

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호

10-2008-0000622

(43) 공개일자

2008년01월02일

(51) Int. Cl.

C07D 413/14 (2006.01) C07D 413/04 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

(21) 출원번호

10-2007-7024814

(22) 출원일자

2007년10월26일

심사청구일자

없음

번역문제출일자

2007년10월26일

(86) 국제출원번호

PCT/EP2006/061773

국제출원일자

2006년04월24일

(87) 국제공개번호

WO 2006/114400

국제공개일자

2006년11월02일

(30) 우선권주장

60/674,711 2005년04월26일 미국(US)

PA 2005 00612 2005년04월26일 덴마크(DK)

(71) 출원인

뉴로서치 에이/에스

덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93

(72) 발명자

달 바른 에이치

덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93 뉴로서치에이/에스

페더스 단

덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93 뉴로서치에이/에스

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이범래

전체 청구항 수 : 총 17 항

(54) 신규한 옥사디아졸 유도체 및 이의 의학적 용도

(57) 요약

본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 조절제인 것으로 밝혀진 화학식 I의 신규한 옥사디아졸 유도체에 관한 것이다. 이의 약리학적 프로파일로 인해, 본 발명의 화합물은 중추 신경계(CNS)의 콜린성 시스템에 관련된 질환, 평활근 수축 관련 말초 신경계(PNS) 질환 또는 장애, 내분비 질환 또는 장애, 신경변성 관련 질환 또는 장애, 염증 관련 질환 또는 장애, 통증, 및 화학물질의 남용 중단에 따른 금단 증후군과 같이 다양한 범위의 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.

(72) 발명자

울센 군나르 엠

덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93 뉴
로서치에이/에스

탐머만 다니엘 비

덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93 뉴
로서치에이/에스

외르겐센 수잔

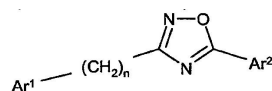
덴마크 디케이-2750 발러럽 페더스트럽베이 93 뉴
로서치에이/에스

특허청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 옥사디아졸 유도체, 이들의 이성체 또는 당해 이성체의 혼합물, N-옥사이드, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

Ar¹은 사이클로알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;

Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.

청구항 2

제1항에 있어서, n이 0, 1, 2 또는 3인 옥사디아졸 유도체.

청구항 3

제2항에 있어서, n이 0 또는 1인 옥사디아졸 유도체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, Ar¹이 사이클로알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 5

제4항에 있어서, Ar¹이 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필인 옥사디아졸 유도체.

청구항 6

제4항에 있어서, Ar¹이 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 7

제6항에 있어서, Ar¹이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환되는 페닐인

옥사디아졸 유도체.

청구항 8

제6항에 있어서, Ar^1 이 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 9

제8항에 있어서, Ar^1 이 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중의 어느 한 항에 있어서, Ar^2 가 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 11

제10항에 있어서, Ar^2 가 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 12

제1항에 있어서,

n 이 0 또는 1이고;

Ar^1 이 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필이고;

Ar^2 가 티에닐, 푸라닐, 피롤릴 또는 피라졸릴이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 하이드록실; 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환되는 옥사디아졸 유도체.

청구항 13

제1항에 있어서,

3-사이클로프로필-5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸;

5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸;

5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-(4-플루오로)-페닐-[1,2,4]옥사디아졸;

5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-벤질-[1,2,4]옥사디아졸;

5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸;

2-(5-(5-니트로-푸란-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;

3-(5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 3-(5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 3-(5-(5-니트로-푸란-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 3-(5-푸란-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 3-[5-(1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 4-(5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 2-[5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피라진;
 3-[5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[5-(2-메틸-티아졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[5-(4-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-벤조니트릴;
 3-[5-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-페닐-5-(티오펜-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸;
 4-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[5-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피라진;
 3-페닐-5-(티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸;
 3-[5-(2-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
 3-[3-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘;
 6-(피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘-2-카보니트릴;
 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-푸란-2-카보니트릴;
 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-티오펜-2-카보니트릴; 또는
 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-페닐아민인 옥사디아졸 유도체, 이들의 이성체 또는 당해 이성체의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항의 옥사디아졸 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염의 치료학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 15

사람을 포함하는 포유동물의 콜린성 수용체의 조절에 반응하는 질환 또는 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 경감용 약제학적 조성물/약제를 제조하기 위한 제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항의 옥사디아졸 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염의 용도.

청구항 16

제15항에 있어서, 질환, 장애 또는 상태가 인지장애, 학습장애, 기억장애 및 기능장애, 알츠하이머 질환, 주의력결핍, 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 뚜렛 증후군, 정신병, 우울증, 양극성장애, 조증, 조울증, 정신분열증, 정신분열증 관련 인지 또는 주의력결핍, 강박반응성 장애(OCD), 공황장애, 식이장애, 예를 들면, 식욕부진, 대식증 및 비만, 기면증, 침해수용, AIDS-치매, 노인성 치매, 자폐증, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 근위축성측삭경화증(ALS), 불안, 비-OCD 불안 장애, 경련성 장애, 경련, 간질, 신경변성 장애, 일과성 무산소증, 유도된 신경변성, 신경병증, 당뇨병신경병증, 페리페릭(periferic) 읽기장애, 지연 이상운동증, 과운동증, 통증, 온화한 통증, 중간 정도 또는 심한 통증, 급성 통증, 만성 또는 재발 특성, 편두통에 의한 통증, 수술후 통증, 환상지통, 염증성 통증, 신경병통증, 만성 두통, 중추 통증, 당뇨병신경병증 관련 통증, 치료후 신경통 관련 통증, 또는 말초신경손상 관련 통증, 대식증, 외상후 증후군, 사회공포증, 수면장애, 거짓치매, 간지 증후군, 월경전 증후군, 말기 황폐기 증후군, 만성피로 증후군, 무언증, 발모광, 비행시차증후군, 부정맥, 평활근 수축, 협심증, 조속분만진통, 설사, 천식, 지연 이상운동증, 과운동증, 조루, 발기장애, 고혈압, 염증성 장애, 염증성 피부 장애, 홍반성 여드름, 크론 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 설사, 또는 니코틴 함유 제품, 예를 들면, 담배, 아편, 예를 들면, 헤로인, 코카인 및 모르핀, 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀-유사 약물, 및 알콜을 포함하는 중독성 물질 사용 중지에 의한 금단 증후군인 용도.

청구항 17

제1항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 청구된 옥사디아졸 유도체의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 살아있는 동물 신체에 투여하는 단계를 포함하는, 사람을 포함하는 살아있는 동물 신체에서 콜린성 수용체의 조절에 반응하는 질환 또는 장애 또는 상태를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법.

