

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 295/096	(11) 공개번호 (43) 공개일자	특2000-0022380 2000년04월25일
(21) 출원번호	10-1998-0710811	
(22) 출원일자	1998년12월30일	
번역문제출일자	1998년12월30일	
(86) 국제출원번호	PCT/US1997/10696	(87) 국제공개번호 WO 1998/00412
(86) 국제출원출원일자	1997년06월26일	(87) 국제공개일자 1998년01월08일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 가나 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 카자흐스탄 몰도바 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아	
(30) 우선권주장	8/674,391 1996년07월01일 미국(US)	
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 둘락 노먼 씨. 미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 힐 로드 2000	
(72) 발명자	코즐로우스키 조셉 에이 미국 뉴저지주 08543 프린스턴 피 오 박스 7391 로우 데렉 비 미국 뉴저지주 07033 케널워스 노쓰 9번 스트리트 237 창 웨이 케이 미국 뉴저지주 07039 리빙스턴 웨스트 시더 스트리트 63 듀거 선디프 미국 뉴저지주 08807 브릿지워터 원게이트 드라이브 749	
(74) 대리인	이병호	

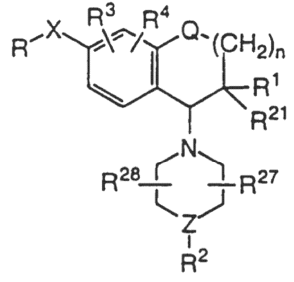
심사청구 : 없음

(54) 무스카린 길항제

요약

본 발명의 화학식 I에 따르는 디-N-치환된 피페라진 또는 1,4-디-N-치환된 피페리딘 화합물 (모든 이성체, 염, 에스테르 및 용매화물 포함)은 알츠하이머병과 같은 인식 질환 치료에 유용한 무스카린 길항제이다.

화학식 I



상기식에서, Q, n, R, R¹, R², R³, R⁴, R²¹, R²⁷, R²⁸, X 및 Z는 명세서에 정의된 바와 같다.
약제학적 조성물 및 제조 방법이 또한 기재되어 있다. 아세틸콜린 방출을 강화시킬 수 있는 상기식의 화합물의, 아세틸콜린에스테라제 억제제와의 효과상승적 배합물이 또한 기재되어 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 인식 질환의 치료에 있어서 유용한 디-N-치환된 피페라진 및 1,4-디-치환된 피페리딘, 상기 화합물을 함유하는 약제학적 조성물, 상기 화합물을 이용하는 치료 방법, 및 아세틸콜린에스테라제 억제제와의 혼용시 상기 화합물의 용도에 관한 것이다.

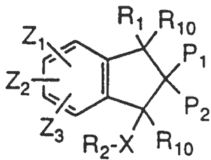
배경기술

알츠하이머병 및 기타 인식 질환은 최근 주목받고 있는 것으로, 지금까지 이들 질환에 대한 치료법으로 매우 성공적인 것은 없었다. 문헌[Melchiorre et al; J. Med. Chem. (1993), 36, 3734-3737]에 따르면, m2 무스카린 수용체를, 특히 m1 무스카린 수용체와 관련하여, 선택적으로 길항시키는 화합물은 인식 질환에 대한 활성을 가져야 한다. 문헌[Baumgold et al., Eur. J. Pharmacol., 251, (1994) 315-317]에는 매우 선택적인 m2 무스카린 길항제로서 3- α -클로로임페리알린이 기술되어 있다.

본 발명은 디-N-치환된 피페라진과 1,4-디-치환된 피페리딘 부류의 발견에 근거하고 있다. 문헌[Logemann et al., Brit. J. Pharmacol. (1961), 17, 286-296]에는 특정의 디-N-치환된 피페라진이 기술되어 있지만, 이들은 본 발명의 화합물과 상이하다. 또한, Logemann 등의 화합물은 인식 질환에 대한 활성을 갖는 것으로 기술되어 있지 않다.

1993년 5월 13일자로 공개된 국제 특허 공보 [W093/08799 (Smith-Kline Beecham)]에는 엔도텔린 수용체 길항제인 인단 유도체가 기술되어 있으며 (부분적으로) 화학식 1로 나타낸다:

화학식 1



상기식에서,

R₁은 -X(CH₂)_nAr 또는 -X(CH₂)_nR₈이고;

R₂는 H 또는 Ar 이고;

P₁은 -X(CH₂)_nR₈이고;

P₂는 -X(CH₂)_nR₈ 또는 -XR₉Y이고;

R₈은 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, CO₂H, CO₂알킬, 또는 CO₂Ar 이고;

R₉는 알킬, 알케닐 또는 페닐이며;

R₁₀은 H, 알킬 (이는 CO₂H, CO₂알킬 또는 CO₂(CH₂)_nAr로 치환될 수 있다), 알케닐, 페닐, OH, 알콕시, S(O)_q알킬, S(O)_q알케닐, S(O)_q아릴, NH₂, NH알킬, N(알킬)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, NHCHO, NHCO알킬, -X(CH₂)_nR₈ 또는 -XR₉Y이고;

X는 (CH₂)_n, O, NH, N알킬, 또는 S(O)_q이고;

Y는 CH₃ 또는 X(CH₂)_nAr 이고;

Ar은 치환체를 포함할 수 있는, 피페리디닐 및 피페라지닐을 포함한, 여러가지 치환되거나 비치환된 헥테로사이클릭 및 방향족 탄화수소 그룹이고;

Z₁ 및 Z₂는 독립적으로 H, 알킬, 알케닐, 알키닐, OH, 알콕시, S(O)_q알킬, NH₂, NH알킬, N(알킬)₂, F, Cl, Br, I, CF₃, NHCHO, NHCO알킬, -X(CH₂)_nR₈, 페닐, 벤질 또는 사이클로알킬이고;

Z₃는 Z₁ 또는 -XR₉Y이고;

n은 0 또는 1 내지 6의 정수이고, q는 0, 1 또는 2이며;

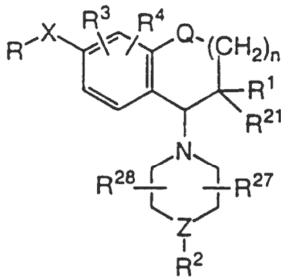
'알킬', '알케닐', '알키닐' 또는 '페닐'로 나타낸 그룹은 모두 치환될 수 있다.

(상기 특허에 나타낸 바와 같은 라디칼의 정의는 유사한 기호를 사용할 수 있다 하더라도, 일반적으로 본 발명에 관한 것이 아니다.)

발명의 상세한 설명

본 발명은 화학식 I에 따르는 화합물 및 이의 모든 입체이성체 및 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물에 관한 것이다.

화학식 I

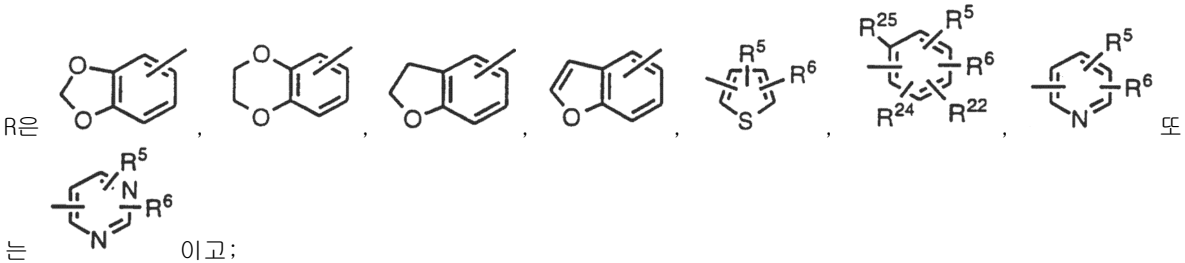


상기식에서,

Z는 N, CH 또는 C-알킬이고;

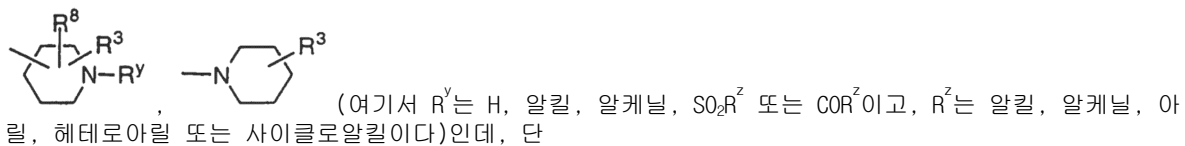
X는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -CH₂-, -CONR²⁰-, -NR²⁰-SO₂-, -NR²⁰CO-, 또는 -SO₂-NR²⁰-이고;

Q는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, 또는 -CH₂-이고;



R¹ 및 R²¹는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 사이클로알케닐알킬, 페닐알킬, 및 히드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되며;

R²는 사이클로알킬, 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 R³ 그룹으로 치환된 사이클로알킬; 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬,



Z가 CH 또는 C-알킬인 경우에만 R²는 R³-치환된-1-피페리딘일거나; Z가 CH인 때, R²는 또한 알콕시카보닐, -N(R⁹)(히드록시알킬) (여기서 R⁹는 H, 히드록시알킬 또는 알킬이다.), 또는 -N(R⁹)₂ (여기서 2개의 R⁹ 그룹은 함께 알킬렌 그룹을 형성할 수 있다)일 수 있고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R²², R²⁴ 및 R²⁵는 H, 알킬, 할로, 알콕시, 벤질옥시; 니트로 또는 아미노알킬로 치환된 벤질옥시; 폴리할로알킬, 니트로, 설포닐, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 포르밀, 알킬티오, 아실옥시, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 알콕시카보닐, 알킬설피닐, -CONH₂, -CONH-알킬, -OCONH-알킬, -OCON(알킬)₂, -NHCOO-알킬, -NHCO-알킬, 페닐, 히드록시알킬, 및 1-모폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁸은 수소, 저급 알킬 또는 사이클로프로필이고;

R²⁰은 H, 페닐 또는 알킬이고;

R²⁷ 및 R²⁸은 H, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴알킬, 머캅도알킬, 알킬티오알킬, 및 카복시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 추가로 R²⁷ 및 R²⁸은 함께 알킬렌 그룹을 형성할 수 있으며;

n은 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

본 발명의 다른 양태는 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 I의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한

것이다.

본 발명의 다른 양태는 알츠하이머병과 같은 인식 질환 및 신경퇴행성 질병의 치료에 유용한 억제학적 조성물의 제조를 위한, 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물의 용도이다.

본 발명의 또 다른 양태는 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물을 억제학적으로 허용되는 담체와 함께 혼합함을 특징으로 하는 억제학적 조성물의 제조 방법이다.

본 발명의 또 다른 양태는 인식 또는 신경퇴행성 질환 환자에게 유효량의, 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물을 투여함을 특징으로 하는 상기 질환의 치료 방법이다.

본 발명의 다른 양태는 아세틸콜린에스테라제 억제제와 함께, 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물로, 알츠하이머병과 같은 인식 및 신경퇴행성 질환을 치료하는 방법이다.

