



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년12월26일
(11) 등록번호 10-1098480
(24) 등록일자 2011년12월19일

(51) Int. Cl.

C07D 453/02 (2006.01) C07D 453/00 (2006.01)
A61K 31/4375 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7026477(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년02월20일

심사청구일자 2010년11월30일

(85) 번역문제출일자 2010년11월25일

(65) 공개번호 10-2010-0130240

(43) 공개일자 2010년12월10일

(62) 원출원 특허 10-2005-7015424

원출원일자(국제출원일자) 2004년02월20일

심사청구일자 2009년02월20일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/005044

(87) 국제공개번호 WO 2004/076449

국제공개일자 2004년09월10일

(30) 우선권주장

10/372,642 2003년02월21일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

WO2000034276 A1

전체 청구항 수 : 총 16 항

심사관 : 김범수

(54) 3 - 치환 - 2 (아릴알킬) - 1 - 아자바이시클로알칸 및 그 사용방법

(57) 요약

본 발명은 3-치환-2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸, 그 화합물의 제조방법, 및 그 화합물을 이용한 치료방법에 관한 것이다. 상기 아자바이시클로알칸은 일반적으로 아자바이시클로헵탄, 아자바이시클로옥탄, 또는 아자바이시클로노난이다. 아릴알킬 모이어티 중의 아릴기는 5- 또는 6- 멤버의 고리 헤테로방향족, 바람직하게는 3-피리디닐 및 5-피리미디닐 모이어티이며, 알킬기는 전형적으로 C₁₋₄ 알킬기이다. 1-아자바이시클로알칸의 3-위치에서의 치환기는 아미드, 카바메이트, 유레아, 티오아미드, 티오카바메이트, 티오유레아, 또는 유사한 작용기와 같은 카르보닐기 함유 모이어티이다. 본 발명의 화합물은 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChRs), 특히 α7 nAChR 서브타입에서 활성을 나타내며, 신경전달 및 신경전달에 연루되는 리간드의 방출을 조절하는데 있어서 유용하다. 정상적인 신경전달의 변형이 특징인 중추신경계(CNS) 질환을 포함한 상태 또는 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 또한 개시한다. 염증, 자가면역질환, 통증, 및 종양증식과 관련된 것과 같은 과도한 신생혈관생성을 치료하는 방법을 또한 개시한다.

(72) 발명자

미아오 란

미국 노쓰캐롤라이나 27006 어드밴스 페리 로드
226

시먼스 안젤라 에스.

미국 노쓰캐롤라이나 27282 제임스타운 코튼 밀 레
인 5211

필립스 테레사 영피터

미국 노쓰캐롤라이나 27409 그린스보로 타란트 로
드 1230

슈미트 제프리 다니엘

미국 노쓰캐롤라이나 27409 윈스톤-살렘 파인뷰 드
라이브 5619

밀러 크레이그 해리슨

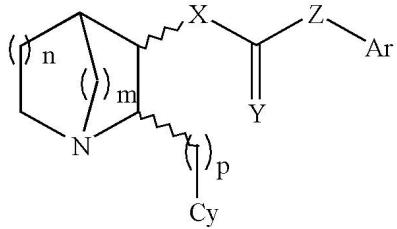
미국 노쓰캐롤라이나 27103 윈스톤-살렘 샤론 로드
1564

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m 은 2이고, n 은 1이고,

p 는 1이고,

X 는 산소, NH, 또는 NCH_3 이고,

Y 는 산소 또는 황이고,

Z 는 NH, 공유결합, 또는 CH_2 이고,

Ar은 치환 또는 비치환된 퓨라닐, 피롤릴, 또는 티오페닐이고,

상기 치환기는 C_{1-8} 알킬, C_{2-8} 알케닐, $-OR'$, $-SR'$, $-C(=O)R'$, 및 $-SO_2R'$ 으로 구성된 군에서 선택되고, 상기 R' 및 R'' 은 각각 독립적으로 수소, 또는 선형 또는 분지의 C_{1-C_8} 알킬이고;

Cy는 피리디닐이고, 상기 물결선은 그 위치에서의 상대적이고 절대적인 모든 입체화학이 변경될 수 있다는 것을 나타낸다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, Cy는 3-피리디닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, Ar은 치환된 티오페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, Ar은 하나 이상의 알킬로 치환된 티오페닐인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, Z는 공유결합인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, Y는 0인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, X는 NH인 것을 특징으로 하는 화합물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

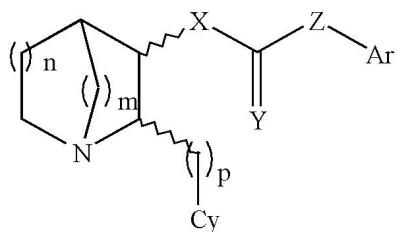
청구항 10

(R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염.

청구항 11

하기 화학식 1의 화합물 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 초로성 치매, 노인성 치매, 루이소체 치매, 미세경색치매, AIDS-관련 치매, HIV-치매, 다중 뇌경색, 파킨슨 씨병, 광병, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 자연운동장애, 운동과다증, 조증, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 뚜렷 증후군, 약한 인지손상(MCI), 나이 관련 기억 손상(AAMI), 미성숙 기억상실 및 인지 장애, 급성 또는 만성 신경 퇴행성 상태, 염증, 통증, 악성종양, 카女性朋友, 전간, 매독, 또는 크로이츠펠트야콥병(CJD) 치료용 약제학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서,

m은 2이고, n은 1이고,

p는 1이고,

X는 산소, NH, 또는 NCH₃이고,

Y는 산소 또는 황이고,

Z는 NH, 공유결합, 또는 CH₂이고,

Ar은 치환 또는 비치환된 퓨라닐, 피롤릴, 또는 티오페닐이고,

상기 치환기는 C₁₋₈알킬, C₂₋₈알케닐, -OR', -SR', -C(=O)R', 및 -SO₂R'으로 구성된 군에서 선택되고, 상기 R' 및 R"은 각각 독립적으로 수소, 또는 선형 또는 분지의 C_{1-C₈}알킬이고;

Cy는 피리디닐이고, 상기 물결선은 그 위치에서의 상대적이고 절대적인 모든 입체화학이 변경될 수 있다는 것을 나타낸다.

청구항 12

제 11 항에 있어서, Cy는 3-피리디닐인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제 11 항에 있어서, Ar은 치환된 티오페닐인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제 11 항에 있어서, Ar은 하나 이상의 알킬로 치환된 티오페닐인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제 11 항에 있어서, Z는 공유결합인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제 11 항에 있어서, Y는 0 인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제 11 항에 있어서, X는 NH인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

(R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오펜-2-카르복사미드 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 초로성 치매, 노인성 치매, 루이소체 치매, 미세경색치매, AIDS-관련 치매, HIV-치매, 다중 뇌경색, 파킨슨씨병, 핵병, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 지연운동장애, 운동파다증, 조증, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 뚜렷 증후군, 약한 인지손상(MCI), 나이 관련 기억손상(AAMI), 미성숙 기억상실 및 인지 장애, 급성 또는 만성 신경 퇴행성 상태, 염증, 통증, 악성종양, 카女性朋友, 전간, 매독, 또는 크로이츠펠트야콥병(CJD) 치료용 약제학적 조성물.

명세서

기술 분야

[0001]

관련 출원의 교차 참조

[0002]

본 출원은 1998년 12월 11일자 출원 U.S.S.N. 09/210,113(현재는 미국특허 6,432,975)의 계속출원인 2002년 6월 4일자 출원 U.S.S.N 10/162,129의 일부계속출원(CIP)이다.

[0003]

발명의 분야

[0004]

본 발명은 예를 들어, 특정 니코틴성 수용체 서브타입(구체적으로, $\alpha 7$ nAChR 서브타입)의 조절제로서, 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChRs)에 영향을 줄 수 있는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 매우 다양한 상태 및 질병, 특히 중추 신경계 및 자율 신경계의 기능 부전과 관련된 상태 및 질병을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005]

니코틴은 수많은 약리학적 효과를 갖는 것으로 제안되었다. 예를 들어, Pullan et al., *N. Engl. J. Med.* 330:811 (1994)를 참조하면 알 수 있다. 그러한 효과중 일부는 신경전달물질 분비에 대한 효과와 관련이 있을 수 있다. 예를 들어, 니코틴의 신경보호효과가 제안된 Sjak-shie et al., *Brain Res.* 624:295 (1993)을 참조하면 알 수 있다. 니코틴을 투여할 경우 뉴런에 의해 아세틸콜린 및 도파민이 분비된다는 것이 Rowell et al., *J. Neurochem.* 43:1593 (1984); Rapier et al., *J. Neurochem.* 50:1123 (1988); Sandor et al., *Brain Res.* 567:313 (1991) 및 Vizi, *Br. J. Pharmacol.* 47:765 (1973)에 의해 제안되었다. 니코틴 투여 시 뉴런에 의한 노르에피네프린의 분비는 Hall et al., *Biochem. Pharmacol.* 21:1829 (1972)에 의해 제안되었다. 니코틴 투여 시 뉴런에 의한 세로토닌의 분비는 Hery et al., *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.* 296:91 (1977)에 의해 제안되었다. 니코틴 투여 시 뉴런에 의한 글루타메이트의 분비는 Toth et al., *Neurochem Res.* 17:265 (1992)에 의해 제안되었다.

해 제안되었다. 확증적인 최근의 추가적인 보고는 글루타메이트, 니트릭 옥사이드, GABA, 타카키닌, 및 펩티드의 중추신경계에서의 조절을 포함하였다(Brioni et al., *Adv. Pharmacol.* 37:153 (1997)). 또한, 니코틴은 소정의 질병을 치료하는데 사용되는 소정의 조성물의 약리학적 양상을 강화시키는 것으로 보고되었다(예를 들어, Sanberg et al., *Pharmacol. Biochem. & Behavior* 46:303 (1993); Harsing et al., *J. Neurochem.* 59:48 (1993); 및 Hughes, *Proceedings from Int'l. Symp. Nic.* S40 (1994) 참조). 더욱이, 다양한 다른 유익한 니코틴의 약리학적 효과가 제안되었다. 예를 들어, Decina et al., *Biol. Psychiatry* 28:502 (1990); Wagner et al., *Pharmacopsychiatry* 21:301 (1988); Pomerleau et al., *Addictive Behaviors* 9:265 (1984); Onaivi et al., *Life Sci.* 54(3):193 (1994); Tripathi et al., *JPET* 221:91(1982); 및 Hamon, *Trends in Pharmacol. Res.* 15:36 (1994)을 참조하면 알 수 있다.

[0006] nAChRs를 표적으로 하는 다양한 화합물은 매우 다양한 상태 및 질병을 치료하는데 유용한 것으로 보고되었다. 예를 들어, Williams et al., *DN&P* 7(4):205 (1994); Arneric et al., *CNS Drug Rev.* 1(1):1 (1995); Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79 (1996); Bencherif et al., *JPET* 279:1413 (1996); Lippiello et al., *JPET* 279:1422 (1996); Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291:390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* 91:1447 (1999); Lavand'homme 및 Eisenbach, *Anesthesiology* 91:1455 (1999); Holladay et al., *J. Med. Chem.* 40(28): 4169 (1997); Bannon et al., *Science* 279: 77 (1998); PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, PCT WO 96/40682, 및 US 5,583,140(특허권자: Bencherif et al.), US 5,597,919(특허권자: Dull et al.), US 5,604,231(특허권자: Smith et al.), 및 US 5,852,041 (특허권자: Cosford et al.)를 참조하면 된다. 니코틴성 화합물은 매우 다양한 CNS 질환을 치료하는데 특히 유용한 것으로 보고되었다. 정말로, 다양한 화합물이 치료학적 특성을 갖는 것으로 보고되었다. 예를 들어, Bencherif and Schmitt, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 349 (2002), Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 423 (2002), O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 399 (2002), US 5,1871,166(특허권자: Kikuchi et al.), US 5,672,601(특허권자: Cignarella), PCT WO 99/21834, 및 PCT WO 97/40049, 영국특허출원 GB 2295387, 및 유럽특허출원 EP 297,858을 참조하면 알 수 있다.

