

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶

C07D 453/02

A61K 31/445

C07D 453/06

C07D 487/08

(11) 공개번호 특 1999-0087184

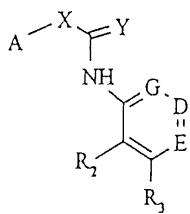
(43) 공개일자 1999년 12월 15일

(21) 출원번호	10-1998-0706579		
(22) 출원일자	1998년 08월 22일		
번역문제출일자	1998년 08월 22일		
(86) 국제출원번호	PCT/SE1997/00294	(87) 국제공개번호	WO 1997/30998
(86) 국제출원출원일자	1997년 02월 21일	(87) 국제공개일자	1997년 08월 28일
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 캐나다 레소토 말라위 수단 스와질랜드 캐나다 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투칼 스웨덴 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 영국 국내특허 : 아일랜드 알바니아 오스트레일리아 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 쿠바 체크 에스토니아 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본		
(30) 우선권주장	9600683-8 1996년 02월 23일 스웨덴(SE)		
(71) 출원인	아스트라 악티에볼라그 클래스 빌헬름슨 스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9		
(72) 발명자	매코어, 존 미국 14526 뉴욕주 펜필드 브레일로치 크로싱 95 우, 에드워 미국 14620 뉴욕주 로체스터 애슐리 드라이브 147		
(74) 대리인	김영, 주성민		

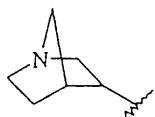
심사청구 : 없음**(54) 치료에 유용한 카르bam산의 아자비시클릭 에스테르****요약**

본 발명은 A가 화학식 (II), (III), (IV) 또는 (V)이고; X가 O 또는 S이고; G 및 D가 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 단 G, D 또는 E 중 단지 하나만 질소이고; E가 N 또는 C-R₄이고; R₁이 수소 또는 메틸이고; R₂가 수소 또는 플루오로이고; R₃가 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -OR₅, -CN, -CONH₂, -CO₂R₅, -NR₅R₆, 또는 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고; R₄가 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -OR₅, -CN, -CONH₂, -CO₂R₅, -NR₅R₆, 또는 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이거나; R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄가 함께 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 융합 페닐 고리를 나타낼 수 있고; R₅ 및 R₆가 독립적으로 수소 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 에난티오머, 그의 약제학상 허용되는 염, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 조성물 및 치료 용도, 특히 정신 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방 뿐만 아니라, 중간체 및 합성시의 중간체의 용도에 관한 것이다.

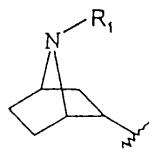
<화학식 I>



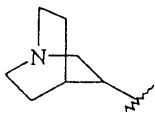
<화학식 Ⅰ>



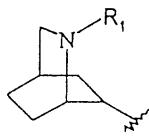
<화학식 Ⅲ>



<화학식 Ⅳ>



<화학식 Ⅴ>



영세서

기술분야

본 발명은 신규한 카르방산의 아자비시클릭 에스테르 또는 그의 약제학상 허용되는 염, 그의 제조 방법, 그를 함유하는 약제학적 조성을 및 그의 치료상 용도에 관한 것이다. 또 다른 목적은 니코틴계 아세틸콜린 수용체 ($nAChR's$)에 대한 강력한 리간드인 활성 화합물을 제공하는 것이다.

배경기술

알츠하이머병, 인식 장애 또는 주의 장애, 불안, 우울증, 흡연 중단, 신경 보호, 정신분열증, 무통증, 투레트 증후군 및 파킨슨병과 같이 감소된 콜린생성 기능을 포함하는 장애 범위의 치료에 있어서의 니코틴 계 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물의 용도는 문헌 ['Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology', Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA (1995) 및 Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors, Drug News & Perspectives, Volume 7, pp. 205-223 (1994)]에서 논의되었다.

미국 특허 제 5,468,875호에는 알츠하이머병 및 다른 장애의 치료에 유용한 중추 활성 무스카린 작용제인 N-알킬카르방산 1-아자비시클로[2.2.1]헵트-3-일 에스테르가 개시되어 있다.

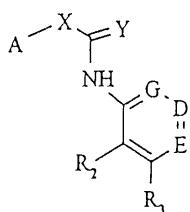
N-(2-알콕시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르는 그의 국소 마취 활성과 함께 문헌 [Pharmazie, 48, 465-466 (1993)]에 개시되어 있다.

페닐 고리 상의 오르토 위치에 치환된 N-페닐카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르는 문헌 [Acta Pharm. Suecica, 7, 239-246 (1970)]에 국소 마취제로서 기재되어 있다.

<발명의 개시>

본 발명은 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 에난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염을 제공한다.

화학식 Ⅰ



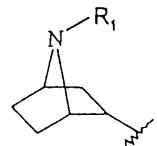
상기 식 중,

A는

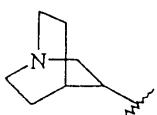
화학식 II



화학식 III

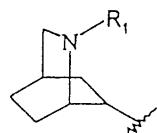


화학식 IV



또는

화학식 V



이고;

X는 O 또는 S이고;

Y는 O 또는 S이고;

G 및 D는 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 단 G, D 또는 E 중 단지 하나만 질소이고;

E는 N 또는 C-R4이고;

R1은 수소 또는 메틸이고;

R2는 수소 또는 플루오로이고;

R3는 수소, 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -OR5, -CN, -CONH2, -CO2R5, -NR5R6, 또는 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

R4는 수소, 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -OR5, -CN, -CONH2, -CO2R5, -NR5R6, 또는 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이거나;

R2 및 R3 또는 R3 및 R4는 함께 수소, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 융합 페닐 고리를 나타낼 수 있고;

R5 및 R6는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 C3 알킬이다.

화학식 (I)의 화합물은 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 강력한 리간드이다.

달리 지시되지 않으면, 본 명세서에 언급된 용어 'C1-C3 알킬'은 탄소 원자 1 내지 3개를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기 또는 탄소 원자 3개를 갖는 시클릭 알킬기를 의미한다. 그러한 기의 예는 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필 및 시클로프로필이다.

달리 지시되지 않으면, 본 명세서에 언급된 용어 '할로겐'은 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

바람직한 본 발명의 화합물은 A가 화학식 (II) 또는 화학식 (IV)이고; R₂가 수소이고; X 및 Y가 산소이며; G, D 및 E가 탄소인 화학식 (I)의 화합물이다.