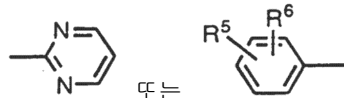
본 발명의 또 다른 양태는 아세틸콜린에스테라제 억제제와 함께, 아세틸콜린 방출을 향상시킬 수 있는 (바람직하게는 m2 또는 m4 선택적 무스카린 길항제), 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물 유효량을 인식 또는 신경퇴행성 질환 환자에게 투여함을 특징으로 하여 상기 질환을 치료하는 방법이다.

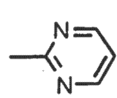
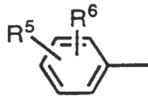
본 발명의 또 다른 양태는 인식 질환의 치료를 위하여 함께 사용하기 위한 억제학적 화합물을 함유하는 단일 패키지에 별개의 용기를 포함하는 것으로, 용기 하나는 아세틸콜린 방출을 향상시킬 수 있는 (바람직하게는 m2 또는 m4 선택적 무스카린 길항제임), 상기 정의된 바와 같은, 입체이성체, 억제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물을 포함한 화학식 1의 화합물을 억제학적으로 허용되는 담체 중에 함유하며, 제2의 용기는 아세틸콜린에스테라제 억제제를 억제학적으로 허용되는 담체 중에 함유하고, 이들의 혼합 양이 유효량을 특징으로 하는 키트이다.

특히 바람직한 화학식 1의 화합물 그룹에서, Z는 N이다. 다른 바람직한 그룹에서, n은 1 또는 2, 특히 0이다.

다른 바람직한 그룹의 화합물에서, X는 S0, 특히 0 또는 SO₂이다.

또 다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R⁸은 H 또는 메틸이다.



다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R은  또는  (여기서, R⁵ 및 R⁶은 H, CH₃, 니트로, NH₂, 아세틸아미노 또는 메톡시이다), 특히 4-메톡시페닐이고; X는 바람직하게는 0, SO 또는 SO₂이며, R³ 및 R⁴는 H이고, R¹은 H, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 알킬이며, R²¹은 H이다.

다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R³ 및 R⁴는 H이고, R¹은 H, 사이클로알킬 또는 알킬이며 R²¹은 H이다. R¹은 바람직하게는 H, CH₃ 또는 사이클로헥실메틸이고 R²는 사이클로헥실이다.

다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R³ 및 R⁴는 H이고, X는 0, SO 또는 SO₂이고, R¹은 H, 사이클로알킬 또는 알킬이고 R²¹은 H이다. R¹은 바람직하게는 H 또는 CH₃이다.

다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R²⁷ 및 R²⁸ 중 적어도 하나는 알킬이다. 특히, R²⁷ 및 R²⁸ 중 적어도 하나는 알킬이고 다른 하나는 H 또는 알킬이며; 더욱 바람직하게는, R²⁷ 및 R²⁸ 중 하나는 메틸이고 다른 하나는 수소이다.

다른 바람직한 그룹의 화합물에서, R은 4-메톡시페닐이다.

특히 바람직한 그룹의 화학식 1의 화합물에서,

R은 니트로 또는 특히 메톡시로 치환될 수 있는 페닐 그룹으로, 이들 그룹은 각각 바람직하게는 4-위치에 존재하거나, 특히 2-피리미디닐 그룹이고;

X는 S, SO이거나, 특히 SO₂ 또는 O이고;

Q는 O이거나, 특히 CH₂이고;

n은 1 또는 2이거나 특히 0이고;

R¹은 H이고 R²¹은 사이클로헥실메틸이고;

R²⁷ 및 R²⁸은 CH₃이거나 특히 H이고;

Z는 N이며;

R²는 사이클로헥실 또는 1-피페리디닐이다.

달리 언급한 경우를 제외하고, 본 명세서 및 특허청구의 범위를 통하여 다음 정의가 적용된다. 이들 정의는 용어가 자체적으로 또는 다른 용어와 함께 사용되어 적용된다. 예를 들어, '알킬'의 정의는 '알킬' 뿐만 아니라 '알콕시', '폴리할로알킬' 등의 '알킬' 부분에도 적용된다.

알킬은 탄소수 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 8의 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 쇠이다. '저급 알킬' 그룹은 탄소수가 1 내지 6, 바람직하게는 1 내지 4이다.

알케닐은 탄소-대-탄소 이중결합을 1개 이상 갖지만 이중결합으로부터 제거된 탄소 원자 중 적어도 하나에서 유리 원자가를 갖는, 탄소수 3 내지 15, 더욱 바람직하게는 3 내지 12의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 쇠이다.

사이클로알킬은 탄소수 3 내지 12의 포화 카보사이클릭 환이다.

사이클로알케닐은 환 중에 탄소-대-탄소 이중결합을 1개 이상 가지며, 탄소수가 5 내지 8인 카보사이클릭 환이다.

아실은 카복실산의 라디칼로 식 알킬-CO-, 아릴-CO-, 아르알킬-CO-, 사이클로알킬-CO-의 그룹을 포함하며, 여기서 여러 가지 탄화수소 라디칼은 상기 분야에 정의된 바와 같다.

할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이다.

아릴은 페닐 또는 나프틸로, 이들을 각각 할로, 알킬, 히드록시, 알콕시, 페녹시, 아미노, 알킬아미노 및 디알킬아미노기로부터 선택된 R^o 그룹 1 내지 3개로 치환될 수 있다. 바람직한 아릴 그룹은 페닐, 치환된 페닐, 1-나프틸, 2-나프틸 및 인다닐 그룹이다.

헤테로아릴은 카보사이클릭 환 구조를 간섭하는 0, S 및(또는) N 중 1개 이상을 가지며 충분한 수의 파이 전자들을 갖고 있어 방향족 특성을 제공하는 사이클릭 그룹이다. 방향족 헤테로사이클릭 그룹의 탄소수는 바람직하게는 2 내지 14, 특히 3 내지 9이며, 예로는 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 2-, 4- 또는 5-티아졸릴, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 4-, 5- 또는 특히 2-피리미디닐, 2-피라지닐, 3- 또는 4-피리다지닐, 3-, 5- 또는 6-[1,2,4-트리아지닐], 3- 또는 5-[1,2,4-티아디아졸릴], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-벤조푸라닐, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- 또는 7-인돌릴, 3-, 4- 또는 5-피라졸릴, 또는 2-, 4- 또는 5-옥사졸릴 등이 있다. 바람직한 헤테로아릴 그룹으로는, 2-, 3- 또는 4-피리딜, 2- 또는 3-푸릴, 2- 또는 3-티에닐, 2-, 4- 또는 5-이미다졸릴, 및 7-인돌릴이 있다.

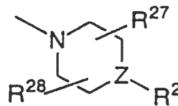
폴리할로는 '폴리할로'에 의해 개질된 그룹에 있어서 할로 원자 2개 이상의 치환을 나타낸다.

설포닐은 식 -SO₂-의 그룹이다.

설피닐은 식 -S0-의 그룹이다.

알킬렌은 탄소수가 1 내지 20, 바람직하게는 1 내지 8이고, 2개의 유리 원자가를 가지며, 본 발명의 목적의 경우 알킬렌기의 탄소수가 2 내지 20인때 동일한 탄소 원자 상에 유리 원자가가 있는 것이 아닌, 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소 쇠이다. 바람직한 알킬렌기 그룹은 메틸렌 또는 식 -(CH₂)₍₂₋₂₀₎-의 폴리메틸렌 그룹이다.

예를 들어 R²가 -N(R⁹)₂인 경우, 구조식에서 1회 이상 출현하는 각각의 라디칼 또는 기는 해당 라디칼 또는 그룹에 대한 전체 정의로부터 독립적으로 선택될 수 있다.



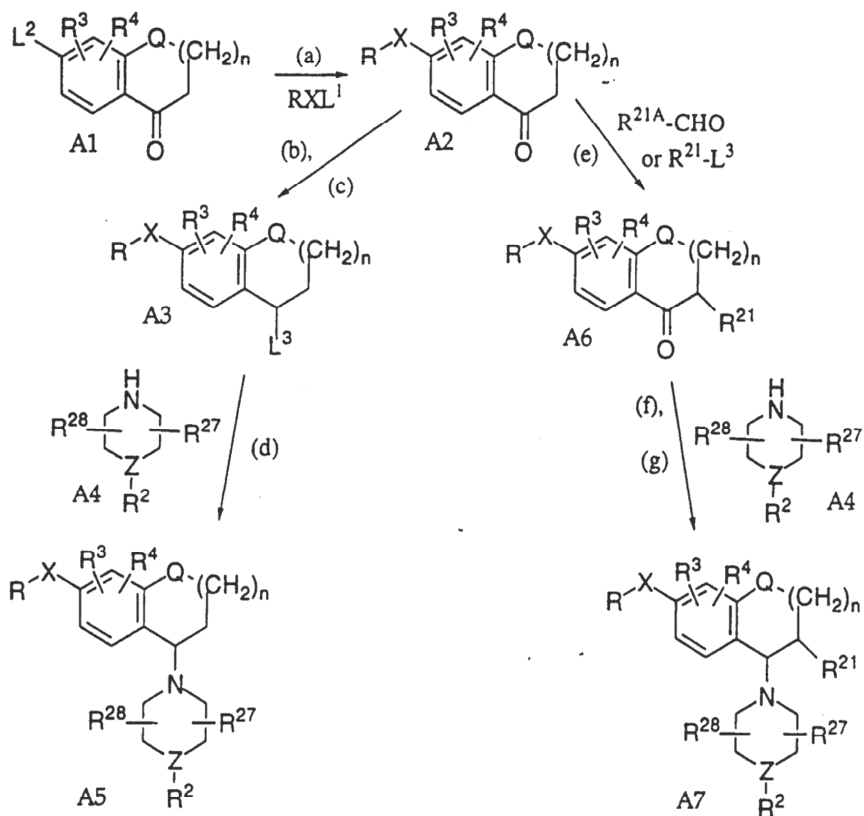
본 발명의 화합물은 R²⁷ 및 R²⁸ 그룹이 부착되는, 비대칭적으로 치환된 탄소 원자를 기본으로 하여 2개 이상의 입체이성체 배위로 존재할 수 있다. 또한 입체이성체는 예를 들면 R¹ 및 R²가 동일하지 않거나, X가 S0이거나, 또는 R²⁷ 및 R²⁸ 중 적어도 하나가 수소가 아닌 경우 존재할 수 있다. 화학식 I의 모든 가능한 입체이성체는 본 발명의 범주 내에 있다.

화학식 I의 화합물은 비용매화 뿐만 아니라 수화된 형태를 포함한, 용매화된 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 물, 에탄올 등과 같은 약제학적으로 허용되는 용매로 용매화된 형태는 본 발명의 목적에 있어서 비용매화된 형태와 대등하다.

화학식 I의 화합물은 유기 및 무기산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있다. 염 형성에 적합한 산의 예로는 염산, 황산, 인산, 아세트산, 시트르산, 말론산, 살리실산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 아스코르브산, 말레산, 메탄설폰산 및 당해 분야의 숙련자에게 숙지된 기타 무기 및 카복실산이 있다. 염은 유리 염기 형태를 충분한 양의 목적하는 산과 접촉시켜 통상의 방법으로 염을 생성시킴으로써 제조한다. 유리 염기 형태는 상기 염을 수산화나트륨, 탄산칼륨, 암모니아 또는 중탄산나트륨의 희석 수용액과 같은 적합한 염기의 희석 수용액으로 처리하여 재생시킬 수 있다. 유리 염기는 극성 용매 중에서의 용해도와 같은 특정 물성에서 약간 대응하는 염과 구별이 되지만, 염은 본 발명의 목적에 있어서 대응하는 유리 염기와 마찬가지로 등가이다.