[0007] CNS 질환은 신경학적 질환의 한 종류이다. CNS 질환은 약물에 의해 유도될 수 있고; 유전적 소인에 의한 것일 수 있고; 감염 또는 외상에 의한 것일 수도 있으며; 원인을 모를 수도 있다. CNS 질환은 신경정신적 장애, 신경학적 질환, 및 정신 질환을 포함하며, 신경퇴행성 질환, 행동 장애, 인지 장애, 및 인지영향장애(cognitive affective disorder)를 포함한다. 임상적 증상이 CNS 기능장애에 의한 것인 몇몇 CNS 질환이 있다(즉, 부적절한 정도의 신경전달물질 분비, 신경전달물질 수용체의 부적절한 특성, 및/또는 신경전달물질 및 신경전달물질 수용체 간의 부적절한 반응에 의한 질병). 여러 CNS 질환은 콜린, 도파민, 노르에피네프린, 및/또는 세로토닌의 결여에 의한 것일 수 있다. 상대적으로 흔한 CNS 질환은 초로성 치매(초기 발병 알츠하이머병), 노인성 치매(알츠하이머 유형의 치매), 미세경색치매(micro-infarct dementia), AIDS-관련 치매, 크로이츠펠트 야콥병(CJD), 광범위, 파킨슨씨병을 포함한 파킨슨증, 루이소체 치매, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 지연운동장애, 운동과다증, 조증, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 및 뚜렷 증후군을 포함한다.

[0008] CNS에 특징적인 nAChRs는 여러 서브타입에서 나타나는 것으로 밝혀졌으며, 그중 가장 흔한 것이 $\alpha 4\beta 2$ 및 $\alpha 7$ 서브타입이다. 예를 들어, Schmitt, *Current Med. Chem.* 7: 749 (2000)를 참조하면 알 수 있다. $\alpha 7$ nAChR 서브타입과 상호작용하는 리간드는 정신분열증 치료에 유용한 것으로 제안되었다. 정신분열증 환자의 사후 뇌 조직에서 해마의 nAChRs가 감소된 것으로 나타났다. 또한, 흡연하는 정신분열증 환자가 비흡연 정신분열증 환자에 비해 향상된 심리학적 효과가 있었다. 니코틴은 동물에서의 자극 관문 결핍(sensory gating deficit) 및 정신분열증을 향상시킨다. $\alpha 7$ nAChR 서브타입의 차단은 정신분열증에서 보여지는 것과 유사한 관문 결핍(gating deficit)을 유도한다. 예를 들어, Leonard et al., *Schizophrenia Bulletin* 22(3): 431 (1996)을 참조하면 알 수 있다. P50 청각유발전위 관문 결핍을 갖는 환자에서의 감각 프로세싱의 생화학적, 분자적, 그리고 유전적 연구는 $\alpha 7$ nAChR 서브타입이 억제적 뉴런 경로에 작용할 수 있다는 것을 나타내었다. 예를 들어, Freedman et al., *Biological Psychiatry* 38(1):22 (1995)를 참조하면 된다.

[0009] 보다 최근에는, $\alpha 7$ nAChRs가 혈관신생의 매개체라고 제안되었다(Heeschen et al., *J. Clin. Invest.* 100: 527 (2002)). 또한, $\alpha 7$ nAChR 서브타입의 억제는 염증성 혈관신생을 감소시키는 것으로 나타났다. 또한, $\alpha 7$ nAChR는 신경신생 및 종양증식을 조절하기 위한 표적으로서 제안되었다(Utsugisawa et al., *Molecular Brain Research* 106(1-2): 88 (2002) 및 미국특허출원 2002/0016371). 최종적으로, 인식(Levin and Rezvani,

Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders 1(4): 423 (2002)), 신경보호(O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 399 (2002) 및 Jeyarasasingam et al., *Neuroscience* 109(2): 275 (2002)), 그리고 신경병적 통증 (Xiao et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* 99(12): 8360 (2002))에서의 $\alpha 7$ nAChR 서브타입의 역할이 최근에 인정되었다.

[0010] 다양한 화합물이 $\alpha 7$ nAChR와 상호작용하는 것으로 보고되었으며, 그것에 기초하여 치료에서 사용하는 것이 제안되었다. 예를 들어, PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens et al., *Psychopharmacol.* 136: 320 (1998), Dolle et al., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 44: 785 (2001) and Macor et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 319 (2001) 및 그 참고문헌들을 참조하면 알 수 있다. 이러한 화합물 중에서, 공통적인 구조는 치환된 삼급 바이시클릭 아민(예: 퀴누클리딘)이다. 유사한 치환된 퀴누클리딘 화합물은 또한 무스카린 수용체에 결합하는 것으로 보고되었다. 예를 들어, US 5,712,270 (특허권자: Sabb). WO 02/00652, 및 WO 02/051841를 참조하면 알 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 질병 또는 질환에 걸리기 쉽거나 앓고 있는 환자에게 니코틴 화합물을 투여함으로써 상태 또는 질환을 예방 또는 치료하기 위한 유용한 방법을 제공하는 것이 바람직할 것이다. 소정의 질환(예: CNS 질환)을 앓고 있는 환자에게, 유익한 효과(예: CNS 기능에 대해)를 가지면서 관련된 심각한 부작용은 없는 니코틴 약리작용을 갖는 활성성분을 함유하는 약제학적 조성물을 투여함으로써 그러한 질환의 증상을 억제하는 것은 매우 유익할 것이다. CNS 기능에 효과가 있는 잠재력을 갖는 것과 같은 nAChRs와 상호작용하는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것은 매우 바람직할 것이다. CNS 기능에 영향을 주기에 충분한 양으로 사용될 경우 그러한 화합물은 바람직하지 않은 부작용을 유발하는 잠재력을 갖는 nAChR 서브타입에 유의적인 영향(예: 심혈관 및 골격근 수용체 부위에서의 인지 가능한 작용)을 주지 않는 것이 특히 바람직하다. 또한, 무스카린 수용체와의 상호작용은 부교감 신경계의 기능과 관련된 침 분비 과다, 땀 분비, 떨림(tremor), 심혈관 및 위장관 장애와 같은 부작용과 관련되기 때문에, 니코틴 수용체와 상호작용하지만 무스카린 수용체와는 상호작용하지 않는 화합물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이 특히 바람직하다(see Caulfield, *Pharmacol. Ther.* 58: 319 (1993) 및 Broadley and Kelly, *Molecules* 6: 142 (2001)). 또한, 소정의 상태 또는 질환(예: 정신분열증, 인지장애, 및 신경병적 통증)의 치료 또는 조직 손상의 예방 및 치료의 촉진(즉, 신경방어 및 혈관신생의 조절)을 위해 7α nAChR 서브타입에 대해 선택적인 약제학적 조성물을 제공하는 것이 특히 바람직하다. 본 발명은 그러한 화합물, 조성물, 및 방법을 제공한다.

과제의 해결 수단

발명의 요약

[0013] 본 발명은 3-치환-2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸, 그 화합물을 포함하는 약제학적 조성물, 그 화합물을 제조하는 방법, 및 그 화합물을 이용한 치료방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는, 상기 치료방법은 하나 이상의 상기 화합물을 투여하여 $\alpha 7$ nAChR 서브타입의 활성을 조절함으로써 $\alpha 7$ nAChR 서브타입 매개 질환을 치료하거나 예방하는 것을 포함한다.

[0014] 상기 아자바이시클로알칸은 일반적으로 아자바이시클로헵탄, 아자바이시클로옥탄, 또는 아자바이시클로노난이다. 아릴알킬 모이어티의 아릴기는 5- 또는 6- 멤버의 고리 헤테로방향족, 바람직하게는 3-페리디닐 및 5-페리미디닐 모이어티이고, 알킬기는 전형적으로 C_{1-4} 알킬이다. 1-아자바이시클로알칸의 3-위치에서의 치환기는 아미드, 카바메이트, 유레아, 티오아미드, 타오카바메이트, 티오유레아, 또는 유사한 작용기와 같은 카르보닐-함유 작용기이다.

[0015] 상기 화합물은 소정의 nAChR 서브타입에서의 선택적인 상호작용을 필요로 하는 치료학적 적용에 있어서 유익하다. 즉, 상기 화합물은 소정의 nAChR 서브타입, 특히 $\alpha 7$ nAChR 서브타입의 활성을 조절하며, 무수카린 수용체에 대해서는 인지 가능한 활성을 갖지 않는다. 상기 화합물은 바람직하지 않은 부작용을 유도하는 잠재력을 갖는 그러한 수용체 서브타입에 유의적인 영향을 미치지 않으면서(예: 쟁글리온, 골격근 nAChR 부위, 및 무스카린 수용체에서 인지 가능한 활성 없이) 중추신경계(CNS)의 기능에 영향을 미치기에 충분한 양만큼 투여할 수 있다.

그러므로, 상기 화합물은 인지 가능한 부작용 없이, 신경전달에 연루된 리간드의 분비를 조절하는데 유용하다.

[0016] 상기 화합물은 정상적인 신경전달물질 분비의 변화가 특징인 질환을 치료 및/또는 예방하기 위한 치료제로서 사용될 수 있다. 그러한 질병의 예로는 소정의 CNS 조건 및 질병을 포함한다. 상기 화합물은 신경보호를 제공할 수 있고, 경련이 일어나기 쉬운 환자를 치료할 수 있으며, 우울증, 자폐증, 및 신경내분비 질환을 치료할 수 있으며, 뇌졸중 환자의 관리를 도울 수 있다. 상기 화합물은 또한 고혈압, 타입 II 당뇨병, 및 종양을 치료하는데, 그리고 체중 감소에 효과가 있다. 상기 화합물은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대해 선택적이기 때문에, 소정의 상태 또는 질환의 치료(예: 정신분열증, 인지 장애, 및 신경병적 통증), 조직 손상을 억제하는데, 그리고 치유를 촉진시키는데(i.e. 신경보호의 제공 및 혈관신생의 억제) 사용될 수 있다.

[0017] 상기 약제학적 조성물은 그러한 상태 또는 질환을 앓고 있으며 그러한 상태 또는 질환의 임상적 증상을 나타내는 개인에게 치료학적 이점을 제공한다. 약제학적 조성물과 함께 투여되는 상기 화합물은 (i) 니코틴 약리효과를 나타내어 관련 nAChR 부위를 영향을 주고, (ii) 신경전달물질의 분비를 조절하여 상기 질병과 관련된 증상을 예방하고 억제하는 효과적인 양만큼 투여한다. 또한, 상기 화합물은 (i) 환자의 뇌의 nAChRs의 수를 증가시키고, (ii) 신경보호 효과를 나타내고, (iii) 유효한 양으로 사용될 경우, 인지 가능한 불리한 부작용(예: 혈압 및 심박동수의 유의적 상승, 위장관에 대한 현저한 부정적 효과, 및 골격근에 대한 유의적 효과)을 유발하지 않는 잠재력을 가지고 있다. 상기 약제학적 조성물은 다양한 상태 또는 질병의 예방 및 치료와 관련하여 안전하고 효과적인 것으로 여겨진다.

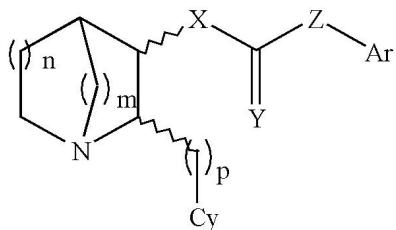
[0018] 본 발명의 상기 측면 또는 다른 측면을 하기 발명의 상세한 설명 및 실시예에서 상세하게 설명한다.

