가하였다. 이를 교반하면서 55°C에서 3.5 시간 동안 가열하였다. 일단 실온으로 냉각시킨 다음, 물을 첨가하고, 교반한 다음, 불용성 고체를 여과하고, 물로 수차례 세척한 다음, 에틸 에테르로 세척하였다. 일단 건조시킨 후, 1.15 g의 조질의 녹색 고체를 수득하였는데, 이를 에틸 아세테이트에서 결정화시켜 0.57 g의 고체를 얻었으며 이를 실리카 젤 컬럼 (용리제: 페트롤륨 에테르/에틸 아세테이트, 8/2 내지 0/10)에서 크로마토그래피로 다시 정제하여, 0.49 g (41%)의 3-히드록시-5-메틸-1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸을 토상(earthy) 고체로서 얻었다.

[0226] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.95 (s, 1H), 8.20 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.9 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=2.1$ Hz, $J'=9.1$ Hz, 1H), 7.5 (m, 2H), 7.0 (d, $J=7.5$ Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

4-{2-[1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린

[0228] 디메틸포름아미드 (10 ml) 중 3-히드록시-5-메틸-1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸 (150 mg, 0.59 mmol)의 용액에, 2-클로로에틸모르폴린 클로르히드레이트 (136 mg, 0.71 mmol), K_2CO_3 (245 mg, 1.77 mmol), 및 NaI (촉매량)을 첨가하였다. 이 혼합물을 90°C에서 8 시간 동안 불활성 질소 분위기에서 가열하였다. 이어서, 이를 냉각, 여과하고 여과된 생성물을 로타베이퍼에서 증발건조시켰다. 잔사를 물과 에틸 에테르 사이에서 분할시켰다. 유기상을 물로 세척한 다음, HCl 2N 수용액으로 수차례 세척하였다. 산성 수성상의 수집물을 NaOH 20% 용액으로 염기화시키고, 이를 에틸 아세테이트로 추출한 다음 물로 세척하고, 황산나트륨으로 건조, 여과 및 증발 건조시켜 204 mg (94%)의 4-{2-[1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린을 오일 형태로 수득하였다.

[0229] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6): δ ppm 8.2 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.65 (dd, $J=2.2$ Hz, $J'=9.1$ Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.0 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.8 (s, 1H), 4.2 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.55 (m, 4H), 2.65 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

4-{2-[1-(5-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}

모르폴린 클로르히드레이트

[0232] 진한 HCl (25 ml) 중 4-{2-[1-(5-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 (400 mg, 1.08 mmol)의 용액을 90°C에서 7 시간 동안 가열하고, 냉각한 다음 로타베이퍼에서 증발 건조시켰다. 나머지 조질의 4-{2-[1-(5-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 클로르히드레이트가 남았는데, 이를 이소프로필 알코올-페트롤륨 에테르에서 결정화시켜 용점 m.p. < 70°C이고 고도로 흡습성인 생성물 0.32 g (76%)을 무저형 고체 형태로서 수득하였다.

[0233] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.5 (bs, 1H), 10.3 (s, 1H), 8.2 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.55 (dd, $J=2.2$ Hz, $J'=9.1$ Hz, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.9 (dd, $J=1.3$ Hz, $J'=6.9$ Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.5 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.75 (t, $J=12.1$ Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

실시예 3: 4-{2-[1-(7-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]}

에틸} 모르폴린 클로르히드레이트

2,5-디메틸-2-(7-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐)퓨란-3(2H)-온

[0237] H_2O (72 ml) 중 2-아미노-7-메톡시나프탈렌 (5 g, 28.8 mmol)의 혼탁액에, 진한 HCl (14.5 ml)을 첨가한 다음 아이스배쓰에서 냉각시키고, 0°C에서 30분간 혼합물을 교반 상태로 유지하면서 H_2O (18 ml) 중 NaNO_2 (2.14 g, 31.1 mmol)의 용액을 적가하였다.