명세서

기술분야

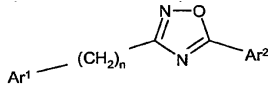
- <1> 본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 조절제인 것으로 밝혀진 화학식 I의 신규한 옥사디아졸 유도체에 관한 것이다. 이의 약리학적 프로파일로 인해, 본 발명의 화합물은 중추 신경계(CNS)의 콜린성 시스템에 관련된 질환, 평활근 수축 관련 말초 신경계(PNS) 질환 또는 장애, 내분비 질환 또는 장애, 신경변성 관련 질환 또는 장애, 염증 관련 질환 또는 장애, 통증, 및 화학물질의 남용 중단에 따른 금단 증후군과 같이 다양한 범위의 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.

배경기술

- <2> 내인성 콜린성 신경전달물질인 아세틸콜린은 2개 형태의 콜린성 수용체로서 무스카린 아세틸 콜린 수용체(mAChR) 및 니코틴성 아세틸 콜린 수용체(nAChR)를 통해 생물학적 효과를 발휘한다.
- <3> 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChRs)는 펜타머 리간드가 게이팅되는 이온 채널이고, 중추(CNS) 및 말초(PNS) 신경계를 통해 광범위하게 분산된다. 12개 이상의 서브유닛 단백질, 즉, $\alpha 2$ - $\alpha 10$ 및 $\beta 2$ - $\beta 4$ 는 신경 조직에서 확인되었다. 이들 서브유닛은 다양한 수용체 서브타입으로 설명되는 다양한 동종 및 이종 배합물을 제공한다. 예를 들면, 뇌 조직에서 니코틴의 높은 친화 결합을 야기하는 우세한 수용체는 $\alpha 4\beta 2$ 조성을 갖지만, 또다른 다수의 수용체는 동종성 $\alpha 7$ 로 이루어진다.
- <4> 몇몇의 CNS 장애에서 nAChRs에 의해 작동되는 중요한 역할을 발견하여 이들의 작용을 조절할 수 있는 막 단백질 및 리간드에 주목하게 하였다. 다른 서브타입이 다양한 수준으로 존재하는 것은 수용체의 생리학적 역할을 이해하기 힘들게 하지만, 동시에 이러한 종류의 수용체의 약리학적 특성을 개선시키고, 이 조절제의 가능한 치료학적 용도를 더 안전성이 있게 만들 수 있는 선택적인 화합물을 발견하려는 노력을 증가시킨다.
- <5> 발명의 요약
- <6> 본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 관련 질환 또는 장애의 치료에 유용한 니코틴성 수용체의 신규한 조절제를 제공한다.
- <7> 이의 약리학적 프로파일로 인해, 본 발명의 화합물은 중추 신경계(CNS)의 콜린성 시스템에 관련된 질환, 평활근 수축 관련 말초 신경계(PNS) 질환 또는 장애, 내분비 질환 또는 장애, 신경변성 관련 질환 또는 장애, 염증 관련 질환 또는 장애, 통증, 및 화학물질, 특히 니코틴의 남용 중단에 따른 금단 증후군과 같이 다양한 범위의 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.

- <8> 본 발명의 화합물은 또한 다양한 진단 방법에서 진단 도구 또는 모니터링 제제로서 유용할 수 있고, 특히 생체 내 수용체 이미지(뇌영상)에 유용하고, 표지된 또는 비표지된 형태로 사용될 수 있다.
- <9> 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 옥사디아졸 유도체, 이들의 이성체 또는 당해 이성체의 혼합물, N-옥사이드, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염을 제공한다.

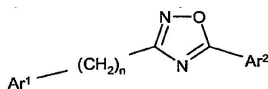
화학식 I



- <10>
- <11> 상기 화학식 I에서,
- <12> n은 0, 1, 2 또는 3이고;
- <13> Ar¹은 사이클로알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;
- <14> Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <15> 제2 양태에서, 본 발명은 본 발명의 옥사디아졸 유도체, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염의 치료학적 유효량을 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <16> 또다른 관점에서, 본 발명은 사람을 포함하는 포유동물의 콜린성 수용체의 조절에 반응하는 질환 또는 장애 또는 상태의 치료, 예방 또는 경감용 약제학적 조성물/약제를 제조하기 위한 본 발명의 옥사디아졸 유도체, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염의 용도에 관한 것이다.
- <17> 또다른 양태에서, 본 발명은 사람을 포함하는 살아있는 동물 신체의 콜린성 수용체의 조절에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 치료, 예방 또는 경감시키는 방법을 제공하고, 당해 방법은 발명의 옥사디아졸 유도체의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 살아있는 동물에게 투여하는 단계를 포함한다.
- <18> 본 발명의 다른 목적은 다음 상세한 설명 및 실시예로부터 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백할 수 있다.

발명의 상세한 설명

- <19> 옥사디아졸 유도체
- <20> 제1 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 옥사디아졸 유도체, 이들의 이성체 또는 당해 이성체의 혼합물, N-옥사이드, 전구약물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염을 제공한다.
- <21> 화학식 I



- <22>
- <23> 상기 화학식 I에서,
- <24> n은 0, 1, 2 또는 3이고;
- <25> Ar¹은 사이클로알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그

룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;

- <26> Ar^2 는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <27> 바람직한 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 화학식 I의 화합물이지만, 단, 당해 화합물은 3-(5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘; 또는 3-(5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘이 아니다.
- <28> 바람직한 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 n이 0, 1, 2 또는 3인 화학식 I의 화합물이다.
- <29> 보다 바람직한 양태에서, n은 0 또는 1이다.
- <30> 보다 더욱 바람직한 양태에서, n은 0이다.
- <31> 보다 더욱 바람직한 양태에서, n은 1이다.
- <32> 다른 바람직한 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 Ar^1 이 사이클로알킬, 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- <33> 보다 바람직한 양태에서, Ar^1 은 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필이다.
- <34> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^1 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 또는 사이클로헵틸이다.
- <35> 또다른 바람직한 양태에서, Ar^1 은 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <36> 보다 바람직한 양태에서, Ar^1 은 페닐 및 나프틸로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 카보사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 카보사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <37> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^1 은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된 페닐이다.
- <38> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^1 은 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬 특히 트리플루오로메틸; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환된 페닐이다.
- <39> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^1 은 플루오로, 클로로 또는 니트로에 의해 임의로 치환된 페닐이다.
- <40> 추가로 보다 바람직한 양태에서, Ar^1 은 클로로에 의해 임의로 치환된 페닐이다.
- <41> 바람직한 제3 양태에서, Ar^1 은 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.