발명의 상세한 설명

[0020] 본 발명의 화합물은 하기 화학식 1 및 화학식 2에 나타낸 구조를 갖는다:

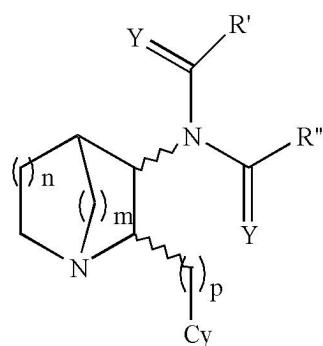
[0021] 하기 화학식 1 및 2의 화합물:

화학식 1



[0022]

화학식 2



[0023]

[0024] 상기 화학식 1 및 2에서,

[0025] m 및 n은 각각 독립적으로 1 또는 2의 값을 가질 수 있고, p는 1, 2, 3, 또는 4의 값을 가질 수 있다. 상기 화

학식에서, X는 산소 또는 질소(즉, NR')이고, Y는 산소 또는 황이며, Z는 질소(즉, NR'), 공유결합, 또는 링커 A이다. A는 $-CR'R''$, $-CR'R''-CR'R''-$, $-CR'=CR'$, 및 $-C_2-$ 로 구성된 그룹에서 선택되고, 여기에서 R' 및 R''은 아래에 정의된 바와 같다. Z가 공유결합 또는 A일 경우, X는 질소여야 한다. Ar은 치환 또는 비치환된, 카보시클릭 또는 헤테로시클릭, 모노시클릭 또는 융합된 폴리시클릭 아릴기이고, Cy는 치환 또는 비치환된 5- 또는 6- 멤버의 헤테로방향족 고리이다. 상기 물결선은 그 위치에서의 상대적이고 절대적인 모든 입체화학이 변경될 수 있다는 것을 나타낸다(예: cis, trans, R, 또는 S). 본 발명은 또한 약제학적으로 허용 가능한 그들의 염을 포함한다. 상기 화합물은 하나 이상의 비대칭 탄소를 포함하며, 따라서 라세믹 혼합물, 에난티오머, 및 다이아스테레오머의 형태로 존재할 수 있다. 또한, 상기 화합물의 일부는 탄소-탄소 이중결합에 대해서 E 및 Z 이성질체로서 존재한다. 이러한 모든 개별적인 이성질체 화합물 및 그들의 혼합물은 또한 본 발명의 범위에 포함된다.

[0026] 따라서, 본 발명은 Ar이 아미드, 카바메이트, 유레아, 티오아미드, 티오카바메이트, 또는 티오유레아 작용기와 같은 카르보닐-함유 작용기에 의해 아자바이사이클에 연결된 화합물을 포함한다. 또한, 아미드 및 티오아미드 작용기의 경우, Ar은 직접적으로 카르보닐(또는 티오카르보닐) 기에 결합되거나 카르보닐(또는 티오카르보닐)기에 링커 A를 통해 연결될 수 있다. 또한, 본 발명은 5, 6, 또는 7- 멤버의 고리 중 어느 하나를 함유하고 총 7, 8, 또는 9 개의 고리 원자를 갖는 1-아자바이사이클을 함유하는 화합물을 포함한다(예: 1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 및 1-아자바이시클로[3.2.2]노난).

[0027] 본 명세서에 기재된 "알콕시"는 산소원자에 결합된 선형 또는 분지의 1 내지 8 개의 탄소를 함유하는 알킬기를 포함하며, 또한 C_{3-8} 시클로알킬을 포함한다.

[0028] 본 명세서에 기재된 "알킬"은 선형 또는 분지의 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 C_{1-6} 알킬을 포함한다. "치환된 알킬"은 Ar 및 Cy와 관련하여 하기 정의된 치환기 1-3 개로 치환된 알킬을 의미한다.

[0029] 본 명세서에 기재된 "아릴알킬"은 화학식 1 또는 2의 화합물에 나타낸 지점에 연결된 알킬기에 방향족이 연결된 벤질과 같은 모이어티를 말한다. "치환된 아리알킬"은 Ar 및 Cy와 관련하여 하기 정의된 치환기 1-3 개로 치환된 아릴알킬을 말한다.

[0030] 본 명세서에 기재된 "방향족"은 3-10 멤버, 바람직하게는 5- 및 6- 멤버의 방향족 및 헤테로방향족 고리, 그리고 5- 및/또는 6- 멤버의 방향족 및/또는 헤테로방향족 고리를 포함한 폴리시클릭 방향족을 의미한다.

[0031] 본 명세서에 기재된 "아릴"은 방향족 고리가 5- 또는 6- 멤버의 고리일 수 있는, 카보시클릭 및 헤테로시클릭 방향족 고리 모두, 모노시클릭 및 융합된 폴리시클릭 모두를 포함한다. 대표적인 모노시클릭 아릴기로는 페닐, 퓨라닐, 피롤릴, 티에닐, 피리디닐, 피리미디닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 대표적인 융합된 폴리시클릭 아릴기는 융합된 고리 시스템 중에 하나 이상의 고리로서 5- 또는 6- 멤버의 방향족 또는 헤�테로방향족 고리를 포함하는 방향족 기이다. 대표적인 융합된 폴리시클릭 아릴기로는 나프탈렌, 안트라센, 인돌리진, 인돌, 이소인돌, 벤조퓨란, 벤조티오펜, 인다졸, 벤즈이미다졸, 벤즈티아졸, 퓨린, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 신놀린, 프탈라진, 퀴나졸린, 퀴녹살린, 1,8-나프티리딘, 프테리딘, 카르바졸, 아크리딘, 페나진, 페노티아진, 페녹사진, 및 아줄렌 등이 있다.

[0032] 본 명세서에 사용된 "카르보닐기-함유 모이어티"는 화학식 $-X-C(=Y)-Z-Ar$ 의 모이어티이며, X, C, Y, Z, 및 Ar은 본 명세서에서 정의된 바와 같다.

[0033] 본 명세서에 사용된 "Cy"기는 5- 및 6- 멤버의 고리 헤�테로방향족 기이다. 대표적인 Cy 기로는 피리디닐, 피리미디닐, 퓨라닐, 피롤릴, 티에닐, 옥사졸릴, 이속사졸릴, 피라졸릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 이소티아졸릴 등이 있다.

[0034] Ar 및 Cy는 각각 독립적으로 알킬, 알케닐, 헤테로시클릴, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 할로(예: F, Cl, Br, 또는 I), $-OR'$, $-NR'R''$, $-CF_3$, $-CN$, $-NO_2$, $-C_2R'$, $-SR'$, $-N_3$, $-C(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)R''$, $-C(=O)R'$, $-C(=O)OR'$, $-OC(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rC(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rNR''C(=O)R'$, $-O(CR'R'')_rNR''SO_2R'$, $-OC(=O)NR'R''$, $-NR'C(=O)OR''$, $-SO_2R'$, $-SO_2NR'R''$, 및 $-NR''SO_2R'$ 이고, 여기에서 R' 및 R'' 각각 독립적으로 수소, 저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 또는 이소프로피로필과 같은 선형 또는 분지의 C_{1-8} 알킬, 바람직하게는 C_{1-5} 알킬), 시클로알킬, 헤�테로시클릴, 아릴, 또는 아릴알킬(예: 벤질)이고, r은 1 내지 6의 정수이다. R' 및 R'' 함께 시클릭 작용기를 형성할 수 있다.

- [0035] 본 명세서에 기재된 시클로알킬 라디칼은 3 내지 8 개의 탄소원자를 함유한다. 적절한 시클로알킬 라디칼의 예로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 및 시클로옥틸 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 명세서에 기재된 폴리시클로알킬 라디칼은 아다만틸, 보르나닐, 노르보르나닐, 보르네닐, 및 노르보르네닐로부터 선택된다.
- [0036] 본 명세서에 기재된 헬로겐은 염소, 요오드, 불소, 또는 브롬이다.
- [0037] 본 명세서에 기재된 헤테로아릴 라디칼은 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 함유하는 3 내지 10 개 맴버, 바람직하게는 5 또는 6 개의 맴버를 함유하는 고리이다. 적절한 5-맴버의 고리 헤테로아릴 모이어티의 예는 퓨릴, 퍼롤릴, 이미다졸릴, 옥사졸릴, 티아졸릴, 티에닐, 테트라졸릴, 및 퍼라졸릴을 포함한다. 적절한 6-맴버의 고리 헤테로아릴 모이어티의 예는 퍼리디닐, 퍼리미디닐, 퍼라지닐을 포함하며, 그 중 퍼리디닐 및 퍼리미디닐이 바람직하다.
- [0038] 본 명세서에 기재된 "헤테로시클릭" 또는 "헤테로시클릴" 라디칼은 산소, 황, 및 질소로부터 선택된 하나 이상의 헤테로 원자를 포함하는 3 내지 10 맴버의 고리를 포함한다. 적절한 헤테로시클릭 모이어티의 예로는 퍼페리디닐, 몰폴리닐, 퍼롤리디닐, 이미다졸리디닐, 퍼라졸리디닐, 이소티아졸리디닐, 티아졸리디닐, 이속사졸리디닐, 옥사졸리디닐, 퍼페라지닐, 테트라하이드로퍼라닐, 및 테트라하이드로퓨라닐 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0039] 적절한 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 클로라이드, 브로마이드, 슬레이트, 포스페이트, 및 니트레이트와 같은 무기산 부가염; 아세테이트, 갈락타레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 락테이트, 글리콜레이트, 말레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레이트, 퓨마레이트, 메탄술포네이트, p-톨루엔술포네이트, 및 아스코르베이트와 같은 유기산 부가염; 아스파테이트 및 글루타메이트와 같은 산성 아미노산과의 염; 소듐염 및 포타슘염과 같은 알칼리 금속염; 마그네슘염 및 칼슘염과 같은 알칼리토금속 염; 암모늄염; 트리메틸아민염, 트리에틸아민염, 퍼리딘염, 퍼콜린염, 디시클로헥실아민염, 및 N,N'-디벤질에틸렌디아민염과 같은 유기염기성 염; 그리고 라이신염 및 아르기닌염과 같은 염기성 아미노산과의 염 등이 있다. 이러한 염은 어떤 경우에는 수화물 또는 에탄올 용매화물일 수 있다. 대표적인 염이 Dull et al에게 허여된 US 5,597,919 및 Ruecroft et al에게 허여된 US 5,663,356에 기재되어 있다.
- [0040] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 명세서에 기재된 화합물에 의해 분비가 조절되는(즉, 화합물이 작용제, 부분적 작용제, 또는 길항제로서 작용하는지에 따라 증가 또는 감소) 신경전달물질로는 아세틸콜린, 도파민, 노르에피네프린, 세로토닌, 및 글루타메이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 본 명세서에 기재된 화합물은 하나 이상의 니코틴 수용체의 조절제로서 작용한다.
- [0041] 본 명세서에 기재된 "작용제"는 그것의 결합 파트너, 전형적으로 수용체를 흥분시키는 물질이다. 흥분은 구체적인 어세이의 맥락에서 한정되거나, 당업자가 알고 있는 실질적으로 유사한 환경 하에서 특정 결합 파트너의 "작용제" 또는 "길항제"로서 인정되는 인자 또는 물질과 비교함으로써 명백해질 수 있다. 흥분은 작용제 또는 부분적 작용제의 결합 파트너와의 상호작용에 의해 유도되는 특정 효과 또는 기능의 증가와 관련되어 정의될 수 있으며, 알로스테릭 효과(allosteric effects)를 포함할 수 있다.
- [0042] 본 명세서에 기재된 "길항제"는 그것의 결합 파트너, 전형적으로 수용체를 억제하는 물질이다. 억제는 구체적인 어세이의 맥락에서 한정되거나, 당업자가 알고 있는 실질적으로 유사한 환경 하에서 특정 결합 파트너의 "작용제" 또는 "길항제"로서 인정되는 인자 또는 물질과 비교함으로써 명백해질 수 있다. 억제는 길항제의 결합 파트너와의 상호작용에 의해 유도되는 특정 효과 또는 기능의 감소와 관련되어 정의될 수 있으며, 알로스테릭 효과(allosteric effects)를 포함할 수 있다.
- [0043] 본 명세서에 기재된 "부분적 작용제"는 충분하거나 완전한 길항제와 작용제 활성에 대해 임의의 인정되는 표준으로 정의되는 작용제의 중간 정도로 결합 파트너에게 흥분을 제공하는 물질이다. 따라서, 흥분 및 그에 따른 억제는 작용제, 길항제, 또는 부분적 작용제로 정의되는 임의의 물질 또는 물질 카테고리에 대해 본질적으로 정해진다. 본 명세서에 기재된 "고유 활성" 또는 "효능"은 결합 파트너 복합체의 생물학적 효과의 측정에 관한 것이다. 수용체 약리학에 관하여, 고유 활성 또는 효능은 결합 파트너(예: 수용체/리간드) 복합체 및 특정 생물학적 결과에 대한 활성의 고려에 따라 달라질 것이다. 예를 들어, 어떤 경우에는 고유 활성이 연루되는 특정 2 차 메신저 시스템에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, Hoyer, D. and Boddeke, H., *Trends Pharmacol Sci*. 14(7):270-5 (1993)을 참조하면 알 수 있다. 그러한 문맥상의 특정한 평가가 관련될 경우, 그들이 어떻게 본 발명의 문맥과 관련이 있는지는 당업자에게 자명할 것이다.