특히 바람직한 본 발명의 화합물은 하기 화합물을 포함한다.

N-페닐카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-메틸페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3,4-디클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-시아노페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-페닐카르방산 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일 에스테르,

N-(3-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-페닐티오카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(2-피리딜)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(1-나프틸)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-페닐카르방산 (3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-페닐카르방산 (3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-피리딜)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(m-비페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르, 및

N-(3-퀴놀리닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르.

더욱 특히 바람직한 본 발명의 화합물은 하기 화합물을 포함한다.

N-(4-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-메틸페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3,4-디클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르, 및

N-(m-비페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르.

본 발명의 또 다른 화합물은 하기 화합물을 포함한다.

N-(2-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(4-클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3-클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르,

N-(3-클로로-4-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르, 및

N-(4-클로로-3-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르.

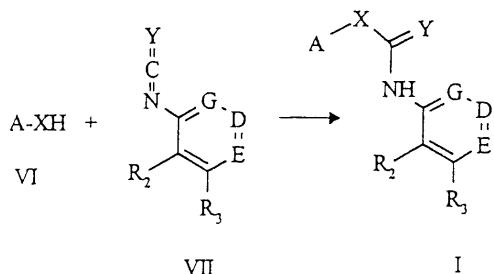
본 발명은 화학식 (I)의 화합물의 제조 방법, 그의 에난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염을 제공한다.

<제조 방법>

화학식 (I)의 화합물은 반응식 1, 반응식 2 및 반응식 3의 방법에 따라 제조할 수 있다. 반응식 및 본 명세서에서 A, X, Y, G, D, E, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ 및 R₆는 달리 지시되지 않으면, 화학식 (I)에 상기 정의된 바와 같다.

방법 a)

<반응식 1>

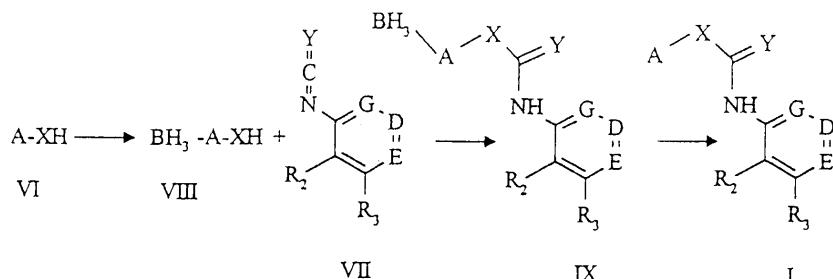


화학식 (I)의 화합물은 화학식 (VI)의 화합물을 불활성 용매 중에서 촉매의 존재하에 화학식 (VII)의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트와 축합시켜 제조할 수 있다. 적절한 불활성 용매는 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디옥산; 아세토니트릴, 툴루엔, N,N-디메틸포름아미드 및 N-메틸피리дин-2-온을 포함한다. 바람직하게는, 용매는 아세토니트릴이다. 적절한 촉매는 트리알킬아민, 예를 들면, 트리에틸아민과 같은 3급 아민; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN), 바람직하게는 트리에틸아민 또는 디부틸틴 디라우레이트이다. 반응은 통상적으로는 약 25 °C 내지 약 154 °C의 온도, 바람직하게는 약 25 °C 내지 약 85 °C의 온도에서, 또한 약 1 내지 약 3 기압의 압력, 바람직하게는 주위 압력 (약 1 기압)에서 수행한다.

방법 b)

다른 방법으로는, 화학식 (I)의 화합물을 반응식 2에 따라 제조할 수 있다.

<반응식 2>



화학식 (I)의 화합물은 불활성 용매 중에서 산을 사용하여 화학식 (IX)의 화합물 중의 보란 치물을 제거하여 화학식 (IX)의 화합물로부터 제조할 수 있다. 적절한 산은 무기산, 예를 들면, 염산 및 브롬화수소산을 포함하고; 바람직하게는 염산이다. 적절한 불활성 용매는 C₁ 내지 C₄ 알코올 및 아세톤을 포함하고, 바람직하게는 아세톤이다. 반응은 통상적으로는 약 -10 °C 내지 약 50 °C, 바람직하게는 약 0 °C 내지 약 25 °C에서 수행한다.

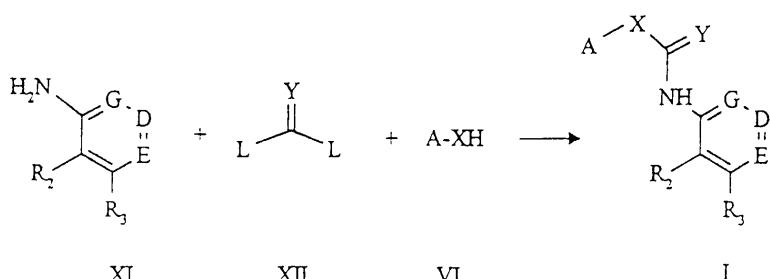
화학식 (IX)의 화합물은 신규하며, 화학식 (VIII)의 화합물을 불활성 용매 중에서 촉매의 존재하에 화학식 (VI)의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트와 축합시켜 제조할 수 있다. 적절한 불활성 용매, 촉매 및 반응 조건은 상기 방법 a)에 화학식 (VI)의 화합물과 화학식 (VII)의 축합에 기재된 바와 동일하다.

화학식 (VI)의 화합물의 보란 치물인 화학식 (VIII)의 화합물은 신규이며, 화학식 (VI)의 화합물을 테트라하이드로푸란 중에서 약 -10 °C 내지 약 25 °C, 바람직하게는 약 0 °C에서 등몰량의 보란으로 처리하여 제조할 수 있다. 주출 처리에 의해 통상적으로 반응 순서의 다음 단계에 직접 사용되는 화학식 (VIII)의 화합물을 얻는다. 화학식 (VIII)의 화합물은 축합 반응의 출발 물질로서 뿐만 아니라, 니코틴계 아세틸콜린 수용체에 대한 리간드의 합성에도 출발 물질로서 사용할 수 있다.

방법 c)

다른 방법으로는, 화학식 (I)의 화합물을 반응식 3에 따라 제조할 수 있다.

