

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(21) 출원번호	10-2001-7010325	(65) 공개번호	10-2001-0102140
(22) 출원일자	2001년08월14일	(43) 공개일자	2001년11월15일
번역문 제출일자	2001년08월14일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP2000/000601	(87) 국제공개번호	WO 2000/51970
국제출원일자	2000년02월03일	국제공개일자	2000년09월08일

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

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

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

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

(30) 우선권주장 PP8912 1999년02월26일 오스트레일리아(AU)

(73) 특허권자 아스텔라스세이야쿠 가부시키가이샤
일본 도쿄도 츄오쿠 니호바시후초 2초메 3번 11고

(72) 발명자 야마다아키라
일본국오사카583-0011후지이데라시사와다4-8-30

아오키사토시
일본국가나가와239-0801용코스카시마보리카이간2-38-3

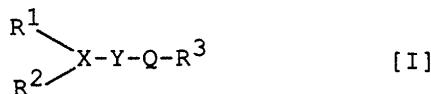
(74) 대리인 최규팔
이은선

심사관 : 이민정

(54) 콜린작용 활성을 강화시키기 위한 아미드 화합물

요약

약제로서 유용한 화학식[I]의 아미드 화합물 및 그의 염:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 함께 저급 알케닐렌 등을 형성하고,

R^3 은 아릴등이며,

X 는 N등이고,

Y 는 단일 결합등이며,

Q 는 $\text{C}=\text{O}$ 이다.

명세서

기술분야

본 발명은 약제로서 유용한 아미드 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

배경기술

일부의 아미노피페라진 유도체가 예를들어 PCT 국제 공개 제 WO 91/01979 호 및 WO 98/35951 호에서 항-건망증 또는 항-치매제로서 유용한 것으로 알려져 있다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 아미드 화합물 및 그의 염에 관한 것이다.

보다 특히, 본 발명은 콜린작용 활성을 강화시키는 아미드 화합물 및 그의 염, 그의 제조방법, 그를 함유하는 약제학적 조성물, 및 포유동물 경우 중추 신경계의 질환에서의 치료 및/또는 예방 방법, 보다 특히 건망증, 치매(예를들어, 노인성 치매, 알쓰하이머 치매, 다양한 질병, 예를들어 뇌혈관 치매, 뇌 외상후 치매, 뇌종양에 기인한 치매, 만성 경막 하혈증에 기인한 치매, 정상압 수두증에 기인한 치매, 뇌막염후 치매, 파킨슨씨 질병형 치매등과 관련된 치매) 등의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다. 또한 본 화합물은 분열증, 우울증, 발작, 머리 손상, 니코틴 금단, 척추 손상, 불안, 빈뇨증, 요실금, 근긴장성 이영양증, 주의력 결핍 과잉 행동 질환, 과잉 낮시간 졸립(수면 발작(narcolepsy)), 파킨슨씨 병 또는 자폐증용 치료 및/또는 예방제로서 유용한 것으로 기대된다.

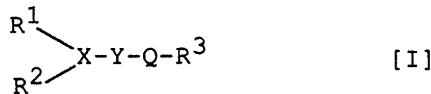
본 발명의 한 목적은 콜린작용 활성을 강화하는 신규하고, 유용한 아미드 화합물 및 그의 염을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 아미드 화합물 및 그의 염의 제조 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 활성 성분으로서 상기 아미드 화합물 및 그의 염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 아미드 화합물 및 그의 염을 사용하여 포유동물에서 상기 언급된 질병을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 아미드 화합물 및 그의 염은 하기 화학식 [I]에 의해 나타내질 수 있다:



상기 식에서,

R^1 및 R^2 는 각각 아릴 또는 아르(저급)알킬이거나, 함께 저급 알킬렌 또는 저급 알케닐렌을 형성하고(이들 각각은 아릴에 의해 치환될 수 있거나, 저급 알킬, 저급 알콕시, 아릴, 아릴옥시 또는 할로겐에 의해 임의로 치환된 사이클릭 탄화수소와 축합될 수 있다),

R^3 는 각각 저급 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 저급 알킬, 저급 알콕시, 아릴, 아릴아미노 또는 아릴옥시, 피리딜 또는 피리딜아미노이며,