[0238] 앞서 얻은 용액을 물 (140 ml)로 희석하고, 2,5-디메틸-2,3-디히드로퓨란-3-온 (3.63 g, 31.4 mmol)을 첨가한 다음, 실온에서 2 시간 교반하면서 바치하였다. 이어서, 이를 에틸 에테르로 수차례 추출하고, 유기상들의 수집물을 중성 pH가 얻어질 때까지 물로 세척한 다음 황산나트륨으로 건조시켜, 6.8 g (80%)의 2,5-디메틸-2-(7-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐)퓨란-3-온을 적색 오일 형태로서 얻었다.

[0239] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 8.35 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.9 (dd, $J=3.1$ Hz, $J'=9.0$ Hz, 2H), 7.6 (d,

J=2.6Hz, 1H), 7.5 (dd, J=2.0Hz, J'=8.8Hz, 1H), 7.25 (dd, J=2.6Hz, J'=8.9Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.9 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.65 (s, 3H).

[0240] 3-히드록시-5-메틸-1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸

아세트산 (20 mL)에 용해된 2,5-디메틸-2-(7-메톡시나프탈렌-2-일디아제닐)퓨란-3-온 (3.4 g, 11.48 mmol)을 염산 6N (3.5 mL)에 적가하고 60°C의 온도로 가열하였다. 이 혼합물을 60°C에서 2 시간 동안 계속 교반하였다. 용액을 냉각하고, 물/아이스의 혼합물 (400 mL)에 부은 다음 고체 침전물을 여과하고 물로 세척하였다. 이어서 이를 건조시키자 조질의 고체가 남았는데, 이를 톤투엔 중에서 재결정화에 의해 정제함으로써, 1.23 g (42%)의 3-히드록시-5-메틸-1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸을 회백색 고체 형태로서 얻었다.

[0242] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.95 (s, 1H), 7.85 (m, 3H), 7.4 (dd, J=2.1Hz, J'=8.7Hz, 1H), 7.35 (d, J=2.5Hz, 1H), 7.15 (dd, J=2.5Hz, J'=8.9Hz, 1H), 5.6 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).

[0243] 4-{2-[1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린

[0244] 클로르히드레이트

[0245] 디메틸포름아미드 (40 mL) 중 3-히드록시-5-메틸-1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸 (1.51 g, 5.96 mmol)의 용액을 0°C로 냉각하고, 미네랄 오일 60% NaH (0.36 g, 8.94 mmol) 분산액을 첨가한 다음, 냉각 배쓰를 제거하고, 실온으로 될 때까지 (1.5 시간) 교반하면서 방치시켰다. 이어서, DMF (10 mL)에 용해된 2-클로로에틸모르폴린 (1.02 g, 6.85 mmol)을 적가하고, 얻어진 혼합물을 60°C에서 20 시간 동안 가열하였다. 물-아이스를 첨가하고 이를 로타베이퍼에서 증발 건조시켰다. 결과적인 슬러리를 물과 에틸 에테르 사이에서 분리하였다. 수성상을 용매로 새롭게 추출하고, 유기상 수집물을 물로 세척한 다음, 황산나트륨으로 건조, 여과 및 증발시켜, 2.19 g의 조질의 생성물을 얻었으며, 이소프로필 알코올-에틸 에테르 중에서 이것의 클로르히드레이트 (HCl-포화된 디옥산에 용해시킴으로써 제조함)를 결정화시킴으로써 정제하였다. 1.78 g (74%)의 4-{2-[1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 클로르히드레이트가 고체로서 얻어졌다. m.p. = 143-147°C.

[0246] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6): δ ppm 10.9 (bs, 1H), 7.95-7.85 (m, 3H), 7.5 (dd, J=2.2Hz, J'=8.8Hz, 1H), 7.4 (d, J=2.6Hz, 1H), 7.2 (dd, J=2.6Hz, J'=8.9Hz, 1H), 5.9 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 (t, J=11.7Hz, 2H), 3.5 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0247] 4-{2-[1-(7-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸}

[0248] 모르폴린 클로르히드레이트

[0249] 진한 HCl (20 mL) 중 4-{2-[1-(7-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 클로르히드레이트 (1.3 g, 3.24 mmol)의 용액을 90°C에서 6 시간 동안 가열하고, 이를 냉각한 다음 로타베이퍼에서 증발 건조시켰다. 나머지 조질의 오일을 에틸 에테르와 함께 교반하고 얻어진 고체 침전물을 여과한 다음; 에틸 에테르로 세척하고, 건조시켜 1.2 g (95%)의 4-{2-[1-(7-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시]에틸} 모르폴린 클로르히드레이트를 백색 고체로서 얻었다. 융점=103-107°C.

