 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0051678 (43) 공개일자 2010년05월17일
<p>(51) Int. Cl. <i>C07D 498/04</i> (2006.01) <i>C07D 265/24</i> (2006.01) <i>A61K 31/519</i> (2006.01) <i>A61K 31/535</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2010-7004015</p> <p>(22) 출원일자(국제출원일자) 2008년08월08일 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2010년02월24일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2008/009508</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2009/023126 국제공개일자 2009년02월19일</p> <p>(30) 우선권주장 60/964,362 2007년08월10일 미국(US)</p>	<p>(71) 출원인 코텍스 파마슈티칼스, 인크. 미국 92718 캘리포니아주 어빈 배런카 파크웨이 15241</p> <p>(72) 발명자 윌러, 루돌프 미국 92610 캘리포니아, 풋힐 랜치, 넘버 25에이, 로이드 발로레 19431</p> <p>스트릿, 레슬리 미국 92677 캘리포니아, 라누가 니구엘, 로얄 릿지 24631</p> <p>(74) 대리인 김수진, 윤의섭</p>

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 글루타메이트성 시냅스 반응을 향상시키기 위한 비시클릭 아미드

(57) 요약

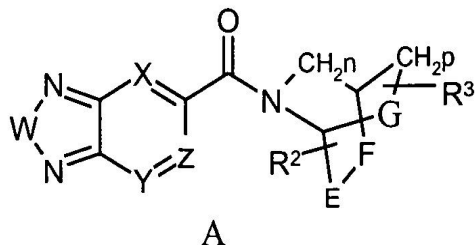
본 발명은, 기본적인 그리고 고차원 행동을 담당하는 뇌 신경망에서 시냅스의 수용체 기능 향상을 포함하는, 뇌 기능 결핍의 처치 및 예방에 유용한 화합물, 약제학적 조성물 및 뇌기능 결핍의 처치 및 예방 방법에 관한 것이다.

호흡조절, 인지능을 포함하는 뇌 신경망은 기억손상과 연관되어, 다른 뇌 영역 사이의 신경 활동에 불균형으로 파킨슨 병, 정신분열증, 저환기증, 수면 무호흡증, 주의력 결핍 과잉행동장애 및 조울증 등의 이상을 가져오고, 향신경성 물질과 연관된 이상, 및 알코올, 마취제, 진통제, 바르비투레이트, 진통제 또는 신경 독성 물질의 과용으로 인한 호흡 이상, 또는 약물 증상으로 생기는 저환기증, 예를 들어 중추성 수면 무호흡증, 중풍-유래 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 중추성 저환기증, 비만성 저환기증, 영아 돌연사증후군, 레트증후군, 척수손상, 외상성 뇌손상, 체인스트로크스 호흡, 온딘의 저주, 프라더-윌리 증후군, 및 익사를 가져온다. 특히, 본 발명은 그러한 상태의 치료에 유용한 화합물 및 그러한 치료를 위해 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 구조식 A의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체:



상기 식에서:

W는 산소, 황 또는 CH=CH;

X, Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR¹₂, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

여기에서: R¹은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5

m은 0, 1, 2, 3, 4, 5

p는 0, 1, 2, 3, 4, 5

R² 및 R³는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR¹₂, CF₃, OH, C=O, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알킬닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이고,

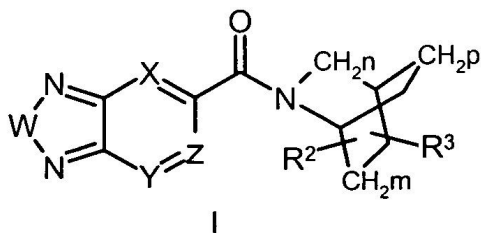
E 및 F는 각각 CH_{2m}, CR²R³, A, CH₂A, CR²=CR³ 또는 존재하지 않거나, 단 E 및 F가 둘 다 없는 경우는 없으며,

G는 CR²R³, A, CH₂A, CR²=CR³, CH₂C=O, CH₂CR²R³ 또는 존재하지 않거나,

A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³이다.

청구항 2

하기 구조식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체:



상기 식에서:

W는 산소, 황 또는 CH=CH;

X, Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

여기에서: R¹은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

n은 0-5

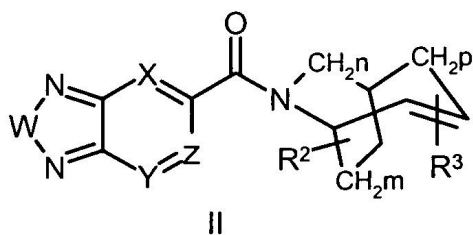
m은 0-5

p는 0-5

R² 및 R³는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, CF₃, OH, C=O, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이다.

청구항 3

하기 구조식 II의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체:



상기 식에서:

X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

n은 0-5

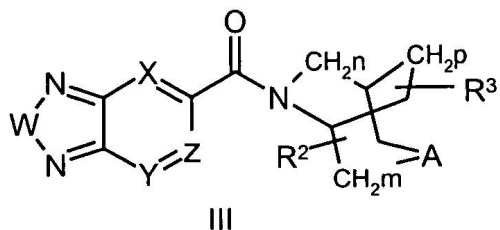
m은 0-5

p는 0-4

R^2 및 R^3 는 식 I에서 정의한 것과 같다.

청구항 4

하기 구조식 III의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체:



상기 식에서:

X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;

n은 0-5

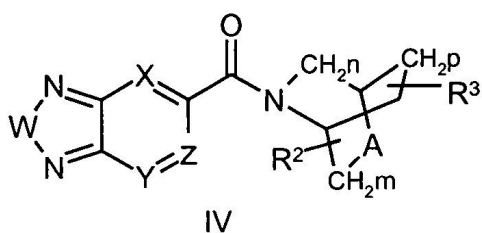
m은 1-5

p는 0-5

R^2 및 R^3 는 식 I에서 정의한 것과 같다.

청구항 5

하기 구조식 IV의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체:



상기 식에서:

X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;

n은 1-5

m은 1-5

p는 0-5

R^2 및 R^3 는 식 I에서 정의한 것과 같다.

청구항 6

제 2 항에 있어서, 식 I의 화합물은 하기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

8-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온

[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3,3-디플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트8-일)메타논

엔도-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트8-일)메타논

엑소-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트8-일)메타논

2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

1-아자비시클로[2.2.1]헵트-1-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

2-아자비시클로[2.2.2]옥트2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(5,6-디클로로-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)메타논

청구항 7

제 3 항에 있어서, 식 II의 화합물은 하기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트2-엔-8-일)메타논

2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

R-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

S-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

청구항 8

제 5 항에 있어서, 식 IV의 화합물은 하기에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(2-옥사-5아자비시클로[2.2.1]헵트-5-일)메타논

청구항 9

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물과 약제학적으로 수용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 상기 화합물은 0.5 내지 75%, 상기 약제학적으로 수용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제는 25% 내지 95.5%로 구성되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 약제학적으로 수용가능한 담체 중에서 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 과소글루타메이트 증상 또는 시냅스 흥분 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 결손으로 인한 기억 또는 인지능 손상 치료 방법.

청구항 12

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 약제학적으로 수용가능한 담체 중에서 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 과소글루타메이트 증상 또는 시냅스 흥분 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 결손이 있어 피질/선조체 불균형으로 인한 정신분열증 또는 정신 분열 행동 치료 방법.

청구항 13

제 12항에 있어서, 상기 증상은 정신분열증인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 14

제 11항에 있어서, 상기 증상은 파킨슨 병인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, ADHD의 치료 방법.

청구항 16

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 레트증후군의 치료 방법.

청구항 17

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 취약X증후군의 치료 방법.

청구항 18

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 치료 방법.

청구항 19

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 마취제 또는 마취성 진통제와 함께 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 치료 방법.

청구항 20

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 진통제와 함께 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 치료 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서, 진통제는 프로포폴 또는 바르비투레이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 22

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 호흡관련 수면 장애 또는 수

면 무호흡증의 치료 방법.

청구항 23

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 알츠하이머 병의 치료 방법.

청구항 24

유효량의 상기 제 1-8 항의 화합물을 아세틸콜린 에스테라제 저해제와 함께 환자에게 투여하는 것으로 구성되는, 알츠하이머 병의 치료 방법.

청구항 25

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 과소 글루타메이트 상태 또는 시냅스 흥분 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 결손으로 인한 기억 또는 인지능 손상 치료제.

청구항 26

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 정신분열증 치료제.

청구항 27

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 파킨슨 병 치료제.

청구항 28

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 ADHD 치료제.

청구항 29

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 레트증후군 치료제.

청구항 30

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 인지능 손상 치료제.

청구항 31

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 저환기증 치료제.

청구항 32

상기 제 1-8 항의 화합물과 마취제를 포함하는 ADHD 치료제.

청구항 33

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 수면장애 또는 수면 무호흡증 치료제.

청구항 34

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 취약-X 증후군 치료제.

청구항 35

상기 제 1-8 항의 화합물을 포함하는 알츠하이머 병 치료제.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 다양한 거동을 담당하는 뇌 신경망에서 시냅스의 수용체 기능 강화를 포함하는 대뇌 부전의 예방 및 치료용 화합물, 약제학적 조성물 및 대뇌 부전의 예방 및 치료방법에 관한 것이다. 이러한 뇌 신경망은 호흡과 같은 기본적 기능으로부터 기억 및 인지와 같은 더욱 복잡한 기능과 연관되어 있다. 뇌의 다른 영역들 간의 뉴런의 활동의 불균형은 기억손상, 파킨슨병, 정신분열증, 주의력 결핍, 정동 또는 기분 장애, 호흡 저하 및 신경영양인자의 결핍과 연관된 장애를 포함하여 정신과 및 신경계 질환을 포함한 수많은 장애를 야기할 수 있다. 특히 본 발명은 이와 같은 상태를 치료하는데 유용한 화합물 및 이를 이용한 치료방법에 관한 것이다.

[0002]

관련 출원

[0003]

본 출원은 동일한 명칭의 2007년 8월 10일자로 출원된 출원번호 US60/964,362 의 가출원에 대해 우선권을 주장하며, 그 모든 내용은 여기에 참조로 포함된다.

배경 기술

[0004]

포유동물 전뇌 많은 부위의 시냅스에서 글루타메이트의 방출은 두 부류의 후시냅스 이온투과성(ionotropic) 글루타메이트 수용체를 자극한다. 이 부류들은 일반적으로 AMPA 및 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 수용체라고 일컬어진다. AMPA 수용체는 전압 비의존성인 빠른 흥분성 후시냅스 전류(excitatory post-synaptic current, 빠른 EPSC)를 매개하는 반면, NMDA 수용체는 전압 의존성인 느린 흥분성 전류를 일으킨다. 해마 또는 피질의 절편에서 수행된 연구는 AMPA 수용체로 매개된 빠른 EPSC는 일반적으로 대부분의 글루타메이트성 시냅스들에 있어서 단연 지배적인 성분이고, AMPA 수용체의 활성화는 일반적으로 NMDA 수용체 활성화를 위한 필수조건이라는 것을 나타낸다.

[0005]

AMPA 수용체는 중추신경계 전반에 걸쳐서 발현된다. Monaghan et al., in Brain Research 324:160-164 (1984)에 보고된 바와 같이, 이 수용체는 선조체 복합체에서, 해마의 중요 시냅스 구역 각 각에서, 그리고 신피질의 표층에서 고농도로 발견된다. 동물 및 인간에 관한 연구는 이러한 구조가 복잡한 지각-운동 과정을 조직화하고 고차원 행동을 위한 기질을 제공한다는 것을 나타낸다. 그러므로, AMPA 수용체는 다수의 인지 활동을 담당하는 뇌 신경망에서 전달을 매개한다. 게다가, AMPA 수용체는 호흡의 조절을 담당하는 자발적 호흡을 조정하는 뇌 구역에서 발현된다(Paarmann et al, Journal of Neurochemistry, 1A: 1335-1345 (2000)).