화학식 I의 화합물 및 이들의 염은 표준 방법으로 제조할 수 있다. 다음 반응식의 방법이 바람직하다; 출발 물질은 공지된 것이거나 표준 방법으로 제조할 수 있으며, 식 중 라디칼은 (달리 언급하지 않는 한) 화학식 I에 대해 제시된 의미를 가지며, 단 R²는 또한 화학식 I에 따라서 R² 그룹으로 대체되는 (예를 들어, 반응식의 말기에) 질소-보호 그룹일 수 있다:

반응식 A



반응식 A에서, Q는 -O-, -S- 또는 $-CH_2-$ 일 수 있다. 단계 (a)에서, L^1 및 L^2 는 반응 중 제거될 수 있는 그룹이다. L^2 는 바람직하게는 할로겐 원자, 특히 브롬 또는 불소와 같은 이탈 그룹이고, L^1 은 바람직하게는 알킬리 금속, 예를 들면 나트륨 또는 칼륨이다. 상기 반응은 불활성 유기 용매, 바람직하게는 무수, 예를 들어 DMSO, DMF인 불활성 유기 용매, 또는 디메톡시에탄과 같은 극성 에테르 중에서 수행한다.

X가 0 또는 S인 경우, X 그룹에 기여하는 반응물은 XH 그룹을 함유하는 모 화합물과 알칼리 금속 수소화물의 불활성 유기 용매 중에서 동일하게 반응에 의해 제조할 수 있다.

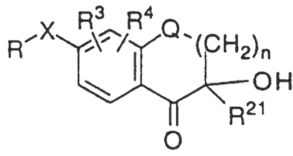
단계 (b)는 수소화알루미늄, 예로는 수소화리튬알루미늄, 또는 붕소소화물, 예로는 붕소수화나트륨과 같은 환원제로 불활성 유기 용매 중에서 카보닐 그룹을 히드록시-메틸렌으로 환원시키는 것이다. 수소화알루미늄을 사용할 경우, 용매는 무수 용매이어야 하며 바람직하게는 THF와 같은 에테르 용매이고; 붕소소화물을 사용하는 경우, 용매는 저급 알칸올, 특히 메탄올 또는 에탄올, 또는 THF, DMF 또는 DMSO일 수 있으며, 이들은 모두 무수 또는 수성일 수 있다. 단계 (c)는 히드록시그룹을 이탈 그룹 L^3 , 예를 들면, SO_3- (저급 알킬)과 같은 설포네이트 에스테르 그룹으로, 할로겐 원자, 특히 브롬 또는 요오드를 갖는 설포네이트 에스테르 그룹으로 전환시키는 것이다. 상기 전환은 설포닐 클로라이드, 예를 들면, 메탄-, 에탄- 또는 4-톨루엔-설포닐클로라이드, 및 유기 염기, 예를 들어, 피리딘 또는 트리에틸아민과 같은 3급 아민으로; 또는 할로겐화제, 예로서 $SOCl_2$ 또는 PBr_3 으로, 경우에 따라 생성된 브롬화물을 요오드화물이 요구되는 경우 요오드화물로 대체시켜 수행할 수 있다.

단계 (d)는 반응성 그룹 L^3 , 예를 들어 Cl을 피페리딘 또는 피페라진을 사용하여 아미노화시켜 화학식 1의 목적하는 생성물을 형성시키는 것이다. 이 반응은 피페리딘 또는 피페라진으로 순수하게 또는 유기 용매 중에서 수행할 수 있으며, 경우에 따라 산-결합제를 사용할 수 있다. 과량의 피페리딘 또는 피페라진은 산-결합제 및 유기 용매로서 둘 다 작용할 수 있다. 피페라진이 사용되는 경우, 이의 제2의 질소 원자는 반응 중에 방출된 산과 결합할 수 있어 별도의 산-결합제가 필요없을 수 있다.

단계 (e)는 반응물을 염기성 촉매, 예를 들어 피페리딘과 같은 아민의 존재하에서 촉매시켜 수행할 수 있다. 이들 조건하에서, 과량의 촉매는 용매로서 작용할 수 있다. 별법으로, 상기 반응은 LDA (리튬 디이소프로필아미드) 또는 리튬 HMDS (리튬 헥사메틸디실라잔)과 같은 강한 염기성 촉매의 존재하에, THF 또는 디에틸 에테르와 같은 불활성 무수 유기 용매중에서 수행할 수 있으며, 촉매는 저온, 예를 들면 $-78^\circ C$ 내지 $0^\circ C$ 에서 가하는 것이 바람직하다. 이어서 알데히드와의 반응을 저온, 실온 또는 완만하게 상승시킨 온도, 예를 들면 -78 내지 $+60^\circ C$, 바람직하게는 약 0 내지 $+30^\circ C$ 에서, 불활성 대기, 예로서 질소하에서 수행할 수 있다. 알데히드 $R^{21}A-CHO$ 가 사용하여 R^{21} 그룹을 도입하는 경우, R^{21} 은 $R^{21A}-CH_2$ 가 R^{21} 인 것과 같은 R^{21} 보다 탄소 원자 1개를 덜 갖는다. 이어서 화학식 2의 중간체 카비놀을 탈수시키고 (예를 들어, 산을 사용하여 직접, 또는 히드록시 그룹을 이탈 그룹, 예로서 할라이드 또는 설포네

이트로 전환시킨후, 염기를 사용하여), 이중결합을 갖는 생성 화합물을 예를 들어 수소 및 Pd/C와 같은 촉매를 사용하여 화학식 A6의 화합물로 수소화반응시킬 수 있다.

화학식 2



수소화가 또한 카보닐 그룹을 환원시키는 경우, 다음 단계 (f)의 환원을 생략할 수 있다.

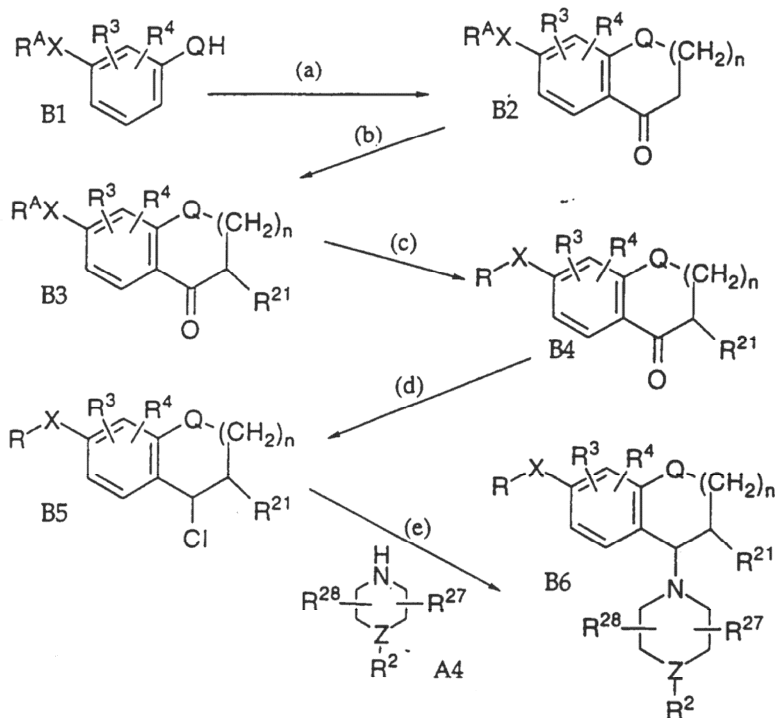
이어서 단계 (f)를 상기 단계 (b) (환원) 및 (c) (히드록시 그룹의 이탈 그룹 L³으로의 전환)의 방법으로 수행하고, 상기 단계 (d)의 방법으로 단계 (g)를 수행한다.

R²¹ 외에 R¹ 그룹을 도입시키고자 할 경우, 단계 (e)의 공정은 단계 (f) 및 (g)를 수행하기 전에 반복할 수 있다.

반응식 A에서 식 A5 및 A7의 화합물을 제조하는 방법은 화학식 A2 또는 A6의 화합물을 화학식 A4의 화합물로 축합시킨 다음, 생성된 축합 생성물, 예를 들면 이민을, 바람직하게는 동일 단계에서 환원시키는 것이다. 상기 축합 반응은 온화한 루이스산 (또는 양자성산) 및 탈수제로서 작용하는 화합물 또는 화합물들의 존재하에서 수행할 수 있다. 상기 온화한 루이스산은 편리하게는 티탄 테트라(저급 알콕사이드), 특히 Ti(O-2-Pr)₄로, 이는 상업적으로 입수가능하며 양호한 결과를 제공한다. 생성된 축합 반응 생성물 (예, 이민)을 온화한 환원제, 예로서 붕수소화나트륨, 바람직하게는 루이스산 또는 양자성산에 대해 반응성이 아닌것, 특히 나트륨 시아노붕수소화물로 환원시킬 수 있다. 방법으로, 상기 반응은 루이스산 및 환원제 둘 다로서 나트륨 트리아세톡시붕수소화물을 사용하여, 아세트산의 존재하에서 수행할 수 있다.

축합 반응 및 환원은 불활성 유기 용매, 바람직하게는 염소화 탄화수소, 예로서 1,2-디클로로에탄 또는 특히 메틸렌클로라이드의 존재하에서 수행한다.

반응식 B

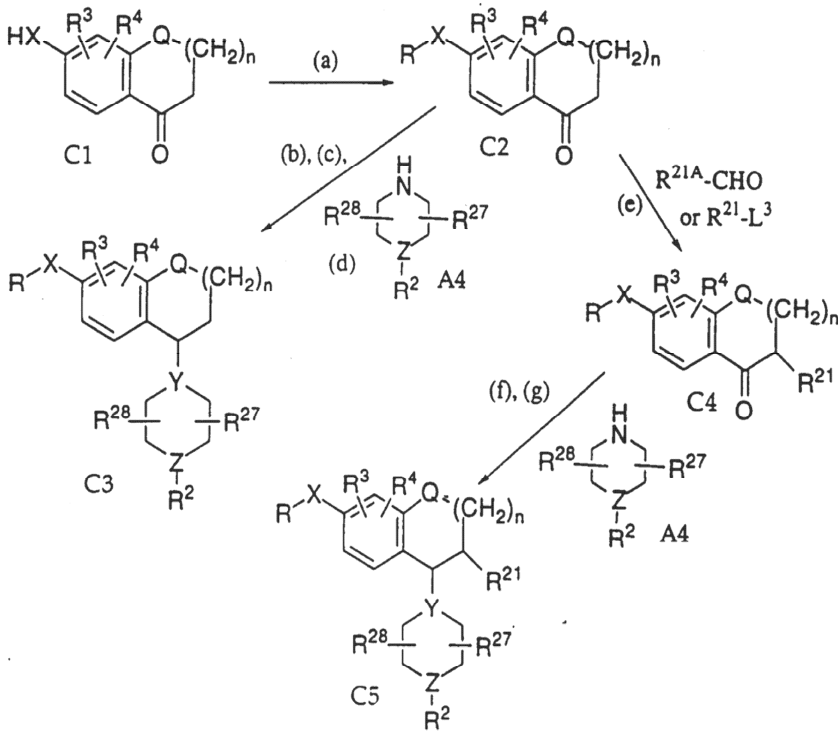


반응식 B에서, Q는 -O- 또는 -S-이다. 단계 (a)에서 화학식 B1의 화합물 (여기서 R^A는 R, 바람직하게는 H이다)을 식 L⁴·(CH₂)_n·CH₂·CO₂H의 산, 또는 2번 탄소 원자상에 치환체 R¹ 및(또는) R²를 갖는 산 (여기서 L⁴는 염소 또는 브롬 원자와 같은 반응성 그룹이다)의 반응성 유도체와 반응시킨다. 상기 반응성 유도체는 바람직하게는 산 클로라이드이지만, 브로마이드 또는 무수물일 수 있다. 상기 반응은 프리델-크라프

트 조건하에서 촉매 및 불활성 유기 용매를 사용하여 수행하며; 촉매는 예를 들어 무수 염화알루미늄 또는 삼불화붕소이고, 용매는 바람직하게는 니트로벤젠이다. 상기 반응은 전형적으로 저온, 예를 들어 0 내지 20 °C에서 개시하여 완만하게 상승되는 온도, 예를 들어, 30-100 °C에서 지속시킨다.