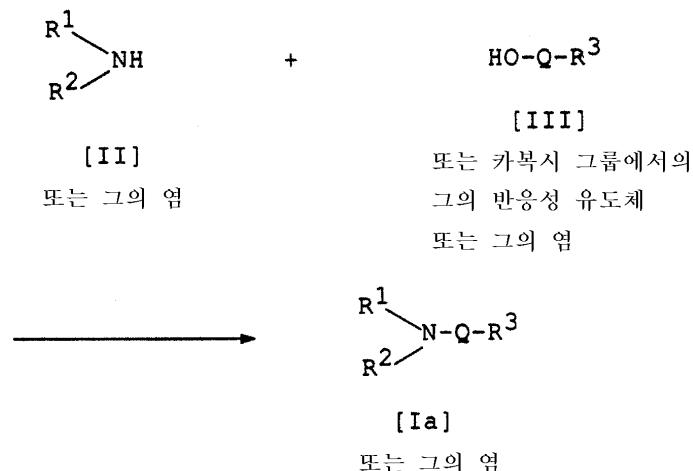
X는 CH 또는 N이고,

Y는 단일 결합 또는 $-\text{NH}-$ 이며,

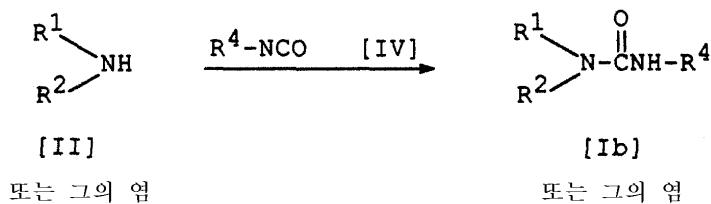
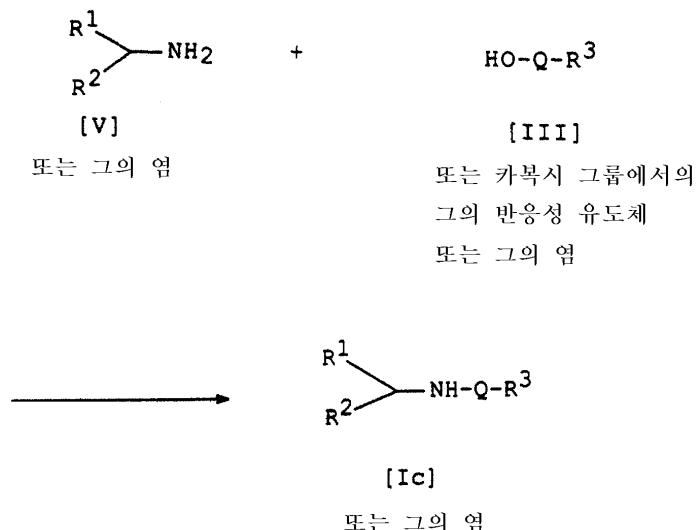
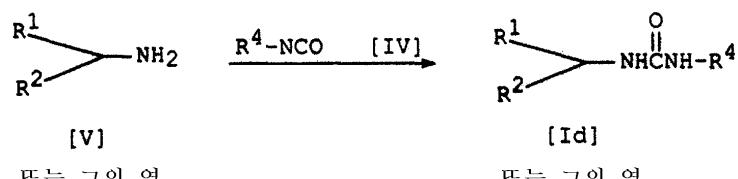
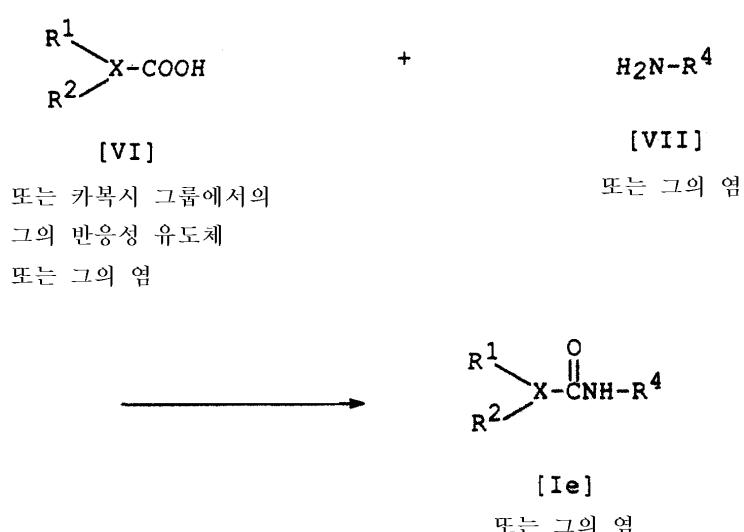
Q는 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{C} \end{array}$ 이다.

본 화합물 [I] 또는 그의 염은 하기 반응도식에 예시되는 바와 같은 방법에 의해 제조될 수 있다.

방법 1



방법 2

방법 3방법 4방법 5

상기 식에서,

R^1, R^2, R^3, X 및 Q 는 각각 상기 정의된 바와 같고,

R^4 는 저급 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환될 수 있는 아릴, 또는 피리딜이다.

본 명세서의 상기 및 하기 기술에서, 본 발명의 범위에 포함되는 다양한 정의의 적절한 예가 하기에서 상세히 설명된다.

용어 "저급"은 달리 언급되지 않으면, 1 내지 6개의 탄소원자(들)을 갖는 그룹을 의미한다.

적절한 "저급 알킬" 및 용어 "아르(저급)알킬"에서 저급 알킬 부위는 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알킬, 예를들어 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 펜틸, 에틸프로필, 헥실등일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 메틸이다.

적절한 "아릴" 및 용어 "아르(저급)알킬", "아릴옥시" 및 "아릴아미노"에서 아릴 또는 아릴 부위는 폐닐, 나프틸, 저급 알킬로 치환된 폐닐[예를들어 톨릴, 크실릴, 메시틸, 쿠메닐, 디(3급-부틸)페닐등]일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 폐닐이다.

적절한 "할로겐"은 불소, 염소, 브롬 및 요오드일 수 있고, 여기에서 바람직한 것은 불소이다.