- [0044] 일 구현예에서, p의 값은 1이고, Cy는 3-페리디닐 또는 5-페리미디닐이며, X 및 Y는 산소이며, Z는 질소이며, 아자바이사이클의 2 및 3 위치의 치환기의 상대적 입체화학은 cis이다. 또 다른 구현예에서, p의 값은 1이고, Cy는 3-페리디닐 또는 5-페리미디닐이고, X 및 Z는 질소이고, Y는 산소이며, 아자바이사이클의 2 및 3 위치의 치환기의 상대적 입체화학은 cis이다. 제 3 구현예에서, p의 값은 1이고, Cy는 3-페리디닐 또는 5-페리미디닐이고, X는 질소이고, Y는 산소이고, Z는 공유결합(카르보닐 및 Ar 간의 공유결합)이며, 아자바이사이클의 2 및 3 위치의 치환기의 상대적 입체화학은 cis이다. 제 4 구현예에서, p의 값은 1이고, Cy는 3-페리디닐 또는 5-페리미디닐이고, X는 질소이고, Y는 산소이며, Z는 A(카르보닐 및 Ar 간의 링커)이고, 아자바이사이클의 2 및 3 위치의 치환기의 상대적 입체화학은 cis이다.
- [0045] 본 발명의 대표적인 화합물은 하기 화합물들을 포함한다:
- [0046] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-페닐카바메이트,
- [0047] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-플루오로페닐)카바메이트,
- [0048] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-클로로페닐)카바메이트,
- [0049] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-브로모페닐)카바메이트,
- [0050] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-플루오로페닐)카바메이트,
- [0051] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-클로로페닐)카바메이트,
- [0052] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-브로모페닐)카바메이트,
- [0053] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-플루오로페닐)카바메이트,
- [0054] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-클로로페닐)카바메이트,
- [0055] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-브로모페닐)카바메이트,
- [0056] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3,4-디클로로페닐)카바메이트,
- [0057] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-메틸페닐)카바메이트,
- [0058] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-바이페닐)카바메이트,
- [0059] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-메틸페닐)카바메이트,
- [0060] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-바이페닐)카바메이트,
- [0061] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-메틸페닐)카바메이트,
- [0062] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-바이페닐)카바메이트,
- [0063] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-시아노페닐)카바메이트,
- [0064] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-시아노페닐)카바메이트,
- [0065] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-시아노페닐)카바메이트,

- [0066] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-트리풀루오로메틸페닐)카바메이트,
- [0067] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-디메틸아미노페닐)카바메이트,
- [0068] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-메톡시페닐)카바메이트,
- [0069] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-페녹시페닐)카바메이트,
- [0070] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-메틸티오페닐)카바메이트,
- [0071] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-페닐티오페닐)카바메이트,
- [0072] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-메톡시페닐)카바메이트,
- [0073] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-페녹시페닐)카바메이트,
- [0074] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-메틸티오페닐)카바메이트,
- [0075] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-페닐티오페닐)카바메이트,
- [0076] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-메톡시페닐)카바메이트,
- [0077] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-페녹시페닐)카바메이트,
- [0078] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-메틸티오페닐)카바메이트,
- [0079] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-페닐티오페닐)카바메이트,
- [0080] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2,4-디메톡시페닐)카바메이트,
- [0081] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-티에닐)카바메이트,
- [0082] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-티에닐)카바메이트,
- [0083] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(3-벤조티에닐)카바메이트,
- [0084] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(1-나프틸)카바메이트, 및
- [0085] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(2-나프틸)카바메이트.
- [0086] 본 발명의 대표적인 또 다른 화합물은 하기 화합물을 포함한다:
- [0087] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-페닐-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0088] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-플루오로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,

- [0089] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-클로로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0090] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-브로모페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0091] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-플루오로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0092] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-클로로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0093] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-브로모페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0094] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-플루오로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0095] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-클로로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0096] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-브로모페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0097] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3,4-디클로로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0098] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-메틸페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0099] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-바이페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0100] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-메틸페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0101] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-바이페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0102] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-메틸페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0103] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-바이페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0104] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-시아노페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0105] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-시아노페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0106] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-시아노페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0107] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-트리플루오로메틸페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0108] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-디메틸아미노페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0109] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,

- [0110] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-페녹시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0111] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-메틸티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0112] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-페닐티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0113] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0114] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-페녹시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0115] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-메틸티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0116] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-페닐티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0117] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0118] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-페녹시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0119] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-메틸티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0120] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(4-페닐티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0121] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2,4-디메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0122] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-티에닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0123] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-티에닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0124] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(3-벤조티에닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아,
- [0125] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(1-나프틸)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아, 및
- [0126] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-나프틸)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아.
- [0127] 본 발명의 대표적인 다른 화합물은 하기 화합물들을 포함한다:
- [0128] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤즈아미드,
- [0129] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-플루오로벤즈아미드,
- [0130] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-플루오로벤즈아미드,
- [0131] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-플루오로벤즈아미드,
- [0132] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-클로로벤즈아미드,
- [0133] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-클로로벤즈아미드,
- [0134] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-클로로벤즈아미드,
- [0135] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-브로모벤즈아미드,

- [0136] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-브로모벤즈아미드,
- [0137] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-브로모벤즈아미드,
- [0138] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3,4-디클로로벤즈아미드,
- [0139] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸벤즈아미드,
- [0140] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸벤즈아미드,
- [0141] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-메틸벤즈아미드,
- [0142] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페닐벤즈아미드,
- [0143] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-페닐벤즈아미드,
- [0144] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-페닐벤즈아미드,
- [0145] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-시아노벤즈아미드,
- [0146] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-시아노벤즈아미드,
- [0147] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-시아노벤즈아미드,
- [0148] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-트리플루오로메틸벤즈아미드,
- [0149] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-디메틸아미노벤즈아미드,
- [0150] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메톡시벤즈아미드,
- [0151] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메톡시벤즈아미드,
- [0152] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-메톡시벤즈아미드,
- [0153] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페녹시벤즈아미드,
- [0154] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-페녹시벤즈아미드,
- [0155] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-페녹시벤즈아미드,
- [0156] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸티오벤즈아미드,
- [0157] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸티오벤즈아미드,
- [0158] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-메틸티오벤즈아미드,
- [0159] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-페닐티오벤즈아미드,
- [0160] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-페닐티오벤즈아미드,
- [0161] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-페닐티오벤즈아미드,
- [0162] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2,4-디메톡시벤즈아미드,
- [0163] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-브로모니코린아미드,
- [0164] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-클로로니코린아미드,
- [0165] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-페닐니코린아미드,
- [0166] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)퓨란-2-카르복사미드,
- [0167] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)퓨란-3-카르복사미드,
- [0168] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)티오펜-2-카르복사미드,

- [0169] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-브로모티오펜-2-카르복사미드,
- [0170] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0171] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-페닐티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0172] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0173] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0174] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-브로모티오펜-2-카르복사미드,
- [0175] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-클로로티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0176] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-(2-페리디닐)티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0177] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-아세틸티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0178] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-에톡시티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0179] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메톡시티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0180] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-아세틸-3-메틸-5-메틸티오티오펜-2-카르복사미드,
- [0181] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)티오티오펜-3-카르복사미드,
- [0182] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-메틸피롤-2-카르복사미드,
- [0183] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)피롤-3-카르복사미드,
- [0184] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)인돌-2-카르복사미드,
- [0185] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)인돌-3-카르복사미드,
- [0186] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-메틸인돌-3-카르복사미드,
- [0187] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-벤질인돌-3-카르복사미드,
- [0188] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1H-벤즈이미다졸-2-카르복사미드,
- [0189] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-이소프로필-2-트리플루오로메틸-1H-벤즈이미다졸-5-카르복사미드,
- [0190] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-이소프로필-1H-벤조트리아졸-5-카르복사미드,
- [0191] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조[b]티오티오펜-2-카르복

사미드,

[0192] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조[b]티오펜-3-카르복사미드,

[0193] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0194] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조퓨란-3-카르복사미드,

[0195] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0196] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-니트로벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0197] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0198] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-7-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0199] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-7-에톡시벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0200] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-5-클로로벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0201] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-브로모벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0202] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-아세틸-7-메톡시벤조퓨란-2-카르복사미드,

[0203] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸벤조퓨란-4-카르복사미드,

[0204] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)나프토[2,1-b]퓨란-2-카르복사미드,

[0205] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)나프탈렌-1-카르복사미드,

[0206] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)나프탈렌-2-카르복사미드,

[0207] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-아미노나프탈렌-2-카르복사미드,

[0208] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메톡시나프탈렌-2-카르복사미드,

[0209] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-메톡시나프탈렌-2-카르복사미드,

[0210] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-1-히드록시나프탈렌-2-카르복사미드,

[0211] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-히드록시나프탈렌-2-카르복사미드,

[0212] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-6-아세톡시나프탈렌-

2-카르복사미드,

[0213] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-페닐프로프-2-엔아미드,

[0214] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드,

[0215] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0216] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-메틸-3-페닐프로프-2-엔아미드,

[0217] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드,

[0218] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-메틸페닐)프로프-2-엔아미드,

[0219] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드,

[0220] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-메틸페닐)프로프-2-엔아미드,

[0221] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-퓨릴)프로프-2-엔아미드,

[0222] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0223] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-브로모페닐)프로프-2-엔아미드,

[0224] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0225] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-히드록시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0226] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-브로모페닐)프로프-2-엔아미드,

[0227] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔아미드,

[0228] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-히드록시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0229] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-히드록시-3-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드,

[0230] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-티에닐)프로프-2-엔아미드,

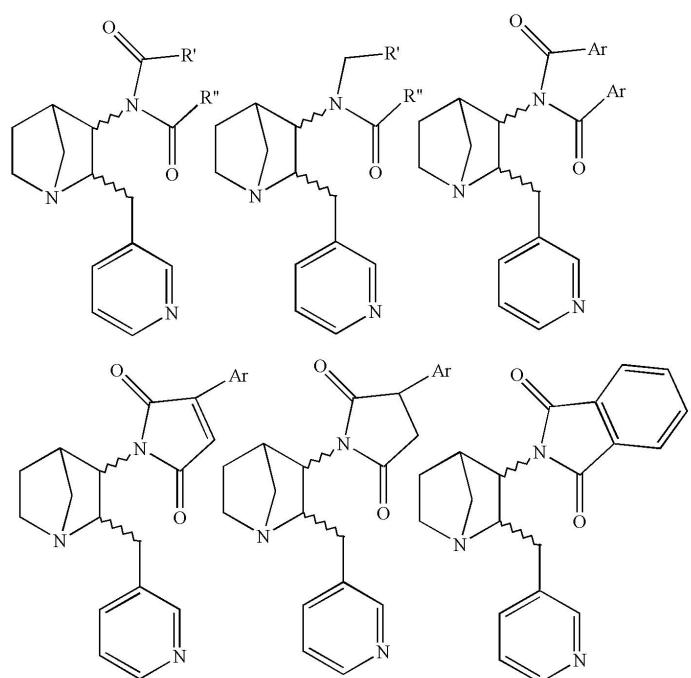
[0231] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-페리디닐)프로프-2-엔아미드,

[0232] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-바이페닐)프로프-2-엔아미드,

[0233] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(1-나프틸)프로프-2-

엔아미드,

- [0234] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-티에닐)프로프-2-엔아미드,
- [0235] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-օ)소프로필페닐)프로프-2-엔아미드,
- [0236] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메틸-3-페닐프로프-2-엔아미드,
- [0237] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-퓨릴)프로프-2-엔아미드,
- [0238] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-2-에틸-3-페닐프로프-2-엔아미드,
- [0239] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-페리디닐)프로프-2-엔아미드,
- [0240] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3,4-디메틸티에노[2,3-b]티오펜-2-일)프로프-2-엔아미드,
- [0241] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-메틸티엔-2-일)프로프-2-엔아미드,
- [0242] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-나프틸)프로프-2-엔아미드, 및
- [0243] (R,R; R,S; S,R; 및 S,S)-N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-메틸티오페닐)프로프-2-엔아미드.
- [0244] 상기 대표적인 화합물에서 카르보닐기-함유 모이어티 중 어느 하나에서 NH 대신 NCH₃로 치환함으로써 생성되는 화합물은 또한 본 발명의 대표적인 화합물이다. 상기 대표적인 화합물 중 임의의 화합물에서 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄, 1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄, 또는 1-아자바이시클로[3.2.2]노난으로 치환함으로써 생성되는 화합물 또한 본 발명의 대표적인 화합물이다.
- [0245] 보다 구체적으로는, 화학식 2의 화합물은 하기 일반 화학식의 화합물을 포함한다:



[0246]

- [0247] 이러한 화합물들 각각에서, 그들의 라세믹 혼합물, 에난티오머, 다이아스테레오머, 및 호변이성체를 포함한 그들의 이성질체 또는 그들의 혼합물, 그리고 그들의 약제학적으로 허용 가능한 염은 본 발명의 범위에 포함된다.
- [0248] **I. 화합물의 제조방법**
- [0249] **2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸의 제조**
- [0250] 화학식 1 및 화학식 2의 화합물은 3-치환된 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸이다. 본 발명의 화합물이 제조될 수 있는 방법은 변화할 수 있지만, 아래에 기재한 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸의 합성동안 생성되는 중간체(케톤 및 알콜)를 이용하면 편리하게 제조된다. 다른 합성 전략이 당업자에게 명백할 수 있지만, 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸은 알데하이드 및 소정의 아자바이시클릭 케톤으로부터 형성된 알돌 축합 생성물의 환원에 의해 제조될 수 있다. 따라서, 3-퀴누클리디논 염산을 메탄올 수산화칼륨의 존재 하에서 피리딘-3-카르복스알데하이드(Aldrich Chemical Company로부터 입수 가능)와 반응시킬 경우, 2-((3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온이 생성된다. 컨쥬케이트된 에논 작용기의 단계적 환원은 여러 서로 다른 순서를 통해 이루어져 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다. 예를 들어, 에논의 수소화(팔라듐 촉매)는 본 발명의 화합물의 합성 중간체로서 포화 케톤, 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 생성시킨다("치환된-2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸"이라는 제목의 섹션 참조). 케톤의 알콜로의 환원은 예를 들어, 소듐 보로하이드라이드, 알루미늄 이소프로포시드, 또는 유사한 환원을 수행하기 위한 화합물의 합성 분야에 공지된 다른 시약을 이용하여 이루어질 수 있다. 알콜, 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올은 cis 및 trans 다이아스테레오머의 혼합물(전자의 함량이 우세)이며, 또한 본원발명의 화합물 합성의 중간체이다("치환된-2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸"이라는 제목의 섹션 참조). 환원체의 선택은 cis/trans 비율에 영향을 미친다. 그런 다음, 알콜을 티오닐 클로아이드 또는 유사한 시약을 이용하여 해당 클로라이드, 3-클로로-2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로 변환시킬 수 있다. 그런 다음, 그 클로아이드를 예를 들어, Raney 니켈을 이용하여 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로 환원시킬 수 있다. 클로로 중간체는 또한 알켄, 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-엔으로 변환될 수 있으며, 그런 다음 촉매적 수소화에 의해 알칸으로 환원될 수 있다. 1,8-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-7-엔은 Wolkoff. *J. Org. Chem.* **47**: 1944 (1982)의 방법에 따라 할로겐화수소제거반응(dehydrohalogenation)에 사용될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 2-((3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온은 케톤 작용기를 우선 소듐 보로하이드라이드로 환원시킴으로써 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로 변환될 수 있다. 그 결과 생성된 불포화 알콜, 2-((3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 티오닐 클로라이드로 처리한 다음(클로로 화합물을 생성시킨다), Raney 니켈로 처리하고(클로로 모이어티를 환원적으로 제거), 그런 다음 예를 들어 팔라듐 촉매로 수소화하여(이중결합의 환원), 알칸을 생성시킨다. 후자의 경로를 적용할 경우, 알릴 재배열(allylic rearrangement)이 관찰되는 것이 주목할 만하다. 예를 들어, 클로로 화합물의 Raney 니켈 환원으로부터 생성되는 물질은 엑소시클릭 알켄 및 엔도시클릭 알켄의 혼합물이며, 후자의 함량이 더 우세하다. 이러한 경로는 2-((3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-엔 모두를 함께 생성시킨다.
- [0251] 또 다른 합성방법에서, 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸은 아릴-함유 유기금속 화합물을 아자바이시클릭 카보닐 화합물과 반응시키고, 그 결과 생성된 알콜을 상기 방법으로 환원시켜 알칸을 생성시킴으로써 제조된다. 예를 들어, 2-((3-피리디닐)히드록시메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄은 3-피리디닐리튬을 퀴누클리딘-2-카르복스알데하이드와 반응시킴으로써 생성될 수 있다. 알콜을 티오닐 클로아이드와 반응시켜 해당 클로아이드를 생성시킨 다음 Raney 니켈로 환원시키면 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성될 것이다. 필수적인 퀴누클리딘-2-카르복스알데하이드는 Ricciardi and Doukas, *Heterocycles* **24**: 971 (1986)에 기재되어 있으며, 3-피리디닐리튬은 3-브로모피리딘을 낮은 온도에서 에테르 또는 툴루엔 중의 n-부틸리튬으로 처리함으로써 생성될 수 있다(Cai et al., *Tetrahedron Lett.* **43**: 4285 (2002)).
- [0252] 2-(4-, 5-, 및 6-치환 -3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 합성될 수 있는 방식은 다양할 수 있다. 예를 들어, 5-브로모피리딘-3-카르복스알데하이드 및 3-퀴누클리딘 하이드로클로라이드(Aldrich로부터 상업적으로 입수 가능)는 메탄올 수산화칼륨의 존재 하에서 함께 반응할 수 있으며, 이는 in Neilsen and Houlihan, *Org. React.* **16**: 1 (1968)에 기재되어 있다. 그런 다음, 알돌 축합 생성물, 2-((5-브로모-3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 소듐 보로하이드라이드로 처리하여 알콜, 2-((5-브로모-3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 결정형의 고체로서 생성시킨다. 이러한 중간체를 무수의 티오닐 클로아이드와 실온에서 반응시켜 3-클로로-2-((5-브로모-3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 디하이드로클로라이드를 순수한 결정성의 고체로서 생성시킨다. Masamune et al., *J. Am. Chem. Soc.* **95**: 6452

(1973)에 기재되어 있는 리튬 트리메톡시알루미늄 하이드라이드 및 요오드화 구리를 이용하여 염소의 환원적 제거를 수행하여 원하는 생성물, 2-((5-브로모-3-피리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 결정형의 고체로서 생성시킬 수 있다. 그런 다음, 이러한 메틸렌 중간체는 팔라듐 촉매의 존재 하에서 수소화함으로써 원하는 생성물, 2-((5-브로모-3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로 전환될 수 있다. 이성질체 화합물, 2-((4-브로모-3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 2-((6-브로모-3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄은 상기 합성방법에서 각각 5-브로모피리딘-3-카르복스알데히드를 4-브로모피리딘-3-카르복스알데히드 또는 6-브로모피리딘-3-카르복스알데히드로 치환시킴으로써 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

[0253]

상기 필요한 알데히드, 5-브로모피리딘-3-카르복스알데히드는 5-브로모니코틴산(Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.로부터 상업적으로 입수 가능)으로부터 제조될 수 있다. 5-브로모니코틴산을 에틸 클로로포르메이트로 처리함으로써 알데히드 혼합물을 형성할 수 있으며, 그런 다음 이것은 예를 들어 -78°C에서 테트라하이드로퓨란(THF) 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시켜 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘을 생성시킬 수 있다(Ashimori et al., *Chem. Pharm. Bull.* 38(9): 2446 (1990)). 또 다른 방법으로는, 5-브로모니코틴산을 예를 들어 황산 및 에탄올의 존재 하에서 에스테르화 하고, 중간체인 에틸 에스테르를 과량이 소듐 보로하이드로 환원시켜 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘을 생성킨다(Nutaitis et al., *Org. Prep. and Proc. Int.* 24: 143 (1992)). 그 결과 생성된 5-브로모-3-(히드록시메틸)피리딘을 Stocks et al., *Tetrahedron Lett.* 36(36): 6555 (1995) and Mancuso et al., *J. Org. Chem.* 44(23): 4148 (1979)에 기재된 방법에 따라, 옥살릴 클로라이드 및 디메틸су포시드를 이용한 Swern 산화에 의해 5-브로모-3-피리딘카르복스알데히드로 전환시킬 수 있다. 알데히드, 4-브로모피리딘-3-카르복스알데히드는 Cine et al의 PCT WO 94/29893에 기재된 방법 또는 Ojea et al., *Synlett.* 6: 622 (1995)에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다. 6-브로모피리딘-3-카르복스알데히드는 Windschit and Voegtle, *Synthesis* 1: 87 (1994) 또는 Fey et al.의 독일특허 93/4320432에 기재된 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0254]

상기 방법들은 통상적인 실험만을 이용하여 알돌 축합의 알데히드 구성성분을 변경시킴으로써 다양한 2-(아릴메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 2-(아릴메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 및 2-(아릴메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-2-엔의 제조에 사용될 수 있다. 치환 및 비치환된, 카보시클릭 및 헤테로시클릭 방향족 알데히드 모두가 사용될 수 있다.

[0255]

유기합성 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 어떤 치환기는 적용되는 반응 조건에 의해 변환될 수 있기 때문에 알데히드를 갖는 치환기의 반응성을 주의 깊게 평가하여야 한다. 반응 조건 하에서 반응성이 높은 그룹의 예는 -OH, -SH, -NH₂, 및 -CO₂H이다. 알돌 축합 또는 그 이후의 반응 단계동안 변환될 수 있는 치환기에 대해 당업자에게 공지되어 있는 적절한 보호기 또는 신톤(synthon)이 이용될 수 있다. 이러한 "보호"기는 Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 2nd ed., Wiley-Interscience Pub. (1991)에 기재되어 있는 방법에 따라 선택되고, 도입되고, 분리될 수 있다. 적절한 신톤의 예는 예를 들어 Hase, *Umpoled Synthons: A Survey of Sources and Uses in Synthesis*, Wiley, Europe (1987)에 기재되어 있다. 이러한 참고문헌의 내용은 전체가 참고로 본 명세서에 통합된다.

[0256]

링커 길이의 변경

[0257]

본 발명의 화합물은 헤테로방향족 고리 및 아자바이시클릭 고리 작용기 사이의 링커에 하나 이상의 탄소를 함유할 수 있다. 2-(2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 2-(3-(3-피리디닐)프로필)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄, 및 2-(4-(3-피리디닐)부틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄과 같은 화합물이 제조될 수 있는 방법은 변화할 수 있다. 예를 들어, 2-(2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄은 서로 다른 방법에 의해 제조될 수 있다. 한 방법에서, 3-피리딘아세트알데히드(2-(3-피리디닐)에타날로서도 공지)는 메탄을 중의 수산화칼륨 또는 수산화나트륨 또는 에탄올 중의 소듐 에톡시드와 같은 염기를 이용한 규제된 알돌 반응에서 3-퀴누클리디논 하이드로클로라이드와 축합될 수 있다. 다양한 에놀 에테르를 이용하는 반응을 포함하는, 부수하는 반응을 변경한 알데히드 및 케톤 간의 규제된 알돌 축합은 Smith and March, *Advanced Organic Chemistry, Reactions, Mechanisms, and Structure*, 5th ed., Wiley-Interscience Pubs., pp.1220-1221 (2001)에 기재되어 있다. 반응 조건에 따라, 축합 생성물은 저절로 탈수되어 에논을 형성할 수도 그렇지 않을 수도 있다. 따라서, 당업자에게 공지된 다양한 탈수 프로토콜 중 어느 하나의 조건 하에서, 2-(1-히드록시-2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온과 같은 중간체 축합 생성물을 처리하여 이 경우에는 2-(2-(3-피리디닐)에틸리덴)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 생성시키는 것이 필수적일 수 있다. 이러한 불포화 케톤의 탄소-탄소 이중결합은 수소화에 의해 환원되어 케톤, 2-(3-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온으로 전환된다.

[2.2.2] 옥탄-3-온을 생성시키고, Wolff-Kishner 조건 하에서 더욱 환원시켜 2-(2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 생성시킬 수 있다. Yanina et al., *Khim.-Farm. Zh.* **21**(7): 808 (1987)에 기재된 것과 유사한 방법이 후자의 환원을 위해 사용될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 케톤을 소듐 보로하이드라이드를 이용하여 알콜로 환원시킬 수 있으며, 그런 다음 그 알콜을 클로로 중간체로 변환시킨 다음(티오닐 클로라이드 이용) Raney 니켈 환원을 수행하여 알칸으로 환원시킬 수 있다. 상기 합성방법에서 2-(3-피리디닐)에타날을 3-(3-피리디닐)프로파날로 치환시키면 2-(3-(3-피리디닐)프로필)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 해당 합성 중간체가 생성된다. 상기 합성방법에서 2-(3-피리디닐)에타날을 4-(3-피리디닐)부타날로 치환시키면 2-(4-(3-피리디닐)부틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 해당 합성 중간체가 생성된다. 모든 경우에 본 발명의 화합물의 합성방법은 포화된 케톤 및 알콜 중간체를 생성시킨다("치환된 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸"이라는 제목의 섹션 참조).