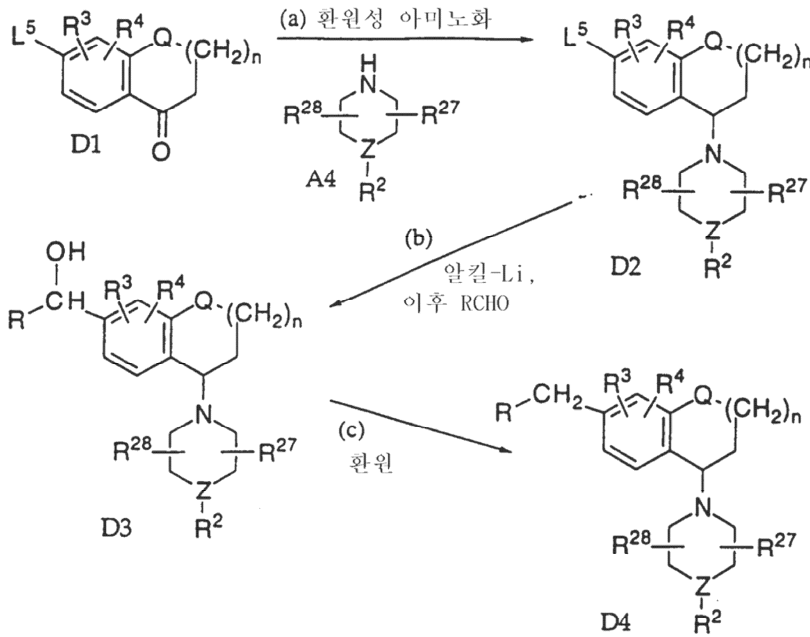
R²¹ 그룹 (여기서 R²¹은 수소이외의 것이다)은 상기 반응식 A에 기술된 바와 같은 단계 (b)에서 도입시킬 수 있다. R^A 그룹이 수소인 경우, R 그룹은 출발 물질과 식 RL⁴ (여기서 L⁴는 이탈 그룹, 예로서 설포네이트 에스테르 그룹, 바람직하게는 할로겐, 특히 Cl 또는 Br이다)의 화합물의 반응에 의해 단계 (c)에서 도입시킬 수 있다. 상기 반응은 유기 용매 중에 강한 무기 염기, 예로서 수소화 또는 수산화나트륨 또는 칼륨, 및 불활성 유기 용매, 예로서 무수 DMSO, DMF 또는 디메톡시에탄과 같은 극성 에테르의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다. 이어서 단계 (d) 및 (e)는 단계 (b), (c) 및 (d)에 대해 상기 반응식 A에 기술된 바와 같이 수행할 수 있다.

반응식 C



반응식 C에서, Q는 O 또는 S이다. 단계 (a)에서, R 그룹은 출발 물질과 식 RL⁴ (여기서 L⁴는 상기 반응식 B의 단계 (c)에 기술된 바와 같은 이탈 그룹이다)의 화합물의 반응에 의해 도입된다. 이어서 나머지 단계 (b) 내지 (g)는 반응식 A의 단계 (b) 내지 (g)에 대해 각각 상기 정의된 바와 같은 공정에 따라서 수행할 수 있다.

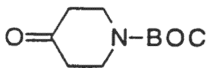
반응식 D



단계 (a)의 공정 (환원성 아미노화)은 반응식 A의 별개의 축합/환원 공정 (화학식 A5 및 A7의 화합물의 제조 방법으로 상기 기술된 바와 같음)에 따라서 수행할 수 있다. L⁵ 그룹은 바람직하게는 염소 원자이거나 특히 브롬 또는 요오드 원자이다. 화학식 D2의 생성물을 알킬-리튬 시약, 예를 들면, n-BuLi 또는 t-BuLi와, 불활성 무수 유기 용매 중에서 반응시켜 L⁵ 그룹을 Li로 대체시키고, 생성된 유기금속성 화합물을 알데히드 RCHO와 반응시켜 화학식 D3의 화합물을 획득할 수 있다. D3중 벤질릭 히드록시 그룹은 예를 들면 트리알킬실란, 바람직하게는 Et₃SiH, 및 강산, 바람직하게는 트리플루오로아세트산으로 환원시킬 수 있다. 화학식 D4의 생성물이 R¹ 또는 R²¹ 그룹을 함유하도록 하고자 할 경우, 상기 그룹을 화학식 D1의 화합물 중으로 도입시킬 수 있다.

상기 공정 중 R2 그룹은 바람직하게는 질소-보호 그룹, 예를 들면, 벤질옥시카보닐 (CBZ)이거나 특히 t-부틸옥시카보닐 (BOC)기이다. 상기과 같은 보호 그룹은 화학식 1에서 상기 정의된 바와 같은 R² 그룹으로 대체될 수 있다. 아미노화 그룹과 같은 보호 그룹은 가수분해로 제거할 수 있으며; 예를 들면, 보호 BOC 그룹은 EtOAc중에서 트리플루오로아세트산 또는 HCl로 제거할 수 있다. 이어서 바람직한 R2기를 도입시킬 수 있으며 (1단계 이상으로); 예를 들면, 1-피페리딘닐 그룹 또는 N-Ry-1-피페리딘닐 그룹은 화학식 3의 화합물과의 환원성 축합 반응에 이어 가수분해에 의한 보호 BOC 그룹의 제거에 의해 도입시킬 수 있다.

화학식 3



환원성 축합 반응 및 가수분해는 둘 다 상기한 바와 같이 수행한다. 이어서 추가 치환체 R^y (여기서 R^y는 상기 정의된 바와 같다)는 새롭게 방출된 질소 원자 상으로 도입시킬 수 있다. 예를 들어, 아미드는 산 클로라이드 (R^y, Cl, R^y가 아실기인 경우)로, 경우에 따라 염기의 존재하에서 축합 반응에 의해, 또는 1-히드록시벤조트리아졸, 1-(3-디메틸아미노프로필)-3-에틸카보디이미드 및 N-메틸모폴린의 존재하에 산자체 (R^y, OH, R^y가 아실기인 경우)를 사용한 축합 반응에 의해 형성시킬 수 있다.

반응식 A, B, C 또는 D의 공정을 수행한 후, Q가 S인 화학식 1의 생성된 화합물을 Q가 SO 또는 SO₂인 화합물로 산화시킬 수 있으며; 산화제는 바람직하게는 과량으로 사용되는 강산, 예로서 메탄설폰산의 존재하의, 과아세트산, 3-클로로퍼벤조산, 또는 과붕소산과 같은 과산이다. Q가 S인 화합물을 설폭사이드로 (또는 설폭사이드를 설폰으로) 산화시키고자 할 경우, 약 1 당량의 산화제를 사용하여야 하며; Q가 S인 화합물을 설폰으로 산화시키고자 할 경우, 약 2 당량 (바람직하게는 2 당량 이상)의 산화제를 사용하여야 한다.

약리학적 활성

화학식 1의 화합물은 선택적인 m2 및/또는 m4 무스카린 길항 활성을 나타내는데, 이는 알츠하이머병 및 노인성 치매와 같은 인식 질환의 치료에 대한 억제학적 활성과 관련있는 것이다.

화학식 1의 화합물은 m1, m2 및 m4 무스카린 길항제 활성을 나타내도록 고안된 시험 공정에서 약리학적 활성을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 억제학적 치료 투여량에서 비-독성이다. 이후 시험 절차를 기술한다.

무스카린 결합 활성

당해 화합물을 클론된 사람의 m1, m2 및 m4 무스카린 수용체 서브타입에 대한 결합 억제능에 대해 시험한다. 이들 연구에서의 수용체의 공급원은 각각의 수용체 서브타입을 발현하는 안정하게 형질감염된 CHO 세포주로부터의 막이다. 성장시킨 다음, 세포를 펠릿화하고 이어서 50배 용적의 냉 10 mM Na/K 인산염 완충액, pH 7.4 (완충액 B)중에서 Polyttron을 사용하여 균질화시킨다. 균질물을 40,000xg에서 20분간 4 °C에서 원심분리시킨다. 생성된 상등액을 제거하고 펠릿을 완충액 B에 20 mg 습조직/m²의 최종 농도로 재현탁시킨다. 이들 막을 이후 기술되는 결합 검정법에 사용할 때까지 -80 °C에서 보관한다.

클론된 사람의 무스카린 수용체에 대한 결합은 ³H-퀴누클리딘일 벤질레이트 (QNB; Watson et al., 1986)를 사용하여 수행한다. 간략하면, 막 (m1, m2, 및 m4-함유 막에 대해 각각 대략 8, 20 및 14 µg의 단백질 검정)을 ³H-QNB (100 내지 200 pM의 최종 농도)와 함께 배양하여 비표지된 약물의 농도를 최종 용적 2 µl로 25 °C에서 90분간 증가시킨다. 비-특이적 결합은 1 µM 아트로핀의 존재하에서 검정한다. GF/B 유리 섬유 필터상에서 Skatron 여과 장치를 사용하여 진공 여과하여 배양을 종결하고, 필터를 냉 10 mM Na/K 인산염 완충액, pH 7.4로 세척한다. 섬광 카운터를 사용하여 필터에 가하고, 바이알을 밤새 배양시킨다. 결합된 방사성 리간드를 액체 섬광 계수기 (50% 효율)에서 정량한다. 생성된 데이터를 EBDA 컴퓨터 프로그램 (McPherson, 1985)을 사용하여 IC₅₀ 수치 (즉, 결합을 50% 억제하는데 필요한 화합물의 농도)에 대해 분석한다. 하기 수식 1 (Cheng and Prusoff, 1973)을 사용하여 친화성 수치 (K_i)를 결정한다:

$$K_i = IC_{50} / 1 + \left[\frac{\text{방사성 리간드의 농도}}{\text{방사성 리간드의 친화도}(K_D)} \right]$$

따라서 낮은 수치의 K_i는 더 큰 결합 친화성을 나타낸다.