적절한 "아르(저급)알킬"은 벤질, 폐네틸, 폐닐프로필, 벤즈하이드릴, 트리틸등일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 벤질이다.

적절한 "저급 알킬렌"은 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알킬렌, 예를들어 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 프로필렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌, 메틸펜타메틸렌등일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 테트라메틸렌 또는 펜타메틸렌이다.

적절한 "저급 알케닐렌"은 직쇄 또는 측쇄 C_2-C_6 알케닐렌, 예를들어 비닐렌, 프로페닐렌, 부테닐렌, 펜테닐렌, 메틸펜테닐렌, 헥세닐렌, 펜타디에닐렌등일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 부테닐렌, 펜테닐렌 또는 메틸펜테닐렌이다.

적절한 "저급 알콕시"는 직쇄 또는 측쇄 C_1-C_6 알콕시, 예를들어 메톡시, 에톡시, 프로포시, 이소프로포시, 메틸프로포시, 부톡시, 이소부톡시, 3급-부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시등일 수 있고, 여기에서, 바람직한 것은 메톡시이다.

적절한 "사이클릭 탄화수소"는 포화 또는 불포화 사이클릭 탄화수소, 예를들어 사이클로펜탄, 사이클로헥산, 벤젠, 나프탈렌, 인단, 인덴등일 수 있고, 여기에서 바람직한 것은 벤젠이다.

바람직한 화합물 [I]은 R^1 경우 아릴 또는 아르(저급)알킬, R^2 경우 아릴 또는 아르(저급)알킬, R^3 경우 각각 할로겐으로

치환될 수 있는 아릴 또는 아릴아미노, X 경우 CH 또는 N, Y 경우 단일 결합 또는 $-NH-$ 및 Q 경우 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ 를 갖는 것; 또는 각각 할로겐으로 치환될 수 있는 아릴 또는 아릴아미노를 함께 형성하는 R^1 및 R^2 경우 아릴로 치환될 수 있거나 저급 알콕시로 임의로 치환된 벤젠과 축합될 수 있는 저급 알케닐, R^3 경우 피리딜 또는 피리딜아미노, X 경우 CH 또는 N, Y 경우 단일 결합 또는 $-NH-$, 및 Q 경우 $\begin{matrix} O \\ || \\ -C- \end{matrix}$ 를 갖는 것이다.

본 화합물 [I]의 적절한 염은 약제학적으로 허용되는 통상적인 비독성 염이고, 산 부가염, 예를들어 무기산 부가염[예를들어, 염화 수소, 브롬화 수소, 살페이트, 포스페이트, 등], 유기산 부가염[예를들어, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말리에이트, 타르트레이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트, 톨루엔설포네이트등], 아미노산과의 염[예를들어, 아스파르트산염, 글루탐산염, 등], 금속염, 예를들어 알칼리 금속염[예를들어, 나트륨염, 칼륨염등] 및 알칼리 토금속 염[예를들어, 칼슘염, 마그네슘염등] 등을 포함한다.

본 화합물[I]의 제조 방법을 하기에 상세히 설명한다.

방법 1

화합물 [Ia] 또는 그의 염은 화합물[II] 또는 그의 염을 화합물[III] 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체 또는 그의 염과 반응시켜서 제조할 수 있다.

적절한 화합물 [Ia] 및 [II]의 염은 화합물[I]에 대해 예시한 것과 동일 할 수 있다.

적절한 화합물[III]의 염 및 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체는 화합물[I]에 대해 예시된 바와 같은 금속염 또는 알칼리 토금속염일 수 있다.

적절한 카복시 그룹에서의 반응성 유도체 또는 화합물[III]은 에스테르, 산 할라이드, 산 무수물 등을 포함할 수 있다. 반응성 유도체의 적절한 예는 산 할라이드[예를들어, 산 클로라이드, 산 브로마이드등];

대칭성 산 무수물; 지방족 카복실산[예를들어, 아세트산, 피발산등], 치환된 인산[예를들어, 디알킬인산, 디페닐인산등]과 같은 산과의 혼합된 산 무수물; 에스테르, 예를들어 치환 또는 비치환된 저급 알킬 에스테르[예를들어, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 헥실 에스테르, 트리클로로메틸 에스테르등], 치환 또는 비치환된 아르(저급)알킬 에스테르[예를들어, 벤질 에스테르, 벤즈하이드릴 에스테르, p-클로로벤질 에스테르등], 치환 또는 비치환된 아릴 에스테르[예를들어, 페닐 에스테르, 톨릴 에스테르, 4-나트로페닐 에스테르, 2,4-디나트로페닐 에스테르, 펜타클로로페닐 에스테르, 나프탈 에스테르등], 또는 N,N-디메틸하이드록실아민, N-하이드록시숙신이미드, N-하이드록시프탈이미드 또는 1-하이드록시벤조트리아졸, 1-하이드록시-6-클로로-1H-벤조트리아졸등과의 에스테르일 수 있다. 이들 반응성 유도체는 사용되는 화합물[III]의 종류에 따라 임의로 선택될 수 있다.

반응은 보통 통상적인 용매, 예를들어, 물, 아세톤, 디옥산, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드, 에틸렌클로라이드, 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, 피리딘 또는 반응에 역으로 영향을 주지 않는 다른 유기 용매중에서 수행된다. 이들 용매중에서, 친수성 용매가 물과의 혼합물로서 사용될 수 있다.