<반응식 3>



화학식 (I)의 화합물은 화학식 (XI)의 화합물을 화학식 (XII)의 카르보닐 공여 화합물 (식 중 Y는 상기 정의된 바와 같고, L은 아탈기, 예를 들면, 염소 또는 이마다졸임)과 반응시킨 다음, 생성된 혼합물을 화학식 (VI)의 화합물과 반응시키는 순차적 반응으로 제조할 수 있는데, 이를 반응은 모두 불활성 용매 중

에서 영기성 촉매의 존재하에 수행한다. 바람직한 화학식 (XII)의 화합물은 카르보닐디아이미다졸이다. 적절한 염기는 트리알킬아민, 예를 들면, 트리에틸아민; 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데스-7-엔 (DBU) 및 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-엔 (DBN)을 포함하고, 바람직하게는 트리에틸아민이다. 적절한 불활성 용매는 N,N-디메틸포름아이드, 아세토니트릴, 에테르, 예를 들면, 테트라히드로푸란 및 디옥산; 및 아세톤을 포함하고, 바람직하게는, 아세토니트릴이다. 반응은 통상적으로는 약 25 °C 내지 약 154 °C, 바람직하게는 25 °C 내지 약 85 °C의 온도에서, 또한 약 1 내지 약 3 기압의 압력, 바람직하게는 주위 압력 (약 1 기압)에서 수행한다.

화학식 (VI), (VII), (XI) 및 (XII)의 화합물은 상업적으로 구입하거나, 당 기술 분야의 숙련인에게 공지된 방법에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물 및 중간체는 반응 혼합물로부터 단리할 수 있고, 필요한 경우, 표준 기술을 사용하여 추가로 정제할 수 있다.

언급될 수 있는 화학식 (I)의 화합물의 산부가염은 무기산의 염, 예를 들면, 염산 및 브롬화수소산 염 및 포르메이트, 아세테이트, 말레이이트, 벤조에이트 및 푸마레이트 염과 같은 유기산과의 염을 포함한다.

화학식 (I)의 화합물의 산부가염은 유리 염기 또는 염, 예난티오머 또는 그의 보호된 유도체를 1 당량 이상의 적절한 산과 반응시켜 제조할 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질, 또는 염이 가용성인 용매, 예를 들면 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르, 또는 용매의 혼합물을 중에서 수행할 수 있고, 진공하에 또는 동결 건조에 의해 제거될 수 있다. 반응은 상호교환 반응일 수 있거나, 이온 교환 수지 상에서 수행할 수 있다.

화학식 (I)의 화합물은 토토머 또는 예난티오머 형태로 존재하는데, 이들은 모두 본 발명의 범주에 포함된다. 다양한 광학 이성질체는 통상의 기술, 예를 들면, 분별 결정 또는 키랄 HPLC를 사용하여 화합물 라세미 혼합물을 분할하여 단리할 수 있다. 다른 방법으로는, 개별적인 예난티오머는 적절한 광학 활성 출발 물질을 라세미화를 초래하지 않는 조건하에 반응시켜 제조할 수 있다.

중간체 화합물은 예난티오머 형태로도 또한 존재하고, 정제된 예난티오머, 라세미체 또는 혼합물로서 사용될 수 있다.

<효용>

화학식 (I)의 화합물은 니코틴계 아세틸콜린 수용체의 효능제이다 [문헌 'Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology', Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA (1995)]. 이론에 의해 제한되지 않으면서, $\alpha 7$ nAChR (니코틴계 아세틸콜린 수용체) 서브타입 효능제는 정신 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에 유용해야 하며, $\alpha 4$ nAChR 서브타입 효능제이거나 효증제이기도 한 화합물 이상의 이점을 가져야 한다고 생각되고 있다. 따라서, $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 선택적인 화합물이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 특히 정신 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방 의약으로서 지시된다. 정신 장애의 예는 정신분열증, 조증, 조울증 및 불안을 포함한다. 지능 손상 장애는 알츠하이머병, 학습력 결핍, 인식력 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 자폐증 및 주의력 결핍 과활동성 장애를 포함한다. 본 발명의 화합물은 통증 (만성 통증을 포함함)의 치료 및 파킨슨병, 헌팅تون병, 투레트병, 근위축성 측색경화증 및 콜린생성계 기능에 이상이 있는 신경변성 장애의 치료 또는 예방에 있어서 진통제로서 유용할 수 있다. 이 화합물은 시차로 인한 피로의 치료 또는 예방, 흡연 종단을 유도하는 용도 및 니코틴 중독 (니코틴을 함유하는 생성물에 노출되어 발생되는 것을 포함함)의 치료 또는 예방에 추가로 사용할 수 있다.

또한, 화학식 (I)의 화합물은 염증성 장 질병, 예를 들면, 궤양성 대장염의 치료 및 예방에 유용할 수 있다.

따라서, 본 발명은 또 다른 일면에서 의약으로서 사용되는 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염을 제공한다.

본 발명의 또 다른 일면은 상기 언급된 임의의 질병 또는 증상을 치료하거나 예방하는 의약의 제조에 있어서의 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염의 용도 및 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염 치료 유효량을 상기 언급된 질병 또는 증상을 겪고 있거나 그에 감염되기 쉬운 사람에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 언급된 임의의 질병 또는 증상의 치료 또는 예방법이다.

상기 언급된 치료 용도를 위한 투여량은 물론, 사용될 화합물, 투여 방식 및 목적하는 치료에 따라 다양할 것이다. 그러나, 일반적으로 만족스러운 결과는 본 발명의 화합물을 동물 체중 kg 당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg의 하루 투여량으로 투여하는 경우에 얻어지고, 바람직하게는 하루에 1 내지 4회로 분할 투여하거나 서방성 형태로 투여한다. 사람에 대해서 총 하루 투여량은 5 mg 내지 1,400 mg, 더욱 바람직하게는 10 mg 내지 100 mg의 범위이고, 경우 투여에 적절한 단위 투여 형태는 고체 또는 액체의 약제학적 담체 또는 희석제와 임의로 혼합된 화합물 2 mg 내지 1,400 mg를 포함한다.

<약제학적 조성물>

화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염은 그 자체 또는 적절한 의약 조성물의 형태로 사용될 수 있다. 투여는 장내 (경구, 설하 또는 직장을 포함함), 비내, 국소 또는 비경구 경로에 의할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 적절한 약제학적 조성물을 선택하고 제조하는 통상의 방법은 예를 들면, 문헌 [Pharmaceuticals-The Science of Dosage Form Designs, M.E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988]에 기재되어 있다.