- <42> 보다 바람직한 양태에서, Ar¹은 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1 또는 2회 임의로 치환된다.
- <43> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar¹은 티에닐, 특히 티엔-2-일 또는 티엔-3-일; 푸라닐, 특히 푸란-2-일 또는 푸란-3-일; 피리디닐, 특히 피리딘-2-일, 피리딘-3-일 또는 피리딘-4-일; 및 피라지닐, 특히 피라진-2-일로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이다.
- <44> 바람직한 제3 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 화학식 I의 화합물이고, 여기서, Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <45> 보다 바람직한 양태에서, Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <46> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된다.
- <47> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 티에닐, 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환된다.
- <48> 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된다.
- <49> 추가로 보다 바람직한 양태에서, Ar²는 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환된다.
- <50> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸; 또는 니트로에 의해 임의로 치환된다.
- <51> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴, 티아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 피리디닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된다.
- <52> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 페닐이다.
- <53> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar²는 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 티에닐 또는 푸라

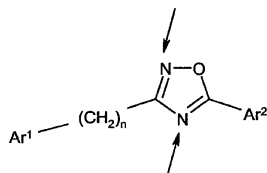
닐이다.

- <54> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^2 는 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 피롤릴 또는 피라졸릴이다.
- <55> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^2 는 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 티아졸릴 또는 1,3,4-티아디아졸릴이다.
- <56> 추가로 보다 더욱 바람직한 양태에서, Ar^2 는 알킬, 특히 메틸, 에틸 또는 프로필; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 니트로; 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 피리디닐이다.
- <57> 바람직한 제4 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <58> n 이 0 또는 1이고;
- <59> Ar^1 이 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필이고;
- <60> Ar^2 가 티에닐, 푸라닐, 피롤릴 또는 피라졸릴이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 하이드록실; 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물이다.
- <61> 바람직한 제5 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <62> n 이 0 또는 1이고;
- <63> Ar^1 이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 또는 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된 페닐이고;
- <64> Ar^2 가 티에닐, 푸라닐, 피리디닐인 화학식 I의 화합물이다.
- <65> 바람직한 제6 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <66> n 이 0 또는 1이고;
- <67> Ar^1 이 티에닐 또는 푸라닐이고;
- <68> Ar^2 가 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 또는 아미노에 의해 임의로 치환된 티에닐 또는 푸라닐인 화학식 I의 화합물이다.
- <69> 바람직한 제7 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <70> n 이 0 또는 1이고;
- <71> Ar^1 이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 또는 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 임의로 치환된 피리디닐 또는 피라지닐이고;
- <72> Ar^2 가 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로, 시아노 및 아미노에 의해 임의로 치환된 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피롤릴, 피라졸릴 또는 티아졸릴인 화학식 I의 화합물이다.
- <73> 바람직한 제8 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <74> n 이 0이고;
- <75> Ar^1 이 사이클로알킬, 특히 사이클로프로필이거나;

- <76> Ar¹이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된 페닐이거나;
- <77> Ar¹이 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 할로, 할로알킬, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1 또는 2회 임의로 치환되고;
- <78> Ar²가 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 하이드록실; 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물이다.
- <79> 바람직한 제9 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <80> n이 1이고;
- <81> Ar¹이 페닐, 티에닐, 푸라닐, 피리디닐 및 피라지닐로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 모노사이클릭 카보사이클릭 또는 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 이상 임의로 치환되고;
- <82> Ar²가 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 하이드록실; 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환된 화학식 I의 화합물이다.
- <83> 바람직한 제10 양태에서, 본 발명의 옥사디아졸 유도체는
- <84> n이 1이고;
- <85> Ar¹이 알킬, 사이클로알킬, 사이클로알킬-알킬, 할로, 할로알킬, 하이드록시, 알콕시, 할로알콕시, 니트로 및 시아노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체에 의해 1회 또는 2회 임의로 치환된 페닐이고,
- <86> Ar²가 푸라닐, 피롤릴 및 피라졸릴로부터 선택된 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹이고, 여기서, 방향족 모노사이클릭 헤테로사이클릭 그룹은 알킬, 특히 메틸 또는 에틸; 할로, 특히 플루오로 또는 클로로; 할로알킬, 특히 트리플루오로메틸; 하이드록실; 알콕시, 특히 메톡시 또는 에톡시; 할로알콕시, 특히 트리플루오로메톡시; 니트로 또는 시아노에 의해 임의로 치환되는 화학식 I의 화합물이다.
- <87> 본 발명의 가장 바람직한 양태에서, 옥사디아졸 유도체는
- <88> 3-사이클로프로필-5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸;
- <89> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸;
- <90> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-(4-플루오로)-페닐-[1,2,4]옥사디아졸;
- <91> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-벤질-[1,2,4]옥사디아졸;
- <92> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸;
- <93> 2-(5-(5-니트로-푸란-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <94> 3-(5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <95> 3-(5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <96> 3-(5-(5-니트로-푸란-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <97> 3-(5-푸란-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <98> 3-[5-(1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;

- <99> 4-(5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <100> 2-[5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피라진;
- <101> 3-[5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <102> 3-[5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <103> 3-[5-(2-메틸-티아졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <104> 3-[5-(4-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <105> 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <106> 3-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘;
- <107> 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-벤조니트릴;
- <108> 3-[5-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <109> 3-페닐-5-(티오펜-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸;
- <110> 4-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <111> 3-[5-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <112> 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피라진;
- <113> 3-페닐-5-(티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸;
- <114> 3-[5-(2-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <115> 3-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘;
- <116> 3-[3-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘;
- <117> 6-(피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘-2-카보니트릴;
- <118> 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-푸란-2-카보니트릴;
- <119> 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-티오펜-2-카보니트릴; 또는
- <120> 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-페닐아민; 및 이들의 이성체 또는 당해 이성체의 혼합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 부가 염이다.
- <121> 본원에 기재된 2개 이상의 양태의 배합은 본 발명의 범위내인 것으로 고려된다.
- <122> 치환체의 정의
- <123> 본 발명에서, 알킬 그룹은 일가 포화된, 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 쇄를 의미한다. 탄화수소 쇄 바람직하게는 1 내지 18개의 탄소원자(C_{1-18} -알킬), 보다 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소원자(C_{1-6} -알킬; 저급 알킬)이고, 펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, 3급 펜틸, 헥실 및 이소헥실이다. 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-4} -알킬 그룹이고, 부틸, 이소부틸, 2급 부틸 및 3급 부틸을 포함한다. 본 발명의 또다른 바람직한 양태에서, 알킬은 C_{1-3} -알킬 그룹이고, 특히 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필일 수 있다.
- <124> 본 발명에서, 사이클로알킬 그룹은 사이클릭 알킬 그룹을 의미하고, 바람직하게는 3 내지 7개의 탄소원자(C_3 - γ -사이클로알킬)를 함유하고, 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헵틸을 포함한다.
- <125> 본 발명에서, 사이클로알킬-알킬 그룹은 상기 정의된 사이클로알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 사이클로알킬 그룹은 상기 정의된 알킬 그룹 상에 치환된다. 본 발명의 바람직한 사이클로알킬-알킬 그룹의 예는 사이클로프로필메틸 및 사이클로프로필에틸을 포함한다.
- <126> 본 발명에서, 알콕시 그룹은 "알킬-O-" 그룹을 의미하고, 여기서, 알킬은 상기 정의한 바와 같다. 본 발명의 바람직한 알콕시 그룹의 예는 메톡시 및 에톡시를 포함한다.