반응은 또한 바람직하게는 통상적인 염기, 예를들어 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아미노피리딘등, 또는 그들의 혼합물의 존재하에서 수행된다.

화합물[III]이 반응에서 유리 산 형태 또는 그의 염 형태로 사용될 때, 반응은 바람직하게는 통상적인 축합제, 예를들어, N,N-디사이클로헥실카보디이미드, N-사이클로헥실-N'-모르폴리노에틸카보디이미드, N-에틸-N'-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드, 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 저급 알콕시카보닐 할라이드[예를들어, 에틸 클로로포르메이트, 이소부틸 클로로포르메이트등], 1-(p-클로로벤젠설포닐옥시)-6-클로로-1H-벤조트리아졸 등의 존재하에서 수행된다.

반응 온도는 중요하지 않고, 반응은 냉각 내지 가열하에서 수행될 수 있다.

방법 2

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

화합물[Ib] 및 [II]의 적절한 염은 화합물[I]에 대해 예시된 것과 동일 할 수 있다.

이 반응은 보통 디옥산, 테트라하이드로푸란, 벤젠, 톨루엔, 클로로포름, 메틸렌 클로라이드 또는 반응에 역 영향을 주지 않는 다른 유기 용매와 같은 용매중에서 수행된다.

반응 온도는 중요하지 않고, 반응은 보통 냉각 내지 가온하에서 수행된다.

방법 3

화합물[Ic] 또는 그의 염은 화합물[V] 또는 그의 염을 화합물[III] 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응 가능성 유도체 또는 그의 염과 반응시켜서 제조할 수 있다.

화합물 [Ic] 및 [V]의 적절한 염은 화합물[I]에 대해 예시된 것과 동일 할 수 있다.

화합물[III]의 적절한 염 및 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체는 화합물[I]에 대해 예시된 것과 같은 금속염 또는 알칼리 토금속염일 수 있다.

이 반응은 실질적으로 방법 1에서와 같은 방법으로 수행될 수 있고, 따라서, 본 반응의 반응 방식 및 반응 조건[예를들어, 용매, 반응 온도등]은 방법 1에서 설명된 것을 참조한다.

방법 4

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

화합물[Id] 및 [V]의 적절한 염은 화합물[I]에 대해 예시된 것과 동일 할 수 있다.

이 반응은 실질적으로 방법 2와 동일한 방법으로 수행될 수 있고, 따라서 반응의 반응 방식 및 반응 조건[예를들어 용매, 반응 온도등]은 방법 2에서 설명된 것을 참조한다.

방법 5

화합물[Ie] 또는 그의 염은 화합물[VI] 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체, 또는 그의 염을 화합물[VII] 또는 그의 염과 반응시켜서 제조할 수 있다.

적절한 화합물[Ie]의 염, 화합물[VI] 및 카복시에서의 그의 반응성 유도체는 화합물[I]에 대해 예시된 것과 동일 할 수 있다.

화합물[VII]의 적절한 염은 화합물[I]에 대해 예시된 것과 같은 산 부가염일 수 있다.

이 반응은 실질적으로 방법 1에서와 같은 방법으로 수행될 수 있고, 따라서, 이 반응의 반응 방식 및 반응 조건[예를들어, 용매, 반응 온도등]은 방법 1에서 설명된 것을 참조한다.

상기 방법에서 수득된 화합물을 분쇄, 재결정화, 칼럼 크로마토그래피, 재침전등과 같은 통상적인 방법에 의해 분리 및 정제할 수 있다.

화합물[I] 및 그밖의 다른 화합물은 비대칭성 탄소 원자(들) 또는 이중 결합(들)에 기인하여 광학적 이성체(들) 또는 기하학적 이성체(들)과 같은 하나이상의 입체이성체(들)을 포함할 수 있고, 이러한 이성체의 모두 및 그들의 혼합물은 본 발명의 범위내에 포함된다.

또한, 화합물[I] 또는 그의 염의 어떤 용매화물[예를들어 인클로저(enclosure) 화합물(예를들어, 수화물, 에탄올레이트 등)]도 또한 본 발명의 범위내에 포함된다는 것이 주목되어야 한다.

본 화합물[I] 및 그의 염은 콜린작용 활성을 강화시키고, 포유동물 경우 중추 신경계에서의 질환, 보다 특히 건망증, 치매(예를들어, 노인성 치매, 알츠하이머 치매, 다양한 질병, 예를들어 뇌혈관 치매, 뇌 외상후 치매, 뇌종양에 기인한 치매, 만성 경막 하혈증에 기인한 치매, 정상압 수두증에 기인한 치매, 뇌막염후 치매, 파킨슨씨 질병형 치매등과 관련된 치매) 등의 치료 및/또는 예방에 유용하다. 또한 본 화합물을 분열증, 우울증, 발작, 머리 손상, 니코틴 금단, 척추 손상, 불안, 빈뇨증, 요실금, 근긴장성 이영양증, 주의력 결핍 과잉 행동 질환, 과잉 낮시간 졸립(수면 발작), 파킨슨씨 병 또는 자폐증용 치료 및/또는 예방제로서 유용한 것으로 기대된다.