본 발명은 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염 및 임의로는 불활성 약제학상 허용되는 담체를 포함하는, 포유 동물, 바람직하게는 사람에서 니코틴계 아세틸콜린 수용체 신경 전달의 이상 기능에서 발생되는 예시된 증상 또는 장애를 치료 또는 예방하는 약제학적 조성물

을 제공한다.

본 발명은 또 다른 일면에서, 바람직하게는 80 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 50 중량% 미만의 본 발명의 화합물을 임의로는 불활성 약제학상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 약제학상 조성물을 제공한다.

희석제 및 담체의 예는 정제 및 당의정에 대해서는 락토스, 전분, 활석, 스테아르산이고; 캡슐에 대해서는 타르타르산 또는 락토스이고; 주사 용액에 대해서는 물, 알코올, 글리세린, 식용 오일이고; 좌약에 대해서는 천연 또는 경화 오일, 또는 육스이다.

경구, 즉 식도 투여에 적절한 조성물은 정제, 캡슐, 시럽 및 당의정을 포함하고; 서방성 조성물은 확산 장벽으로 코팅된 이온 교환 수지에 활성 성분이 결합되어 수지의 방출 특성을 변화시키는 것들을 포함한다.

본 발명은 성분의 혼합 방법을 포함하는, 약제학상 조성물의 제조 방법도 또한 제공한다.

<약리학>

본 발명의 화합물의 약리학적 활성을 하기 시험으로 측정할 수 있다.

<시험 A - α 7 nAChR 서브타입에 대한 친화도 평가>

래트 해마막에 대한 $[^{125}\text{I}]$ - α -붕가로톡신 (BTX) 결합

래트 해마를 20배 부피의 균질화 완충액 (HB: 구성 성분 농도 (mM): 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 50; MgCl_2 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4) 중에 균질화하였다. 균등질을 1000 g에서 5 분 동안 원심분리한 후, 상층액을 모으고 펠렛을 재추출하였다. 모은 상층액을 12000 g에서 20 분 동안 원심분리하고, 세척하고, HB 중에 재현탁하였다. 막 30 내지 80 μg 을 21 °C에서 2 시간 동안 5 nM $[^{125}\text{I}]$ - α -BTX, 1 mg/ml BSA (소 혈청 알부민), 시험 약제 및 2 mM CaCl_2 또는 0.5 mM EGTA [에틸렌

글리콜-비스(β-아미노에틸)에테르]로 배양한 다음, 여과하고, 와트만 (Whatman) 유리 섬유 필터 (두께 C) 상에서 브랜들 (Brandel) 세포 회수기를 사용하여 4 회 세척하였다. 필터를 3 시간 동안 물 중의 1 % BSA/0.01 % PEI (폴리에틸레이민)로 예비 처리하는 것이 낮은 필터 블랭크 (분 당 총 카운트의 0.07 %)에 중요하였다. 비특이적 결합은 100 μM (-)-니코틴에 의해 설명되었고, 특이적 결합은 전형적으로 75 %였다.

<시험 B - α 4 nAChR 서브타입에 대한 친화도 평가>

$[^3\text{H}]$ -(-)-니코틴 결합

그 내용이 본 명세서에 참고 문헌으로서 포함되는 문헌 [Martino-Barrows and Kellar, Mol. Pharm., 31, 169-174, (1987)]으로부터 변형된 방법을 사용하여, 래트 뇌 (피질 및 해마)를 $[^{125}\text{I}]$ - α -BTX 결합 평가에서와 같이 균질화하고, 12000 g에서 20 분 동안 원심분리하고, 2 회 세척한 다음, 100 μM 디이소프로필 플루오로포스페이트를 함유하는 HB 중에 재현탁하였다. 4 °C에서 20 분 후, 막 (약 0.5 mg)을 4 °C에서 1 시간 동안 3 nM $[^3\text{H}]$ -(-)-니코틴, 시험 약제, 1 μM 아트로핀 및 2 mM CaCl_2 또는 0.5 mM EGTA로 배양한 다음, 와트만 유리 섬유 필터 (두께 B, 0.5 % PEI로 1 시간 동안 예비 처리) 상에서 브랜들 세포 회수기를 사용하여 여과하였다. 비특이적 결합은 100 μM 카르바콜에 의해 설명되었고, 특이적 결합은 전형적으로 84 %였다.

<시험 A 및 B에 대한 결합 데이터 분석>

IC_{50} 값 및 슈도 힐 (Hill) 계수 (^nH)는 비선형 곡선 적용 프로그램 올피트 (ALLFIT)를 사용하여 계산하였다 [A. DeLean, P.J. Munson and D. Rodbard, Am. J. Physiol., 235, E97-E102 (1977)]. 포화 곡선은 비선형 회귀 프로그램 엔즈피터 (ENZFITTER)를 사용하여 [R.J. Leatherbarrow (1987)] 1 부위 모델에 적용하고, $[^{125}\text{I}]$ - α -BTX 및 $[^3\text{H}]$ -(-)-니코틴 리간드에 대해 각각 1.67 및 1.70 nM의 K_D 값을 얻었다. K_i 값은 일반적인 청-프루조프 (Cheng-Prusoff) 식을 사용하여 평가하였다.

$$K_i = [\text{IC}_{50}] / ((2 + ([\text{리간드}]/[K_D]))^{1/n} - 1)$$

상기 식에서 $n=1$ 의 값은 $^n\text{H} < 1.5$ 인 경우에 사용되었고, $n=2$ 의 값은 $^n\text{H} \geq 1.5$ 인 경우에 사용되었다. 시료는 3 회 평가하였고, 재현가능성은 전형적으로 ± 5 %였다. K_i 값은 6 개 이상의 약제 농도를 사용하여 결정하였다. 본 발명의 화합물은 시험 A 또는 시험 B에서 1000 nM 미만의 결합 친화도 (K_i)를 갖는 화합물인데, 이는 그들이 유용한 치료 활성을 갖는 것으로 기대됨을 나타낸다.

다른 화합물과 비교할 때, 본 발명의 화합물은 독성이 덜하고, 보다 효능이 있고, 보다 오래 작용하고, 더 넓은 활성 범위를 갖고, 보다 강력하고, α 7 nAChR 서브타입에 대해 보다 선택적이고, 부작용을 보다 적게 나타낼 수 있고, 보다 쉽게 흡수되거나 다른 유용한 약리학적 특성을 가진다는 이점을 갖는다.