상기 방법은 당해 분야에 공지되어 있으며 언급한 문헌의 주제이다.

m2 수용체 결합에 대한 화합물의 선택도를 측정하기 위하여, m1 수용체에 대한 K_i 수치를 m2 수용체에 대한 K_i 수치로 나눈다. 더 높은 비율은 m2 무스카린 수용체 결합에 대한 선택성이 더 크다는 것을 나타낸다.

미세투석 (microdialysis) 방법

다음 공정을 사용하여 m2 길항제로서의 화합물 기능을 증명한다:

외과수술: 이들 연구를 위하여, 수컷 스프라그-다울리 래트 (250-350 g)를 나트륨 펜토바르비탈 (54 mg/kg, 복강내)로 마취시켜 Kopf 입체 정위 장치상에 놓는다. 두개골을 노출시켜 전정에서 전방 0.2 mm, 후방 3.0 mm 지점에서 경막을 통하여 구멍을 뚫는다. 이들 조정시, 뚫린 개방부를 통하여 경막의 외부 난부에 소직도 2.5 mm 깊이로 가이드 캐놀라를 배치하고, 치과용 시멘트로 영구적으로 봉합하여 골을 나사로 조인다. 외과수술 후, 래트에게 암피실린 (40 mg/kg, 복강내)을 투여하고 각각 개량된 우리에 수용시킨다. 미세투석 공정을 수행하기 전에 대략 3 내지 7일간 회복시킨다.

미세투석: 신체내 미세투석을 수행하는데 사용되는 모든 장비 및 장치는 바이오아날리틱칼 시스템스, 인코포레이티드사 (BAS)로부터 입수한다. 미세투석 공정은 얇은 바늘상 관류성 프로브 (CMA/12.3 mm x 0.5 mm)의 가이드 캐놀라를 통하여 가이드 말단 아래 선조체에 깊이 3 mm로 삽입하는 것을 필요로 한다. 상기 프로브를 튜닝시키면서 전방으로 미세주사 펌프 (CMA-100)에 연결한다. 래트를 잡아 속박하여, 프로브를 삽입한 다음, 짐을 깔고 사료와 물을 먹을수 있는 큰 투명한 플렉시유리 보울에 놓는다. 프로브를 5.5 mM 글루코오스, 0.2 mM L-아스코르베이트 및 1 µM 네오스티그민 브로마이드를 함유하는 pH 7.4의 링거 완충액 (NaCl 147 mM; KCl 3.0 mM; CaCl₂ 1.2 mM; MgCl₂ 1.0 mM)을 사용하여 2 µl/분으로 관류시킨다. 안정한 기준 판독치를 얻기 위하여, 분획을 수집하기 전에 90분간 미세투석을 진행시킨다. 냉장 수집기 (CMA/170 또는 200)를 사용하여 3시간에 걸쳐 10분 간격으로 분획 (20 µl)을 수득한다. 4 내지 5개의 기준 분획을 수집한 다음, 시험할 약물 또는 약물 혼합물을 동물에게 투여한다. 일단 수집을 완결한 다음, 각각의 래트를 부검한다.

아세틸콜린 (ACh) 분석: 미세투석물의 수집된 샘플중 ACh의 농도를 HPLC/전기화학 검출법을 이용하여 측정한다. 샘플을 중합체성 분석용 HPLC 칼럼 (BAS, MF-6150)상에 자가-주사하고 (Waters 712 냉장된 샘플 프로세서) 50 mM Na₂HPO₄, pH 8.5로 희석시킨다. 세균 성장을 방지하기 위하여, Kathon CG 시약 (0.005%) (BAS)을 이동상에 포함시킨다. 분리된 ACh 및 콜린을 함유하는, 분석용 칼럼으로부터의 용출액을 칼럼 배출구에 커플링된, 고정화된 효소 반응기 카트리지를 (BAS, MF-6151)를 통하여 즉시 통과시킨다. 상기 반응기는 중합체성 뼈대에 공유결합되어 있는 아세틸콜린에스테라제와 콜린 옥시다제를 둘 다 함유한다. ACh 및 콜린상에서 이들 효소의 작용으로 과산화수소를 화학양론적으로 배출하는데, 이는 작동 전압 500 밀리볼트에서 백금 전극이 장착되어 있는 Waters 460 검출기를 사용하여 전기화학적으로 검출한다. 마이크로채널 IEEE 보드가 장착되어 있는 IBM 모델 70 컴퓨터를 사용하여 데이터를 획득한다. 'Maxima' 크로마토그래피 소프트웨어 (Waters Corporation)를 사용하여 피크를 통합하여 정량분석한다. 샘플당 총 회전 시간은 1 ml/분의 유속에서 11분이다. 아세틸콜린 및 콜린에 대한 체류 시간은 각각 6.5분 및 7.8분이다. 크로마토그래피 중 검출기 감응성에서의 가능한 변화에 대해 모니터하고 보정하기 위하여, ACh 표준물을 각 샘플의 열의 개시, 중간 및 종결시에 포함시킨다.

ACh 수준에서의 증가는 시냅스 전 m2 수용체 길항작용과 일치한다.
















시험의 결과

본 발명은 또한 무스카린 길항제, 예로서 스코폴아민 또는 QNB와 같은 ACh 방출을 향상시킬 수 있는 화합물을 아세틸콜린에스테라제 억제제와 함께 투여함으로써 유사한 상승 결과를 얻을 수 있는 것에 관한 것이다. 바람직하게는, ACh 방출-강화 화합물은 m2 선택적인 무스카린 길항제, 즉, 1 이상의 (m1에 대한 K_i)/(m2에 대한 K_i)의 비를 갖는 것이거나, m4 선택적인 무스카린 길항제, 즉 1 이상의 (m1에 대한 K_i)/(m2에 대한 K_i)의 비를 갖는 것이다. 본 발명의 상기 양태를 실시하기 위하여 m2 또는 m4 선택적인 무스카린 길항제로는 비제한적으로 3- α -클로로임페리알린, AF-DX 116, AF-DX 384, BIBN 99 (이들 최종 3개의 화합물은 베링거-잉겔하임으로부터 입수가 가능), 트리피트라민 및 힘바신이 있다.

다음 표에 보고된 시험은 5번, 9번, 10번, 14번 및 15번 화합물이 특히 유용한 수치의 m1/m2 및 m4/m2 비를 가지며 인식 질환의 치료에 있어서 유용한 특성을 갖는다.

[표 1]

화학식 1의 화합물의 활성

화학식 번호	용점 °C	K _i (nm); m1/m2 & m4/m2			
		m1 m1/m2	m2	m4 m4/m2	
	1	356 4.5	79	106 1.3	
	2	67-68 42 1.5	27		
	3	219-221 82 0.6	130	37 0.3	
	4	124-126 223 1.0	224	>200 >0.9	
	5	179-181, 다발레에이트 염 160 7.5	21	35 1.6	
	6	205 (분해) 633 6.6	96	77 0.8	
	7	191-193, HCl 염 105 4.0	26	21 0.8	
	8	191-193, HCl 염 88 3.3	27	23 0.9	
	9	204-206, 다발레에이트 염 265 7.7	35		
	10	183-184, HCl 염 151 13.2	11.5	17 1.5	
	11	181-182, HCl 염 314 3.6	88		
	12	150-154, 다발레에이트 염 173 1.9	92		
	13	67 4.0	17	33 2.0	
	14 (이성체 A)	232, HCl 염 112 18.4	6.1	16 2.6	
	15 (이성체 B)	253-254, HCl 염 1.23 11.2	0.11	0.27 2.5	

[표 2]

복강내 투여후 의식있는 래트의 선조체로부터 아세틸콜린 (ACh)의 방출에 대한 본 발명의 화합물의 효과

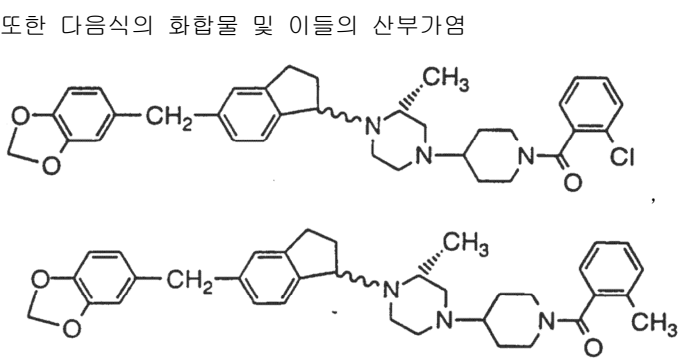
샘플 수득 시간 (분)	화합물 14, 이성체 A		화합물 15, 이성체 B	
	투여량 = 10 mg/kg; 3마리 래트		투여량 = 10 mg/kg; 3마리 래트	
	바셀린의 평균%	표준 에러	바셀린의 평균%	표준 에러
20 (1)	99.47	0.83	98.61	1.74
30 (2)	100.85	4.62	93.87	0.13
40 (3)	99.71	3.14	102.42	1.41
50 (4)	99.20	1.59	103.86	3.90
60	100.78	4.20	102.14	4.10
70	86.66	6.26	175.31	6.60
80	95.26	4.15	278.67	31.06
90	95.90	1.66	266.94	17.84
100	102.30	16.27	245.19	16.74
110	108.24	13.56	217.34	9.29
120	85.62	16.35	222.39	20.20
130	103.94	13.20	205.69	12.36
140	99.35	13.94	188.49	11.52
150	91.47	11.51	189.79	13.56
160	90.80	20.28	184.27	13.03
170	89.0	12.35	189.27	23.70
180	83.13	10.95	189.86	12.41

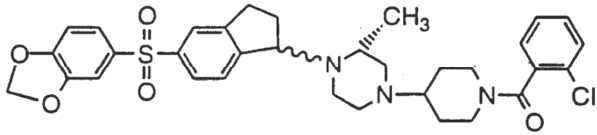
각주:
 (1) 대조군; 제1 기준치를 제공함.
 (2) 대조군; 제2 기준치를 제공함.
 (3) 대조군; 제3 기준치를 제공함.
 (4) 화합물을 50분에 주사함.

화학식 1의 특히 바람직한 화합물은 다음식의 화합물, 및 이들의 산부가염:

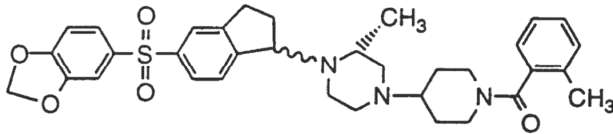


이러한 다음식의 화합물 및 이들의 산부가염





및



이 있으며;

이들 화합물 모두에서, 피페라진 환에 부착된 메틸기 (존재하는 경우)는 (R)-배위이다.

화학식 1의 화합물을 약제학적으로 허용되는 불활성 담체와 혼합함으로써, ACh 방출을 강화시킬 수 있는, 화학식 1의 화합물로부터 약제학적 조성물을 제조할 수 있다. 아세틸콜린에스테라제 억제제는 상기와 같은 약제학적 조성물의 임의의 성분으로 사용되어 더욱 양호하고, 종종 상승적인 효과를 제공할 수 있다. 고체형 제제로는 산제, 정제, 분산성 입제, 캡슐제, 카세제 및 좌제가 있다. 고체 담체는 희석제, 향미제, 가용화제, 윤활제, 현탁제, 결합제 또는 정제-붕해제로서 작용할 수 있으며; 이는 또한 캡슐화 물질일 수 있다.