- <127> 본 발명에서, 사이클로알콕시 그룹은 "사이클로알킬-O-" 그룹을 의미하고, 여기서, 사이클로알킬은 상기 정의한 바와 같다.
- <128> 본 발명에서, 시아노-알킬 그룹은 CN에 의해 치환된 알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 알킬은 상기 정의한 바와 같다.
- <129> 본 발명에서, 할로는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도이고, 할로알킬 그룹은 상기 정의한 바와 같은 알킬 그룹을 의미하고, 여기서, 알킬 그룹은 할로에 의해 1회 이상 치환된다. 따라서, 트리할로메틸 그룹은, 예를 들면, 트리플루오로메틸 그룹, 트리클로로메틸 그룹, 및 유사한 트리할로-치환된 메틸 그룹이다. 본 발명의 바람직한 할로알킬 그룹은 트리할로젠메틸, 바람직하게는 -CF₃을 포함한다.
- <130> 본 발명에서, 할로알콕시 그룹은 상기 정의한 바와 같은 알콕시 그룹을 의미하고, 여기서, 알콕시 그룹은 할로에 의해 1회 이상 치환된다. 본 발명의 바람직한 할로알콕시 그룹은 트리할로젠메톡시, 바람직하게는 -OCF₃을 포함한다.
- <131> 본 발명에서, 아릴 그룹은 모노사이클릭 또는 폴리사이클릭 방향족 탄화수소 그룹을 의미한다. 본 발명의 바람직한 아릴 그룹의 예는 페닐, 인데닐, 나프틸, 아줄레닐, 플루오레닐 및 안트라세닐을 포함한다. 본 발명의 가장 바람직한 아릴 그룹은 페닐이다.
- <132> 본 발명에서, 헤테로아릴 그룹은 방향족 모노- 또는 폴리사이클릭 헤테로사이클릭 그룹을 의미하고, 이는 하나 이상의 헤테로원자를 이의 환 구조에 포함한다. 바람직한 헤테로원자는 질소(N), 산소(O) 및 황(S)을 포함한다.
- <133> 약제학적으로 허용되는 염
- <134> 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 의도된 투여에 적합한 임의의 형태로 제공될 수 있다. 적합한 형태는 본 발명의 화합물의 약제학적으로(즉, 생리학적으로) 허용되는 염, 및 프리드러그 및 전구약물 형태를 포함한다.
- <135> 약제학적으로 허용되는 부가 염의 예는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 비-독성 무기 및 유기 산 부가 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 니트레이트, 퍼클로레이트, 포스페이트, 설페이트, 포르메이트, 아세테이트, 아코네이트, 아스코르베이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 신나메이트, 시트레이트, 엠보네이트, 에난테이트, 푸마레이트, 글루타메이트, 글리콜레이트, 락테이트, 말레이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄설포네이트, 유도된 나프탈렌-2-설포네이트, 프탈레이트, 살리실레이트, 소르베이트, 스테아레이트, 석시네이트, 타르트레이트, 톨루엔-p-설포네이트 등을 포함한다. 이러한 염은 당해 기술분야에 공지되거나 기술된 방법으로 형성될 수 있다.
- <136> 본 발명의 화합물의 금속 염은 알칼리 금속 염, 예를 들면, 카복시 그룹을 포함하는 본 발명의 화합물의 나트륨 염을 포함한다.
- <137> 본 발명에서, N-함유 화합물의 "오늄 염"은 또한 약제학적으로 허용되는 염으로 고려될 수 있다. 바람직한 "오늄 염"은 알킬-오늄 염, 사이클로알킬-오늄 염, 및 사이클로알킬알킬-오늄 염을 포함한다. 본 발명의 특히 바람직한 오늄 염은 다음 화학식 I'에 따른 N'에서 생성되는 것을 포함한다.
- <138> [화학식 I']



- <139>
- <140> 이성체
- <141> 본 발명의 화합물이 에난티오머, 디아스테레오머 뿐만 아니라 기하학적 이성체(시스-트랜스 이성체)를 포함하는 상이한 입체이성체 형태로 존재할 수 있다는 것이 당해 기술분야의 숙련가들에게 명백하다. 본 발명은 모든 이러한 이성체 및 라세미 혼합물을 포함하는 모든 혼합물을 포함한다.
- <142> 라세미 형태는 공지된 방법 및 기술로 광학 정반체로 분리될 수 있다. 에난티오머 화합물(에난티오머 중간체를 포함함)을 분리하는 방법은 광학적 활성 아민을 사용하여 산으로 처리하여 디아스테레오머 분리된 염을 유리시

키는 것이다. 라세미체를 광학 정반체로 분리하는 또다른 방법은 광학 활성 매트릭스 상 크로마토그래피를 기초로 한다. 따라서, 본 발명의 라세미 화합물을 D- 또는 L-(타르트레이트, 만델레이트 또는 캄포르설포네이트) 염의 분별 결정으로 이의 광학 정반체로 분리할 수 있다.