<실험 부문>

하기 실시예를 들어 본 발명의 화합물의 제조 방법을 예시하나, 이로써 본 발명의 범주를 제한하는 것은 아니다.

실시예

<일반 실험 방법>

시판 중인 시약을 추가의 정제없이 사용하였다. NMR 데이터는 ppm (parts per million) (δ)으로 기록하였고, 시료 용매로부터의 테트라메틸실란 또는 중수소 로크 (lock)의 화학적 쉬프트를 기준으로 하였으며, 브루커 (Bruker) 250 MHz 또는 브루커 500 MHz 기구 상에서 얻었다. 크로마토그래피 (실리카겔 여과)는 230 내지 400 메쉬 실리카겔을 사용하였다. 실온은 20 내지 25 °C를 의미한다.

<실시예 1>

N-아릴카르방산 에스테르, N-헵테로아릴카르방산 에스테르, N-아릴티오카르방산 에스테르 및 N-헵테로아릴티오카르방산 에스테르의 일반적인 합성

아자비시클로알킬 알코올 (화학식 (VI)) 2.00 밀리몰, 적절한 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트 (화학식 (VII)) 2.00 밀리몰, 트리에틸아민 20 몰% 및 아세토니트릴 10 mL의 혼합물을 달리 언급되지 않으면, 환류 온도에서 질소하에 2 내지 8 시간 동안 가열하였다. 이어서, 무수 메탄올 0.10 mL (2.5 밀리몰)를 가하고, 환류를 1 시간 동안 계속하였다. 생성된 반응 용액을 실온으로 냉각시키고, 침전된 고체는 무엇이든 여과를 통하여 단리하였다. 고체가 순수한 카르방산 에스테르가 아닌 경우, 추가의 정제를 재결정법 또는 실리카겔 (약 50 g)을 사용하여 9:1:0.1 메틸렌 클로라이드/메탄올/수산화암모늄으로 용출시키는 칼럼 크로마토그래피에 의해 수행하여 순수한 카르방산 에스테르를 얻을 수 있었다.

이 방법에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

A. N-(4-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 4-브로모페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 냉각된 반응 혼합물로부터 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 (60 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 217.5–219.5 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 328 (16), 327 ([Br⁸¹을 갖는 MH⁺], 100), 326 (16), 325 ([Br⁷⁹을 갖는 MH⁺], 100).

B. N-(4-메틸페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 4-톨릴 이소시아네이트를 사용하였다. 냉각된 반응 혼합물로부터 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 (93 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 186.0–187.5 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 262 (21), 261 ([MH⁺], 100).

C. N-(3,4-디클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 3,4-디클로로페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 냉각된 반응 혼합물로부터 침전된 고체를 여과하여 표제 화합물 (60 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 181.0–184.0 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 319 ([2 개의 Cl³⁷을 갖는 MH⁺], 13), 318 (11), 317 ([1 개의 Cl³⁷을 갖는 MH⁺], 71), 316 (18), 315 ([2 개의 Cl³⁵을 갖는 MH⁺], 100).

D. N-(4-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 4-메톡시페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 반응 혼합물로부터 침전된 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 (43 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 159.5–160.5 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 277 (MH⁺, 16), 110 (100).

E. N-(2-플루오로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 2-플루오로페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 반응 용액을 감압하에 증발시키고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 (79 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 124.0–126.0 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 265 (MH⁺, 22), 110 (100).

F. N-(3-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 3-메톡시페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 반응 용액을 감압하에 증발시키고, 잔류 고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 표제 화합물 (60 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 130.5–132.0 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 278 (18), 277 (MH⁺, 100).

G. N-페닐티오카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 페닐 이소티오시아네이트를 사용하였다. 반응 용액을 환류 온도에서 질소하에 6 일 동안 가열하였다. 반응 용액을 실리카겔을 사용하여 메틸렌 클로라이드 중의 10 % 메탄올로 용출시킨 다음, 메틸렌 클로라이드/메탄올/수산화암모늄 (9:1:0.1)의 용액으로 용출시켜 백색 거품 형태를 얻었다. 이 거품 형태를 에틸 아세테이트/에테르 (1:9, 10 mL/거품 형태 g) 중에 용해시키고, 생성된 혼탁 용액을 규조토를 통하여 여과하였다. 생성된 여액을 감압하에 증발시키고, 잔류 거품 형태를 에틸 아세테이트/헥산 (1:3)으로부터 재결정화하여 표제 화합물 (29 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 132.0–133.0 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 263 (MH⁺, 14), 110 (100).

<실시예 2>

N-아릴카르방산 에스테르, N-헵테로아릴카르방산 에스테르, N-아릴티오카르방산 에스테르 및 N-헵테로아릴티오카르방산 에스테르의 일반적인 합성

무수 아세토니트릴 50 mL 중의 적절한 아닐린 (화학식 (XI)) 10.00 밀리몰 및 트리에틸아민 20 몰%의 교반 용액에 카르보닐디이미다졸 1.622 g (10.00 밀리몰)을 가하고, 생성된 반응 혼합물을 질소하에 실온에서 밤새 (16 시간) 교반하였다. 이어서, 화학식 (VI)의 알코올 10.00 밀리몰을 가하고, 생성된 반응 혼

합물을 환류 온도에서 질소하에 48 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 잔사를 에틸 아세테이트 150 mL와 탄산나트륨 포화 수용액 150 mL 사이에 분배시켰다. 수성층을 제거하고, 에틸 아세테이트 층을 탄산나트륨 포화 수용액으로 세척하였다 ($4\text{회} \times 100 \text{ mL}$). 에틸 아세테이트 층을 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 중의 암모니아로 포화된 5 내지 20 % 메탄올을 사용하여 크로마토그래피하여 표제 화합물을 얻었다. 필요한 경우, 재결정화하여 보다 순수한 표제 화합물을 얻을 수 있었다.

이 방법에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

A. N-(4-시아노페닐)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 4-아미노벤조니트릴을 사용하였다. 크로마토그래피하여 잔사를 얻고, 이를 에틸 아세테이트 중에서 처리하여 표제 화합물 (11 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 $180.0\text{--}182.0 \text{ }^\circ\text{C}$; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 273 (17), 272 (MH^+ , 100), 110 (52).