[0258]

상기 알콜 축합에 필수적인 알데히드는 다양한 방법으로 제조될 수 있다. 한 방법에서는, 3-피리딘아세트알데히드(2-(3-피리디닐)에타날로도 공지되어 있음)가 에스테르의 중간체를 통해 3-피리디닐아세트산 하이드로클로라이드(Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.로부터 상업적으로 입수 가능)로부터 제조될 수 있다. 따라서, 트리메틸실릴 클로라이드 및 트리에틸아민을 이용한 처리는 트리메틸실릴 에스테르를 생성시키고, 이는 Chandrasekhar et al., *Tet. Lett.* **39**: 909 (1998)의 방법에 따라 디이소부틸알루미늄 하이드라이드를 이용하여 환원될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 3-피리딘아세트알데히드는 3-(3-피리디닐)아크릴산(Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.로부터 상업적으로 입수 가능)으로부터 Hey et al., *J. Chem. Soc. Part II*: 1678 (1950)의 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 이러한 방법에서, 3-(3-피리디닐)아크릴산은 티오닐클로라이드로 처리함으로써 그의 산 클로라이드로 변환될 수 있다. 그런 다음, 그의 산 클로라이드를 Panizza, *Helv. Chim. Acta* **24**: 24E (1941)의 방법에 따라 암모니아로 처리하면 β -(3-피리디닐)아크릴아미드를 생성시킨다. 후자의 아미드를 소듐 하이포클로라이트로 처리함으로써 Hoffmann 재배열 반응이 이루어지면 메틸 2-(3-피리디닐)비닐카바메이트가 생성되고, 이것을 에탄올 중의 3 M 황산으로 환류시키면서 가수분해하면 3-피리딘아세트알데히드를 생성시킬 수 있고, 이는 그것의 2,4-디니트로페닐하이드라존 술페이트로서 분리될 수 있다.

[0259]

2-(3-(3-피리디닐)프로필)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 관련 화합물을 제조하는데 사용될 수 있는 알데히드, 3-(3-피리디닐)프로파날은 3-(3-피리디닐)프로판올(Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.로부터 상업적으로 입수 가능)로부터 제조될 수 있다. 후자 알콜을 Ratcliffe et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **8**: 1767 (1985)의 방법에 따라 피리딘 중에서 아세트산 납(lead acetate)으로 산화시키면, 3-(3-피리디닐)프로파날이 생성된다. 또 다른 방법으로는, 3-(3-피리디닐)프로파날은 Stocks et al., *Tet. Lett.* **36**(36): 6555 (1995) and Mancuso et al., *J. Org. Chem.* **44**(23): 4148 (1979)에 기재된 방법에 따라 디메틸 술폴시드 및 디클로로메탄 중의 옥살릴클로라이드를 이용하여 3-(3-피리디닐)프로판올을 Swern 산화시킴으로써 제조될 수 있다.

[0260]

2-(4-(3-피리디닐)부틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 관련 화합물의 제조에 필요한 알데히드, 4-(3-피리디닐)프로파날은 Solladie et al., *Tetrahedron:Asymmetry* **8**(5): 801 (1997)에 따른 호몰로거티브 방법(homologative process)에 의해 3-(3-피리디닐)프로판올(Aldrich Chemical Company 및 Lancaster Synthesis, Inc.로부터 상업적으로 입수 가능)로부터 제조될 수 있다. 3-(3-피리디닐)프로판올을 트리브로모이미다졸 및 트리페닐포스핀으로 처리하면 1-브모로-3-(3-피리디닐)프로판이 생성되며, 이는 1,3-디티안의 리튬염과 축합될 수 있다. 그 결과 생성된 화합물의 티아닐기를 염화수은 및 산화수은의 수용액으로 가수분해하면 4-(3-피리디닐)부타날이 생성된다.

[0261]

2-(2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄의 또 다른 합성 방법에서, 3-피콜린은 Fraser et al., *J. Org. Chem.* **50**: 3232 (1985)에 기재된 방법에 의해 그의 리티오 유도체, 3-(리티오메틸)피리딘으로 변환되고, 퀴누클리딘-2-카르복스알데히드와 반응할 수 있다. 그 결과 생성된 알콜, 2-(1-히드록시-2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄은 상기 방법(즉, 탈수, 축매적 수소화; 클로라이드로의 변환, 할로겐화수소제거반응, 축매적 수소화; 클로라이드로의 변환, Raney 니켈 환원) 중 하나에 의해 2-(2-(3-피리디닐)에틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로 변환될 수 있다. 퀴누클리딘-2-카르복스알데히드의 합성은 Ricciardi and Doukas, *Heterocycles* **24**: 971 (1986)에 기재되어 있다.

[0262]

아자바이사이클의 변경

[0263]

본 발명의 화합물은 아자바이사이클이 1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄인 화합물을 포함한다. 그런 다음, 알돌축합

생성물 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온을 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄의 경우에 대해 상기 기재된 반응 순서를 이용하여 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄으로 전환될 수 있다. 다양한 치환 또는 비치환된, 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 알데히드가 이러한 반응 순서에 이용될 수 있다. 필수적인 1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄-3-온은 예를 들어, Wadsworth et al., US 5,217,975 and Street et al., *J. Med. Chem.* 33: 2690 (1990)의 방법에 따라 합성될 수 있다.

[0264] 본 발명은 아자바이사이클이 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄과 같은 1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄인 화합물을 포함한다. 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.1]헵탄 케이스에 대해 기재된 것과 유사한 방법이 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄을 합성하는데 이용될 수 있다. 따라서, 페리딘-3-카르복스알데히드 및 1-아자바이시클로[3.2.1]-3-옥탄-3-온의 알돌 축합(Sternbach et al., *J. Am. Chem. Soc.* 74: 2215 (1952) 참조)은 이성질체 생성물, 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-온 및 4-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-온을 생성시킬 것이다. 그런 다음 이러한 화합물들은 크로마토그래피에 의해 분리될 수 있으며, 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-온을 상기한 바와 같이 처리하여 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄을 생성시킬 수 있다. 다양한 치환 또는 비치환된, 카보시클릭 또는 헤테로시클릭 방향족 알데히드가 이러한 방법에 이용될 수 있다. 필수적인 1-아자바이시클로[3.2.1]옥탄-3-온은 예를 들어, Thill and Aaron, *J. Org. Chem.* 33: 4376 (1969)에 기재되어 있는 방법에 따라 합성될 수 있다. 모든 경우에, 포화된 케톤 및 알콜 중간체는 본 발명의 화합물의 합성 방법을 제공한다.

치환된 2-(아릴알킬)-1-아자바이시클로알칸

[0266] 당업자는 2-(아릴알킬)-1-아자바이사이클의 상기 합성동안 생성되는 중간체가 치환된 유도체를 합성하기 위한 많은 기회를 나타낸다는 것을 알 것이다. 예를 들어, 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온과 같은 컨쥬케이트된 예논은 제 1 구리염의 존재 하에서 유기 리튬 및 유기 마그네슘 시약에 노출될 경우 1,4-부가반응을 겪는 것으로 알려져 있다. 그러한 화학반응은 Posner, *Org. React.* 19: 1 (1972) and House, *Acc. Chem. Res.* 9: 59 (1976)에 기재되어 있다. 어떤 경우에는, 1,4-부가반응이 제 1 구리염의 부존재 하에서도 관찰된다. 따라서, 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 -10°C에서 에테르 중의 페닐마그네슘 브로마이드로 처리하면 우세한 생성물로서 2-(1-페닐-1-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온이 생성된다. 그런 다음, 이러한 케톤을 소듐 보로하이드라이드로 처리하여 알콜, 2-(1-페닐-1-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 생성시킬 수 있다. 그런 다음, 이러한 알콜을 실온에서 무수 티오닐 클로라이드와 반응시켜 결정형 고체로서 3-클로로-2-(1-페닐-1-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 생성시킨다. de Koning, *Org. Prep. Proced. Int.* 7: 31 (1975)에 기재되어 있는 방법과 같이 Raney 니켈의 존재 하에서 수소화함으로써 염소를 제거하여 2-(1-페닐-1-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 생성시킬 수 있다. 이러한 방법을 변형하여, 수많은 알킬 및 아릴 치환기를 헤테로고리(예: 페리딘) 및 아자바이사이클(예: 퀴누클리딘) 고리 사이의 링커 모이어티 상에 도입할 수 있다.

[0267] 2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온과 같은 포화된 케톤중간체는 또한 유도체화의 기회를 제공한다. 일 실시예는 포스포러스 일리드(phosphorus ylid)(Wittig 및 Horner-Emmons 시약)와 반응시켜 알켄을 생성시키는 것이다. 그런 다음, 이러한 알켄을 촉매적 수소화에 의해 알칸으로 환원시켜, 아자바이사이클의 3-위치에 알킬 및 치환된 알킬 치환기를 갖는 2-((헤테로아릴)알킬)-1-아자바이사이클을 생성시키는 수단을 제공한다. 따라서, 예를 들어 2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 메틸렌트리페닐포스포란과 반응시켜 3-메틸렌-2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 생성시킨다. 이러한 알켄을 예를 들어 Pd/C 촉매를 이용하여 수소화하면 cis 디아이아스테레오머가 우세한 3-메틸-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다.

[0268] 포화된 케톤 중간체를 이용한 또 다른 방법의 유도체화는 환원적 아민화에 의한 아민의 생성이다. 따라서, 2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 암모늄 포르메이트, 염소화 아연, 및 소듐 시아노보로하이드라이드와 반응시키면 cis 디아이아스테레오머가 우세한 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다. 유사하게, 2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 메틸아민 및 소듐 시아노보로하이드라이드와 반응시키면 3-메틸아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다. 이러한 아민 유도체는 그들을 다양한 아실화제 및 시소시아네이트와 반응시킴으로써 1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄의 3-위치에 아미드 및 유레아 치환기를 갖는 2-(3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(두가지 부류의 화합물 모두 본 발명의 화합물이다)을 생성시키는 라이브러리 형성을 위한 주형(template)으로서 이용될 수 있다. 상업적으로 입수 가능한 이소시아네이트는 트리에틸아민의 존재 하에서 해당 아민 및 트리

포스젠으로부터 *in situ*로 제조될 수 있다. 그러한 유도체는 출발물질로서 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 3-(메틸아미노)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄의 단일 예난티오머를 이용하여 단일 예난티오머로서 생성될 수 있다. 예를 들어, (2R,3R)- 및 (2S,3S)-3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄은 *cis* 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 예를 들어 다이아스테레오머 아미드를 이용하여 레졸루션(resolution) 함으로써 생성될 수 있다. 따라서, *cis* 아민을 디페닐클로로포스페이트와 같은 적절한 커플링 시약을 이용하여 (S)-N-(tert-부톡시카르보닐)프롤린과 같은 키랄 산과 반응시킬 경우, 역상 크로마토그래피에 의해 분리 가능한 다이아스테레오머 아미드의 짹이 생성된다. 그런 다음, 분리된 프롤린의 아미드를 예를 들어 트리플루오로아세트산으로 처리함으로써 탈보호한 다음(tert-부톡시카르보닐 보호기의 제거), 프롤린을 예를 들어 Edman 분해 조건(즉, 폐닐이소티오시아네이트로 처리한 다음, 트리플루오로아세트산으로 처리)을 이용하여 원하는 아미드로부터 절단할 수 있다.

[0269]

또 다른 방법으로는, 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄과 같은 라세믹 환원적 아민화 생성물을 디-0-p-톨루오일타르타르산염의 분리 결정에 의해 그들의 예난티오머로 분리될 수 있다. 이러한 산의 D(S,S) 및 L(R,R) 이성질체 모두는 상업적으로 입수 가능하다(Aldrich Chemical Company). 따라서, 라세믹 *cis* 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 디-0-p-톨루오일타르타르산의 어느 한 예난티오머 0.5 몰당량과 조합시키면 다이아스테레오머의 염 혼합물이 생성되고, 그로부터 단일의 다이아스테레오머가 메탄을 용액으로부터 침전된다.