본 화합물[I]의 유용성을 예시하기 위하여, 화합물[I]의 약리학적 데이터가 하기에 예시된다.

시험

래트에서의 음경(penile) 발기

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

(i) 8주령의 숫컷 피셔(Fischer) 344 래트를 사용하였다. 모든 래트는 시험하기 전 3일 연속 3분동안 핸들링되었다. 래트를 7개의 그룹으로 시험되었고, 다양한 투여량의 시험 화합물을 반-랜덤화한 순서로 투여하였다. 시험 화합물을 사용하기 바로 직전 0.5% 메틸-셀룰로즈에 혼탁시키고, 시험 출발 바로전 1ml/kg의 부피로 복강내 투여하였다. 주입 바로직후, 각 래트를 방풍 유리 상자(25x25x35 cm)에 위치시키고, 그의 행동을 60분간 관찰하고, 이시간동안 음경 발기의 수를 계수하였다. 거울을 각 박스의 뒤에 위치시켰다. 데이터를 평균수로 나타내었다.

(ii) 시험 결과

시험 화합물 (실시 예 번호)	투여량 (mg/kg)	음경 발기 (수/hr)
2	0.32	0.57
6	0.32	0.60
8	0.1	0.60
7	0.1	0.71

상기 언급된 활성을 갖는 화합물은 기억 결핍(즉, 건망증, 치매등)을 개선한다는 것이 *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vo. 279, No. 3, 1157-1173(1996)에 기술된 것으로부터 명백하다. 또한, 상기 언급된 활성을 갖는 화합물은 일부 특허 출원(예를들어, PCT 국제 공개 제 WO 98/27930 호등)으로부터 상기 언급된 질병에 대한 치료 및/또는 예방제로서 유용하다는 것이 기대된다.

치료 목적으로, 본 발명의 화합물[I] 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용되는 담체, 예를들어 경구 또는 비경구 투여에 적절한 유기 또는 무기 고체, 반고체 또는 액체 부형제와 혼합하여 활성 성분으로서 상기 화합물들중 하나를 함유하는 약제학적 제제 형태로 사용될 수 있다. 약제학적 제제는 캡슐, 정제, 당의정, 과립, 좌약, 용액, 혼탁액, 유제 등일 수 있다. 원한다면, 이를 제제에 보조 물질, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, 버퍼 및 다른 흔히 사용되는 첨가제가 포함될 수 있다.

화합물[I]의 투여량은 환자의 연령 및 상태에 따라 변하는 한편, 화합물[I]의 약 0.1 mg, 1 mg, 10 mg, 50 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg 및 1000 mg의 평균 단일 투여량이 상기 언급된 질병을 치료하는데에 효과적 일 수 있다. 일반적으로, 체 중당 0.1 mg 내지 약 1,000 mg의 양이 하루에 투여될 수 있다.

하기 제조예 및 실시예는 본 발명을 예시할 목적으로 주어진다.

제조예 1

메탄올(20 ml) 및 테트라하이드로푸란(20 ml)중의 4-메틸사이클로헥스-3-엔카보닐 클로라이드(2 ml)의 용액에 수성 수산화 나트륨(4N, 20 ml)를 첨가했다. 생성된 혼합물을 주위 온도에서 1시간동안 교반하고, 증발시켰다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시키고, pH를 1 주위로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하며, 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 감압하에서 증발시켜 4-메틸사이클로헥스-3-엔카복실산을 수득하고, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.60 (3H, s), 1.35-1.65 (1H, m),
1.75-2.2 (5H, m), 2.25-2.45 (1H, m), 5.25-5.4 (1H,
m), 12.09 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 139.2

제조예 2

3급-부탄올(35 ml)중의 4-메틸사이클로헥스-3-엔카복실산(1.7 g) 및 트리에틸아민(1.8 ml)의 용액에 디페닐포스포릴 아지드(2.6 ml)를 첨가하고, 혼합물을 8시간동안 환류시켰다. 주위 온도로 냉각후, 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석

시키고, 차례로 염산(1 N), 수성 탄산 수소 나트륨, 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 n-헥산중의 1-3% 에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카겔(150 ml)상에서 크로마토그래피하여, 1-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔(0.82 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.37 (9H, s), 1.60 (3H, s), 1.65-2.2 (6H, m), 3.2-3.4 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 6.68 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 234.3

제조예 3

아니솔(0.4 ml)와 디클로로메탄(0.8 ml) 혼합물중의 1-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔(0.4 g)의 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산(1.2 ml)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간동안 교반하였다. 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디옥산중의 염화 수소 용액(4 N, 2 ml)에 용해시켰다. 감압하에서 증발시키고 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔 하이드로클로라이드를 수득하였으며, 이를 추가의 정제없이 사용하였다.