- <143> 광학 이성체를 분리하는 추가의 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 이러한 방법은 문헌[참조: Jaques J, Collet A, & Wilen S in "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)]에 기재된 것을 포함한다.
- <144> 광학 활성 화합물은 또한 광학 활성 출발 물질 또는 중간체로부터 제조될 수 있다.
- <145> 옥사디아졸 유도체의 제조방법
- <146> 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 화학적 합성을 위한 통상적인 방법, 예를 들면, 실시예에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다. 본 출원에 기재된 방법을 위한 출발 물질은 공지되어 있거나, 시판되는 화합물질로부터 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.
- <147> 또한, 본 발명의 화합물은 통상적인 방법을 사용하여 본 발명의 다른 화합물로 전환될 수 있다.
- <148> 본원에 기재된 반응의 최종 생성물은 통상적인 기술, 예를 들면, 추출, 결정화, 증류, 크로마토그래피 등에 의해 분리될 수 있다.
- <149> 생물학적 활성
- <150> 본 발명은 니코틴성 수용체의 신규한 조절제를 제공하고, 여기서, 조절제는 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)에 관련된 질환 또는 장애의 치료에 유용하다. 본 발명의 바람직한 화합물은 니코틴성 아세틸콜린 $\alpha 4\beta 2$ 수용체 서브타입의 포지티브 알로스테릭 조절을 나타낸다.
- <151> 이의 약리학적 프로파일 때문에, 본 발명의 화합물은 중추 신경계(CNS)의 콜린성 시스템에 관련된 질환, 평활근 수축 관련 말초 신경계(PNS) 질환 또는 장애, 내분비 질환 또는 장애, 신경변성 관련 질환 또는 장애, 염증 관련 질환 또는 장애, 통증, 및 화합물질, 특히 니코틴의 남용 중단에 따른 금단 증후군 질환 또는 장애에서와 같이 다양한 범위의 질환 또는 장애의 치료에 유용할 수 있다.
- <152> 바람직한 양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 중추 신경계에 관한 것이다.
- <153> 본 발명의 화합물은 또한 다양한 진단 방법에서 진단 도구 또는 모니터링 제제로서 유용할 수 있고, 특히 생체 내 수용체 이미지(뇌영상)에 유용하고, 표지된 또는 비표지된 형태로 사용될 수 있다.
- <154> 또다른 바람직한 양태에서, 질환, 장애 또는 상태는 인지장애, 학습장애, 기억장애 및 기능장애, 알츠하이머 질환, 주의력결핍, 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 뚜렛 증후군, 정신병, 우울증, 양극성장애, 조증, 조울증, 정신분열증, 정신분열증 관련 인지 또는 주의력결핍, 강박반응성 장애(OCD), 공황장애, 식이장애, 예를 들면, 식욕부진, 대식증 및 비만, 기면증, 침해수용, AIDS-치매, 노인성 치매, 자폐증, 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 근위축성측삭경화증(ALS), 불안, 비-OCD 불안 장애, 경련성 장애, 경련, 간질, 신경변성 장애, 일과성 무산소증, 유도된 신경변성, 신경병증, 당뇨병신경병증, 페리페릭(periferic) 읽기장애, 지연 이상운동증, 과운동증, 통증, 온화한 통증, 중간 정도 또는 심한 통증, 급성 통증, 만성 또는 재발 특성, 편두통에 의한 통증, 수술후 통증, 환상지통, 염증성 통증, 신경병통증, 만성 두통, 중추 통증, 당뇨병신경병증 관련 통증, 치료후 신경통 관련 통증, 또는 말초신경손상 관련 통증, 대식증, 외상후 증후군, 사회공포증, 수면장애, 거짓치매, 간지 증후군, 월경전 증후군, 말기 황체기 증후군, 만성피로 증후군, 무언증, 발모광, 비행시차증후군, 부정맥, 평활근 수축, 협심증, 조속분만진통, 설사, 천식, 지연 이상운동증, 과운동증, 조루, 발기장애, 고혈압, 염증성 장애, 염증성 피부 장애, 홍반성 여드름, 크론 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 설사, 또는 니코틴 함유 제품, 예를 들면, 담배, 아편, 예를 들면, 헤로인, 코카인 및 모르핀, 벤조디아제핀 및 벤조디아제핀-유사 약물, 및 알코올을 포함하는 중독성 물질 사용 중지에 의한 금단 증후군이다.
- <155> 보다 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 통증, 온화하거나 중간 정도 또는 심한 통증, 급성, 만성 또는 재발 특성의 통증, 편두통에 의한 통증, 수술후 통증, 환상지통, 염증성 통증, 신경병통증, 만성 두통, 중추 통증, 당뇨병신경병증 관련 통증, 치료후 신경통 관련 통증, 또는 말초신경손상 관련 통증의 치료, 예방 또는 경감에 사용된다.
- <156> 또다른 보다 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 평활근 수축, 경련성 장애, 협심증, 조속분만진통, 경련, 설사, 천식, 간질, 지연 이상운동증, 과운동증, 조루, 또는 발기장애의 치료, 예방 또는 경감에 사용된다.

- <157> 보다 바람직한 제3 양태에서, 본 발명의 화합물은 신경변성 장애, 일과성 무산소증, 또는 유도된 신경변성의 치료, 예방 또는 경감에 사용된다.
- <158> 보다 바람직한 제4 양태에서, 본 발명의 화합물은 염증성 장애, 염증성 피부 장애, 홍반성 여드름, 크론 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 또는 설사의 치료, 예방 또는 경감에 사용된다.
- <159> 보다 바람직한 제5 양태에서, 본 발명의 화합물은 당뇨병신경병증, 정신분열증, 정신분열증 관련 인지 또는 주의력 결핍, 또는 우울증의 치료, 예방 또는 경감에 사용된다.
- <160> 보다 바람직한 제6 양태에서, 본 발명의 화합물은 통증, 특히 신경병통증, 당뇨병신경병증, 정신분열증 및 정신분열증 관련 인지 또는 주의력 결핍, 우울증의 치료, 예방 또는 경감에 사용되고, 금연을 돕기 위해 사용된다.
- <161> 보다 바람직한 제7 양태에서, 본 발명의 화합물은 중독성 물질, 특히 니코틴 함유 제품, 예를 들면, 담배, 아편, 예를 들면, 헤로인, 코카인 및 모르핀, 벤조디아제핀, 벤조디아제핀-유사 약물, 및 알코올의 사용 중지에 의한 금단 증후군의 치료에 사용된다.
- <162> 보다 바람직한 제8 양태에서, 본 발명의 화합물은 불안, 인지장애, 학습장애, 기억장애 및 기능장애, 알츠하이머 질환, 주의력결핍, 주의력결핍 과다활동장애(ADHD), 파킨슨 질환, 헌팅턴 질환, 근위축성측삭경화증, 질드라뚜렛 증후군, 정신병, 우울증, 조증, 조울증, 정신분열증, 강박반응성 장애(OCD), 공황장애, 식이장애, 예를 들면, 식욕부진, 대식증 및 비만, 기면증, 침해수용, AIDS-치매, 노인성 치매, 말초성(periferic) 신경병증, 자폐증, 읽기장애, 지연 이상운동증, 과운동증, 간질, 대식증, 외상후 증후군, 사회공포증, 수면장애, 거짓치매, 간지증후군, 월경전 증후군, 말기 황체기 증후군, 만성피로 증후군, 무언증, 발모광, 및 비행시차증후군의 치료를 위해 사용된다.
- <163> 보다 바람직한 제9 양태에서, 본 발명의 화합물은 인지장애, 정신병, 정신분열증 및/또는 우울증의 치료를 위해 사용된다.
- <164> 보다 바람직한 제10 양태에서, 본 발명의 화합물은 경련성 장애, 협심증, 조속분만진통, 경련, 설사, 천식, 간질, 지연 이상운동증, 과운동증, 조루, 및 발기장애를 포함하는 평활근 수축에 관련된 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 위해 사용된다.
- <165> 보다 바람직한 제11 양태에서, 본 발명의 화합물은 내분비 장애, 예를 들면, 갑상샘중독증, 크롬친화세포종, 고혈압 및 부정맥의 치료를 위해 사용된다.
- <166> 보다 바람직한 제12 양태에서, 본 발명의 화합물은 일과성 무산소증 및 유도된 신경변성을 포함하는 신경변성 장애의 치료를 위해 사용된다.
- <167> 보다 바람직한 제13 양태에서, 본 발명의 화합물은 염증성 피부 장애, 예를 들면, 홍반성 여드름, 크론 질환, 염증성 장 질환, 궤양성 대장염, 및 설사를 포함하는 염증성 질환, 장애, 또는 상태의 치료를 위해 사용된다.
- <168> 보다 바람직한 제14 양태에서, 본 발명의 화합물은 통증, 온화하거나, 중간정도 또는 심한 통증, 또는 급성 통증, 만성 또는 재발 특성, 뿐만 아니라 편두통에 의한 통증, 수술후 통증, 및 환상지통의 치료를 위해 사용된다. 통증은 특히 신경병통증, 만성두통, 중추 통증, 당뇨병신경병증 관련 통증, 치료후 신경통 관련 통증, 또는 말초신경손상 관련 통증일 수 있다.
- <169> 최종적으로, 가장 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물은 우울증, 인지, 치매, 비만의 치료에 사용되거나, 니코틴 중독에 의한 금단 증후군에 관련될 수 있다.
- <170> 본원에서 "치료"는 금단 증후군 및 중단의 치료, 예방, 경감 및 완화 뿐만 아니라, 중독성 물질의 자발적인 섭취 감소를 성취하는 치료를 포함한다.
- <171> 또다른 양태에서, 본 발명의 화합물은 다양한 조직에서 니코틴성 수용체의 확인 및 병소부위를 찾는 진단제로서 사용된다.
- <172> 약제학적 조성물
- <173> 또다른 양태에서, 본 발명은 본 발명의 옥사디아졸 유도체의 치료학적 유효량을 포함하는 신규한 약제학적 조성물을 제공한다.
- <174> 본 발명의 화합물은 치료용으로 원료 화합물의 형태로 투여할 수 있고, 활성 성분을 임의의 생리학적으로 허용