[0006]

상기와 같은 이유들로 인해, AMPA 수용체의 기능을 조절함으로써 이를 향상시키는 약물은 오피오이드(opioids) 및 아편제(opiates) 또는 다른 수단들과 같은 약제학적 체제에 의해 유발된 호흡 저하의 반전뿐만 아니라 지적 수행을 위해서도 현저한 이점을 가질 수 있다. 이러한 약물은 또한 기억 부호화를 촉진시킬 수 있다. Brain Research 598:173-184 (1992)에서 Arai와 Lynch에 의해 보고된 실험적 연구는 AMPA 수용체-매개된 시냅스 반응 크기의 증가가 장기강화(long-term potentiation, LTP)의 유도를 향상시킨다고 나타낸다. LTP는 학습

동안 뇌에서 발생하는 것으로 알려진 유형의 반복적 생리활성에 따르는 시냅스 연결 강도의 안정한 증가이다.

[0007]

글루타메이트 수용체의 AMPA 아류형의 기능을 향상시키는 화합물은 수많은 패러다임에 의해 측정된 바와 같이, LTP의 유도 및 학습된 과제의 습득을 촉진한다. 참조, Granger et al, Synapse 15:326-329 (1993); Staubli et al, PNAS 91:777-781 (1994); Arai et al., Brain Res. 638:343-346 (1994); Staubli et al., PNAS 91:11158-11162 (1994); Shors et al, Neurosci. Lett. 186:153-156 (1995); Larson et al., J. Neurosci. 15:8023-8030 (1995); Granger et al, Synapse 22:332-337 (1996); Arai et al, JPET 278:627-638 (1996); Lynch et al, Internal Clin. Psychopharm. 11:13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997); Hampson, et al., J. Neurosci. 18:2748-2763 (1998); Porrino et al., PLoS Biol 3(9): 1-14 (2006) 및 Lynch 와 Rogers의 미국 특허 5,747,492. LTP가 기억의 기질임을 나타내는 상당한 양의 증거가 있다. 예를 들어, Neuroscience 49: 1-6 (1992)에서 del Cerro와 Lynch에 의해 보고된 바와 같이, LTP를 차단하는 화합물은 동물의 기억 형성을 저해하고, 인간의 학습을 방해하는 약물은 LTP의 안정화를 저해한다. 단순한 과제를 학습하는 것은 고주파 자극으로 인해 발생하는 LTP를 차단하는 해마에서 LTP를 유도하고(Whitlock et al, Science 313:1093-1097 (2006)), LTP를 유지하는 작은 공간 기억을 지속시킨다(Pastalkova, et al, Science 313:1141-1144 (2006)). 학습 분야에 매우 중요한 것은 양성 AMPA-타입 글루타메이트 수용체 조절제를 사용한 생체 내 처리가 중년기 동물에서 기저 수지상 LTP의 안정을 회복시킨다는 발견이다(Rex, et al, J. Neurophysiol. 96:677-685 (2006)).

[0008]

AMPA 수용체의 기능을 향상시키는 약물은 오피오이드 및 바비투레이트(barbiturate)로 인한 호흡 저하를 진통성 반응의 반전 없이 효과적으로 반전시킬 수 있다(Ren et al, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 174: 1384-1391 (2006)). 그러므로 이러한 약물은 오피오이드로 인한 호흡 저하의 예방이나 반전 및 수면 무호흡증과 진정제 사용을 포함한 다른 유형의 호흡 저하의 완화에 유용할 수 있다. 흥분성 시냅스 전달은 특정 뇌 영역 내에서 신경영양 인자를 증가시키는 중요한 경로를 제공한다. 마찬가지로, 조절제에 의한 AMPA 수용체 기능의 강화는 뉴로트로핀, 특히 뇌 유래 신경 영양 인자(또는 BDNF)의 수준을 증가시키는 것으로 밝혀졌다. 참조, Lauterborn, et al., J. Neurosci. 20:8-21 (2000); Gall, et al., U.S. Patent 6,030,968; Lauterborn, et al, JPET 307:297-305 (2003); 및 Mackowiak, et al, Neuropharmacology 43:1-10 (2002). 다른 연구들은 BDNF 수준을 파킨슨병, 주의력 결핍 과잉행동 장애 (ADHD), 자폐증, 취약-X 증후군 및 레트증후군(RTT)과 같은 다수의 신경학적 장애와 결부시켰다. 참조, O'Neill, et al, Eur. J. Pharmacol. 486:163-174 (2004); Kent, et al, Mol. Psychiatry 10:939-943 (2005); Riikonen, et al, J. Child Neurol. 18:693-697 (2003) 및 Chang, et al, Neuron 49:341-348 (2006). 그러므로, AMPA 수용체 강화제는 글루타메이트성 불균형 또는 신경영양 인자의 결핍의 결과인 다른 신경학적 장애뿐만 아니라 이들의 치료에도 유용할 수 있다.

[0009]

AMPA 수용체를 선택적으로 촉진하는 화합물의 원형이 Ito et al, J. Physiol. 424:533-543 (1990)에 제시되어 있다. 이 저자들은 뇌기능 개선 약물인 아니라세탐(N-아니소일-2-피롤리딘)이 γ -아미노뷰티르산(GABA), 카인산(KA), 또는 NMDA 수용체에 의한 반응에 영향을 미치지 않고 제노푸스(Xenopus) 난모세포에서 발현되는 뇌 AMPA 수용체에 의해 매개되는 전류를 증가시킨다는 것을 발견하였다. 해마의 절편 내 아니라세탐의 주입은 또한 휴지막 특성을 변화시키지 않으면서 빠른 시냅스 전위의 크기를 충분히 증가시킨다는 것을 나타냈다. 그 후 아니라세탐이 해마 내 몇몇 부위에서 시냅스 반응을 향상시키며, NMDA-수용체 매개된 전위에 영향을 미치지 않는다는 것이 확인되었다(Staubli et al, Psychobiology 18:377-381 (1990) 및 Xiao et al, Hippocampus 1:373-380 (1991)).

[0010]

아니라세탐은 극히 빠른 개시 및 제거를 가지고, 두드러지는 지속효과 없이 반복적으로 사용될 수 있는 것으로 알려졌으며, 이는 행동과 연관된 약물에 있어서 바람직한 특징이다. 그러나, 아니라세탐은 몇몇 단점을 보인다. 아니라세탐의 말초 투여는 뇌 수용체에 영향을 미치지 않는 것 같다. 이 약물은 단지 고농도(약 1000 μ M)에서만 효과가 있으며, 약물의 80% 정도는 인간의 말초 투여 후에 아니소일-GABA로 전환된다(Guenzi 및 Zanetti, J. Chromatogr. 530:397-406 (1990)). 대사 산물인 아니소일-GABA는 아니라세탐보다 활성이 떨어지는 것으로 밝혀졌다. 이러한 문제들뿐만 아니라, 아니라세탐은 뇌에서의 효소 표적 및 다른 신경전달물질의 과다에 추정적 효과가 있는데, 이는 임의의 주장된 치료 약물 효과의 기작을 불확실하게 한다. 참조, Himori, et al, Pharmacology Biochemistry and Behavior 47:219-225 (1994); Pizzi et al., J. Neurochem. 61:683-689 (1993); Nakamura 및 Shirane, Eur. J. Pharmacol. 380: 81-89 (1999); Spignoli 및 Pepeu, Pharmacol. Biochem. Behav. 27:491-495 (1987); Hall 및 Von Voigtlander, Neuropharmacology 26:1573-1579(1987); 및 Yoshimoto et al., J. Pharmacobiodyn. 10:730-735(1987).

[0011] 아니라세탐의 낮은 효능과 고유의 불안정성을 보이지 않는 AMPA 수용체-강화 화합물의 부류가 공지되어 있다(Lynch 및 Rogers, 미국 특허 제 5,747,492호). “암파카인(Ampakines)”^R라고 명명된 이 화합물은 치환된 벤즈아미드일 수 있고, 예로는, 6-(피페리딘-1-일카르보닐)퀴녹살린 (CX516; Ampalex^R)이 있다. 전형적으로 이들은 아니라세탐보다 화학적으로 더욱 안정하고, 개선된 생체 이용률을 보인다. CX516은 기억 장애, 정신분열증 및 우울증의 치료에 유효한 약물을 검출하는데 사용되는 동물 시험에서 활성이다. 세 가지 개별적인 임상 시험에서, CX516은 다양한 형태의 인간의 기억을 향상시키는데 효능이 있다는 증거를 보였다(Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm. 11:13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997)).

[0012] 암파카인의 다른 부류인 벤즈옥사진이 인지기능 향상을 일으킬 가능성을 평가하기 위한 생체 내 및 생체 외 모델에서 매우 높은 활성을 가지는 것으로 밝혀졌다(Rogers와 Lynch; 미국 특허 제 5,736,543호). 치환된 벤즈옥사진은 연결 벤즈아미드인 CX516과 상이한 수용체 조절 특성을 가진 경질 벤즈아미드 유사체이다.

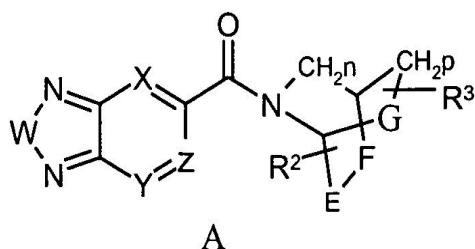
[0013] 어떤 치환된 2.1.3 벤즈옥사디아졸 화합물은 주의력 결핍 과잉행동 장애(ADHD), 정신분열증 및 인지기능의 동물 모델에서 미국 제2002/0055508호 및 미국 제2002/0099050호에 종래 공지된 화합물에 비해 중대하고도 놀랄 만큼 더욱 효력이 있다는 것이 밝혀졌다.

[0014]

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본 발명의 목적은 AMPA 매개된 글루타메이트성 시냅스 반응에 대하여 주목할만한 활성을 보이는 신규한 부류의 비시클릭 아미드(A)를 제공하는 것이다.



[0016]

과제의 해결 수단

[0017] 따라서, 본 발명은 한 가지 양태에서, 구조식 A 그리고 다른 구조, 및 후술할 상세한 설명의 섹션 II에 기재된 바와 같은 화합물을 포함한다.

발명의 효과

[0018] 이 부류의 화합물의 투여는 AMPA로 매개된 글루타메이트성 시냅스 반응을 향상시키고, d-암페타민으로 자극된 이동 시험에서 쥐의 행동을 상당히 향상시키는 것으로 밝혀졌다. 이 행동 시험은 정신분열증 및 ADHD의 치료를 위한 신경이완제의 효능 평가에 있어서 유용한 것으로 증명되었다. 이 화합물은 생체 내 글루타메이트성 시냅스 반응을 증가시키는데 있어 이전에 기술된 화합물들보다 중대하고도 놀랄 만큼 더욱 효력이 있다. 이 활성은 약제학적 화합물 및 치료방법을 포함한 상응하는 사용방법으로 이어지며, 이는 종래의 조성물과 비교하여 현저하게 낮은 농도의 본 화합물을 이용한다. 게다가, 본 발명의 화합물은 종래 기술된 화합물에 비해 향상된 약동학적 특성을 증명하며 또한 좋은 경구 생물학적 이용도를 가진다.