[0270]

2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올과 같은 포화된 알콜 중간체는 또한 화합물 라이브러리의 주형으로서 작용할 수 있다. 예를 들어, 에테르는 Mitsunobu 또는 Williamson 조건 중 어느 하나를 이용하여 이러한 알콜로부터 생성될 수 있다. 따라서, 예를 들어 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 디에틸아지도카르복실레이트 및 트리페닐포스핀과 함께 Mitsunobu 커플링을 경유하여 폐놀과 함께 반응시킬 경우(Guthrie et al., *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **45**: 2328 (1981)), 3-페녹시-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다. 유사하게, 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 소듐 하이드라이드 및 메틸 요오다이드와 반응시킬 경우, 불포화된 에테르, 3-메톡시-2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 형성된다. 이것을 촉매적 수소화 반응시키면, 포화된 에테르, 3-메톡시-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(*cis*가 우세)가 생성된다.

[0271]

포화된 알콜 중간체 또한 아실화제(예: 산 클로라이드 및 안하이드라이드) 및 이소시아네이트와 반응하여 각각 에스테르 및 카바메이트를 생성시킬 수 있다. 따라서, 예를 들어, 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올을 폐닐이소시아네이트와 반응시키면 3-(N-페닐카바모일옥시)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄이 생성된다. 그러한 카바메이트 화합물은 본 발명의 화합물이다.

[0272]

그러한 유도체는 출발물질로서 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올의 단일 예난티오머를 이용하여 단일 예난티오머로서 생성될 수 있다. 예를 들어, (2R,3R)- 및 (2S,3S)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올은 다이아스테레오머 에스테르를 이용하여 *cis* 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올의 레졸루션에 의해 생성될 수 있다. 따라서, *cis* 알콜을 (S)-2-메톡시-2-페닐아세트산 및 N,N-디시클로헥실카르보디이미드와 반응시킬 경우, 역상 크로마토그래피에 의해 분리 가능한 다이아세트레오머 에스테르의 짹이 생성된다. 그런 다음, 분리된 에스테르를 예를 들어 메탄을 중의 수산화칼륨을 이용하여 가수분해하여 예난티오머적으로 순수한 알콜을 생성시킨다. 또 다른 방법으로는, (1S)-(-)-캄판산 클로라이드(camphanic acid chloride)를 이용하여 *cis* 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올의 다이아스테레오머 캄파네이트 에스테르를 생성시킬 수 있다. 그런 다음, 그 에스테르를 Swaim, et al., *J. Med. Chem.* **38**: 4793 (1995)에 기재된 방법을 이용하여 분별 결정한다.

[0273]

페리딘 고리의 5-위치에 치환기를 갖는 수많은 화합물이 2-((5-브로모-3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로부터 제조될 수 있으며, 그러한 합성방법은 이미 앞서 기재하였다. 예를 들어, 5-아미노 치환화합물은 Zwart et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1062 (1955)의 일반적인 방법에 따라 구리 촉매의 존재 하에서 암모니아를 이용하여 해당 5-브로모 화합물로부터 제조될 수 있다. 5-알킬아미노-치환 화합물은 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 5-알콕시-치환 유사체는 N,N-디메틸포름아미드 중의 소듐 알콕시드와 함께 가열함으로써 또는 Comins et al., *J. Org. Chem.* **55**: 69 (1990) 및 den Hertog et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1171 (1955)에 기재된 일반적인 기술에 따라 구리 촉매를 이용함으로써 해당 5-브로모 화합물로부터 제조될 수 있다. 5-에티닐-치환 화합물은 적절한 5-브로모 화합물을 2-메틸-3-부틴-2-올을 이용하여 팔라듐-촉매 커플링을 수행한 다음, Cosford et al., *J. Med. Chem.* **39**: 3235 (1996)에 기재된 일반적인 기술에 따라

염기(소듐 하이드라이드) 촉매 탈보호에 의해 제조될 수 있다. 5-에티닐 유사체는 해당 5-에테닐로 변환된 다음, 연속적인 촉매적 수소화 반응에 의해 해당 5-에틸 유사체로 변환될 수 있다. 5-페닐 유사체는 페닐보론산을 이용한 Suzuki 커플링에 의해 5-브모로 화합물로부터 제조될 수 있다. 치환된 페닐보론산 또한 사용될 수 있다. 5-아지도-치환 유사체가 해당 5-브로모 화합물로부터 N,N-디메틸포름아미드 중의 소듐 아지도와의 반응에 의해 제조될 수 있다. 5-알킬티오-치환 유사체는 해당 5-브로모 화합물을 유기합성 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 기술을 이용하여 소듐의 존재 하에서 적절한 알킬머캅탄과 함께 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0274]

상기 화합물들의 수많은 5-치환 유사체들은 5-디아조늄염 중간체를 경유하여 해당 5-아미노 화합물로부터 합성될 수 있다. 5-디아조늄염 중간체로부터 생성될 수 있는 다른 5-치환 유사체로는 5-히드록시 유사체, 5-플루오로 유사체, 5-클로로 유사체, 5-브로모 유사체, 5-요오도 유사체, 5-시아노 유사체, 및 5-머캅토 유사체가 있다. 이러한 화합물들은 Zwart et al., *Recueil Trav. Chim. Pays-Bas* **74**: 1062 (1955)에 나타나 있는 일반적인 기술을 이용하여 합성될 수 있다. 예를 들어, 5-히드록시 치환 유사체는 해당 5-디아조늄염 중간체의 물과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 5-플루오로-치환 유사체는 5-디아조늄염 중간체의 플루오로보릭산과의 반응에 의해 제조될 수 있다. 5-클로로-치환 유사체는 5-아미노 화합물을 염화구리의 존재 하에서 소듐 니트릴 및 염산과의 반응에 의해 제조될 수 있다.

[0275]

5-시아노-치환 유사체는 해당 5-디아조늄염 중간체를 포타슘 카페 시아나이드(potassium copper cyanide)와 함께 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 5-아미노-치환 유사체는 또한 Morisawa, *J. Med. Chem.* **20**: 129 (1977)에 기재된 일반적인 방법에 따라 발연 황산 및 퍼옥사이드와 반응시킴으로써 해당 4-니트로 유사체로 전환될 수 있다. 5-머캅토-치환 유사체는 소듐 하이드라이드 및 적절한 알킬 브로마이드와 반응함으로써 5-알킬티오-치환 유사체로 변환될 수 있다. 상기 화합물의 5-아실아미노 유사체는 유기합성 분야에서 통상적인 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 기술을 이용하여 해당 5-아미노 화합물을 적절한 산 안하이드라이드 또는 산 클로라이드와 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0276]

상기 화합물의 5-히드록시-치환 유사체는 적절한 산, 산 클로라이드, 또는 산 안하이드라이드와 반응함으로써 해당 5-알카노일옥시-치환 화합물을 제조하는 데 사용될 수 있다. 유사하게, 5-히드록시 화합물은 전자가 부족한 방향족 고리(예: 4-플루오로벤조니트릴 및 2,4-디클로로페리미딘)에서의 친핵성 방향족 치환반응에 의해 5-아릴옥시 또는 5-헵테로아릴옥시 유사체로 제조될 수 있는 전구체이다. 그러한 화학반응 유기합성 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다. 에테르 유도체 또한 알킬 할라이드 및 적절한 염기에 의한 알킬화에 의해 또는 Mitsunobu 화학반응(트리알킬- 또는 트리아릴포스핀 및 디에틸 아조디카르복실레이트가 전형적을 사용됨)에 의해 5-히드록시 화합물로부터 제조될 수 있다. 전형적인 Mitsunobu 조건에 대해서는 Hughes, *Org. React. (N.Y.)* **42**: 335 (1992) and Hughes, *Org. Prep. Proced. Int.* **28**: 127 (1996)를 참조하면 알 수 있다.

[0277]

상기 화합물의 5-시아노-치환 유사체를 가수분해하여 해당 5-카르복사미도-치환 화합물을 생성시킬 수 있다. 더욱 가수분해하여, 해당 5-카르복실산-치환 유사체를 형성시킬 수 있다. 5-시아노-치환 유사체를 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시키면 해당 5-아미노메틸 유사체가 생성된다. 5-아실치환 유사체는 유기 합성분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 기술을 이용하여 해당 5-카르복실산-치환 유사체를 적절한 알킬리튬 시약과 반응시킴으로써 제조될 수 있다.

[0278]

상기 화합물의 5-카르복실산-치환 유사체는 적절한 알콜 및 산 촉매와 반응함으로써 해당 에스테르로 변환될 수 있다. 5-페리디닐 위치에 에스테르기를 갖는 화합물을 예를 들어, 소듐 보로하이드라이드 또는 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원하여, 해당 5-히드록시메틸-치환 유사체를 생성시킬 수 있다. 이러한 유사체는 종래의 기술을 이용하여 소듐 하이드라이드 및 적절한 알킬 할라이드와 함께 반응함으로써 5-페리디닐 위치에 알록시메틸 모이어티를 갖는 화합물로 변환될 수 있다. 또 다른 방법으로는, 5-히드록시메틸-치환 유사체를 토실 클로라이드와 반응시켜 해당 5-토실옥시메틸 유사체를 생성시킬 수 있다. 5-카르복시산-치환 유사체는 또한 티오닐 클로라이드 및 적절한 알킬아민으로 차례로 처리함으로써 해당 5-알킬아미노아실 유사체로 전환될 수 있다. 소정의 이러한 아미드는 용이하게 친핵성 아실치환을 함으로써 케톤을 생성시킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 따라서, 소위 Weinreb 아미드(N-메톡시-N-메틸아미드)는 아릴리튬 시약과 반응하면 해당 디아릴 케톤이 생성된다. 예를 들어, Selnick et al., *Tet. Lett.* **34**: 2043 (1993)을 참조하면 알 수 있다.

[0279]

상기 화합물의 5-토실옥시메틸-치환 유사체는 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원함으로써 해당 메틸-치환 화합물로 전환될 수 있다. 상기 화합물의 5-토실옥시메틸-치환 유사체는 또한 알킬리튬염과의 반응에 의해 5-알킬-

치환 화합물을 생성시키는데 사용될 수 있다. 상기 화합물의 5-히드록시-치환 유사체는 유기합성 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 방법을 이용하여 N-알킬이소시아네이트와의 반응에 의해 5-N-알킬카바모일옥시-치환 화합물을 제조하는데 사용될 수 있다.

[0280] 본 발명의 5-치환 유사체의 제조를 위해 상기 설명한 유사체 화학반응은 2-, 4-, 및 6-치환된 유사체의 합성을 위해서도 적용될 수 있다. 이러한 변형의 출발물질은 상기 2-((4- 및 6-브로모-3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄 및 2-((2-, 4- 및 6-아미노-3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄을 포함하며, 이는 Chichibabin 반응 (Lahti et al., *J. Med. Chem.* **42**: 2227 (1999)에 의해 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄으로부터 제조될 수 있다.

[0281] 상기 화합물은 예를 들어, 결정화, 크로마토그래피, 및/또는 추출을 포함한 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있는 방법을 이용하여 분리되고 정제될 수 있다.

[0282] 화학식 1 및 2의 화합물은 통상적인 방법에 따라 라세미체를 분리함으로써 또는 광학적으로 순수한 출발물질을 이용함으로써 광학적으로 순수한 형태로 얻어질 수 있다.

[0283] 화학식 1 및 2의 화합물은 예를 들어, 알콜, 케톤, 에테르, 또는 염소화 용매와 같은 유기 용매와 같은 적절한 용매 중에서 유기산 또는 무기산의 작용에 의해 유기산 또는 무기산의 산부가염으로 전환될 수 있다. 이러한 염들은 본 발명의 일부를 구성한다.