되는 염의 형태로 약제학적 조성물 중에 하나 이상의 보조제, 부형제, 담체, 완충제, 희석제 및/또는 다른 통상적인 약제학적 보조제와 함께 도입하는 것이 바람직하다.

- <175> 바람직한 양태에서, 본 발명은 본 발명의 옥사디아졸 유도체, 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 또는 유도체를 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체, 및 당해 기술분야에 공지되거나 사용되는 임의의 다른 치료학적 및/또는 예방학적 성분과 함께 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 담체는 당해 제형의 다른 성분과 혼화성이고 이의 수용자에게 해롭지 않다는 관점에서 "허용"될 수 있어야 한다.
- <176> 본 발명의 약제학적 조성물은 목적하는 치료에 적합한 용이한 경로로 투여할 수 있다. 바람직한 투여 경로는 경구 투여, 특히 정제, 캡슐, 당의정, 분말, 또는 액체 형태, 및 비경구 투여, 특히 피부, 피하, 근육내, 또는 정맥내 주입을 포함한다. 본 발명의 약제학적 조성물을 목적하는 형태에 적합한 표준 방법 및 통상적인 기술을 사용하여 당해 분야의 숙련가에 의해 제조할 수 있다. 목적하는 경우, 활성 성분의 지연된 방출을 수득하도록 개조된 조성물을 사용할 수 있다.
- <177> 바람직한 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물이 니코틴 중독에 따른 금단 증후군 환자를 치료하기 위해 의도되는 경우, 제형, 예를 들면, 검, 패치, 스프레이, 흡입제, 에어로졸 등이 고려된다.
- <178> 제형 및 투여에 대한 기술의 추가의 상세한 사항은 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences (Maack Publishing Co., Easton, PA)]의 최신판에서 발견할 수 있다.
- <179> 정확한 투여량은 치료될 질환의 특성 및 중증도에 의존하고, 의사의 재량내에 있고, 본 발명의 특수한 환경에 투여량을 적정하여 다양하게 하여 목적하는 치료학적 효과를 제공할 수 있다. 그러나, 개별적인 투여당 활성 성분 약 0.1 내지 약 500mg, 바람직하게는 약 1 내지 약 100mg, 가장 바람직하게는 약 1 내지 약 10mg을 포함하는 약제학적 조성물이 치료학적으로 적합한 것으로 고려된다.
- <180> 활성 성분을 1일 1회 또는 수회 투여할 수 있다. 특정 예에서, 만족스러운 결과를 0.1 μ g/kg i.v.(정맥내 주사) 및 1 μ g/kg p.o.(경구 투여) 만큼 낮은 투여량에서도 수득할 수 있다. 투여 범위의 상한은 현재 약 10mg/kg i.v. 및 100mg/kg p.o.인 것으로 고려된다. 바람직한 범위는 약 0.1 μ g/kg 내지 약 10mg/kg/일 i.v., 약 1 μ g/kg 내지 약 100mg/kg/일 p.o.이다.
- <181> 치료 방법
- <182> 본 발명의 옥사디아졸 유도체는 유용한 니코틴성 및 모노아민 수용체 조절제이고, 이에 따라 콜린성 기능장애에 관련된 병의 범위 뿐만 아니라 nAChR 조절제의 작용에 반응하는 장애의 범위의 치료에 유용하다.
- <183> 또다른 양태에서, 본 발명은 사람을 포함하는 살아있는 동물 신체의 콜린성 수용체 및/또는 모노아민 수용체의 조절에 반응하는 질환 또는 장애 또는 상태를 치료, 예방 또는 경감시키기 위한 방법을 제공하고, 당해 방법은 이를 필요로 하는 사람을 포함하는 살아있는 동물 신체에 본 발명의 옥사디아졸 유도체의 유효량을 투여함을 포함한다.
- <184> 본 발명에서, 용어 "치료"는 치료, 예방, 경감 또는 완화를 포함하고, 용어 "질환"은 본원의 질환에 관한 병, 질환, 장애 및 상태를 포함한다.
- <185> 본 발명에 따라 고려되는 바람직한 지시는 상기에 기재된 바와 같다.
- <186> 적합한 투여 범위는 1일 0.1 내지 1000mg, 10 내지 500mg, 특히 30 내지 100mg이고, 정확한 투여방법, 투여형태, 투여가 지시되는 징후, 관련 피험자 및 피험자의 체중, 및 추가로 전문의나 수의사의 선호도 및 경험에 좌우된다.
- <187> 만족스러운 결과는, 특정 경우에서, 0.005mg/kg i.v. 및 0.01mg/kg p.o.만큼 낮은 투여량으로 수득될 수 있다. 투여량 범위의 상한은 약 10mg/kg i.v. 및 100mg/kg p.o.이고, 바람직한 범위는 약 0.001 내지 약 1mg/kg i.v.이고, 약 0.1 내지 약 10mg/kg p.o.이다.