[0019] AMPA 수용체-매개된 반응을 증가시키는 본 발명의 화합물의 능력은 본 화합물을 다양한 목적에 대해 유용하게 만든다. 이는 글루타메이트 수용체 의존성 행동의 학습을 촉진시키는 것, AMPA 수용체 또는 이러한 수용체를 사용하는 시냅스들이 수나 효능이 감소되는 상태를 치료하는 것, 그리고 뇌 하위 영역간 불균형을 복원하기 위해 또는 신경 영양 인자의 수준을 증가시키기 위해 흥분성 시냅스 활성을 향상시키는 것을 포함한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 발명은 글루타메이트 저하 상태 또는 흥분성 시냅스의 수나 강도의 결핍으로 기억

또는 다른 인지가 손상된 포유동물 환자의 치료방법을 포함한다. 그러한 상태는 또한 정신분열증 또는 정신분열형 행동으로 이끄는 피질/선조체 불균형을 야기할 수 있다.

[0021] 다른 양태에서, 본 발명은 호흡 저하를 경감 또는 방지하기에 충분한 상당량의 본 발명의 화합물을 환자에 투여하는 것으로 구성되는 호흡 저하를 가진 환자 내에서 호흡 저하를 경감 또는 방지하는 방법을 포함한다.

[0022] 본 발명의 일례에서, 환자는 사람이다.

[0023] 다른 예에서, 환자는 포유동물이다.

[0024] 또한 청구된 것은 환자에게 상당량의 본 발명의 화합물을 오피오이드 진통제와 병용하여 투여하는 것으로 구성되는 호흡 저하를 경감 또는 방지하는 방법이다. 그러한 아편제의 예로는 알펜타닐 및 펜타닐을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0025] 다른 양태에서, 본 발명은 호흡관련 수면 장애를 경감 또는 방지하기에 충분한 상당량의 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 것으로 구성되는 수면 무호흡증 환자 내 호흡관련 수면 장애 또는 수면 무호흡증을 경감 또는 방지하는 방법을 포함한다.

[0026] 본 발명의 방법들에 따라, 그러한 환자는 약제학적으로 수용 가능한 담체 내의 유효량의 구조 I 및 후술할 상세한 설명의 섹션 II에 나타난 바와 같은 화합물로 치료된다. 이러한 본 발명의 목적 및 다른 목적은 후술할 본 발명의 상세한 설명 및 첨부 도면을 참조하여 볼 때 더욱 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0027] I. 정의

[0028] 하기 용어들은 달리 지시되지 않는 한 하기의 의미를 지닌다. 본 발명을 설명하기 위해 사용되는 그 밖의 용어들은 당업자에 의해 일반적으로 사용되는 용어와 동일한 정의를 지닌다.

[0029] 여기서 사용된 “알킬”이란 용어는 탄소와 수소를 함유하는 포화 1가 라디칼을 의미하고, 이는 직쇄, 측쇄 또는 고리일 수 있다. 알킬 그룹의 예로는 메틸, 에틸, n-부틸, n-헵틸, 이소프로필, 2-메틸프로필이 있다.

[0030] 여기서 사용된 “시클로알킬”이란 용어는 고리에 8 이하의 탄소와 수소를 함유하는 포화 1가 라디칼을 의미한다. 시클로알킬 그룹의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헵틸이 있다.

[0031] 여기서 사용된 “비시클로알킬”이란 용어는 비시클릭 고리에 10 이하의 탄소와 수소를 함유하는 포화 1가 라디칼을 의미한다. 비시클로알킬 그룹의 예로는 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸 및 비시클로[2.2.3]노닐 및 비시클로[3.2.1]옥틸이 있다.

[0032] 여기서 사용된 “아자비시클로알킬”이란 용어는 비시클릭 고리에 10 이하의 탄소와 수소 및 1 질소 원자를 함유하는 포화 1가 라디칼을 의미한다. 아자비시클로알킬 그룹의 예로는 1-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 2-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸 및 1-아자비시클로[3.2.1]옥틸이 있다.

[0033] 여기서 사용된 “알케닐”이란 용어는 하나 또는 두 개의 불포화 부위를 함유하는 탄소와 수소를 함유하는 1가 라디칼을 의미하고 이는 직쇄, 측쇄 또는 고리일 수 있다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, n-부테닐, n-헵테닐, 이소프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로펜테닐에틸 및 시클로헥세닐이 있다. “알키닐”은 상기 기재된 바와 같이 탄소와 수소를 함유하는 1가 라디칼을 의미하고 적어도 한 개의 삼중 결합을 함유한다.

[0034] “치환된 알킬”은 하나 이상의 작용기를 포함하는 상술한 알킬을 의미하고, 작용기로는 1-6의 탄소 원자를 함유하는 저급 알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아실, 할로젠(즉, 알킬 할로, 예를 들어, CF₃), 아미도, 티오아미도, 시아노, 니트로, 알키닐, 아지도, 히드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬 및 디알킬-아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 카르복시알킬, 카르복시아미도, 티오, 티오에테르, 포화 및 불포화

시클릭 탄화수소, 헤테로사이클 등이 있다.

[0035] “아릴”은 단일 고리(예를 들어, 페닐) 또는 다중 축합 고리(예를 들어, 나프틸)를 가지는 치환된 또는 비치환된 1가 방향족 라디칼을 의미한다. 다른 예는 하나 이상의 질소, 산소 또는 황 원자를 고리 내에 가지는 헤테로시클릭 방향족 고리 그룹, 예를 들어 옥사졸릴, 이소옥사졸릴, 피랄졸릴, 티아졸릴, 티아디아졸릴, 테트라졸릴, 피리다지닐, 피리미딜, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 이미다졸릴, 푸릴, 피롤릴, 피리딜, 티에닐 및 인돌릴을 포함한다.

[0036] 여기서 “치환된 아릴, 치환된 방향족, 치환된 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로방향족”에서 사용되는 “치환된”이란 용어는 하나 이상의 치환기가 존재할 수 있음을 의미하며, 상기 치환기는 화합물이 AMPA 수용체 기능의 증강제로서 기능하는 것을 방해하지 않는 원자 및 그룹에서 선택된다. 치환된 방향족 또는 헤테로방향족 그룹에 존재할 수 있는 치환기의 예로는 (C_1-C_7) 알킬, (C_1-C_7) 아실, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 및 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, 아미도(하나 또는 두 개의 C_1-C_7 알킬 그룹으로 임의로 치환된), 티오아미도(하나 또는 두 개의 C_1-C_7 알킬 그룹으로 임의로 치환된), 아지도, 알키닐, (C_1-C_7) 알킬할로(예를 들어, CF_3), 히드록시, (C_1-C_7) 알콕시, (C_2-C_8) 알콕시알킬, 아미노, (C_1-C_7) 알킬 및 디알킬 아미노, (C_1-C_7) 아실아미노, (C_1-C_7) 아실옥시, 아릴옥시, (C_1-C_7) 아릴옥시알킬, (C_1-C_7) 카르복시알킬, 카르복시아미도, 티오, (C_1-C_7) 티오에테르, 포화 및 불포화 (C_3-C_8) 시클릭 탄화수소, (C_3-C_8) 헤테로사이클 등을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 여기에 제시된 각각의 치환기는 그들 자신을 치환되게 할 수 있다는 것을 주목할 필요가 있다.

[0037] “헤테로사이클” 또는 “헤테로시클릭”은 하나 이상의 탄소원자가 질소, 산소 또는 황과 같은 하나 이상의 헤테로 원자로 치환된 카보사이클릭 고리를 의미한다. 헤테로사이클의 예로는 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 2-피롤리딘, δ -발레로락탐, δ -발레로락톤 및 2-케토피페라진을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0038] “치환된 헤테로사이클”은 하나 이상의 작용기를 함유하거나 이것으로 치환된 상술한 헤테로사이클을 의미하며(그밖에 여기에 기재된 것), 작용기는 저급 알킬, 아실, 아릴, 시아노, 할로젠, 아미도, 티오아미도, 아지도, 히드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬 및 디알킬-아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 카르복시알킬, 카르복시아미도, 티오, 티오에테르, 포화 및 불포화 시클릭 탄화수소, 헤테로사이클 등 그 밖에 여기에 기재된 것이다.

[0039] 여기서 사용된 “화합물”이란 용어는 여기에 기재된 임의의 특정한 화학적 화합물을 의미한다. 본원 내에서, 상기 용어는 일반적으로 단일의 안정한 화합물을 의미하나, 특정한 경우 제시된 화합물의 입체이성질체 및/또는 광학이성질체(광학 순도 화합물, 거울상 이성질체가 풍부한 화합물 및 라세미 혼합물을 포함하는) 또한 의미한다.

[0040] “유효량”은 예컨대, AMPA 수용체 활성을 증가시켜 글루타메이트성 시냅스 반응을 향상시키는 것과 같은 의도하는 결과에 효과를 내기 위해 사용되는 본원 내 식 I의 선택된 화합물의 양을 의미한다. 사용되는 정확한 양은 개개의 선택된 화합물 및 그것의 의도된 용도, 환자의 연령 및 체중, 투여 경로 등에 따라 달라질 것이나, 정례적인 실험에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 질병 또는 질환 상태를 치료하는 경우, 효과량은 특정 질병 또는 질환 상태를 효과적으로 치료하기 위해 사용되는 양이다.

[0041] “약제학적으로 수용 가능한 담체”는 투여 대상 환자에 대해 허용되지 않은 정도로 독성이 아닌 담체 또는 부형제를 의미한다. 약제학적으로 수용가능한 부형제는 E.W. Martin,의 "Remington's Pharmaceutical Sciences."에 상세히 기재되어 있다.

[0042] 본 발명에서 고려되는 것과 같은 아민 화합물의 “약제학적으로 수용 가능한 염”은 상대 이온으로서 염화물, 브롬화물, 요오드화물, 황산염, 아황산염, 질산염, 아질산염, 인산염 등과 같은 무기 음이온 또는 아세트산염, 말론산염, 피루빈산염, 프로피온산염, 푸마르산염, 신남산염, 토실산염 등과 같은 유기 음이온을 갖는 암모늄염이다.

[0043] “환자” 또는 “대상”은 본 발명에 따른 화합물 또는 조성물로 치료가 제공되거나 상기 화합물 또는 조성물이 사용되는 동물, 일반적으로 인간을 포함하는 포유동물을 기술하기 위해 명세서 전반에 걸쳐 사용된다. 특정 동물(특히, 예를 들어 인간 환자 또는 대상)에 특이적인 질병 또는 질환 상태의 치료 또는 이와 관련된 사용인 경우, 환자 또는 대상이란 용어는 상기 특정 동물을 의미한다.