[0250] $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 10.8 (bs, 1H), 9.9 (bs, 1H), 7.85 (d, J=8.6Hz, 1H), 7.8 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.4 (d, J=8.7Hz, 1H), 7.2 (s, 1H), 7.1 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.55 (m, 2H), 3.95 (m+ H_2O , 2H), 3.75 (t, J=11.9Hz, 2H), 3.55-3.45 (m, 4H), 3.2 (m, 2H), 2.35 (s, 3H).

[0251] 실시예 4: 6-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-피라졸-1-일)-1,2-디히드로

[0252] 나프탈렌-1,2-디올

[0253] 2-아미노-5-히드록시나프탈렌 대신 6-아미노-1,2-디히드로나프탈렌-1,2-디올로부터 출발하여, 실시예 2에 설명된 방법에 따라 표제 화합물을 제조하였다.

표 1

표 1: 실시예 4에 따른 화합물 nr. 1의 500 및 125 MHz NMR 데이터 (m/z 372) (solv: MeOH-d4)		
	¹ H-NMR, ..δ.. ppm	¹³ C-NMR, ..δ.. ppm
1	-	140.44
2	1H, 7.18, d (J= 2.1 Hz)	123.72
2a	-	135.15
3	1H, 6.48, dd (J= 9.8 및 2.2 Hz)	127.76
4	1H, 6.03, dd (J= 9.8 및 2.6 Hz)	133.84
5	1H, 4.40, dt (J= 10, 2.5 Hz)	73.92
6	1H, 4.73, d (J= 10.1 Hz)	75.36
6a	-	138.03
7	1H, 7.64, d (J= 8.1 Hz)	127.54
8	1H, 7.29, dd (J= 8.0 및 2.1 Hz)	124.92
9	-	142.98
10	1H, 5.78, s	93.79
11	-	164.31
12	2H, 4.40, m	66.04
13	2H, 3.15, m	58.37
14	4H, 2.96 m	54.58
15	4H, 3.80, t (J= 4.6 Hz)	66.59
16	3H, 2.27, s	12.82

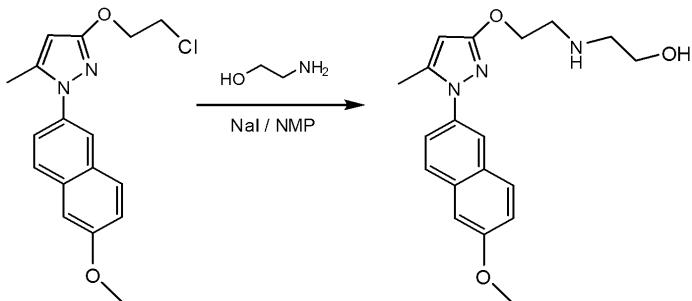
[0254]

[0255] 실시예 5: 6-(3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)

[0256] 나프탈렌-2-올 히드로클로라이드

[0257] 2-(2-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸아미노)

[0258] 에탄올



[0259]

[0260] N-메틸피롤리돈 (NMP) (30 mL) 중 3-(2-클로로에톡시)-5-메틸-1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-1H-피라졸 (0.15 g, 0.47 mmol), 에탄올아민 (0.115 g, 1.89 mmol) 및 촉매량의 NaI의 혼합물을, 질소 분위기 하에서 20 시간 동안 110°C로 가열하였다. 이어서, 이를 냉각하고, 물과 에틸 아세테이트를 잔사에 첨가하였다. 유기상을 물로 수 차례 세척하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 중발시킴으로써, 66 mg의 2-(2-(1-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸아미노)에탄올 잔사를 얻었다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, Na₂SO₄로 건조, 여과 및 중발시켜 가조조질의 잔사를 얻고, 이를 실리카 젤 컬럼 크로마토그래피 (용리제: 에틸 아세테이트/메탄올, 8/2 내지 0/10)로 정제함으로써, 40 mg의 목적 화합물을 부가적으로 더 얻었다. 총 104 mg (수율: 65%)의 2-(2-(1-