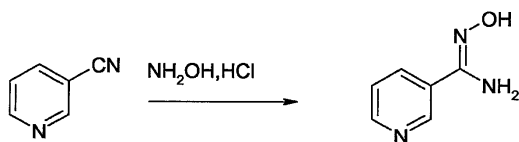
실시예

- <188> 본 발명은 추가로 다음 실시예를 참조하여 예시하지만, 이로써 청구된 본 발명의 범위를 어떤 방법으로든 제한하려는 의도는 아니다.
- <189> 제조 실시예

<190> 3-(5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘(화합물 1)은 암빈터 스크리닝 라이브러리[Ambinter Screening Library, Ambinter, Paris, France]로부터 입수될 수 있고, 3-(5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘(화합물 2)은 콤제넥스 인코포레이티드[ComGenex Inc., Budapest, Hungary]로부터 입수될 수 있고, 다음 실시예로서 다수의 대표적인 본 발명의 화합물을 합성한다.

<191> 공기 민감성 시약 또는 중간체에 관련된 모든 반응은 질소 및 무수 용매하에서 수행되었다.

<192> 실시예 1



<193>

<194> N-하이드록시-니코틴아미딘(중간체 화합물)

<195> 니코티노니트릴(1g; 10mmol) 및 하이드록실아민 하이드로클로라이드 1.3g(19mmol)를 물 15ml에 용해시켰다. 물 10ml 중 탄산나트륨(2g; 24mmol)을 연속하여 첨가하고, 수득한 용액을 교반하고, 약 70℃로 6시간 동안 가열하였다. 이어서, 출발 물질이 더 이상 남아있지 않으면(TLC로 확인함), 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 염화나트륨을 포화될 때까지 첨가하고, 에틸 아세테이트 50ml로 4회 추출하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 고체로 증발시켰다. 수율 1g(76%) 백색 고체 분말.

<196> 다음 화합물을 유사하게 제조하였다(중간체 화합물):

<197> N-하이드록시-벤즈아미딘;

<198> N-하이드록시-이소니코틴아미딘;

<199> 4-플루오로-N-하이드록시-벤즈아미딘;

<200> N-하이드록시-티오펜-2-카복스아미딘;

<201> N-하이드록시-사이클로프로판-카복스아미딘;

<202> N-하이드록시-피라진-2-카복스아미딘;

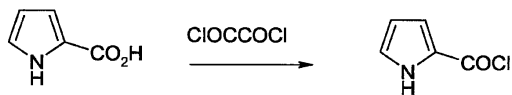
<203> N-하이드록시-2-페닐-아세트아미딘;

<204> N-하이드록시-니코틴아미딘;

<205> N-하이드록시-피리딘-2-카복스아미딘; 및

<206> N-하이드록시-3-니트로-벤즈아미딘.

<207> 실시예 2



<208>

<209> 1H-피롤-2-카보닐-클로라이드(중간체 화합물)

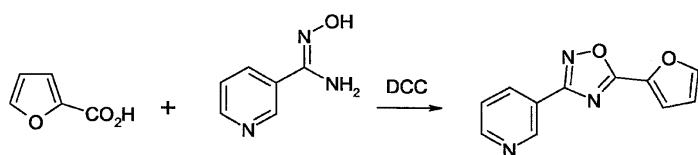
<210> 질소하에서 옥살릴 클로라이드(6.7g; 53mmol)를 0 내지 5℃로 냉각시키고, 피롤-2-카복실산 0.5g(4mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 실온에 도달하게 하고, 50℃로 가열하고, 이 온도에서 반응이 종결될 때까지 교반하였다(TLC에 의해 조절됨). 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 오일로 증발시키고, 잔사를 톨루엔으로 세척하고, 건조시켰다. 생성물을 다음 반응에 그대로 사용하였다.

<211> 다음 화합물을 유사하게 제조하였다(중간체 화합물):

<212> 1H-피라졸-4-카보닐 클로라이드;

<213> 5-니트로-푸란-2-카보닐 클로라이드;

- <214> 2-메틸-티아졸-4-카보닐 클로라이드;
- <215> 벤조일 클로라이드;
- <216> 티오펜-2-카보닐 클로라이드;
- <217> 3-플루오로-벤조일 클로라이드;
- <218> 2-니트로-벤조일 클로라이드;
- <219> 3-시아노-벤조일 클로라이드;
- <220> 4-니트로-벤조일 클로라이드;
- <221> 3-클로로-벤조일 클로라이드;
- <222> 3-니트로-벤조일 클로라이드;
- <223> 티오펜-2-카보닐 클로라이드;
- <224> 5-브로모-티오펜-2-카보닐 클로라이드;
- <225> 5-브로모-푸란-2-카보닐 클로라이드; 및
- <226> 6-브로모-피리딘-2-카보닐 클로라이드.
- <227> 실시예 3

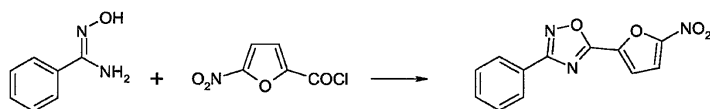


- <228>
- <229> 3-(5-푸란-2-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘(화합물 3.1)

<230> 디클로로메탄 15ml 중 푸란-2-카복실산(0.8g; 7mmol)을 0℃로 냉각시키고, 1,3-디사이클로헥실카보디이미드 0.76g(4mmol)을 서서히 첨가하였다. 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 2시간 동안 교반하고, 여과하였다. 여액을 증발시키고, 잔사를 피리딘 15ml에 용해시키고, N-하이드록시-니코틴아미딘 0.43g(3.2mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 반응이 종결될 때까지 가열하고(TLC로 측정함), 이어서, 실온으로 냉각시키고, 물 100ml로 부었다. 침전물을 여과하여 분리시키고, 진공하에 건조시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다. 수율 0.23g(15%). Mp. 110-114℃.

- <231> 다음 화합물을 유사하게 제조하였다:
- <232> 3-(5-푸란-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘(화합물 3.2); Mp. 105-108℃.

<233> 실시예 4

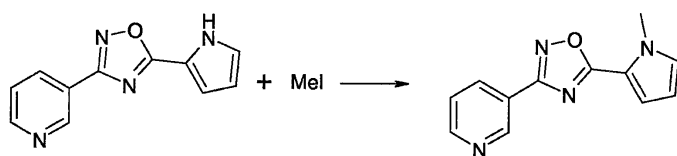


- <234>
- <235> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-페닐-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.1)

<236> N-하이드록시-벤즈아미딘(0.3g; 2.1mmol)을 무수 피리딘 10ml에 용해시키고, 5-니트로-푸란-2-카보닐 클로라이드 0.5g(2.8mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 환류하에 3시간 동안 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 얼음/물 50ml로 붓고, 생성물을 용액으로부터 침전시키고, 여과하여 분리하였다. 수율 0.3g(41%) 황색 고체. Mp. 164-166℃.