액체형 제제로는 액제, 현탁제 및 유제가 있다. 일례로서 비경구 주사용 수중 또는 물-프로필렌 글리콜 중 액제를 언급할 수 있다.

또한 사용 직전에, 경구 또는 비경구 투여용 액체형 제제로 전환시키는 고체형 제제가 있다. 상기와 같은 액체형으로는 액제, 현탁제 및 유제가 있다. 고체형은 가장 편리하게 상기 목적에 대해 단위 투여형으로 제공되며 사용되어 단일 액체 투여 단위를 제공한다.

본 발명은 또한 필수적으로 제한되는 것은 아니지만, 경피적 운반용의, 별개의 운반 시스템에 관한 것이다. 경피 조성물은 크림, 로션 및/또는 유제의 형태를 취할 수 있으며 상기 목적으로 당해 분야에서 통상적인 매트릭스 또는 수용기 타입의 경피용 패치중에 포함시킬 수 있다.

바람직하게는, 약제 조성물은 단위투여형이다. 상기와 같은 형태에서, 상기 제제는 적절한 양의 활성 성분을 함유하는 단위 투여량으로 나눈다. 단위 투여형은 포장된 제제일 수 있으며, 포장은 바이알 또는 앰플중의 패킷 단위의 정제, 캡슐제 및 산제와 같은 별개량의 제제를 함유한다. 단위 투여형은 또한 캡슐제, 카세제 또는 정제 자체일 수 있거나, 포장된 형태에 이들의 적절한 수가 존재할 수 있다.

단위 투여량 제제 중 활성 화합물의 양은 특정 용도 및 활성 성분의 역가 및 치료 방법에 따라서 1 mg 내지 100 mg에서 변화시키거나 조정할 수 있다. 이는 약 0.001 내지 약 20 mg/kg의 투여량에 상응하며, 이는 일일 1 내지 3회에 걸쳐 나누어 투여할 수 있다. 상기 조성물을 경우에 따라, 다른 치료제를 함유할 수 있다.

투여량은 환자의 요구조건, 치료할 질병의 심화도, 및 투여하는 특정 화합물에 따라서 변화될 수 있다. 특정 경우에 적절한 투여량의 결정은 의료 분야에서의 숙련가의 기술내에 있다. 편의상, 일일 총 투여량을 나누어 하루에 반복하여 투여하거나 연속적으로 운반하는 수단으로 투여할 수 있다.

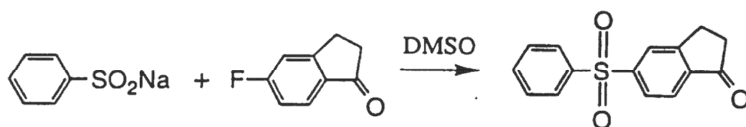
화학식 1의 화합물 또는 ACh 방출을 강화시킬 수 있는 화합물을 아세틸콜린에스테라제와 함께 투여하여 인식 질환을 치료하는 경우, 이들 2종의 활성 성분은 동시에 또는 연속해서 함께 투여할 수 있다. 별법으로, 화학식 1의 화합물 또는 ACh 방출을 향상시킬 수 있는 화합물과 아세틸콜린에스테라제 억제제를 약제학적으로 허용되는 담체 중에 포함하는 단일 제약 조성물을 투여할 수 있다. 상기 조합물의 성분은 개별적으로 또는 캡슐, 정제, 산제, 카세제, 현탁제, 액제, 좌제, 비강 분무제 등과 같은 통상의 경구 또는 비경구 투여형으로 함께 투여할 수 있다. 아세틸콜린에스테라제 억제제의 투여량 범위는 0.001 내지 100 mg/체중 kg일 수 있다.

본 명세서에 기술된 본 발명은 다음 실시예로 예시되는데, 실시예는 본 발명의 범주를 제한하는 것으로 인식되어서는 안된다. 별개의 메카니즘 경로 및 유사한 구조는 당해 분야의 숙련가에게 자명할 수 있다.

실시예

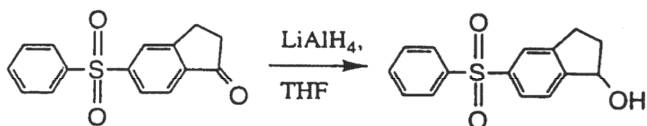
실시예 1

단계 A



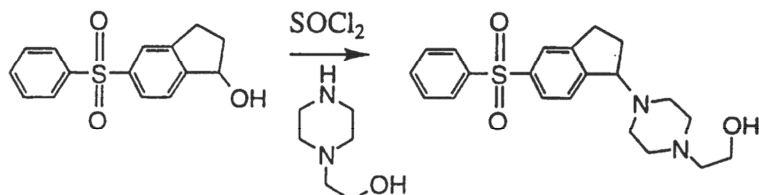
5-플루오로피롤리돈 4.2 g (29 밀리몰) 및 나트륨 벤젠설피네이트 5.05 g (31 밀리몰)을 무수 DMSO (20 ml)중에서 합한다. 혼합물을 약 120 °C로 48시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켜 빙수 (300 ml)에 붓는다. 침전물이 나타나면 여과하여 무수 에테르 100 ml로 연마한 다음, 다시 여과하고 진공하에서 건조시켜 갈색 분말로서 목적하는 설피온 1.57 g (수율 20%)을 수득한다. 이를 다음 반응에서 직접 사용한다.

단계 B



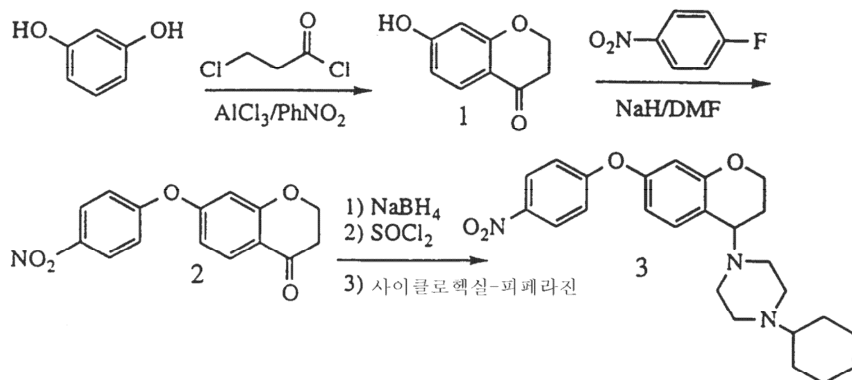
5-페닐설폰닐인다는 1.07 g (3.9 밀리몰)을 무수 THF (20 ml)중에 실온에서 용해시킨다. THF (3.9 ml) 중 수소화리튬알루미늄 1M 용액을 천천히 가한다. 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시키고, 2M 수산화나트륨 용액 및 이어서 물로 주의하여 중단시킨다. 고체 탄산칼륨을 가하고, 혼합물을 염이 과립상 침전물을 형성할 때까지 교반시킨다. 이를 여과하고 에테르로 세척하여, 유기 용매를 증발시켜 목적하는 알코올 0.998 g (92%)을 수득하는데, 이는 다음 반응용으로 충분히 순수하다.

단계 C



출발 인다닐 알코올 0.700 g (2.55 ml)을 순수한 티오닐 클로라이드 (2 ml)에 용해시키고, 생성된 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반시킨다. 휘발물질을 회전 증발기상에서 제거하고, 조 클로라이드를 N-히드록시에틸피페라진 (0.94 ml, 3 당량)을 갖는 DMF (5 ml)에 용해시킨다. 상기 혼합물을 약 60 °C로 16 시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시켜 빙수 (100 ml)에 붓는다. 조 생성물을 메틸렌 클로라이드로 추출하고, 유기층을 건조시켜 증발시키고, 잔사를 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피로 정제한다. 상기 칼럼을 5% 메탄올을 함유하는 에틸 아세테이트로, 이어서 5% 메탄올 및 2% 트리에틸아민을 함유하는 에틸 아세테이트로 용출시켜 목적하는 생성물을 수득한다.

실시에 2



6-히드록시-4-크로마논, 1:

니트로벤젠 (120 ml)중 레조르시놀 (11.0 g)의 용액을 5 °C에서 교반시키면서 β-클로로프로피오닐 클로라이드 (12.7 g)로 적가 처리한다. 무수 AlCl₃ (31 g)를 교반시키면서 나누어 가하고, 온도를 15 °C 이하로 유지한다. 15분 후 혼합물을 40 내지 45 °C로 가열하여 교반시키면서 3시간 더 유지시키고; 이를 실온으로 냉각시켜 밤새 정치시킨다. 반응 혼합물을 교반시키면서 농축 HCl (10 ml)을 함유하는 분쇄된 얼음 (200 g)에 붓는다. 이를 에테르로 추출하여 유기층을 5% NaOH로 추출한다. 염기성 층은 농축 HCl을 사용하여 산성으로 만든다. 타르상 고체가 분리되고 열수로부터 재결정화하여 용점이 138 내지 142 °C인 백색 고체를 수득한다.

7-(4'-니트로페녹시)-4-크로마논, 2:

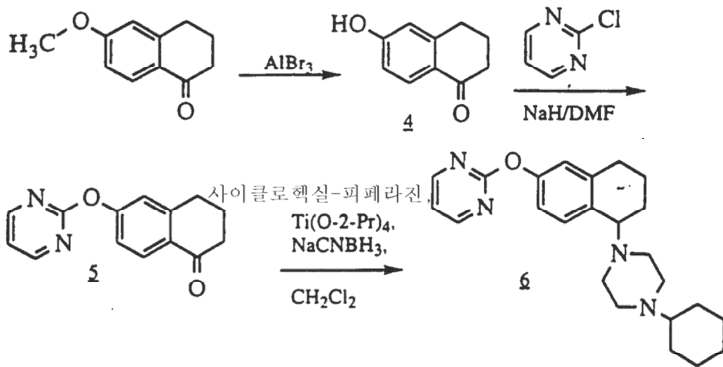
DMF (10 ml) 중 6-히드록시크로마논 (1.64 g, 10 밀리몰)의 용액을 교반시키면서 NaH (10 밀리몰, 광유 중 60%)로 처리한다. 30분후 DMF (5 ml)중 4-플루오로니트로벤젠의 용액으로 처리하여 90 °C에서 6시간 동안 교반시킨다. 냉각 후, 빙수 (75 ml)로 희석시킨 다음 EtOAc (2x50 ml)로 추출한다. 건조시킨 유기층을 증발시켜 고무상 잔사 (1.9 g)를 수득한다. 상기 조 생성물을 다음 단계에서 추가 정제없이 사용한다.