- [0044] “감각 운동 문제”는 알려진 오감으로부터 수용된 외부 정보를 동작 및 행동을 포함하는 적합한 물리적 반응을 지시하는 방법으로 통합하는 능력이 없는 것으로 인해 환자 또는 대상에서 발생하는 문제를 기술하기 위해 사용된다.
- [0045] “인지 과제” 또는 “인지 기능”은 사고 또는 지식을 포함하는 환자 또는 대상의 노력 또는 과정을 기술하기 위해 사용된다. 인간의 모든 뇌 조직의 약 75%를 차지하는 두정엽, 측두엽 및 전두엽의 연합 피질의 다양한 기능이 감각 입력 및 운동 출력간 계속되는 정보처리의 대부분을 담당한다. 연합 피질의 다양한 기능은 종종 인지를 의미하는데, 이는 글자 그대로 세상을 알게되는 과정을 의미한다. 개개의 자극에 선택적으로 주의를 기울이고, 이러한 관련된 자극 특성을 인식 및 규명하고 반응을 계획하고 경험하는 것은 인지에 관련된 인간 뇌에 의해 매개되는 과정 또는 능력이다.
- [0046] “뇌 신경망”은 신경세포의 시냅스 활성을 통해 서로 연결되는 뇌의 상이한 해부학적 영역을 기술하기 위해 사용된다.
- [0047] “AMPA 수용체”는 몇몇 막에서 발견되는 단백질 집합체를 의미하며, 이는 NMDA가 아닌 글루타메이트 또는 AMPA(DL-α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산)의 결합에 반응하여 양이온이 막을 통과할 수 있게 한다.
- [0048] “흥분 시냅스”는 다른 세포의 외부 세포막의 비극성화를 일으키는 한 세포에 의해 화학적 전달물질을 방출하는 세포-세포 결합을 나타내는데 사용된다. 흥분 시냅스 전위는 기초 전위보다 높은 역 전위를 갖는 후 시냅스 신경을 나타내는데 사용되며, 그러한 시냅스에서, 신경전달물질은 흥분 후 시냅스 전위를 가져올 가능성을 증가시킨다. 역 전위 및 기초 전위는 후 시냅스의 흥분 및 저해를 결정한다. 후 시냅스 전위("PSP")에 대한 역 전위가 기초 전위보다 높으면, 전달물질의 효과는 흥분이고 흥분 후 시냅스 전위("EPSP")가 생성되어 신경에 의한 작용 전위가 시작된다. 후 시냅스 전위에 대한 역 전위가 기초 전위보다 낮으면, 전달물질의 효과는 저해이고 저해 후 시냅스 전위(IPSP)가 생성되어 작용 전위를 생성하는 시냅스가 감소하게 된다. 후 시냅스 작용에 대한 일반적인 규칙은: 후 시냅스 전위에 대한 역전위가 기초 전위보다 높으면, 흥분이 생기고, 후 시냅스 전위에 대한 역 전위가 기초 전위보다 낮으면, 저해가 일어난다는 것이다. 참고, Chapter 7, NEUROSCIENCE, Dale Purves, Sinaur Associates, Inc., Sunderland, MA 1997.
- [0049] “행동 작업”은 운동 또는 행동을 포함하는 환자에 의해 수행되는 행동을 나타내는데 사용된다.
- [0050] “인식 작업”은 환자가 감각 입력에 대해 주의를 기울이는 것을 나타내는데 사용된다.
- [0051] “시냅스 반응”은 근접하는 다른 세포에 의해 화학 전달물질의 방출 결과로 한 세포에서 일어나는 생물리학적 반응을 의미한다.
- [0052] “과소 글루타메이트 상태”는 글루타메이트 또는 연관된 흥분 아미노산에 의해 매개되는 전달이 정상수준 이하로 감소된 상태를 의미한다. 전달은 글루타메이트의 방출, 후 시냅스 수용체에 결합, 그리고 그러한 수용체에 대한 외부 통로의 개방으로 이루어진다. 과소글루타메이트 상태는 결국 후 시냅스 잔류의 흥분을 감소시킨다. 이것은 상기의 세 전달 상태 중 어떤 경우에서도 일어날 수 있다. 과소글루타메이트 상태로 여겨지는 질병 또는 증후군은 본 발명의 화합물, 조성물 및 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있으며, 이러한 질병 또는 증후군은, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 파킨슨 병을 포함하는 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동, 기억 및 학습 장애를 포함한다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경 독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자가 용이하게 인식하고 진단할 수 있다.
- [0053] “피질-선조체 불균형”은 상호 연결된 피질과 하부의 선조체 복합체에서의 신경 활성의 균형이 정상을 벗어난 상태를 나타내는 것이다. ‘활성’은 전기적 기록 또는 분자생물학적 기술에 의해 분석 가능하다. 불균형은 이러한 측정 방법에 의해 두 가지 영역(행동 또는 정신)으로 분석 가능하다.
- [0054] “조절 장애” 또는 “감정 장애”는 우울한 상태나 흥분된 상태가 일상의 예견되는 충격 이상의 강도로 지속되는 것을 의미한다. 여기에서 “조절 장애”는 모든 형태의 감정 장애를 포함하는 개념이고, 예를 들어, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV), 317-391면에 게시되어 있다.
- [0055] “정신분열증”은 망상 및 환각, 외부 세계나 타인에 대한 관심이 없어지고 자기에게만 관심을 두는, 사고 체계의 오류로 특정되는 증상을 나타내는데 사용되는 용어이다. 정신분열증은 이제 정신분열증이라는 하나의 특정 질병이 아니라 정신 질환의 한 그룹으로 여겨지게 되었다. 여기서 사용되는 정신분열증은 모든 형태의 정신분열증,

예를 들어 일시적인 정신분열증, 긴장성 정신분열증, 파괴병, 잠복성 정신분열증, 이행성 정신분열증, 반응성 정신분열증, 단순 정신분열증, 정신분열증이라고는 진단되지 않았으나 정신분열증과 유사한 관련 정신 질환을 모두 포함한다. 정신분열증 및 다른 정신 질환은 예를 들어 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition(DSM IV) 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.40, 295.60, 395.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8에 제시되어 있다.

[0056] "뇌기능"이라는 용어는 외부 자극과 내부 행동화 과정의 수용, 집합 및 반응을 종합한 작업을 나타내는데 사용한다.

[0057] "손상된"이라는 의미는 정상 상태 이하의 기능을 나타내는 것이다, 손상 기능은 현저하게 정상 상태 이하로 작업이 수행되거나 거의 작업이 수행되지 않는 것을 의미한다. 손상 기능은 최적 이하일 수도 있다. 기능의 손상은 환자에 따라 그리고 치료 상태에 따라 매우 다양할 수 있다.

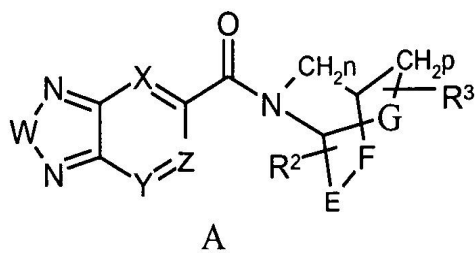
[0058] "저환기증"은 두개골 및 척추 운동 뉴런으로의 호흡 주기나 흡입강도가 감소하는 것으로 특징되는 다양한 증상을 의미한다. 특히, 저환기증은 호흡 리듬 생성 활동과 관련된 수질 신경망이 혈액 내의 이산화탄소 축적(또는 이산화탄소 감소)에 반응하지 않고 폐 근육조절을 조절하는 운동 신경을 자극하지 않게 되는 증상을 의미한다.

[0059] "수면 무호흡증"은 호흡과 관련된 수면 장애를 의미하고 두 종류: 중추성 및 폐색성이 있다. 중추성 수면 무호흡증은 수면중 모든 수면 노력의 중단을 일으키는 신경학적 증상으로, 혈액의 산소포화도가 감소하고, 뇌간 중추 조절 호흡이 차단되면 호흡이 중단된다. 환자는 자동 호흡 반동에 의해 수면에서 깨게되고 수면이 지속되기 어렵다. 폐색성 수면 무호흡증은 상부기도의 폐색으로 인해 수면중 호흡이 반복적으로 일시중단되고 다시 이어지는 것이 특징이다. 호흡 노력은 무호흡증 중에도 지속된다.

[0060] "프로-드럭"은 원래 형태는 불활성이나 인간 또는 동물 플라즈마에서 약제학적으로 활성인 형태로 빠르게 대사되는 대사적으로 불안정한 유도체를 의미한다. 여기에서 사용되는 프로드럭의 예로는 히드록실 함유 단위의 에스테르 유도체, 아민 함유 단위의 아미드 유도체 등이 있고, 그러한 에스테르나 아미드는 치환되거나 비치환된 천연 또는 비천연의 아미노산으로부터 형성된다.

[0061] II. 본 발명의 화합물

[0062] 본 발명은 AMPA 수용체 기능을 향상시키는 성질을 갖는 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하기 식 A의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체이다:



[0063]

[0064] 상기 식에서:

[0065] W는 산소, 황 또는 CH=CH;

[0066] X,Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0067] 여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

여기에서: R¹은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0068] n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0069] m=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0070] $p=0-5$ (0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

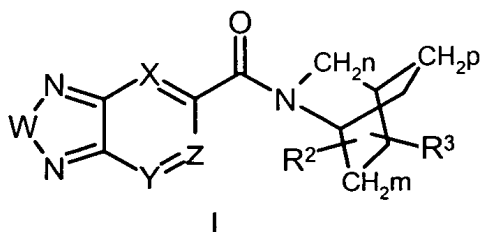
[0071] R^2 및 R^3 는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OR^1 , $-\text{SR}^1$, $-\text{NR}_2^1$, CF_3 , OH, $\text{C}=\text{O}$, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 $-\text{C}1-\text{C}6$ 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}3-\text{C}7$ 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이고,

[0072] E 및 F는 각각 CH_2m , CR^2R^3 , A, CH_2A , $\text{CR}^2=\text{CR}^3$ 또는 존재하지 않거나, 단 E 및 F가 둘 다 없는 경우는 없으며,

[0073] G는 CR^2R^3 , A, CH_2A , $\text{CR}^2=\text{CR}^3$, $\text{CH}_2\text{C}=\text{O}$, $\text{CH}_2\text{CR}^2\text{R}^3$ 또는 존재하지 않거나,

[0074] A는 O, S, SO, SO_2 , $\text{C}=\text{O}$ 또는 CR^2R^3 이다.

[0075] 본 발명은 AMPA 수용체 기능을 향상시키는 화합물에 관한 것이다. 이들 화합물은 하기 식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체를 포함한다:



[0076]

[0077] 기 식에서:

[0078] W는 산소, 황 또는 $\text{CH}=\text{CH}$;

[0079] X,Y 및 Z는 각각 $-\text{N}$, 또는 $-\text{CR}$ 로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0080] 여기에서 R은 H, $-\text{Br}$, $-\text{Cl}$, $-\text{F}$, $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OR^1 , $-\text{SR}^1$, $-\text{NR}_2^1$, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}1-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알킬, 여기에서: R^1 은 H, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}1-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알킬,

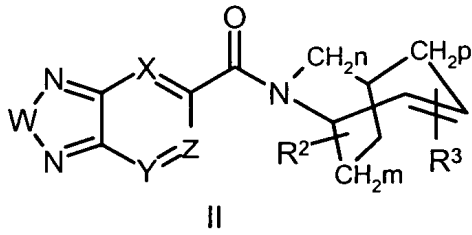
[0081] $n=0-5$ (0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0082] $m=0-5$ (0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0083] $p=0-5$ (0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0084] R^2 및 R^3 는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), $-\text{CN}$, $-\text{NO}_2$, OR^1 , $-\text{SR}^1$, $-\text{NR}_2^1$, CF_3 , OH, $\text{C}=\text{O}$, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 $-\text{C}1-\text{C}6$ 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}2-\text{C}6$ 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 $-\text{C}3-\text{C}7$ 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이다.

[0085] 아자비시클릭 고리는 하기 식 II의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체일 수 있다:



상기 식에서:

X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

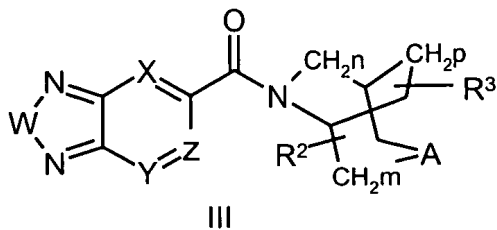
n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

m=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

p=0-4(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.

아자비시클릭 고리는 하기 식 III의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체일 수 있다:



상기 식에서:

X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;

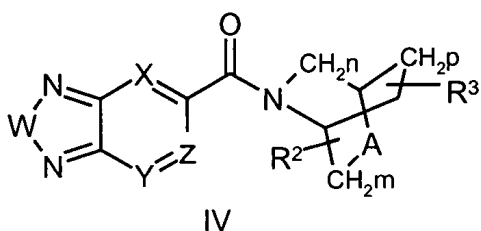
n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

m=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.