실시예 1

1,2-디클로로에탄(5 ml)중의 1,2,3,6-테트라하이드로페리딘(0.25 g) 및 4-페녹시카보닐아미노페리딘(0.64 g)의 용액을 75°C에서 6시간동안 가열하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 디클로로메탄중의 0-5% 메탄올로 용출시켜 실리카겔(50 ml)상에서 크로마토그래피하여 에틸 아세테이트중의 염화수소 용액(4 N, 2 ml)에 용해시켰다. 감압하에서 증발시키고, 디이소프로필 에테르로 연마하여, 1-(페리딘-4-일카바모일)-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘 하이드로클로라이드(0.43 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.05-2.35 (2H, m), 3.64 (2H, t, J=6Hz), 4.05 (2H, t, J=2.5Hz), 5.6-5.8 (1H, m), 5.8-6.0 (1H, m), 8.06 (2H, d, J=7Hz), 8.55 (2H, d, J=7Hz), 10.58 (1H, s), 14.72 (1H, br s)

MASS (LD) (m/z) : 204.2

실시예 2

테트라하이드로푸란(2 ml) 중의 1,2,3,6-테트라하이드로페리딘(82 mg)의 교반된 용액에 주위 온도에서 4-플루오로페닐-이소시아네이트(0.112 ml)를 첨가하였다. 주위 온도에서 10시간동안 교반한후, 용매를 감압하에서 증발에 의해 제거하고, 잔류물을 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-(4-플루오로페닐카바모일)-1,2,3,6-테트라하이드로페리딘(117 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.0-2.2 (2H, m), 3.51 (2H, t, J=5.7Hz), 3.85-3.95 (2H, m), 5.65-5.95 (2H, m), 6.95-7.15 (2H, m), 7.35-7.55 (2H, m), 8.47 (1H, s)

MASS (LD) (m/z) : 243.1

실시예 3

하기 화합물을 실시예 2의 것과 유사한 방법에 따라 수득하였다.

2-(4-플루오로페닐카바모일)-1,2,3,4-테트라하이드로-이소퀴놀린

NMR (DMSO-d₆, δ) : 2.85 (2H, t, J=6Hz), 3.69 (2H, t, J=6Hz), 4.63 (2H, s), 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.18 (4H, s), 7.48 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.60 (1H, s)
 MASS (LD) (m/z) : 293.2

실시예 4

아니솔(0.18 ml) 및 디클로로메탄(0.36 ml)의 혼합물중의 1-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔(0.18 g)의 용액에 트리플루오로아세트산(0.54 ml)를 0℃에서 첨가하고, 혼합물을 0℃에서 1시간동안 교반하였다. 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 1,2-디클로로에탄(5 ml)에 용해시켰다. 혼합물에 트리에틸아민(0.6 ml) 및 4-페녹시카보닐아미노피리딘(0.183 g)을 첨가하고, 생성된 혼합물을 75℃에서 6시간동안 가열하였다. 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디클로메탄중의 7% 메탄올로 용출시켜 실리카 겔(50 ml)상에서 크로마토그래피하며, 에틸 아세테이트(4 N, 2 ml)중의 염화수소 용액에 용해시켰다. 감압하에서 증발시키고, 디이소프로필 에테르로 연마하여 N-(4-메틸사이클로헥스-3-엔-1-일)-N'-(피리딘-4-일)우레아 하이드로클로라이드(0.144 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.64 (3H, s), 1.4-2.4 (6H, m), 3.6-3.9 (1H, m), 5.2-5.35 (1H, m), 7.26 (1H, d, J=8Hz), 7.82 (2H, d, J=7Hz), 8.51 (2H, d, J=7Hz), 10.91 (1H, s), 14.50 (1H, br s)
 MASS (LD) (m/z) : 232.2

실시예 5

디클로로메탄(5 ml)중의 1-아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔 하이드로클로라이드(0.103 g)의 혼탁액에 0℃에서 차례로 피리딘(0.14 ml) 및 4-플루오로벤질 클로라이드(83 μl)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온시키고, 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨, 및 염수로 세척하며, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 n-헥산중의 0-20% 에틸 아세테이트로 용출시켜 실리카 겔(50 ml)상에서 크로마토그래피하여 1-(4-플루오로벤조일아미노)-4-메틸사이클로헥스-3-엔(98 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.59 (3H, s), 1.4-2.3 (6H, m), 3.8-4.1 (1H, m), 5.35-5.5 (1H, m), 7.27 (2H, t, J=9Hz), 7.89 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.25 (1H, d, J=7Hz)
 MASS (APCI) (m/z) : 234

실시예 6

하기 화합물을 실시예 5의 것과 유사한 방법에 따라 수득하였다.

2-(4-플루오로벤조일아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.25 (1H, m), 2.7-3.1 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.08 (4H, s), 7.2-7.4 (2H, m), 7.85-8.05 (2H, m), 8.45 (1H, d, J=7.5Hz)
 MASS (APCI) (m/z) : 270

실시예 7

디클로로메탄(5 ml)중의 1-아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔 하이드로클로라이드(103 mg)의 혼탁액에 0°C에서 차례로 피리딘(0.14 ml), 4-피리딘카보닐 클로라이드 하이드로클로라이드(0.124 g) 및 N,N-디메틸아미노피리딘(0.11 g)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시키고 pH를 4.6으로 조정하였다. 유기층을 분리하고, 차례로 물 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 디이소프로필 에테르로 연마하여 1-(피리딘-4-일카보닐아미노)-4-메틸사이클로헥스-3-엔(46 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.64 (3H, s), 1.45-3.35 (6H, m),
3.8-4.1 (1H, m), 5.25-5.45 (1H, m), 7.74 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz), 8.53 (1H, d, J=7.5Hz), 8.70 (2H, dd,
J=1.6, 4.5Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 217

실시예 8

하기 화합물을 실시예 7 의 것과 유사한 방법에 따라 수득하였다.