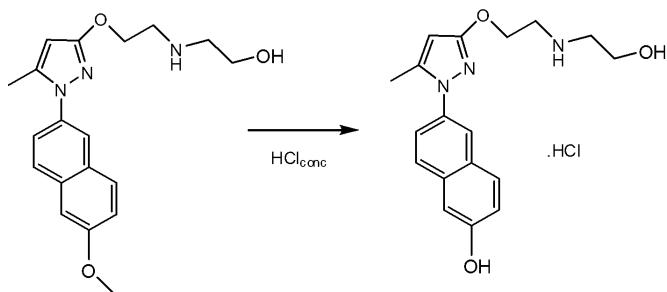
(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸아미노)에탄올을 무색 오일로서 얻었다.

[0261] HPLC에 의해 측정된 순도: 93.2 %

[0262] $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ ppm: 7.8-7.75 (m, 3H), 7.5 (dd, $J=2.0\text{Hz}$, $J'=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.2 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.7 (s, 1H), 4.3 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.3 (s, 3H).

[0263] 6-(3-(2-(2-하드록시에틸아미노)에톡시)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)나프탈렌-2-

[0264] 올 히드로클로라이드



[0265]

[0266] 진한 HCl (4 ml) 중 2-(2-(6-메톡시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-피라졸-3-일옥시)에틸아미노)에탄올 (104 mg, 0.307 mmol)의 용액을 7 시간 동안 가열 환류시켰다. 이어서, 이를 냉각하고 로타베이퍼에서 증발 건조시킨 다음 조절의 잔사를 에틸 에테르로 세척하고, 91 mg의 6-(3-(2-(2-하드록시에틸아미노)에톡시)-5-메틸-1H-피라졸-1-일)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드를 고체로서 얻었다. 용점 = 115-118°C (수율: 81%)

[0267] HPLC에 의해 측정된 순도: 97.2 %

[0268] $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ ppm: 8.9 (bs, 2H), 7.85-7.75 (m, 3H), 7.5 (dd, $J=2.2\text{Hz}$, $J'=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.2 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.4 (t, $J=5.1\text{Hz}$, 2H), 3.7 (m+ H_2O , 2H), 3.35 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.3 (s, 3H).

[0269] 다음 표 2에, 본 발명에 따른 화합물들과 이들의 대응하는 질량 분광광도계 측정값 데이터를 수록하였다.

표 2

화합물 번호	실시예 번호	명칭	[M+H] ⁺
1	실시예 4	6-(5-메틸-3-(2-모르폴리노에톡시)-1H-파라졸-1-일)-1,2-디히드로나프탈렌-1,2-디올	372
2	실시예 1	4-{2-[1-(6-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-파라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 클로르히드레이트	354
3	실시예 2	4-{2-[1-(5-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-파라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린	354
4	실시예 3	4-{2-[1-(7-히드록시나프탈렌-2-일)-5-메틸-1H-파라졸-3-일옥시]에틸}모르폴린 클로르히드레이트	354
5	-	2-(2-(5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시)에틸아미노)에탄올 클로르히드레이트	312

[0270]

6	-	4-(2-(5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린 옥사이드	4-	354
7	-	4-(2-(5-메틸-1-(나프탈렌-2-일)-1H-파라졸-3-일옥시)에틸)모르폴린-2-올		354
8	실시예 5	6-(3-(2-(2-히드록시에틸아미노)에톡시)-5-메틸-1H-파라졸-1-일)나프탈렌-2-올 히드로클로라이드		327

[0271]

실시예 6: 본 발명에 따른 시그마 억제제의 결합 친화도 테스트

[0273]

본 발명의 몇몇 대표적인 화합물들을 시그마-1 억제제로서의 그들의 활성에 대해 테스트하였다. 다음의 프로토콜을 이용하였다:

[0274]