아자비시클릭 고리는 하기 식 IV의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매 화합물, 또는 다형체일 수 있다:



- [0104] 상기 식에서:
- [0105] X, Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,
- [0106] A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;
- [0107] n=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0108] m=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0109] p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0110] R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.
- [0111] 본 발명은 또한 하기에서 선택되는 식 A 및 I-IV의 화합물을 제공한다:
- [0112] 8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논
- [0113] 8-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온
- [0114] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3,3-디플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메타논
- [0115] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메타논
- [0116] 엔도-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메타논
- [0117] 엑소-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메타논
- [0118] 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논
- [0119] 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-1-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논
- [0120] 2-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논
- [0121] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(2-옥사-5-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-일)메타논
- [0122] 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논
- [0123] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(5,6-디클로로-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)메타논
- [0124] R-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논 S-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논

[0125] III. 합성

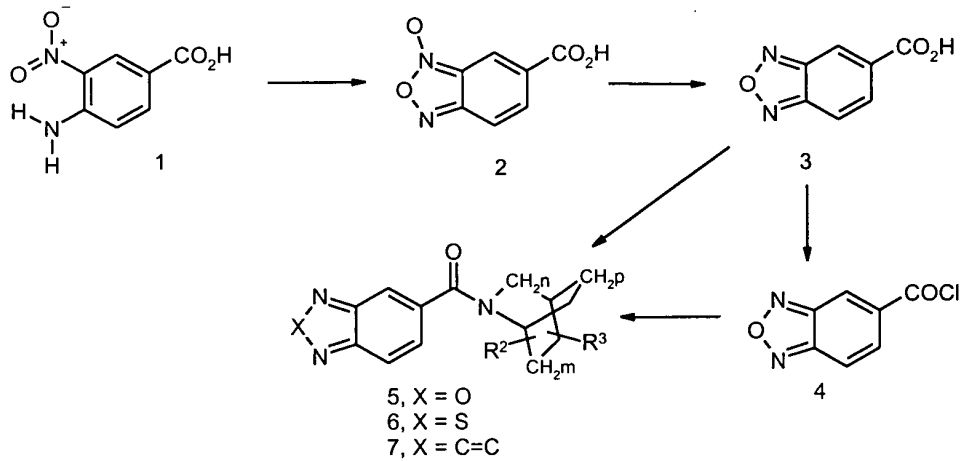
[0126] 본 발명의 화합물의 합성은 다음의 합성방법에 의해 합성된다. 유사한 공지의 다른 방법을 사용할 수도 있다. 이 합성에 사용되는 화합물은 이 명세서에 게시된 화학적 방법에 따라 제조되거나 공지의 방법에 따라 사소한 변형을 가한 것이다. 합성은 손쉬운 방법을 사용하고 본 발명의 게시 범위 내에서 용이하게 변형이 가능하다.

[0127] 4-아미노-3-니트로벤조산 1을 표백제(bleach)를 사용하여 산화시켜 중간체 2를 얻고 트리에틸 포스파이트(P(OEt))로 환원시켜 벤조푸라잔 카르복실산 3을 얻는다. 카르복실산 3을 티오닐 클로라이드와 촉매량의 DMF와 함께 톨루엔 중에서 환류시켜 산 클로라이드 4로 전환시킨다. 카르복실산 3은 적당한 용매에서 CDI, EDCI, HBTU와 같은 표준 커플링 조건에서 아미노 비사이클과 반응시켜 비시클릭 아마이드 5로 전환시킬수도 있다.

[0128] 또는, 산 클로라이드 4를 표준 커플링 조건에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 수성 수산화나트륨 존재하에서, 적당한 용매를, 예를 들어 디클로로메탄 중에서, 비시클릭 아민과 반응시켜 비시클릭 아마이드 5로 전환시킬수도 있다. 벤조티아디아졸 아마이드 6는 표준 커플링 조건에서 염기, 예를 들어 트리에틸아민 또는 수성 수산화나트륨 존재하에서, 적당한 용매를, 예를 들어 디클로로메탄 중에서 상용 벤조티아디아졸 산 클로라이드로부터 얻을 수 있다. 퀴옥살린-6-카르복실산 클로라이드는 상용 3,4-디아미노벤조산을 글리옥살과 축합하

고 티오닐 클로라이드와 촉매량의 DMF를 톨루엔 중에서 표준 방법으로 환류시켜 얻을 수 있다. 퀴옥살린-6-카르복실산 클로라이드와 비시클릭 아민의 반응으로 필요한 퀴옥살린 비시클릭 아마이드 (7)를 얻는다. 구조식 II - IV의 다른 아자비사이클류는 적당한 아자비사이클을 산 클로라이드 4와 비슷한 방법으로 반응시켜 얻는다.

[0129] 합성방법



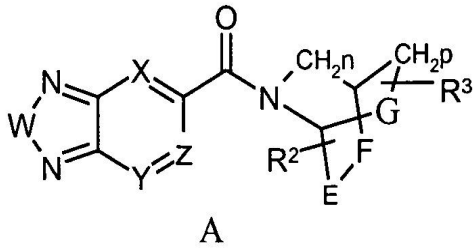
[0131] IV. 처치 방법

본 발명에 따라, 과소글루타메이트 상태 또는 시냅스 흥분 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 결손이 있어 기억 또는 인지능이 손상된 동물의 처치방법이 제공된다. 그러한 환자는, 기억 또는 다른 인지 기능이 손상되었거나, 피질/선조체 불균형이 일어나, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 파킨슨병을 포함하는 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동을 보이는 대상을 포함한다. 기억 및 학습 장애도 본 발명에 의해 처치 가능하다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자에 의해 용이하게 진단되고 인식될 수 있으며 본 발명의 화합물을 환자에게 유효량 투여하는 것으로 치료된다.

본 발명은 또한 환자에게 약학적 제제 또는 치료제의 형태로 본 발명의 화합물을 투여하는 것으로 구성되는 저환기증의 경감 또는 저해 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 저환기증 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 마취제 또는 마취성 진통제, 예를 들어 알페타닐 및 펜타닐, 와 함께 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다.

본 발명은 또한, 본 발명의 유효량의 화합물을 환자에게 충분한 양으로 투여하는 것으로 구성되는, 호흡과 관련된 수면장애 또는 무호흡증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다.

본 발명에서 치료방법은, 치료가 필요한 환자들에게 유효량의 하기 구조식 A의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체를, 약제학적으로 수용 가능한 담체 중에서 투여하는 것을 포함한다:



[0136]

상기 식에서:

[0137]

W는 산소, 황 또는 CH=CH;

[0138]

X, Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0139]

여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0140]

여기에서: R¹은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0141]

n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0142]

m=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0143]

p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0144]

R² 및 R³는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, CF₃, OH, C=O, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알킬닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이고,

[0145]

E 및 F는 각각 CH_{2m}, CR²R³, A, CH₂A, CR²=CR³ 또는 존재하지 않거나, 단 E 및 F가 둘 다 없는 경우는 없으며,

[0146]

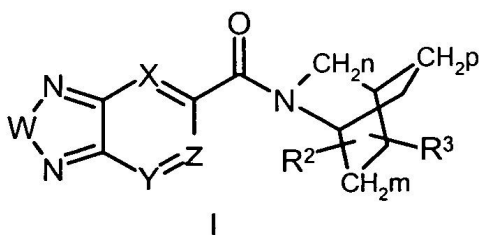
G는 CR²R³, A, CH₂A, CR²=CR³, CH₂C=O, CH₂CR²R³ 또는 존재하지 않거나,

[0147]

A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³이다.

[0148]

본 발명에서 다른 치료방법은, 치료가 필요한 환자들에게 유효량의 하기 구조식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체를, 약제학적으로 수용 가능한 담체 중에서 투여하는 것을 포함한다:



[0149]

상기 식에서:

[0150]

W는 산소, 황 또는 CH=CH;

[0151]

[0152] X,Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0153] 여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬, 여기에서: R¹은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

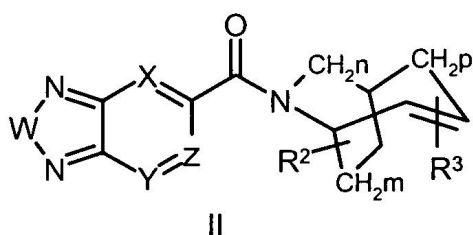
[0154] n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0155] m=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0156] p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0157] R² 및 R³는 각각 H, 할로젠(바람직하게는 F), -CN, -NO₂, OR¹, -SR¹, -NR₂¹, CF₃, OH, C=O, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴이다.

[0158] 상기 방법에서 아자비시클릭 고리는 하기 식 II의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체가 바람직하다:



[0159]

[0160] 상기 식에서:

[0161] X,Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

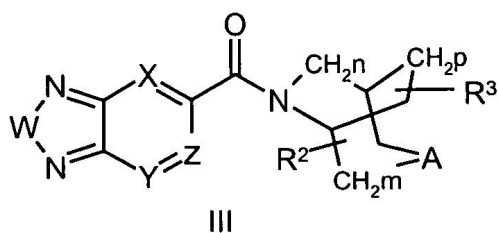
[0162] n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0163] m=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0164] p=0-4(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)

[0165] R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.

[0166] 상기 방법에서 아자비시클릭 고리는 하기 식 III의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체가 바람직하다:



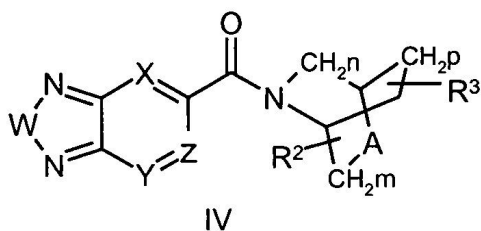
[0167]

[0168] 상기 식에서:

[0169] X,Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,

- [0170] A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;
- [0171] n=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0172] m=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0173] p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0174] R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.

- [0175] 상기 방법에서 아자비시클릭 고리는 하기 식 IV의 아자비시클릭 고리, 또는 이들의 약제학적으로 수용 가능한 염, 용매화합물, 또는 다형체가 바람직하다:



- [0176]
- [0177] 상기 식에서:
- [0178] X,Y 및 Z는 식 I에서 정의한 것과 같고,
- [0179] A는 O, S, SO, SO₂, C=O 또는 CR²R³;
- [0180] n=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0181] m=1-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0182] p=0-5(0 내지 5 메틸렌 그룹이 존재하는 것과 같음)
- [0183] R² 및 R³는 식 I에서 정의한 것과 같다.

[0184]

- [0185] 본 발명의 화합물은 현재까지의 화합물에 의해 나타난 생체활성보다 향상된 생체활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다양한 투약 형태, 예를 들어 경우 투여 형태의 약제학적 조성물로 제조될 수 있다.

- [0186] 상기한 바와 같이, 본 발명의 방법은 AMPA 수용체의 활성을 향상시키는 데 유용하여 AMPA 수용체에 의존하는 행동 학습을 용이하게 하고, AMPA 수용체의 또는 이들 AMPA 수용체를 사용하는 시냅스에서의 기억 손상과 같은 상태를 치료하는데 사용된다. 본 발명의 방법은 흥분 시냅스 활성을 증가시켜 정신분열증이나 정신분열 행동 또는 다른 상기한 증상을 야기하는 뇌 하부구역의 불균형을 회복하는데 유용하다. 본 발명의 방법에 따라 투여되는 화합물은 공지의 화합물보다 AMPA 수용체의 활성을 향상시키는 데 하기 생체 내 시험에서 알 수 있듯이, 더욱 강력한 효과를 나타낸다.