1-시클로헥실-4-[7-[(4-니트로페닐)옥시]-크로만-4-일]-피페라진, 3:

EtOH (150 ml)중 조 7-(4'-니트로페닐옥시)-4-크로마논 (1.9g)을 실온에서 밤새 NaBH₄ (250 mg)로 처리한다. 조 생성물을 실리카겔 (EtOAc:CH₂Cl₂, 2:8)의 칼럼을 통하여 정제하여 순수한 7-(4'-니트로페닐옥시)-크로마논 (550 mg)을 수득한다. 상기 화합물 (550 mg)을 CH₂Cl₂ (30 ml)중 0 °C에서 1시간 동안, 이어서 실온에서 3시간 동안 티오닐 클로라이드 (0.28 g)로 처리하여 클로라이드로 전환시킨다. 후처리로 조 4-클로로-7-(4'-니트로페닐옥시)-크로마논 (500 mg)을 수득한다. 이를 N-사이클로헥실피페라진 (0.9

g)과 함께 130 °C에서 1시간 동안 가열한다. 혼합물을 물 (35 ml)로 희석시켜, K₂CO₃로 염기성으로 만들고 EtOAc로 추출한다. 건조된 유기층의 증발로부터의 잔사를 TLC급 실리카겔의 칼럼 (35 g)을 통하여 정제한다. 목적하는 생성물을 아세트니트릴로부터 재결정화한다. 융점 67-68 °C.

실시예 3



6-히드록시테트라론, 4:

톨루엔 (250 ml)중 6-메톡시테트라론 (35 밀리몰) 및 AlBr₃ (75 밀리몰)의 용액을 오일욕상에 100 °C에서 5 내지 6시간 동안 가열한다. 상기 용액을 실온으로 냉각시킨 다음 1N HCl (200 ml) 및 분쇄된 얼음 (500 g)의 혼합물상에 붓는다. 이를 EtOAc (300 ml)와 함께 교반시켜 소결시킨 유리 깔때기를 통하여 여과한다. 여액을 분리용 깔때기로 옮겨 수층을 EtOAc (2x100 ml)로 추출한다. 유기층을 합하여 MgSO₄로 건조시키고, 여과하여 증발시킴으로써 고체인 6-히드록시테트라론을 수득하는데, 이는 NMR 및 TLC (1:1 헥산:EtOAc)에 의해 순수하다.

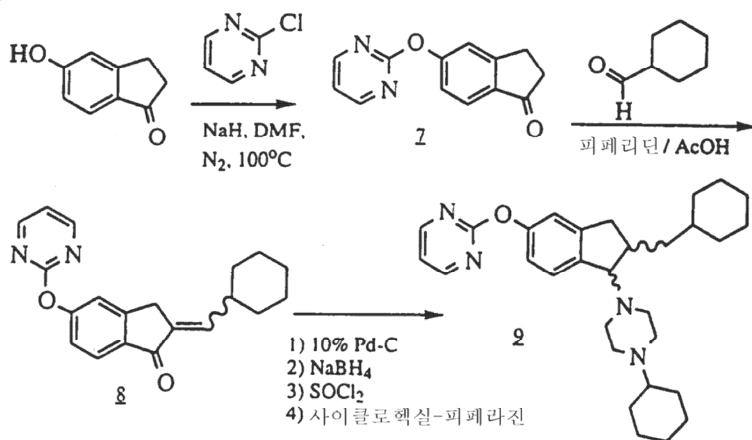
6-[(2-피리미디닐)옥시]-테트라론, 5:

6-히드록시테트라론 (31 밀리몰)을 무수 DMF (50 ml)에 용해시키고, 빙/수욕중에서 냉각시켜 질소 스트림으로 환류시킨다. NaH (광유중 60%, 31 밀리몰)를 천천히 나누어 가한다. 가스 방출이 일단 중지된 후, 20 클로로피리미딘 (31 밀리몰)을 가하고, 빙욕을 제거하여 용액을 100 °C에서 1.5시간 동안 가열한다. 실온으로 냉각시키고 용매를 진공하에서 제거한다. 잔사를 물 및 CH₂Cl₂ (각각 200 ml)로 처리한다. 유기층을 증발시켜 조 물질을 수득하고 이를 성광 크로마토그래피 (1:1 헥산:EtOAc)로 정제하여 당황색 분말로서 6-[(2-피리미디닐)옥시]-테트라론을 수득한다.

4-사이클로헥실-1-피페라지닐-[6-[(2-피리미디닐)옥시]]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌, 6:

6-[(2-피리미디닐)옥시]-테트라론 (3.2 밀리몰), N-사이클로헥실피페라진 (3.2 밀리몰) 및 Ti(O-2-Pr)₄ (3.2 밀리몰)를 CH₂Cl₂ (10 ml)에 용해시킨다. 상기 용액을 실온에서 20시간 동안 교반시킨 다음 NaCNBH₃ (EtOH 5 ml중 6.4 밀리몰)로 중단시킨다. 물 (20 ml)을 가하고, 생성된 혼합물을 셀라이트대를 통하여 여과하고, 잔사를 CH₂Cl₂ (10 ml)로 세정한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 증발시켜 오일로서 조 생성물을 수득한다. TLC급 실리카겔상에서 용출제로서 100:3:1 CH₂Cl₂:EtOH:NH₄OH로 칼럼 크로마토그래피 정제하여 순수한 생성물인, 4-사이클로헥실-1-피페라지닐-[6-[(2-피리미디닐)옥시]]-1,2,3,4-테트라히드로나프탈렌을 수득한다. 이를 EtOAc에 용해시키고 2 당량의 말레산과 함께 가열시켜 디말레에이트 염, 융점 179 내지 181.5 °C을 수득한다.

실시예 4



5-((2-피리미디닐)옥시)인단은:

5-히드록시인단은 (3.2 g, 21.6 밀리몰)을 N₂ 주입구 및 환류 콘덴서가 장착되어 있는 3목 플라스크 중 무수 DMF (20 ml)에 용해시킨다. 상기 시스템을 N₂로 환류시키고, 광유중 60% NaH (860 mg)를 0 °C에서

천천히 나누어 가한다. 이어서 2-클로로피리미딘 (2.5 g)을 가하고, 빙욕을 오일욕으로 대체시키고, 상기 용액을 100 °C에서 3시간 동안 가열한다. 이를 진공하에서 DMF를 제거하기 전에 실온으로 냉각시킨다. 상기 잔사에 물 (50 ml)을 가하고, 혼합물을 CH₂Cl₂ (50 ml)로 추출하고, 수층을 CH₂Cl₂로 2회 이상 추출한다. 유기층을 1N NaOH (50 ml)로 추출하여 미반응 페닐을 제거하고 이어서 Na₂SO₄로 건조시킨 다음 진갈색 고체 (3.6 g)로 증발시킨다. 상기 고체를 EtOAc로 추출하고, 불용성 침전물을 여과 제거한다. 여액을 상기한 바와 같이 건조시키고 증발시켜 생성물을 수득하고 이는 NMR 및 TLC (1:1 헥산:EtOAc)에 의해 정제한다.

2-(2-사이클로헥실메틸)-3H-1-옥소-인덴-5-일)피리미딘, 8:

피페리딘 (0.25 ml)에 0 °C에서 아세트산 (0.2 ml)을 가한 다음 사이클로헥산카복살데히드 (918 mg, 8.2 밀리몰) 및 5-[(2-피리미디닐)옥시]-인단은, 7 (1.85 g, 8.2 밀리몰) (상기 5와 동일한 경로로 합성)을 가한다. 상기 혼합물을 100 °C에서 25분간 가열한다. 메탄올 (20 ml)을 상기 열 용액에 가하고, 냉각 후, 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 물 및 CH₂Cl₂ (각각 20 ml)로 처리하고, 유기층을 Na₂SO₄로 건조시킨다. 용매를 증발시켜 조 물질을 진갈색 오일로서 수득한다. 1:1 헥산:에틸 아세테이트로 성광 크로마토그래피로 정제하여 순수한 에논, 8을 수득한다.

2-(2-(사이클로헥실메틸)-2,3-디히드로-1-옥소-인단-5-일)피리미딘:

상기 에논을 파르 장치상에서 45분간 10% Pd-C 촉매 (100 mg)를 사용하여 포화 케톤으로 깨끗하게 환원시킨다. 촉매를 여과 제거하여 포화 케톤을 수득한다.

케톤의 다른 환원법 (일반적인 공정)

케톤 (1 당량)을 EtOH에 용해시키고 NaBH₄ (0.75 당량)를 가한다. 이를 실온에서 교반시키고 케톤이 모두 사라져 (약 2 내지 4시간) 반응이 완결될 때까지 TLC (1:1 헥산:EtOAc)로 모니터한다. EtOH를 진공하에서 제거하고 잔사를 등량의 CH₂Cl₂ 및 물로 처리한다. 유기층을 Na₂SO₄로 건조시키고 용매를 증발시켜 조 알코올을 수득하고, 이를 정제없이 직접 사용한다.

알코올의 클로라이드로의 전환 (일반적인 공정)

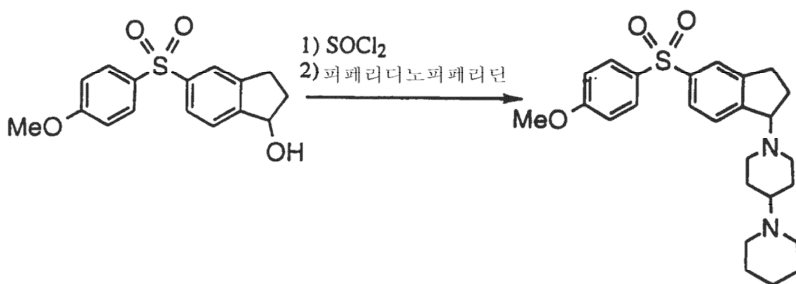
알코올 (1 당량)을 CH₂Cl₂에 용해시키고 빙수욕중에서 냉각시킨다. 티오닐 클로라이드 (1.2 당량)를 가하고 용액을 CaSO₄ 건조관하에서 교반시키고 알코올이 사라질 때까지 TLC (헥산중 25% EtOAc)로 모니터한다. 등량의 물을 가하고 혼합물을 고체 NaHCO₃를 사용하여 pH 8로 염기성화한다. 수층을 CH₂Cl₂로 추출한다. 유기 추출액을 합하여, 건조시키고 증발시켜 조 클로라이드를 수득하고, 이는 추가 정제없이 사용한다.

2-[[1-(4-사이클로헥실-1-피페라지닐)-2-(사이클로헥실메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일]옥시]피리미딘, 9:

클로라이드 (1 당량) 및 사이클로헥실피페라진을 CH₃CN에 용해시키고, 2시간 동안 환류시킨 다음, 실온으로 냉각시킨다. 물을 가하고 혼합물을 EtOAc (4x)로 추출한다. 유기 추출액을 건조시키고 증발시켜 조 생성물을 수득하고 이는 TLC급 실리카겔 및 용출제로서 EtOAc를 사용하는 칼럼 크로마토그래피로 정제한다.

2-[[1-(4-사이클로헥실-1-피페라지닐)-2-(사이클로헥실메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일]옥시]피리미딘 디말레에이트는 디아스테레오머의 혼합물 (미지의 비율)이다. 융점 150-154 °C.

실시예 5



알코올 (0.4 g)을 주위 온도에서 3시간 동안 티오닐 클로라이드 (20 ml)로 처리한다. 티오닐 클로라이드를 진공하에서 제거하고, 조 생성물을 피페리디노피페리딘 (1.22 g)으로 처리하고, 반응 혼합물을 밤새 130 °C에서 가열한다. 상기 시기 말기에 반응 혼합물을 주위 온도로 냉각시키고, 디클로로메탄으로 희석시켜 10% 수산화나트륨 용액으로 세척한다. 조 생성물을 실리카겔 (트리에틸아민:에틸 아세테이트 1:20)상에서 정제하여 목적하는 생성물 (0.05 g)을 수득한다.