σ 1-수용체에 대한 뇌막(brain membrane) 침전 및 결합 분석을 약간의 변형을 가하여 문헌 [DeHaven-Hudkins et al., 1992]에 설명된 바와 같이 실시하였다. 간단히 설명하면, 15000 r.p.m.에서 Kinematica Polytron PT 3000을하여 30초 동안기니 피그의 뇌를 10 부피(w/v)의 Tris-HCl 50 mM 0.32 M 수크로스, pH 7.4 중에서 균질화시켰다. 균질화된 물질을 1000g에서 10분간 4°C에서 원심분리하고 상등액을 수집한 다음 4°C에서 48000 g에서 15분간 더 원심분리하였다. 펠릿을 10배 부피의 Tris-HCl 완충액 (50 mM, pH 7.4)에 재현탁하고, 37°C에서 30분간 인큐베이션시킨 다음 4°C, 48000g에서 20분간 원심분리하였다. 이어서, 펠릿을 신선한 Tris-HCl 완충액 (50 mM, pH 7.4)에 재현탁시키고 사용전까지 얼음과 함께 보관하였다.

[0275]

사용된 방사능리간드는 3.0 nM의 $[^3\text{H}]$ -(+)-펜타조신이었으며, 최종 부피는 200 μl 였다. 약 5 mg 조직 실증량/mL의 최종 조직 농도로 100 μl 의 막을 첨가하고 37°C에서 150분간 인큐베이션시켰다. 인큐베이션 후, 막을 폴리에틸렌이민 0.1%와 함께, 전처리된 유리섬유 필터 플레이트(MultiScreen-FC, Millipore) 상에 수집하였다. 필터를 200 μl 의 세정완충액(50 mM Tris Cl, pH = 7.4)으로 2회 세척한 다음 25 μl 의 Ecoscint H 액체 섬광 캐테일을 첨가하였다. 마이크로플레이트를 수 시간 동안 세팅시킨 다음 액체 섬광광도계 (1450 Microbeta, Wallac)로 정량하였다 비특이적인 결합을 1 μM 할로페리돌을 이용하여 측정하였다.

[0276]

마이크로베타 판독값에 의해 각 웰마다 1분 당 카운트수 (cpm: counts per minute)를 얻고 이를 엑셀 워크시트로 작업하여 2회 측정치의 평균값을 구하였다. 특이적 결합(Specific Binding) 값은 총 결합(TB: Total Binding)값으로부터 비특이적 결합(NSB: Non-Specific Binding)을 빼서 구하였다.

[0277]

서로 다른 각각의 화합물 농도에 대한 특이적 결합 백분율은 다음과 같이 이중 cpm 평균값으로부터 산출하였다:

화합물 - NSB

----- X 100 [방정식 1]
특이적 결합

[0278]

이 값을 비선형 IC_{50} (nM) 계산 및 그래프 표시에 사용하였다. 다음의 청-프루소프 방정식 (Cheng-Prussoff Equation)에 따라 억제 상수(K_i)를 구하였다:

$$K_i = \frac{IC_{50}}{1 + \frac{[L]}{K_d}} \quad [방정식 2]$$

[0280]

[0281] 식 중, $[L]$ 은 방사능리간드의 특이적 활성(Specific Activity)을 이용하여 실험적인 토탈 카운트 (dpm)으로부터 측정되는 방사능리간드의 농도이고, K_d 는 그 방사능리간드의 해리 상수이다.

[0282] $[^3H]-(+)$ 펜타조신의 포화 상수 K_d 는 3.1 nM이었다.

[0283] 참조문헌

[0284] DeHaven-Hudkins, D. L., L.C. Fleissner, 및 F. Y. Ford-Rice, 1992, Characterization of the binding of $[^3H](+)$ pentazocine to σ recognition sites in guinea pig brain, Eur. J. Pharmacol. 227, 371-378.

[0285] 앞서의 실시예들에 따라 제조된 화합물들의 결합 친화도 (K_i 로서 표시, nM) 및 억제제 농도 (IC_{50} 으로서 표시)는 다음과 같다:

표 3

화합물 nr.	IC ₅₀	K _i (nM)
1	>1,000	-
2	>1,000	-
3	-	329
4	>1,000	-
5	-	102.3
6	>1,000	-

[0286]