[0187] V. 생물학적 활성

[0188] A. 생체 내 AMPA 수용체 기능의 향상

- [0189] AMPA 수용체에 의해 매개되는 시냅스 반응은 상기 화합물을 사용하는 본 발명의 방법에 의해 증가한다.

- [0190] 본 발명의 화합물의 생체 내 생리효과를 다음 방법으로 마취된 동물에서 시험하였다. 해밀턴(Hamilton) 주사 펌프를 사용해 페노바비탈을 투여하여 동물을 마취상태로 유지하였다. 자극 및 기록 전극을 해마의 관통로 및 치아 이랑에 각각 삽입한다. 한번 전극을 이식하고, 자극 전극으로 3/분에서 전달되는 하나의 단일 상 펄스(100

μ s 펄스 기간)을 사용하여 안정한 기초라인의 유발반응을 유도해낸다. 필드 EPSP를 안정한 기초라인이 얻어질 때까지(약 20-30분) 관찰하고, HPCD에 녹인 시험 화합물 용액을 복강내 투여하고 유발된 필드 전위를 기록한다. 약물 투여 후 약 2시간 동안 유발된 전위를 기록하거나 필드 EPSP의 진폭이 기초 라인으로 돌아올 때까지 기록한다. 후자의 경우, 적당한 용량의 동일 시험화합물의 투여도 실시된다. 생체 내 전기생리학 분석에서 본 발명의 대표적인 화합물의 활성을 하기 표 1에 요약하였다. 본 발명의 화합물은 쥐의 치아 이랑에서 필드 EPSP의 진폭을 향상시키는데 CX516 (1-(퀸옥살린-6-일카르보닐)피페리딘; 미국 특허 5,773,434, US2002/0055508)보다 활성이 컸으며, 50 mg/kg i.p.에서 필드 EPSP의 진폭을 9% 향상시켰다.

표 1

화합물 실시예 번호	¹ 생체내 전기생리학 분석	² d-암페타민 자극된 운동의 저해
1	22%	69%
2	16%	40%
3	8%	NT
4	25%	NT
7	20% ³	NT

1. 쥐의 치아이랑 @ 10mpk i.p.에서 필드 EPSP의 진폭 향상%

2. 생쥐 @ 18 mpk i.p.에서 d-암페타민 자극된 운동의 저해% .

3. 정맥으로 투여

NT = 시험되지 않음

B. 행동 시험: d-암페타민 자극된 운동의 저해

하기 방법에 따라 본 발명의 화합물의 d-암페타민 자극된 운동의 저해 활성을 분석하였다. 수컷 CD1 생쥐, 체중 25-30 gm, 을 실험실로 데려와 30분 이상 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 각 생쥐들을 동물의 활동을 자동으로 관찰하는 적외선 비임 장치가 설치된 시험 우리에 넣었다. 쥐들을 시험 우리에 20분간 길들인 후 자신의 우리로 돌려보냈다. 적정한 부형제에 시험 화합물을 섞어 녹여 정맥주사하고 5 분 후에 d-암페타민 주사(2mpk)를 실시하였다. d-암페타민 주사 10분 후에 총 15분간 쥐들의 운동 활성을 시험하였다. 데이터를 컴퓨터로 수집하여 '멋대로인 운동 단위'로 나타내었다. 모든 데이터를 부형제만을 사용한 대조군과 비교하였다. 시험 화합물의 데이터는 표 1의 두 번째 칸에 게시하였다. 데이터는 쥐에 직접 2 mg/kg d-암페타민 투여에 의해 유도되는 과잉행동의 저해 % 로 나타내었다. 시험 화합물은 d- 암페타민 자극된 운동의 현저한 저해 활성을 나타내었다.

VI. 투여, 복용량, 및 제형

상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 방법은 AMPA 수용체에 의해 매개되는 글루타메이트의 시냅스 반응을 향상시키고, 과글루타메이트 상태의 치료에 유용하다. 이들은 또한 흥분 시냅스의 강도나 수의 부족, AMPA 수용체의 수의 부족으로 인해 기억이나 인지 능력 결핍 상태의 치료에 유용하다. 이들은 또한 피질/선조체 불균형으로 인한, 정신분열증 또는 정신병적 행동의 치료 및 AMPA 수용체에 의존하는 행동의 학습 향상에 유용하다.

본 발명의 화합물, 약제학적 조성물 및 방법에 의해 치료되는 환자는, 기억 또는 다른 인지 기능이 손상되었거

나, 피질/선조체 불균형이 일어나, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동을 보이는 대상을 포함한다. 기억 및 학습 장애도 본 발명에 의해 치치 가능하다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경 독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자에 의해 용이하게 진단되고 인식될 수 있으며 본 발명의 화합물을 환자에게 유효량 투여하는 것으로 치료된다.

[0202] 일반적으로, 투여경로 및 투여량은 환자의 상태와 체중 등에 따라 달라진다. 투여량도 다양하며, 당업자가 용이하게 결정할 수 있다. 일반적으로 밀리그램에서 데시그램까지의 양이 사용된다. 조성물 투여는, 정맥, 피하, 피부, 직장, 구강, 경구 등의 여러 가지 투여 경로가 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 바람직한 제형은 경구용 제제이다. 본 발명의 화합물은 생체 활성과 안정성이 탁월하므로 하루 두 번 또는 한번 투여할 수도 있다. 본 발명의 화합물로 치치 가능한 대상은 인간, 가축, 실험실 동물 등이다.

[0203] 상기 화합물은 액체, 분말, 고체, 반-고체 형태로, 예를 들어 캡슐, 결정화, 분말제, 지속-방출형 제제, 용액, 현탁액, 유화제, 크림, 로션, 에어로졸, 패치, 시럽, 주사제 등 여러 가지 제형으로, 처방된 복용량에 적합한 단일 투여에 적합한 형태로 제조될 수 있다.

[0204] 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로 약제학적으로 수용 가능한 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 바람직하게, 조성물은 0.5 내지 75중량%의 본 발명의 화합물을 포함하거나 본 발명의 화합물과 함께 적합한 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여를 위한, 그러한 부형제는 약제학적 등급의 만니톨, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈크, 셀룰로즈, 글루코즈, 젤라틴, 슈크로즈, 탄산마그네슘 등을 포함한다. 필요하다면, 조성물은 또한 소량의 비독성 보조제, 예를 들어 습윤제, 유화제, 완충제 등을 포함할 수 있다.

[0205] 액체 조성물은 본 발명의 화합물(약 0.5 내지 20 중량% 또는 그 이상), 및 임의의 약제학적 보조제를 담체, 예를 들어, 식염수, 수성 텍스트로즈, 글리세롤 또는 에탄올에 용해하거나 현탁시켜 용액이나 현탁액으로 제조한다. 경구 액체 제제로 사용하기 위해, 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 또는 시럽으로 제조될 수 있고, 액체 형태로 또는 물이나 일반 식염수에 수화시킬 수 있는 건조된 형태로 공급될 수 있다.

[0206] 조성물이 경구 투여를 위한 고체 제제로 사용되는 경우, 제제는 결정화, 과립, 분말, 캡슐 등의 형태이다. 결정화 제형에서, 조성물은 일반적으로 첨가제, 예를 들어 사카라이드나 셀룰로즈 제제와 같은 부형제, 전분 패이스트나 메틸 셀룰로즈와 같은 바인더, 충전제, 붕괴제, 및 약제 제조에 일반적으로 사용되는 다른 첨가제와 혼합된다.

[0207] 정맥 투여를 위한 주사제 조성물은 일반적으로 적절한 용액, 예를 들어 멸균 생리식염수 용액에 화합물을 포함한다. 조성물은 지질 또는 인지질 중의 현탁액으로서 또는 리포솜 현탁액으로, 또는 수성 에멀전으로 제조될 수도 있다.

[0208] 그러한 제형의 제조방법은 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co, 1985)에 게시되어 있다. 투여될 조성물은 환자의 AMPA 수용체 전류를 향상시키는데 약제학적으로 유효한 양의 선택된 화합물을 포함한다.

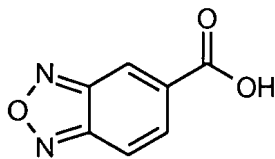
[0209] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 다른 언급이 없는 한, 모든 온도는 섭씨 온도이다. 다른 언급이 없는 한, 모든 NMR 스펙트라는 1 시간 NMR 스펙트라이고 용매로서 중수화 클로로포름 또는 중수화된 DMSO에서 테트라메틸실란을 내부 표준으로 사용하여 측정된 것이다. 화합물의 모든 명명은 IUPAC 명명법에 따랐고 그 명명법은 ACD Lab사의 컴퓨터 소프트웨어 ChemSketch에 의해 제공된 것이다.

[0210] I. 화학적 방법

[0211] 중간체 1

[0212]

[0213] 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산



[0214]

[0215] 교반기, 환류 응축기, 온도계 및 질소 유입구를 갖춘 3 L 반응기에, KOH (72.46g)를 넣고 에탄올 (250 ml) 및 물(250 ml)에 녹였다. 4-아미노-3- 니트로벤조산(100g) 부가하고 오렌지색 현탁액을 65-70℃로 30 분에 걸쳐 가열하였다. 생성된 현탁액 동일 온도에서 45 분간 교반하고 0℃±5℃로 30 분 이내로 냉각시켰다. 소듐 하이포클로라이트(448.93g) 의 시판 용액(13% w/w)을 0℃±5℃에서 1.5 시간 이내로 한 방울씩 부가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 2 시간 교반하면서 조절은 TLC (CHCl₃ 100/ 아세톤 2/ 아세트산 1)로 하였다. 물 (350 ml)을 15 분에 걸쳐 0℃±5℃에서 부가하여 노란 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물을 6N HCl 용액 (239 ml)으로 0.5 < pH < 1로 조절하였다. NaCl (58.44g)을 부가하고 생성 현탁액을 0℃±5℃에서 1.5 시간 질소 기류하에서 부가하였다. 여과하여 고체를 수집하고, 3x400 ml 물로 세척하고 건조하여 (40℃, 30 mbars, 12 시간) 83.6g (88.8% 수율)의 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 -옥사이드를 얻었다.

[0216]

교반기, 온도계, 부가된 깔때기, 환류 응축기 및 질소 유입구를 갖춘 2 L 반응기에서, 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 N-옥사이드 (80 g)를 순수 에탄올 (800 ml)에 녹였다. 이 용액에 트리에틸 포스파이트 (114.05 g)를 10 분에 걸쳐 70℃±2℃에서 부가하였다. 생성 혼합물을 가열하여 환류시키고(76-78℃) 2 시간 유지하였다. TLC (CHCl₃ 100/ 아세톤 2/ 아세트산 1)로 관찰한 결과 반응이 완결되었음을 알 수 있었다. 용매를 진공하에서 제거하여 (30 mbars, 40 C) 검은 오일을 얻었다 (180 g). 물(400 ml)을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(400 ml 및 160 ml). 유기층을 NaOH (9.5<pH<10)를 포함하는 850 ml 물로 추출하였다. 물 층을 분리하여 에틸 아세테이트로 추출하였다(3x240 ml).

[0217]

물 층을 5℃±2℃에서 pH<2로 산성화하고 (78 ml 6 N HCl) 노란 결정을 얻어 , 여과 및 건조하여 (40 C, 30 mbars, 12 시간) 65.56g (90% 수율)의 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산을 얻었다:

$$\text{mp} = 160-161^{\circ}\text{C},$$

$$^1\text{H NMR (300 MHz, DMSO)} \delta 13.8 (\text{s}, 1\text{H}); 8.57 (\text{s}, 1\text{H}); 8.56 (\text{d}, 1\text{H}, J = 0.6 \text{ Hz}); 7.87 \text{ ppm}$$

[0218]

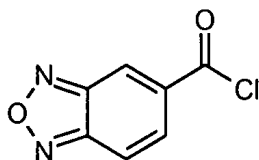
(d, 1H, J = 0.6 Hz).