B. N-(2-피리딜)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 2-아미노피리딘을 사용하였다. 표제 화합물을 백색 고체로서 단리하였다 (8 %): 융점 $166\text{--}167 \text{ }^\circ\text{C}$; FAB LRMS m/z 248 (MH^+).

<실시예 3>

N-아릴카르밤산 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일 에스테르 및 N-아릴카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르의 일반적인 합성

테트라하이드로푸란 15 mL 중의 적절한 아자비시클로알킬 알코올 (화학식 (VI)) 13.3 밀리몰의 빙냉 혼탁액에 보란-테트라하이드로푸란 착물 (THF 중의 1.0 M) 13.3 mL (13.3 밀리몰)을 30 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간 동안 실온으로 가온하였다. 물 몇 방울을 가한 다음, 염수 30 mL 및 에틸 아세테이트 30 mL를 가하였다. 유기층을 분리하고, 수성층을 에틸 아세테이트 30 mL로 추출하고, 합한 추출물을 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에 증발시켜 적절한 아자비시클로알킬 알코올의 보란 착물을 얻었다. 무수 테트라하이드로푸란 5 mL 중의 보란 착물 2.48 밀리몰, 아릴 이소시아네이트 (화학식 (VII)) 3.0 밀리몰 및 트리에틸아민 0.1 mL의 용액을 질소하에 실온에서 24 시간 동안 교반한 다음, 감압하게 증발시켰다. 잔사를 아세톤 5 mL 및 2.5 N HCl 3 mL로 처리하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 이 혼합물을 감압하에 증발시키고, 생성된 잔사를 필요에 따라 추가로 정제하였다.

이 방법에 따라 하기 화합물을 제조하였다.

A. N-페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일 에스테르

1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-엔-도-올 [Helv. Chem. Acta, 75, 507 (1992)] 및 페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 상기 기재된 방법으로부터 생성된 잔류 고체를 이소프로판올로부터 2 회 재결정화하여 표제 화합물 (56 %)을 백색 결정형 고체로서 얻었다: FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 233 ($[\text{MH}^+]$, 100). 원소 분석: $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ 에 대한 이론치: C, 58.10; H, 6.37; N, 10.42. 실측치: C, 58.11; H, 6.40; N, 10.42 %.

B. N-페닐카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

1-아자비시클로[2.2.2]헵탄-3-올 및 페닐 이소시아네이트를 사용하였다. 상기 기재된 방법으로부터 생성된 잔류 고체를 1:10 비율의 메탄올:클로로포름으로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물 (86 %)을 백색 결정형 고체로서 얻었다: NMR (CDCl_3) δ 7.60–7.0 (m, 5H, Ph), 4.81 (m, 1H, $\text{CH}-\text{OCO}$), 3.27 (m, 1H, $\text{NCH}_2\text{C}-\text{O}$ 중의 하나), 2.9 (m, 5H, $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ 및 $\text{NCH}_2\text{C}-\text{O}$ 중의 하나), 2.1 (m, 1H, C_4 위치에 메탄), 2.05–1.30 (m, 4H, C_5 및 C_6 위치에 CH_2); FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 247 ($[\text{MH}^+]$, 100).

C. N-(1-나프틸)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

1-나프틸이소시아네이트 및 3-퀴누클리디놀을 사용하였다. 표제 화합물을 백색 고체 (34 %)로서 단리하였다: 융점 $186\text{--}188 \text{ }^\circ\text{C}$; FAB LRMS m/z 297 (MH^+). <실시예 4>

N-페닐카르밤산 (3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

무수 아세토니트릴 5 mL 중의 (3R)-(-)-퀴누클리딘-3-올 0.30 g (2.36 밀리몰) [M. Langlois, C. Meyer and J.L. Soulier, Synth. Comm., 23, 1895–1911 (1992)], 트리에틸아민 (20 몰%) 0.07 mL 및 페닐 이소시아네이트 0.28 mL (2.58 밀리몰, 1.1 당량)의 용액을 환류 온도에서 질소하에 46 시간 동안 가열하였다. 물 25 mL를 가하고, 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2회 $\times 25 \text{ mL}$). 생성된 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에 증발시켰다. 생성된 거품 형태를 에틸 아세테이트/헥산 (2:1)을 사용하여 결정화하여 백색 고체 0.42 g를 얻었다. 이 백색 고체를 1 N HCl 20 mL 중에 위치시키고, 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2회 $\times 25 \text{ mL}$). 이러한 유기 추출물을 제거하였다. 수용액을 고체 Na_2CO_3 및 수성 10 % KOH로 염기성 ($\text{pH} > 13$)으로 만들었다. 생성된 수용액을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2회 $\times 25 \text{ mL}$), 이러한 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO_4), 감압하에 증발시켰다. 생성된 고체를 에테르/헥산 (3:1) 중에서 처리하여 표제 화합물 0.100 g (17 %)를 백색 결정형 고체로서 얻었다: 융점 $131.0\text{--}132.0 \text{ }^\circ\text{C}$; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 247 ($[\text{MH}^+]$, 41), 110 (100); $[\alpha]^{22}_D = +7.5^\circ$ ($c=0.9$, MeOH).

<실시예 5>

N-페닐카르밤산 (3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

무수 툴루엔 20 mL 중의 (3S)-(+)–퀴누클리딘-3-올 0.50 g (3.93 밀리몰) [M. Langlois, C. Meyer and J.L. Soulier, Synth. Comm., 23, 1895–1911 (1992)], 페닐 이소시아네이트 0.47 mL (4.32 밀리몰, 1.1 당량) 및 디부틸틴 디라우레이트 0.013 mL (0.08 밀리몰)의 용액을 혼합 온도에서 질소하에 1 시간 동안 가열하였다. 생성된 반응 혼합물을 감압하에 증발시키고, 생성된 고체를 1 N HCl 25 mL 중에 위치시켰다. 생성된 수성 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2회 × 25 mL), Na₂CO₃로 pH 10으로 염기 성화하고, 클로로포름으로 추출하였다 (3회 × 50 mL). 클로로포름 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켰다. 생성된 고체를 툴루엔 5 mL를 사용하여 재결정화하여 표제 화합물 0.875 g (90 %)을 백색 고체로서 얻었다: 융점 129.0–130.0 °C; FAB LRMS m/z (상대 강도, %) 247 (MH⁺, 39), 110 (100); [α]_D²² = -7.5° (c=1.0, MeOH).