2-(피리딘-4-일카보닐아미노)-1,2,3,4-테트라하이드로-나프탈렌

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.65-1.9 (1H, m), 1.95-2.15 (1H, m),
2.7-3.15 (4H, m), 4.05-4.3 (1H, m), 7.10 (4H, s),
7.78 (2H, dd, J=1.6, 4.5Hz), 8.65-8.8 (3H, m)

MASS (APCI) (m/z) : 253

실시예 9

1) 아ни솔(0.18 ml) 및 디클로로메탄(0.36 ml)의 혼합물중의 1-3급-부톡시카보닐아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔(0.18 g)의 용액에 0°C에서 트리플루오로아세트산(0.54 ml)를 첨가하고, 혼합물을 0°C에서 1시간동안 교반하였다. 증발시켜 1-아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔을 함유하는 잔류물을 수득하였다.

2) 1-아미노-4-메틸사이클로헥스-3-엔을 함유하는 잔류물을 디클로로메탄(5 ml)에 용해시켰다. 혼합물에 트리에틸아민(0.6 ml) 및 4-플루오로페닐-이소시아네이트(97μl)를 0°C에서 첨가하고, 생성된 혼합물을 0°C에서 30분동안 교반하였다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 염수로 세척하며, 감압하에서 증발시켜 n-헥산으로 연마하여 N-(4-메틸사이클로헥스-3-엔-1일)-N'-(4-플루오로페닐)우레아(0.206 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.63 (3H, s), 1.3-1.9 (3H, m),
1.9-2.1 (2H, m), 2.1-2.4 (1H, m), 3.6-3.85 (1H, m),
5.25-5.35 (1H, m), 6.07 (1H, d, J=8Hz), 7.04 (2H,
t, J=9Hz), 7.36 (2H, dd, J=5, 9Hz), 8.38 (1H, s)

MASS (LD) (m/z) : 271.2

실시예 10

하기 화합물을 실시예 2의 것과 유사한 방법에 따라 출발 화합물로서 2-아미노-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌을 사용하여 수득하였다.

N-(4-플루오로페닐)-N'-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)우레아

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.6-1.8 (1H, m), 1.8-2.05 (1H, m),
2.63 (1H, dd, J=8, 16Hz), 2.83 (2H, t, J=7Hz), 3.02
(1H, dd, J=5, 16Hz), 3.8-4.1 (1H, m), 6.22 (1H, d,
J=7.5Hz), 6.95-7.2 (2H, m), 7.12 (4H, s), 7.3-7.45
(2H, m), 8.40 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z) : 285

실시예 11

디클로로메탄(5 ml)중의 아미노디페닐메탄(0.4 g)의 용액에 0℃에서 차례로 피리딘(0.21 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.23 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온시키고 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 (4-플루오로벤조일아미노)-디페닐메탄(0.49 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 6.40 (1H, d, J=9Hz), 7.2-7.45 (12H,
m), 8.01 (2H, dd, J=5, 9Hz), 9.30 (1H, d, J=9Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 306

실시예 12

디클로로메탄(10 ml)중의 4-플루오로아닐린(0.2 g)의 용액에 0℃에서 차례로 피리딘(0.19 ml) 및 디페닐카바모일 클로라이드(0.417 g)을 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온되게 하고, 10시간동안 교반하며, 혼합물에 N,N-디메틸아미노피리딘(0.22 g)을 첨가하고, 혼합물을 또다시 1시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1 N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 N,N-디페닐-N'-4-플루오로페닐우레아(0.384 g)를 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 7.07 (2H, t, J=9Hz), 7.15-7.3 (6H, m),
7.3-7.5 (6H, m), 8.45 (1H, s)

MASS (APCI) (m/z) : 307

실시예 13

디클로로메탄(15 ml)중의 (R)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일아민 하이드로클로라이드(0.9 g)의 용액에 0℃에서 차례로 트리에틸아민(1.71 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.58 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도에서 가온되게 하고, 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 (R)-4-플루오로-N-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)벤즈아미드(1.26 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ) : 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m),
2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s),
7.30 (2H, t, J=8.9Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H,
d, J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z) : 270.3

실시예 14

디클로로메탄(15 ml)중의 (S)-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일아민 하이드로클로라이드(0.9 g)의 용액에 0°C에서 차례로 트리에틸아민(1.71 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.58 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온되게 하고, 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 (S)-4-플루오로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)벤즈아미드(1.26 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.60-1.89 (1H, m), 1.95-2.16 (1H, m),
2.70-3.14 (4H, m), 4.05-4.30 (1H, m), 7.09 (4H, s),
7.30 (2H, t, J=8.9Hz), 7.86-8.04 (2H, m), 8.45 (1H,
d, J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z): 270.3