[0219]

중간체 2

[0220]

2.1.3-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드



[0221]

[0222]

교반기, 온도계, 부가된 깔대기, 환류 응축기 및 질소 유입구를 갖춘 500 ml 반응기에서, 2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (28 g)을 톨루엔 (245 ml)에 현탁시켰다. 이 현탁액에 티오닐 클로라이드 (39.4 g) 및 DMF (0.35 ml)를 부가하였다.

[0223]

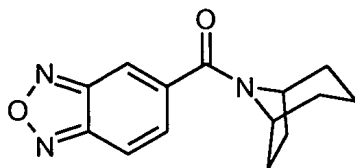
생성 혼합물가열하여 환류시키고 3 시간 유지하였다. 짧은 통과 칼럼을 장착하고 톨루엔을 증발시켜 (대기 압, 124 ml) 과량의 시약을 제거하였다. 냉각 후 잔류 톨루엔을 증류하여 제거하여 점성의 오일을 얻었다.

[0224]

오일을 증류하여 (90℃, 2mm Hg) 불순물을 제거하고 정치하여 생성물을 결정화하였다 (79.8% 수율), mp: 55-58℃.

[0225] 실시예 1

[0226] S-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일



[0227]

[0228] 트로판 (2.5g, 20 mmol)을 톨루엔(80 ml)에 녹인 용액에 [2,2,2]- 트리클로로에틸 클로로포르메이트 (20 ml, 94.4 mmol) 및 Na_2CO_3 (1.5g, 14 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 110 °C로 밤새 가열하였다. 용액을 실온으로 냉각하고, 에틸아세테이트 (150 ml), 물(100 ml) 및 H_2SO_4 (- pH 2) 를 부가하였다. 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 9.3g의 무색 오일을 얻었다.

[0229] 앞의 생성물 (3.3 g)을 THF (50 ml)와 메탄올 (50 ml)에 녹이고, 새로 만든 Zn/Cu (15g)를 부가하고 포름산 (5 ml)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 20 분 교반하고 고체를 여과하고 용매를 -10 ml가 남을 때까지 증발시켰다. 진한 수산화나트륨 용액을 pH 10이 될 때까지 부가하고 혼합물을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하여 유기층 황산 나트륨으로 건조시켰다. 트리에틸아민 (2ml)을 부가하고 [2,1,3]- 벤즈옥사디아졸-5-카르보닐 클로라이드 (0.5g, 2.73 mmol)의 클로로포름 (20 ml) 용액을 서서히 부가하였다. 혼합물을 20 분 교반하고, 물 (100 ml) 및 H_2SO_4 (\rightarrow pH 2)을 부가하고 물 층을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 다음, 진공하에서 농축하여 오일을 얻었다. 재료를 실리카겔 크로마토그래피에서 헥산 /에틸아세테이트 (3:2)로 용리하고, 디클로로메탄/MTBE로 결정화하여 133 mg의 흰색 고체를 얻었다:

$$\text{mp} = 128-130^\circ\text{C}, \text{LC-MS}, \text{MH}^+ = 258; {}^1\text{H}$$

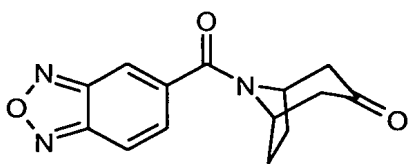
NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.92 (s, 1H); 7.90 (d, 1H, J = 6.3 Hz); 7.52 (d, 1H, J = 6.3 Hz);

4.84 (s, 1H); 4.06 (s, 1H); 2.06-1.50 ppm (m, 10H).

[0230]

[0231] 실시예 2

[0232] 8-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온



[0233]

[0234] 트로피논 (10g, 71.8 mmol)을 톨루엔 (120 ml)에 녹인 용액에 [2,2,2]- 트리클로로에틸클로로포르메이트 (40 ml, 189 mmol) 및 탄산나트륨 (4.0g, 37.7 mmol)을 서서히 부가했다. 혼합물을 110 °C로 42 시간 가열하고, 용매를 증발시키고, 물(100 ml) 및 H_2SO_4 (\rightarrow pH 2)을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x100 ml). 유기층을 황산 나트륨으로 건조하고, 진공하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 헥산/에틸아세테이트 (4:1)로 용리시켜 오일 (12.9 g)을 얻고 정치시켜 고화시켰다. 이 생성물 (2.5g)을 THF (40 ml) 및 메탄올 (40 ml)에 녹이고 새로 만든 Zn/Cu (12g)을 부가하여 혼합물을 실온에서 1 시간 교반하였다. 트리에틸아민 (3 ml) 을 부가하고 고체를 여과하고 메탄올 (10ml)로 세척하여, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 (80 ml)에 녹이고, 트리에틸아민 (3 ml)을 부가하고 [2,1,3]- 벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (1.5 g, 8.2 mmol)의 클로로포름 (20 ml) 용액을 서서히 부가하였다. 혼합물을 1 시간 교반하고, 물(100 ml) 및 H_2SO_4 (\rightarrow pH 2)을 부가하고 물 층을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하였다. 모인 유기물을 NaHCO_3 용액 (100 ml)으로 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시켜, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 헥산/에틸아세테이트 (1:1)로 용리시켜 얻은 고체를 디클로로메탄/MTBE (1.04g)으로 결정화시켰다:

mp = 164-166°C, LC-MS,

MH⁺ = 272; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (s, 1H); 7.97 (d, 1H, J = 9 Hz); 7.57 (d, 1H, J = 9 Hz); 5.09 (sb, 1H); 4.44 (sb, 1H); 3.05-1.80 ppm (m, 8H).

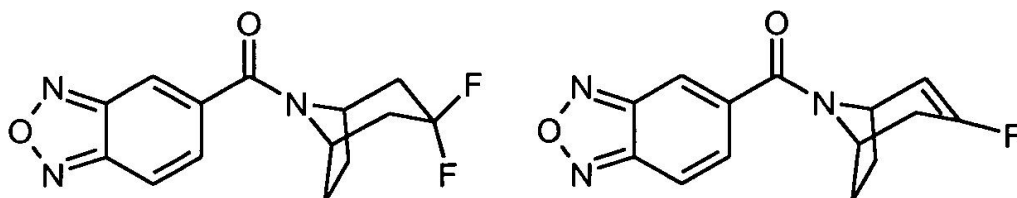
[0235]

[0236]

실시예 3 및 실시예 4

[0237]

[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3,3-디플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄올 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄올



[0238]

[0239]

8-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-온 (0.67g, 2.45 mmol)의 디클로로메탄 (25 ml) 용액에 디에틸아미노설퍼트리플루오라이드, "DAST" (5g)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 3일 교반하고 NaHCO₃ 용액(100 ml) 및 클로로포름 (100 ml) 혼합물에 부었다. 물 층을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하고 모은 유기물을 황산 나트륨으로 건조시켜, 진공하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 헥산/에틸아세테이트 (65:35)로 용리시켜, 디클로로메탄/MTBE으로 결정화시켜 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일-디플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄올(0.37g)을 두 생성물 중 덜 극성인 생성물로서 얻었다:

mp = 165-166°C, LC-MS, MH⁺ =

294; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96-7.93 (m, 2H); 7.54-7.50 (m, 1H); 5.00 (sb, 1H); 4.26 (sb, 1H); 2.60-2.05 ppm (m, 8H).

[0240]

[0241]

디클로로메탄/MTBE (0.06g)로 결정화하여 두 번째 더 극성인 생성물을 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-플루오로-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-2-엔-8-일)메탄올로 얻었다:

mp = 133-137°C, LC-MS, MH⁺ = 274; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00-7.87

(m, 2H); 7.53 (d, 1H, J = 8.7 Hz); 5.70-5.45 (m, 1H); 5.05 (sb, 1H); 4.31(sb, 1H); 3.23-1.45 ppm (m, 6H).

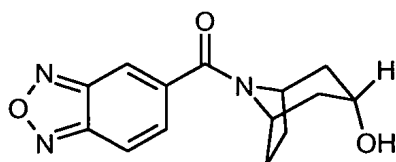
[0242]

[0243]

실시예 5

[0244]

엔도-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄올



[0245]

[0246]

트로핀(4.0 g, 28.3 mmol)의 톨루엔 (50 ml) 용액에 [2,2,2]-트리클로로에틸클로로포름에이트 (16 ml, 75.5 mmol) 및 Na₂CO₃ (4.0g, 37.7 mmol)를 서서히 부가하였다. 혼합물을 110°C에서 42 시간 가열하고, 톨루엔을 진공하에서 제거하고, 물(150 ml) 및 H₂SO₄ (→ pH 2)을 부가하고, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x100 ml). 모은 유기물을 황산 나트륨으로 건조시켜, 진공하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그

래피에서 헥산/에틸아세테이트 (70:30) (40:60)로 용리시켜 흰색 고체 (6.0g)를 얻었다. 이 생성물 (2.5g, 8.26 mmol)의 THF (50 ml) 및 메탄올 (50 ml) 용액에, 새로 제조한 Zn/Cu (15 g)를 부가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 교반하였다. 고체를 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 DMF (60 ml)에 녹이고, DMAP (0.98g, 8 mmol), HOBT (0.54g, 4mmol), 트리에틸아민 (2 ml), [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (1.31 g, 8 mmol) 및 EDCI (3g, 15.6 mmol)를 부가하고, 혼합물 실온에서 2 일간 교반하였다. DMF를 증발시키고 물(100 ml) 및 H₂SO₄ (→ pH 2)을 부가하였다. 혼합물을 클로로포름 (2x100 ml)으로 추출하고, 모아진 유기물을 NaHCO₃ 용액(100 ml), 황산 나트륨으로 건조시켜, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 THF/클로로포름 (15:85 25:75)으로 용리시키고 THF/클로로포름/MTBE으로 결정화하여 흰색 고체(1.25g)를 얻었다: mp = 169-171°C, LC-MS,

MH⁺ = 274; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.88 (m, 2H); 7.54-7.47 (m, 1H); 4.83 (sb, 1H); 4.25 (sb, 1H); 4.09 (sb, 1H); 2.40-1.80 ppm (m, 8H).

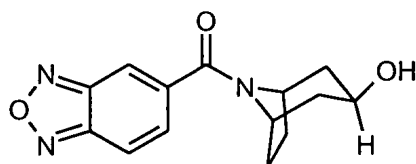
[0247]

[0248]

실시예 6

[0249]

엑소-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄논



[0250]

[0251]

엔도-8-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)-8-아자비시클로[3.2.1]옥탄-3-올 (0.27g, 0.98 mmol)의 무수 THF (10 ml) 용액에 4-니트로 벤조산 (0.33g, 2 mmol), 트리페닐포스핀 (0.52g, 2 mmol) 및 디소프로필 아조디카르복실레이트 (0.4g)의 THF (1 ml) 용액을 부가하였다. 혼합물을 밤새 실온에서 교반하고, NaHCO₃ 용액(50 ml)을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x100 ml). 유기물을 황산 나트륨으로 건조시켜, 진공하에서 농축시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 헥산/에틸아세테이트 (1:1)로 용리시켜, 흰색 고체 (0.45g)를 얻었다. 생성물을 무수 메탄올 (70 ml)에 현탁시키고, 나트륨 (0.2g)의 무수 메탄올 (50 ml) 용액을 부가하고 혼합물을 실온에서 0.75 시간 교반하고, 진한 HCl (0.5 ml) (→ pH 3)을 부가하여 용매를 진공하에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 THF/클로로포름 (30:70)으로 용리시키고, 클로로포름/MTBE (0.1 1g)으로 결정화시켜 엑소-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(3-히드록시-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-8-일)메탄논을 흰색 고체로 얻었다:

mp = 176-177°C, LC-MS, MH⁺ = 274; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.94-7.90 (m, 2H); 7.21 (dd, 1H, J = 9.3 and 1.2 Hz); 4.88 (sb, 1H); 4.30-4.10 (m, 2H); 4.09 (sb, 1H); 2.20-1.50 ppm (m, 8H).