<실시예 6>

N-(4-피리딜)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 4-(2,6-디클로로피리딜)이소시아네이트를 사용하여 실시예 3에 기재된 방법에 따라 N-[4-(2,6-디클로로피리딜)]카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르를 합성하였다. 메탄올 10 mL 중의 N-[4-(2,6-디클로로피리딜)]카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르 0.5 g (1.58 밀리몰), 염화팔라듐 0.3 g 및 아세트산칼륨 0.32 g의 용액을 수소 분위기 (3 기압) 하에 교반하였다. 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하에 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 및 탄산나트륨 포화 용액 사이에 분배시키고, 분리하였다. 수성층을 클로로포름으로 추가로 추출하였다. 클로로포름 추출물을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄) 증발시켜 고체를 얻었다. 이 고체를 에테르 중에서 처리하여 표제 화합물 (69 %)을 고체로서 얻었다: 융점 149–151 °C; FAB LRMS m/z 248 (MH⁺).

<실시예 7>

N-아릴카르밤산 에스테르 및 N-헵테로아릴카르밤산 에스테르의 일반적인 제조 방법

무수 클로로포름 40 mL 중의 3-퀴누클리디놀 10 밀리몰의 0 °C 교반 용액에 툴루엔 중의 1.93 M 포스겐을 질소하에 가하고, 생성된 혼합물을 0 °C에서 1 시간 동안 교반하여 매우 미세한 현탁액을 얻었다. 적절한 아릴아민 또는 헵테로아릴아민 10 밀리몰을 가한 다음, 트리에틸아민 11 밀리몰을 가하였다. 냉각조를 30 분 후에 제거하고, 생성된 혼합물을 실온에서 방새 교반하였다. 클로로포름 40 mL를 가하고, 중탄산나트륨 포화 수용액을 혼합물이 염기성이 될 때까지 가하였다. 클로로포름 층을 분리하였다. 수성층을 클로로포름 30 mL로 추가로 추출하였다. 유기층을 합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 감압하에 증발시켰다. 잔사를 클로로포름 중의 암모니아로 포화된 3 내지 5 % 메탄올로 용출시키면서 칼럼 크로마토그래피로 정제하여 순수한 카르밤산 에스테르를 얻었다.

이 방법에 따라 하기 화합물을 합성하였다.

A. N-(m-비페닐)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 m-아미노비페닐을 사용하여 표제 화합물 (26 %)을 백색 결정으로 얻었다: 융점 203–204.5 °C; FAB LRMS m/z 323 (MH⁺).

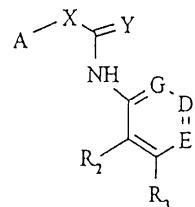
B. N-(3-퀴놀리닐)카르밤산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르

3-퀴누클리디놀 및 3-아미노퀴놀린을 사용하여 표제 화합물 (46 %)을 고체로서 얻었다: 융점 135–137 °C; FAB LRMS m/z 298 (MH⁺).

(57) 청구의 범위**청구항 1**

화학식 (I)의 화합물 또는 그의 에난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염.

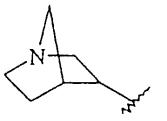
<화학식 I>



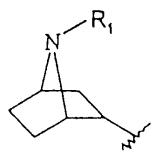
상기 식 중,

A는

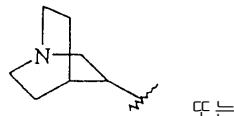
<화학식 II>



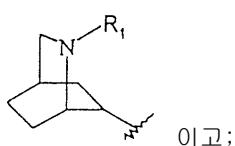
<화학식 III>



<화학식 IV>



<화학식 V>



이고;

X는 O 또는 S이고;

Y는 O 또는 S이고;

G 및 D는 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 단 G, D 또는 E 중 단지 하나만 질소이고;

E는 N 또는 C-R4이고;

R1은 수소 또는 메틸이고;

R2는 수소 또는 플루오로이고;

R3는 수소, 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -OR5, -CN, -CONH2, -CO2R5, -NR5R6, 또는 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

R4는 수소, 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -OR5, -CN, -CONH2, -CO2R5, -NR5R6, 또는 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이거나;

R2 및 R3 또는 R3 및 R4는 함께 할로겐, C1 내지 C3 알킬, -NO2, -CN 또는 -OCH3 중 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 융합 페닐 고리를 나타낼 수 있고;

R5 및 R6는 독립적으로 수소 또는 C1 내지 C3 알킬이다.

청구항 2

제1항에 있어서, A가 화학식 (II) 또는 화학식 (IV)인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R2가 수소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X 및 Y가 산소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, G, D 및 E가 탄소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 6

제1항에 있어서, A가 화학식 (II) 또는 화학식 (IV)이고, R2가 수소이고, X 및 Y가 산소이며, G, D 및 E가 탄소인 화학식 (I)의 화합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 화합물이

N-페닐카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;

N-(4-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(4-메틸페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(4-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(3,4-디클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(4-시아노페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-페닐카르방산 1-아자비시클로[2.2.1]헵탄-3-일 에스테르;
 N-(3-메톡시페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-페닐티오카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(2-피리딜)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(1-나프틸)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-페닐카르방산 (3R)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-페닐카르방산 (3S)-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(4-피리딜)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(m-비페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르; 또는
 N-(3-퀴놀리닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르
 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 예난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물이
 N-(4-브로모페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(4-메틸페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르;
 N-(3,4-디클로로페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르; 또는
 N-(m-비페닐)카르방산 1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-일 에스테르
 인 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 예난티오머 및 그의 약제학상 허용되는 염.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염을 불활성의 약제학상 허용되는 희석제 또는 담체와의 혼합물로 포함하는 약제학상 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항에 있어서, 약제로서의 용도를 위한 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염.

청구항 11

정신 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염의 용도.

청구항 12

제11항에 있어서, 증상 또는 장애가 알츠하이머병, 학습력 결핍, 인식력 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 자폐증 또는 주의력 결핍 과활동성 장애인 용도.

청구항 13

제11항에 있어서, 증상 또는 장애가 불안, 정신분열증, 조증 또는 조울증인 용도.

청구항 14

콜린생성계에 기능장애가 있는 파킨슨병, 헌팅تون병, 투레트 증후군, 근위축성 측색 경화증 또는 신경변성 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염의 용도.