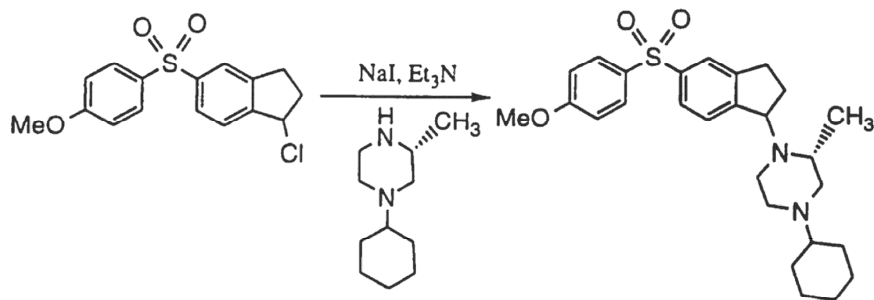
C₂₆H₃₅N₂O₃S에 대한 HRMS

계산치: 455.2368; 실측치: 455.2373.

실시예 6

2-[[1-(4-사이클로헥실-1-피페라지닐)-2-(사이클로헥실메틸)-2,3-디히드로-1H-인덴-5-일]옥시]피리미딘,

9:x



클로라이드 (0.6 g, 2.0 밀리몰) (실시예 5의 공정의 제1 조 생성물로부터), DMF (10 ml), 요오드화나트륨 (1.8 g), 트리에틸아민 (0.21 g) 및 피페라진 (0.38 g, 2.0 밀리몰)을 밤새 50 °C에서 가열하고, 추가로 2시간 동안 70 °C에서 교반시킨다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고 에틸 아세테이트로 희석한다. 상기 용액을 10% Na₂CO₃, 물 및 염수로 세척한 다음 농축시켜 2종의 디아스테레오머의 혼합물을 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔상에서 크로마토그래피로 분리한다; 디아스테레오머 Rf: 이성체 A의 경우 (화합물 14, 표 1)=0.3, 및 이성체 B (화합물 15, 표 1)=0.4.

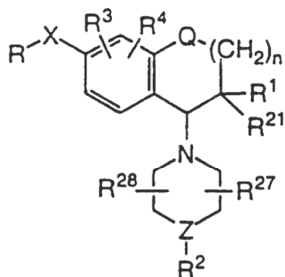
표에 기술되어 있거나 표 직후에 기재되어 있는 추가의 화합물을 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

본 발명의 수많은 양태가 본 명세서에 기술되었으나, 상기 양태를 변형시켜 본 발명의 조성물과 공정을 이용하는 다른 양태를 제공할 수 있음이 자명하다. 그러므로, 본 발명의 범주는 전술한 명세서에 정의된 다른 양태 및 변형을 포함하며; 본 발명은 실시예에 의해 본 명세서에 제시된 특정 양태로 제한되지 않음을 알아야 한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 화합물 또는 이의 입체이성체, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르 및 용매화물.
화학식 I

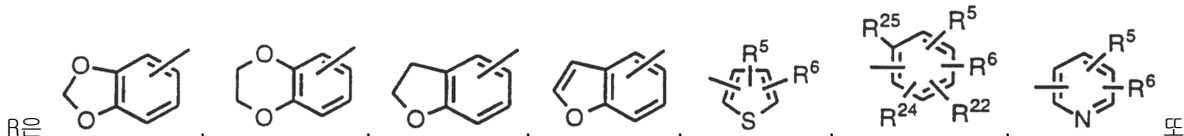


상기식에서

Z는 N, CH 또는 C-알킬이고;

X는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂-, -CO-, -CH₂-, -CONR²⁰-, -NR²⁰-SO₂-, -NR²⁰CO- 또는 -SO₂-NR²⁰-이고;

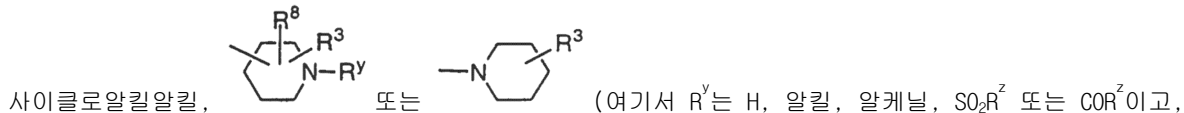
Q는 -O-, -S-, -SO-, -SO₂- 또는 -CH₂-이고;



R⁵ 및 R⁶는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 사이클로알케닐알킬, 페닐알킬 및 히드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R¹ 및 R²¹는 독립적으로 수소, 알킬, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 사이클로알킬알킬, 사이클로알케닐알킬, 페닐알킬 및 히드록시알킬로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;

R²는 사이클로알킬, 독립적으로 선택된 1 내지 3개의 R³ 그룹으로 치환된 사이클로알킬; 사이클로알케닐,



R²는 알킬, 알케닐, 아릴, 헤테로아릴 또는 사이클로알킬이다)인데, 단

Z가 CH 또는 C-알킬인 경우에만 R²는 R³-치환된-1-피페리디닐이거나; Z가 CH인 때, R²는 또한 알콕시카보닐, -N(R⁹)(히드록시알킬) (여기서 R⁹는 H, 히드록시알킬 또는 알킬이다), 또는 -N(R⁹)₂ (여기서 2개의 R⁹기는 함께 알킬렌 그룹을 형성할 수 있다)일 수 있고;

R³, R⁴, R⁵, R⁶, R²², R²⁴ 및 R²⁵는 H, 알킬, 할로, 알콕시, 벤질옥시; 니트로 또는 아미노알킬로 치환된 벤질옥시; 폴리할로알킬, 니트로, 설포닐, 히드록시, 아미노, 알킬아미노, 포르밀, 알킬티오, 아실옥시, 알킬설포닐, 아릴설포닐, 아실, 알콕시카보닐, 알킬설피닐, -OCONH₂, -OCONH-알킬, -OCONH-알킬, -OCON(알킬)₂, -NHCOO-알킬, -NHCO-알킬, 페닐, 히드록시알킬 및 1-모폴리닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

R⁸은 수소, 저급 알킬 또는 사이클로프로필이고;

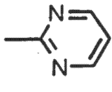
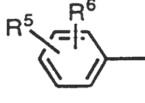
R²⁰은 H, 페닐 또는 알킬이고;

R²⁷ 및 R²⁸은 H, 알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬, 아릴알킬, 머캅토알킬, 알킬티오알킬 및 카복시알킬로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 추가로 R²⁷ 및 R²⁸은 함께 알킬렌 그룹을 형성할 수 있으며; n은 0 또는 1 내지 3의 정수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Z가 NO이고, Q가 -CH₂-이며 n이 0, 1 또는 2인 화합물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, X가 0, S0 또는 SO₂이고, R은  또는 이며, 여기서 R⁵ 및 R⁶는 H, CH₃, 니트로, NH₂, 아세틸아미노 또는 메톡시인 화합물.

청구항 4

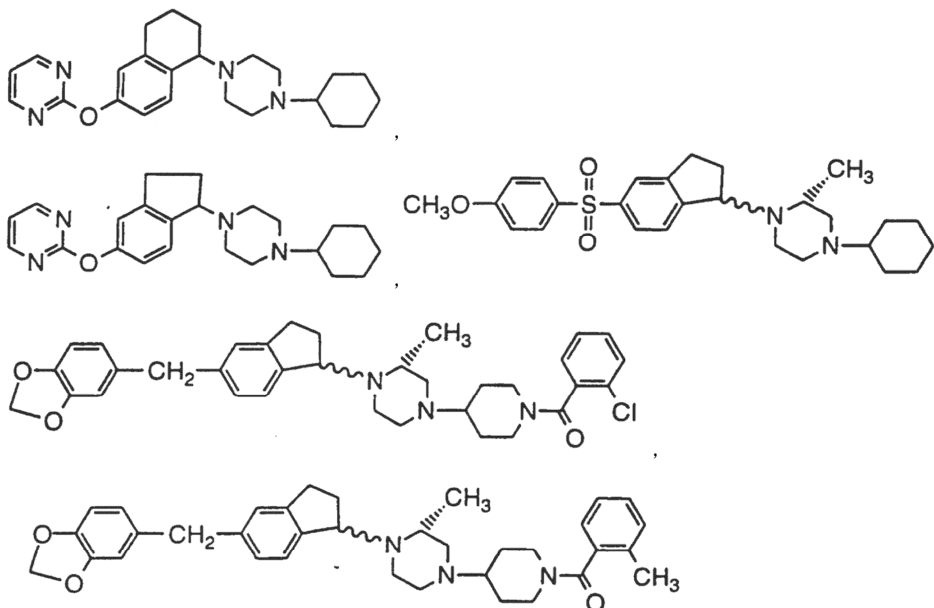
제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, R¹이 H, 사이클로알킬, 사이클로알킬알킬 또는 알킬이고 R²¹은 H인 화합물.

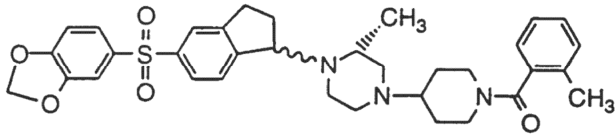
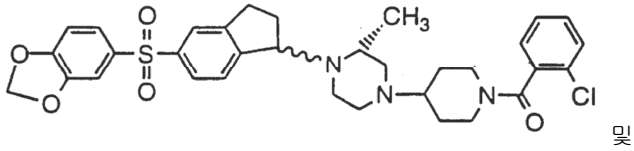
청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, X가 0 또는 SO₂이고, R²가 사이클로헥실 또는 1-피페리디닐이며, R²⁷ 및 R²⁸ 중 적어도 하나가 알킬이고 다른 하나는 H 또는 알킬인 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 다음식으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 화합물로, 피페라진 환에 부착된 메틸기가 (R)-배위인 화합물.





청구항 7

제1항에 정의된 바와 같은 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 청구된 바와 같은 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합함을 특징으로 하는, 제7항에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물의 제조 방법.

청구항 9

인식 또는 신경퇴행성 질환 치료용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 6항 중 어느 한 항의 화합물의 용도.

청구항 10

배합하여 사용하기 위한 약제학적 화합물을 함유하는 단일 패키지에 별개의 용기를 포함하는 것으로, 용기 하나는 아세틸콜린 방출을 강화시키는 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 함유하며 다른 용기는 아세틸콜린에스테라제 억제제를 함유하고, 상기 화합물과 억제제는 각각 약제학적으로 허용되는 담체 중에 존재하며 이들의 합한 양이 유효량을 특징으로 하는, 인식 또는 신경퇴행성 질환 치료용 키트.

청구항 11

인식 또는 신경퇴행성 질환을 앓고 있는 환자에게 유효량의 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 따르는 화합물을 단독으로 또는 아세틸콜린에스테라제 억제제와 배합하여 투여함을 특징으로 하는, 인식 또는 신경퇴행성 질환의 치료 방법.