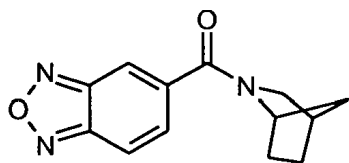
[0252]

[0253]

실시예 7

[0254]

2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄논



[0255]

[0256]

10% Pd/C (0.25g)을 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온의 THF (30 ml) 및 디클로로메탄 (30 ml) 용액에 부가하고 혼합물을 실온에서 18 시간 수소화시켰다.

[0257] 고체를 여과하고, 진공하에서 용매를 증발시켰다. 잔류물을 THF (60 ml)에 녹이고 리튬 알루미늄 하이드라이드 (2g)를 서서히 가했다. 혼합물 1 시간 환류시키고 +5℃로 냉각시켜 헥산 (60 ml) 및 진한 수산화 나트륨 용액(4 ml)을 추가하였다. 셀라이트 (2g)를 추가하고 혼합물을 1 시간 교반하여 고체를 여과하고 THF (10 ml)로 세척하였다. 혼합물에 트리에틸아민 (3 ml) 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (2g, 11.0 mmol)의 디클로로메탄 (10 ml) 용액을 추가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 물(100 ml)을 추가하고 황산으로 pH 2로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x100 ml). 모아진 유기물을 포화 중탄산 나트륨 용액(100 ml)으로 세척하고, 건조 (Na₂SO₄)하고 실리카겔 (5g) 상에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/헥산 (1:1) - (3:1) - (1:0)으로 용리시키고 MTBE/헥산으로 결정화시켜서 흰색 결정 (0.28g)을 얻었다:

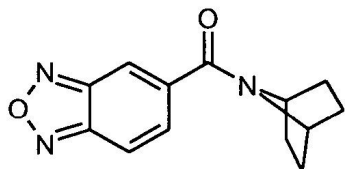
mp = 92-93 °C, LC-MS, MH⁺ = 244; ¹H NMR (300

MHz, CDCl₃, rotamers) δ 7.93-7.87 (m, 2H), 7.59-7.54 (m, 1H), 4.79 and 4.17 (s, total 1H), 3.61 and 3.48 (m, total 1H), 3.28 and 3.08 (dd, J = 9.3 and 1.5Hz, total 1H), 2.74 and 2.64 (s, total 1H), 1.90-1.47ppm (m, 6H).

[0258]

[0259] 실시예 8

[0260] 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-1-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논



[0261]

[0262] 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄 (Org. Lett, 2001, 3(P), 1371-1374) 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드를 사용하여 실시예 7에 기재된 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다. 화합물은 흰색 결정성 고체로 분리되었다:

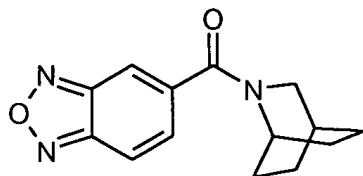
mp = 143-144 °C, LC-MS, MH⁺ = 244;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.00 (dd, J = 1.2 and 1.2Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 9.3 and 1.2Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 1.2 and 9.3Hz, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.16 (br s, 1H), 2.08-1.80 (m, 4H), 1.64-1.50 ppm (m, 4H).

[0263]

[0264] 실시예 9

[0265] 2-아자비시클로[2.2.2]옥트-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메타논



[0266]

[0267] 시스-4-아미노시클로헥산카르복실산 (2.0g 13.96 mmol)을 히트 건을 갖춘 플라스크에서 15 분 가열하였다. 실온으로 냉각시킨 후, THF (70 ml)를 추가하고 리튬 알루미늄 하이드라이드 (4g)를 서서히 나누어서 추가하고, 혼합물을 65℃에서 1시간 가열하였다. 혼합물을 냉각하고, 헥산 (70 ml) 및 수산화 나트륨 용액(5 ml)을 빠르게 교반하면서 추가하였다. 셀라이트 (5g)를 추가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 고체를 여과하여 제거하고 THF (10 ml)로 세척하였다. 트리에틸아민 (4 ml)을 추가하고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (2.0g, 10.95 mmol)의 디클로로메탄 (15 ml) 용액을 추가하여 혼합물을 실온에서 0.3h 교반하였다.

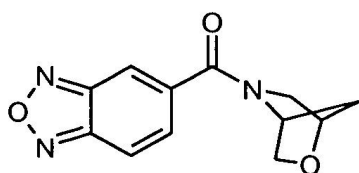
[0268] 물(100 ml)을 부가하고 황산으로 pH 2로 산성화시키고 에틸 아세테이트로 추출하였다(2x100 ml). 모은 유기물을 포화 중탄산 나트륨 용액(100 ml)으로 세척하고, 건조 (Na_2SO_4)하고 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/디클로로메탄/헥산 (40:10:50)으로 용리시켜 생성물을 흰색 고체로 얻었다(2.14g):

$\text{mp} = 138-139^\circ\text{C}$, LC-MS, $\text{MH}^+ = 258$;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3 , rotamers) δ 7.91 (dd, $J = 1.2$ and 9.3Hz , 1H), 7.90 and 7.83 (dd, $J = 1.2$ and 1.2Hz , total 1H), 7.51 and 7.46 (dd, $J = 1.2$ and 9.3Hz , total 1H), 4.58 and 3.42 (br s, total 1H), 3.68-2.64 (m, 2H), 2.12-1.61 ppm (m, 9H).

[0270] 실시예 10

[0271] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(2-옥사-5아자비시클로[2.2.1]헵트-5-일)메탄논



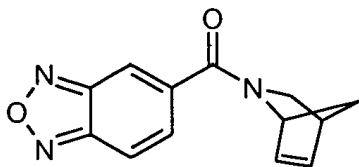
[0273] 2-아자-5-옥사비시클로[2.2.1]헵탄 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드를 사용하여 실시예 7에 기재된 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다:

$\text{mp} = 102-104^\circ\text{C}$, LC-MS,

$\text{MH}^+ = 246$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.98-7.90 (m, 2H), 7.58 (dd, $J = 1.2$ and 9.3Hz , 1H), 5.08 and 4.78 (s, total 1H), 4.66 and 4.47 (s, total 1H), 4.05 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.52 (s, 1H), 2.06-1.95 ppm (m, 2H).

[0276] 실시예 11

[0277] 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄논



[0279] 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온을 LiAlH_4 로 환원시키고 생성물 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔을 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드와 실시예 7에 기재된 방법으로 커플링시켰다. MTBE/헥산로 경정화하여 제목의 화합물을 흰색 고체로 분리하였다:

$\text{mp} = 106-108^\circ\text{C}$, LC-MS, $\text{MH}^+ = 242.25$; ^1H NMR

(300 MHz, CDCl_3 , rotamers) δ 7.98-7.86 (m, 2H), 7.58-7.53 (m, 1H), 6.60-6.50 (m, 1H), 6.36-6.32 (m, 1H), 5.25 and 4.57 (s, total 1H), 3.67-3.62 (m, 1H), 3.39 and 3.32 (s, total 1H), 3.03 and 2.70 (both d, $J = 10.2$ and 8.7Hz respectively, total 1H), 1.75 ppm (s, 2H).

[0281] 실시예 12 및 실시예 13

[0282] R-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄 및 S-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄

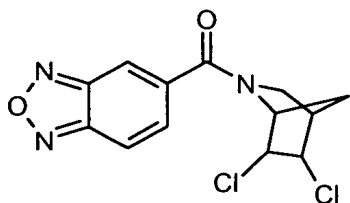


[0283]

[0284] (R)-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온 및 (S)-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-3-온으로부터 실시예 11의 방법으로 제목의 화합물을 제조하였다. R-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄: mp =104-106 °C
S-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일)메탄: mp =104-106 °C

[0285] 실시예 14

[0286] [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일(5,6-디클로로-2-아자비시클로[2.2.1]헵트-2-일)메탄



[0287]

[0288] 디클로로메탄 중의 표백제(bleach)(20 ml)에 진한 HCl (3 ml)을 부가하여 혼합물을 실온에서 빠르게 교반하였다. 혼합물을 2-아자비시클로[2.2.1]헵트-5-엔-2-일([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일) (0.5g, 2.07 mmol)의 디클로로메탄 (50ml) 교반 용액에 부가하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸아세테이트/헥산 (2:3)으로 용리시키고 디클로로메탄/MTBE으로 결정화시켜 제목의 화합물을 흰색 고체로 얻었다:

mp = 156-

157°C, LC-MS, $MH^+ = 312.16$; 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, rotamers) δ 8.02-7.95 (m, 2H), 7.52 (dd, $J = 1.1$ and 9.2Hz, 1H), 4.89 and 4.29 (s, total 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 3.72-2.40 4.57 ppm (m, 5H).

[0289]

[0290] II. 생물학적 방법

[0291] 실시예 15

[0292] 생체 내 전기생리학 분석

[0293] 본 발명의 화합물의 생체 내 생리효과를 다음 방법으로 마취된 동물에서 시험하였다.

[0294] 해밀턴(Hamilton) 주사 펌프를 사용해 페노바비탈을 투여하여 동물을 마취상태로 유지하였다. 자극 및 기록 전극을 해마의 관통로 및 치아 이랑에 각각 삽입한다. 한번 전극을 이식하고, 자극 전극으로 3/분에서 전달되는

하나의 단일 상 펄스($100\mu\text{s}$ 펄스 기간)를 사용하여 안정한 기초라인의 유발반응을 유도해낸다. 필드 EPSP를 안정한 기초라인이 얻어질 때까지(약 20-30분) 관찰하고, HPCD에 녹인 시험 화합물 용액을 복강 내 투여하고 유발된 필드 전위를 기록한다. 약물 투여 후 약 2시간 동안 유발된 전위를 기록하거나 필드 EPSP의 진폭이 기초 라인으로 돌아올 때까지 기록한다. 후자의 경우, 적당한 용량의 동일 시험화합물의 투여도 실시된다.

[0295] 실시예 15 d-암페타민 자극된 운동의 저해

[0296] 하기 방법에 따라 본 발명의 화합물의 d-암페타민 자극된 운동의 저해 활성을 분석하였다. 수컷 CD1 생쥐, 체중 25-30 gm, 을 실험실로 데려와 30분 이상 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 각 생쥐들을 동물의 활동을 자동으로 관찰하는 적외선 비임 장치가 설치된 시험 우리에 넣었다. 쥐들을 시험 우리에 20분간 길들인 후 자신의 우리로 돌려보냈다. 적정한 부형제에 시험 화합물을 섞어 녹여 정맥주사하고 5 분 후에 d-암페타민 주사(2mpk)를 실시하였다. d-암페타민 주사 10분 후에 총 15분간 쥐들의 운동 활성을 시험하였다. 데이터를 컴퓨터로 수집하여 '멋대로인 운동 단위'로 나타내었다. 모든 데이터를 부형제만을 사용한 대조군과 비교하였다. ANOVA와 Dunnet's t-test로 통계학적 분석을 실시하여 P가 0.05 이하인 경우 현저하게 다른 것으로 간주하였다.

[0297] 본 발명을 특정 방법 및 실시예에 의해 설명하였으나 본 발명의 범위 내에서 다른 변형이 가능함은 자명하다.