청구항 15

시차로 인한 피로, 흡연의 중단, 니코틴을 함유하는 생성물에 노출되어 발생되는 것을 포함하는 니코틴 중독, 통증 및 염증성 장 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제의 제조에 있어서의 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염의 용도.

청구항 16

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 예난티오머 또는 그의 약제학상 허

용되는 염 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 정신병 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 치료되어야 하는 증상 또는 장애가 알츠하이머병, 학습력 결핍, 인식력 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 자폐증 또는 주의력 결핍 과활동성 장애인 방법.

청구항 18

제 16 항에 있어서, 치료되어야 하는 증상 또는 장애가 불안, 정신분열증, 조증 또는 조울증인 방법.

청구항 19

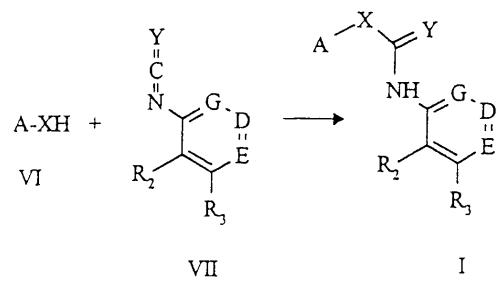
제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (1)의 화합물, 그의 예난티오默 또는 그의 약제학상 허용되는 염 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 콜린생성계에 기능장애가 있는 파킨슨병, 혼팅تون병, 투레트 증후군, 근위축성 측색 경화증 또는 신경변성 장애의 치료 또는 예방법.

청구항 20

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (1)의 화합물, 그의 예난티오默 또는 그의 약제학상 허용되는 염 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 시차로 인한 피로, 흡연의 중단, 니코틴을 함유하는 생성물에 노출되어 발생되는 것을 포함하는 니코틴 중독, 통증 및 염증성 장 장애의 치료 또는 예방법.

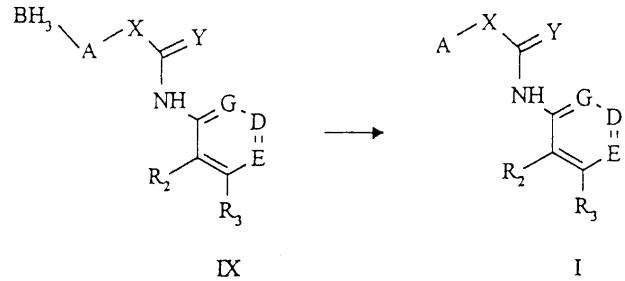
청구항 21

- a) 화학식 (VI)의 화합물과 화학식 (VII)의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트를 불활성 용매 중에서 촉매, 예를 들면, 트리에틸아민 또는 디부틸틴 디라우레이트의 존재 하에 축합시키는 단계;



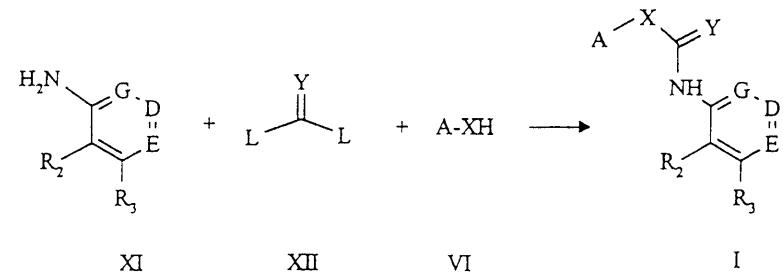
(식 중, A, X, Y, G, D, E, R_2 및 R_3 는 제1항에 정의된 바와 같음)

- b) 화학식 (IX)의 화합물로부터 불활성 용매 중에서 산을 사용하여 보란을 제거하는 단계; 또는



(식 중, A, X, Y, G, D, E, R_2 및 R_3 는 제1항에 정의된 바와 같음)

- c) 화학식 (XII)의 화합물을 화학식 (XIII)의 카르보닐 공여 화합물과 반응시킨 다음, 생성된 훈합물과 화학식 (VI)의 화합물을 반응시키는 순차적 반응 단계 (이 두 반응은 모두 불활성 용매 중에서 염기성 촉매의 존재하에 수행함);



(식 중, A, X, Y, G, D, E, R_2 및 R_3 은 제1항에 정의된 바와 같고, L은 이탈기, 예를 들면, 염소 또는 이마디줄임)

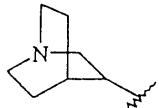
목적하거나 필요한 경우, 생성된 화학식 (1)의 화합물, 그의 에난티오머 또는 그의 산부가염을 그의 약제

학상 허용되는 산부가염으로 전환시키거나, 생성된 화학식 (I)의 화합물의 라세미 혼합물을 그의 에난티오머로 전환시키는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 정의된 화학식 (I)의 화합물, 그의 에난티오머 또는 그의 약제학상 허용되는 염의 제조 방법.

청구항 22

화학식 (IX)의 화합물 또는 그의 에난티오머.

<화학식 IX>



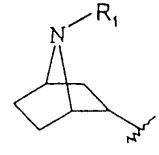
상기 식 중,

A는

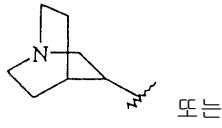
<화학식 II>



<화학식 III>

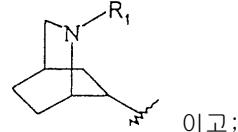


<화학식 IV>



또는

<화학식 V>



이고;

X는 O 또는 S이고;

Y는 O 또는 S이고;

G 및 D는 독립적으로 질소 또는 탄소이고, 단 G, D 또는 E 중 단지 하나만 질소이고;

E는 N 또는 C-R4이고;

R1은 수소 또는 메틸이고;

R2는 수소 또는 플루오로이고;

R3는 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -OR₅, -CN, -CONH₂, -CO₂R₅, -NR₅R₆, 또는 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이고;

R4는 수소, 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -OR₅, -CN, -CONH₂, -CO₂R₅, -NR₅R₆, 또는 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 내지 3개의 치환체로 임의로 치환된 페닐이거나;

R₂ 및 R₃ 또는 R₃ 및 R₄는 함께 할로겐, C₁ 내지 C₃ 알킬, -NO₂, -CN 또는 -OCH₃ 중 1 또는 2개의 치환체로 임의로 치환된 융합 페닐 고리를 나타낼 수 있고;

R₅ 및 R₆는 독립적으로 수소 또는 C₁ 내지 C₃ 알킬이다.