- <237> 다음 화합물을 유사하게 제조하였다:
- <238> 3-[5-(1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.2); Mp. 200-203℃;
- <239> 3-(4-플루오로-페닐)-5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.3); Mp. 162-164℃;

- <240> 3-벤질-5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.4); Mp. 77-79℃;
- <241> 5-(5-니트로-푸란-2-일)-3-티오펜-2-일-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.5); Mp. 181-185℃;
- <242> 2-{5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피리딘(화합물 4.6); Mp. 190-191℃;
- <243> 2-{5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피라진(화합물 4.7); Mp. 187-189℃;
- <244> 3-사이클로프로필-5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.8); Mp. 67-70℃;
- <245> 4-{5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피리딘(화합물 4.9); Mp. 157-160℃;
- <246> 3-{5-(1H-피라졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피리딘(화합물 4.10); Mp. 219-221℃;
- <247> 3-[5-(2-메틸-티아졸-4-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.11); Mp. 152-154℃;
- <248> 3-[5-(4-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.12); Mp. 179-181℃;
- <249> 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.13); 170-171℃;
- <250> 3-(5-페닐-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘(화합물 4.14); Mp. 142-143℃;
- <251> 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-벤조니트릴(화합물 4.15); Mp. 154-156℃;
- <252> 3-[5-(3-클로로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.16); Mp. 122-123℃;
- <253> 3-페닐-5-(티오펜-3-일)-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.17); Mp. 107-109℃;
- <254> 4-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.18); Mp. 151-153℃;
- <255> 3-[5-(3-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.19); Mp. 112-113℃;
- <256> 2-[5-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피라진(화합물 4.20); Mp. 180-182℃;
- <257> 3-페닐-5-(티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸(화합물 4.21); Mp. 107-109℃;
- <258> 3-[5-(2-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.22); Mp. 104-105℃;
- <259> 3-[5-(3-트리플루오로메틸-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(화합물 4.23); Mp. 78-83℃;
- <260> 3-[3-(3-니트로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-피리딘(화합물 4.24); Mp. 173-175℃;
- <261> N-[3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-페닐]-아세트아미드(중간체);
- <262> 2-브로모-6-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘(중간체);
- <263> 3-[5-(5-브로모-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(중간체); 및
- <264> 3-[5-(5-브로모-티오펜-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-피리딘(중간체).
- <265> 실시예 5



- <266>
- <267> 3-{5-(1-메틸-1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피리딘(화합물 5.1)
- <268> 무수 THF 15ml 중 3-{5-(1H-피롤-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일}-피리딘(1g; 0.5mmol)을 -70℃에서 나트륨 헥사메틸 디실라자이드 0.18g(1mmol)을 첨가하고, 반응 혼합물을 -70℃에서 30분 동안 교반하고, 0℃에서 1시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 -70℃로 냉각시키고, 요오도메탄 0.076g(0.52mmol)을 첨가하였다. 반응 혼합물을 -70℃에서 1/2시간 동안 교반한 다음, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다. 수율 0.04g 황색 고체(37%). Mp. 108-109℃.
- <269> 실시예 6

- <270> 6-(피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘-2-카보니트릴(화합물 6.1)
- <271> 아세토니트릴 15ml 중 2-브로모-6-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-피리딘(250mg, 0.83mmol) 및 시안화칼륨 80mg(1.24mmol)을 3회 탈기시키고(진공/질소), 헵탄 중 트리부틸틴 클로라이드 $24\mu\text{l}$ ($1\mu\text{mol}$)의 용액을 첨가하고, 비스-(디페닐포스포노)페로센 2.3mg($4.1\mu\text{mol}$) 및 비스팔라듐 트리스(디벤질리덴 아세톤) 4mg($4.1\mu\text{mol}$)을 첨가하였다. 현탁액을 3회 탈기하고, 주위 온도에서 30분 동안 교반하였다. 혼합물을 다시 탈기시키고, 80℃에서 17시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 농축시키고, 잔사를 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 세척하였다. 유기 층을 황산나트륨으로 건조시키고, 농축시키고, 페트롤리움 에테르 중 에틸 아세테이트 20%를 사용하는 실리카 겔 상 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 수율 80mg. Mp 201-203℃.
- <272> 다음 화합물을 유사하게 제조하였다:
- <273> 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-푸란-2-카보니트릴(화합물 6.2) Mp. 141-144℃ 및
- <274> 5-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-티오펜-2-카보니트릴(화합물 6.3) Mp. 159-161℃.
- <275> 실시예 7
- <276> 3-(3-피리딘-3-일-[1,2,4]옥사디아졸-5-일)-페닐아민(화합물 7.1)
- <277> 0℃에서 에탄올(20ml) 중 염화수소의 포화 용액에 N-[3-피리딘-3-일[1,2,4]옥사디아졸-5-일]-페닐]-아세트아미드 0.48g(1.7mmol)을 분획으로 첨가하고, 첨가후, 반응 혼합물을 실온으로 되게 하고, 50℃에서 15시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 오일로 증발시키고, 물을 첨가하였다. 혼합물에 포화 중탄산나트륨(aq.)을 첨가하고, 에틸 아세테이트로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 황산나트륨으로 건조시키고, 오일로 증발시켰다. 생성물을 칼럼 크로마토그래피로 분리하였다. 수율 0.2g(48%). Mp. 161 -163℃.
- <278> 실시예 8
- <279> FLIPR을 사용하는 h $\alpha 4\beta 2$ 포지티브 알로스테릭 조절제의 특성
- <280> 이 실험은 대표적인 본 발명의 화합물 (3-(5-(5-니트로-푸란-2-일)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일)-피리딘; 화합물 1)이 사람 니코틴성 아세틸콜린 수용체 서브타입 $\alpha 4\beta 2$ 가 발현되는 사람 HEK 세포에서 니코틴의 서브-최대 농도(EC₂₀₋₃₀)에 의해 유도된 반응을 포지티브로 조절하는 능력을 나타낸다. 당해 능력은 최대 니코틴 반응(일반적으로 100 μM)과 비교하여 측정하였다. 활성은 하기 상세하게 기재된 형광영상 플레이트 판독기(Fluorescent Image Plate Reader; FLIPR)에서 형광분석 방법을 사용하여 표준 검정으로 측정하였다.
- <281> 전체 농도/반응 곡선을 생성시키고, EC₅₀ 값을 피크 값을 기준으로 계산하였다. EC₅₀ 값(유효 농도)은 시험 물질의 농도를 나타내고, 여기서, 니코틴-유도된 EC₂₀₋₃₀ 반응은 포지티브로 조절되어 반응 크기가 최대 니코틴 조절 반응의 50%와 동일하게 된다. 최대 포지티브로 조절된 반응은 참조 (니코틴) 반응에 상대적으로 측정된다.
- <282> 이 실험의 결과를 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

- <283> FLIPR nAChR $\alpha 4\beta 2$ 포지티브 알로스테릭 조절제 활성

화합물	EC ₅₀ (μM)	니코틴에 대비한 최대 반응(%)
화합물 1	6.8	97