실시예 15

디클로로메탄(5 ml)중의 7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일아민 (0.49 g)의 용액에 0°C에서 차례로 피리딘(0.29 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.33 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온되게 하고 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-플루오로-N-(7-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-벤즈아미드(497 mg)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.13 (1H, m),
2.63-3.10 (4H, m), 3.70 (3H, s), 4.00-4.25 (1H, m),
6.60-6.79 (2H, m), 7.00 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H,
t, J=8.9Hz), 7.89-8.04 (2H, m), 8.44 (1H, d,
J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

실시예 16

디클로로메탄(5 ml)중의 6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일아민(0.57 g)의 용액에 0°C에서 차례로 트리에틸아민(0.46 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.30 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위 온도로 가온되게 하고, 1시간동안 교반하며, 이를 물과 에틸아세테이트의 혼합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 수득하고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-플루오로-N-(6-메톡시-1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)-벤즈아미드(0.59 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 1.60-1.85 (1H, m), 1.92-2.10 (1H, m),
2.60-3.07 (4H, m), 3.71 (3H, s), 4.00-4.30 (1H, m),
6.60-6.75 (2H, m), 6.99 (1H, d, J=8.2Hz), 7.30 (2H,
t, J=8.9Hz), 7.80-8.04 (2H, m), 8.42 (1H, d,
J=7.6Hz)

MASS (APCI) (m/z): 300

실시예 17

디클로로메탄(5 ml)중의 인단-2-일아민(0.297 g)의 용액에 0°C에서 차례로 피리딘(0.23 ml) 및 4-플루오로벤조일 클로라이드(0.26 ml)를 첨가하였다. 혼합물을 주위온도로 가온시키고 1시간동안 교반시키고, 이를 물과 에틸 아세테이트의 혼

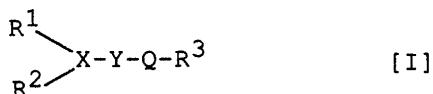
합물에 용해시켰다. 유기층을 분리하고, 차례로 염산(1N), 수성 탄산 수소 나트륨 및 염수로 세척하고, 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 감압하에서 증발시켜 잔류물을 얻고, 이를 디이소프로필 에테르로 연마하여 4-플루오로-N-(인단-2-일)벤즈아미드(0.325 g)을 수득하였다.

NMR (DMSO-d₆, δ): 2.94 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 3.24 (2H, dd, J=6.7, 16.0Hz), 4.55-4.80 (1H, m), 7.06-7.40 (6H, m), 7.83-8.04 (2H, m), 8.67 (1H, d, J=6.7Hz)
MASS (APCI) (m/z): 256

(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식 [I]의 화합물 및 그의 염:



상기 식에서,

R¹ 및 R²는 함께 각각 C₁-C₆ 알콕시로 치환되거나 비치환된 벤젠과 축합된 부테닐렌 또는 펜테닐렌을 형성하고,

R³는 할로겐으로 치환된 폐닐이며,

X는 CH이고,

Y는 -NH-이며,

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

단, R¹ 및 R²가 함께 벤젠과 축합된 부테닐렌을 형성할 때,

R¹, R² 및 X와 함께 형성하는 인단 환은 2-위치에서 -Y-Q-R³에 의해 치환된다.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서, R¹ 및 R²가 함께 벤젠과 축합된 부테닐렌을 형성하는 화합물.

청구항 4.

제 3 항에 있어서, 4-플루오로-N-(인단-2-일)벤즈아미드인 화합물.

청구항 5.

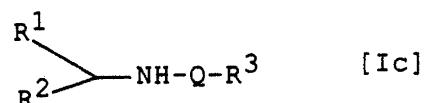
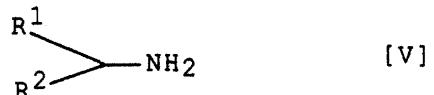
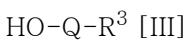
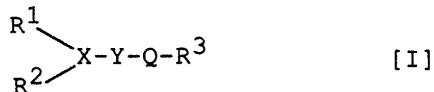
제 1 항에 있어서, R^1 및 R^2 가 함께 벤젠과 축합된 펜테닐렌을 형성하는 화합물.

청구항 6.

제 5 항에 있어서, (R)-4-플루오로-N-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-2-일)벤즈아미드인 화합물.

청구항 7.

화학식 [V]의 화합물 또는 그의 염을 화학식 [III]의 화합물 또는 카복시 그룹에서의 그의 반응성 유도체 또는 그의 염과 반응시켜 화학식 [Ic]의 화합물 또는 그의 염을 수득하는 것을 포함하는 화학식 [I]의 화합물 또는 그의 염을 제조하는 방법:



상기 식에서,

R^1 , R^2 , R^3 , X , Y , 및 Q 는 제1항에 정의된 바와 같다.

청구항 8.

약제학적으로 허용가능한 실질적으로 비독성의 담체 또는 부형제와 함께 활성 성분으로서 제 1 항의 화합물을 함유하는 건망증, 분열증, 또는 치매의 치료 또는 예방용 약제학적 조성물.

청구항 9.

제 1 항에 있어서, 약제로서 사용하기 위한 화합물.

청구항 10.

삭제

청구항 11.

활성 성분으로서 제 1 항의 화합물을 함유하는 건망증, 분열증, 또는 치매의 치료 또는 예방용 약제.