[0284] 대표적인 약제학적으로 허용 가능한 염은 벤젠술포네이트, 브로마이드, 클로라이드, 시트레이트, 에탄술포네이트, 퓨마레이트, 글루코네이트, 요오데이트, 말레이트, 이소티오네이트, 메탄술포네이트, 메틸렌비스(β -옥시나프토에이트), 니트레이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 포스페이트, 살리실레이트, 숙시네이트, 슬페이트, 타르트레이트, 테오필린아세테이트, p-톨루엔술포네이트, 헤미갈락타레이트, 및 갈락타레이트염을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

영상 약물(Imaging Agents)

[0285] 본 발명의 소정의 화합물(예: 3-아미노- 2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄)은 진단적 영상화에 유용한 방사선 핵종을 포함하는 방식으로 합성될 수 있다. 특히 ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , ^{125}I 등과 같은 방사능 동위원소 모이어티를 포함하는 화합물에 관심이 집중된다. 본 발명의 화합물은 임의의 다양한 위치에 방사능 동위원소로 표지할 수 있다. 예를 들어, 할로겐 시리즈의 방사선 핵종은 알킬 할라이드 또는 아릴 할라이드 모이어티 또는 작용기 내에 사용될 수 있으며; 반면에, ^{11}C 와 같은 방사선 핵종은 알킬(예: 메틸) 모이어티 또는 작용기 내에 사용될 수 있다.

[0286] 예를 들어, 상업적으로 입수 가능한 p-(디메틸아미노)벤조산(Aldrich)는 Willstaetter and Kahn, *Chem. Ber.* **37**: 406 (1904)에 기재된 바와 같이 메탄을 중의 요오도메탄으로 처리함으로써 p-(트리메틸암모늄)벤조에이트로 변환될 수 있다. 트리메틸암모늄기를 플루오라이드로 치환하는 것이 여러 화합물에서 여러 연구자에 의해 보고되었다(예를 들어, Mach et al., *J. Med. Chem.* **36**: 3707 (1993) and Jalalian et al., *J. Labelled Compd. Radiopharm.* **43**: 545 (2000) 참조). 이러한 친핵성 방향족 치환 반응은 플루오라이드 이온의 공급원으로서 KF 또는 CsF를 이용하여(KF를 사용할 경우, 종종 Kryptofix®

222가 부가된다) 전형적으로 디메틸술포시드 중에서(물 공용매와 함께 또는 없이) 수행된다. ^{18}F 를 그러한 치환에 사용할 경우, p- ^{18}F 플루오로벤조산이 생성된다. 이러한 카르복실산은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 다양한 방법(앞서 설명한 방법중 일부)을 이용하여 신속하게 3-아미노-2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄)과 커플링 반응하여, N-(2-((3-피리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4- ^{18}F 플루오로벤즈아미드를 생성시킬 수 있으며, 이는 a7 nAChRs를 특이적으로 영상화하는데 이용될 수 있다.

[0288] 아미드 또는 유레아 작용기를 포함하는 화합물들(즉, X 및/또는 Z = NR', R'=H)은 염기의 존재 하에서 라디오라벨링된 할로알칸으로 아미드 또는 유레아기를 용이하게 알킬화함으로써 방사성동위원소로 표지할 수 있다(즉, R'이) 방사성 동위원소로 표지된 저급 알킬, 시클로알킬, 또는 아릴알킬 모이어티인 치환된 화합물을 형성한다). 그러한 방사성동위원소로 표지된 할로알칸의 일 예는 ^{11}C -라벨링된 메틸요오다이드이다.

[0289] A. G. Horti et al., *J. Med. Chem.* **41**: 4199-4206 (1998)에 기재된 방법과 유사한 방법이 사용될 수 있다.

그 결과 생성되는 N-[¹¹C]-메틸-함유 화합물은 반제조용 HPLC 또는 제조용 HPLC에 의해 정제될 수 있으며, 재구성을 위해 간단하게 분리될 수 있다. ¹¹C-표지 메틸요오다이드는 B. Langstrom *et al.* *J. Nucl. Med.* 28(6):1037-1040 (1987)에 기재되어 있는 일반적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 질소 기체를 10 MeV 프로톤 생성 ¹¹C-이산화탄소를 이용하여 조사한다. ¹¹C-이산화탄소를 4Å 분자체를 이용하여 가두고, 그런 다음 납 쉴드(shield) 중에 보관한다. ~250°C로 가열함으로써 4Å 분자체로부터 ¹¹C-이산화탄소를 방출시킨다. 그런 다음, ¹¹C-이산화탄소를 질소의 흐름 하에서 이동시키고, 테트라하이드로퓨란 중의 리튬 알루미늄 하이드라이드를 함유하는 용기 중에 가둔다. 가열 및 질소 흐름에 의해 테트라하이드로퓨란을 제거한 다음, 리튬 알루미늄 하이드라이드 복합체를 요오도화 수소산으로 처리함으로써 가수분해하여, ¹¹C-표지된 메틸 요오다이드를 생성시킨다. ¹¹C-표지 메틸 요오다이드를 운반 기체에 의해 메틸화 되어야 하는 물질을 함유하는 반응 용기로 이동시킬 수 있다. 필요한 아미드- 및 유레아- 함유 전구체 화합물은 앞서 기재하였으며, 그 결과 생성된 방사능 표지된 화합물은 또한 a7 nAChRs를 특이적으로 영상화하는데 이용될 수 있다.

II. 약제학적 조성물

[0290] 본 명세서에 기재된 화합물은 약제학적 조성물에 포함되어 상태 또는 질환이 걸리기 쉬운 개체의 그러한 상태 또는 질환을 예방하고/거나 그러한 상태 또는 질환을 앓고 있는 개체를 치료하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물은 하나 이상의 화학식 1 및 2의 화합물 및/또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함한다. 키랄 화합물은 라세미 혼합물 또는 순수한 에난티오머로서 이용될 수 있다.

[0291] 화합물이 투여되는 방식은 다양할 수 있다. 본 발명의 조성물은 바람직하게는 경구로 투여될 수 있다(예: 수성 또는 비수성 액체와 같은 용매 또는 고체 담체 중의 액체 형태). 경구 투여에 바람직한 조성물로는 환제, 정제, 캡슐제(경질 젤라틴 캡슐 및 경시적 방출되는 캡슐 포함), 카플렛, 시럽, 및 액제 등이 있다. 조성물은 단위 제형 또는 다중이나 서브유닛 제형으로 제제화될 수 있다. 바람직한 조성물은 액체 또는 반고체 형태이다. 물 또는 다른 약제학적으로 적합한 액체 또는 반고체와 같은 액상의 약제학적으로 불활성의 담체를 포함한 조성물이 이용될 수 있다. 그러한 액체 및 반고체의 이용은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 잘 알려져 있다.

[0292] 조성물은 또한 주사, 즉 정맥 내 주사, 근육주사, 피하주사, 복강주사, 동맥 내 주사, 경막내 주사, 및 뇌실내 주사에 의해 투여될 수 있다. 정맥 내 주사가 바람직한 주사방법이다. 주사에 적절한 담체는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있으며, 5% 텍스트로오스 용액, 식염수, 및 포스페이트-완충식염수를 포함한다. 상기 화합물은 주입 도는 주사로서 투여될 수 있다(예를 들어, 약제학적으로 허용 가능한 액체 또는 액체들의 혼합물 중의 혼탁제 또는 유제).

[0293] 상기 제제는 다른 수단, 예를 들어 직장 투여에 의해 투여될 수 있다. 좌제와 같이 직장 투여에 유용한 제제는 당업자에게 잘 알려져 있다. 본 발명의 화합물은 또한 흡입으로(예: 경비로 또는 전체가 참고로 본 명세서에 통합되어 있는 Brooks 등에게 허여된 US 4,922,901에 기재되어 있는 전달장치에 의해 에어로졸의 형태로); 국소적으로(예: 로션 형태), 또는 경피로(예: Novartis 및 Alza 회사로부터 상업적으로 입수 가능한 기술을 이용하여, 경피 팩치를 이용함으로써) 투여될 수 있다. 화합물을 벌크의 활성 화합물의 형태로 투여하는 것이 가능할지라도, 효율적이고 효과적인 투여를 위해, 각각의 화합물을 약제학적 조성물 및 제제의 형태로 하는 것이 바람직하다.

[0294] 그러한 투여하는 예시적인 방법은 당업자에게 자명할 것이다. 이러한 제제의 유용성은 사용되는 구체적인 조성물 및 치료받는 구체적인 개체에 따라 달라질 수 있다. 이러한 제제는 유성, 수성, 유화될 수 있는 액체 담체 또는 투여 방법에 적절한 소정의 용매를 함유할 수 있다.

[0295] 본 발명의 조성물은 단속적으로 또는 단계적이고, 계속적인, 일정한, 또는 제어된 속도로, 항온 동물(예: 마우스, 랫트, 고양이, 토끼, 개, 돼지, 소, 또는 원숭이와 같은 동물)에게 투여될 수 있지만, 바람직하게는 인간에게 투여된다. 또한, 약제학적 제제가 하루 중 투여되는 시간 및 하루에 투여되는 횟수는 변할 수 있다.

[0296] 바람직하게는, 투여 시 활성성분이 CNS의 기능에 영향을 주는 개체의 신체 내의 수용체 부위와 반응한다. 보다 구체적으로는, CNS 질환을 치료하는데 있어서, 바람직한 투여는 근육 타입 수용체 서브타입에 대한 효과를 최소화하면서, CNS 기능에 영향을 미치는 관련 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR) 서브타입에 대한 효과가 최적화되도록 디자인한다. 본 발명의 화합물을 투여하는 다른 적절한 방법은 전체가 참고로 본 명세서에 통합되는

Smith 등에 허여된 US 5,604,231에 기재되어 있다.

[0298] 어떤 조건에서, 본 발명의 화합물은 특정 질환을 예방 또는 치료하기 위한 다른 화합물과 함께 약제학적 조성물의 일부로서 이용될 수 있다. 유효한 양의 본 발명의 화합물 이외에, 약제학적 조성물은 또한 다양한 다른 구성성분을 보조제 또는 첨가제로서 포함할 수 있다. 관련 조건에서 이용되는 예시적인 약제학적으로 허용 가능한 구성성분 또는 첨가제는 항독소, 프리-라디칼 제거제, 펩티드, 성장인자, 항생제, 정균제, 면역억제제, 항응고제, 완충제, 항염증제, 해열제, 경시성 방출 결합제(time-release binder), 마취제, 스테로이드, 비타민, 미네랄, 및 코르코스테로이드를 포함한다. 그러한 구성성분은 추가적인 치료 효과를 제공하고, 약제학적 조성물의 치료학적 작용에 영향을 주는 작용을 하거나, 약제학적 조성물의 투여의 결과로서 나타날 수 있는 임의의 잠재적인 부작용을 억제하는 작용을 할 수 있다.

[0299] 화합물의 적절한 투여량은 환자가 앓고 있는 질환의 증상의 발현을 억제하거나 몇몇 증상을 치료하는데 효과적인 양이다. "유효한 양" "치료학적 용량" 또는 "유효 투여량"은 원하는 약물학적 효과 또는 치료학적 효과를 유발하여 질환의 효과적으로 예방 또는 치료하기에 충분한 양을 의미한다.

[0300] CNS 질환을 치료할 경우, 유효한 양의 화합물은 개체의 혈액-뇌 관문을 통과하여 개체의 뇌의 관련 수용체 부위에 결합하여 관련 nAChR 서브타입의 활성을 조절(예: 신경전달물질의 분비를 제공하여 질환의 효과적인 예방 또는 치료를 유발하는 것)하기에 충분한 양이다. 그러한 질환의 예방은 질환의 증상의 개시를 지연시킴으로써 입증된다. 그러한 질환의 치료는 질환과 관련된 증상의 감소 또는 질환의 증상의 재발의 약화에 의해 입증된다. 바람직하게는, 유효한 양은 원하는 결과를 획득하기에 충분하면서도 인지가능한 부작용을 유발하기에 충분하지 않은 양이다.

[0301] 유효 투여량은 환자의 상태, 질병의 증상의 삼각도, 및 약제학적 조성물이 투여되는 방식과 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 인간 환자의 경우, 전형적인 화합물의 유효 투여량은 일반적으로 관련 nAChRs의 활성을 조절하여 신경전달물질(예: 도파민)의 분비에 영향을 주기에 충분한 양으로 투여하는 것을 필요로 하지만, 그 양은 골격근 및 캥글리온에 대해 유의적인 효과를 유도하기에 충분하지 않아야 한다. 화합물의 유효 투여량은 물론 환자에 따라 달라지지만, 일반적으로 CNS 효과 또는 다른 바람직한 효과가 일어나는 양 이상, 근육에 대한 효과가 관찰되는 양 미만을 포함한다.

[0302] 본 발명의 화합물은 본 명세서에 기재된 방법에 따라 유효한 양으로 투여될 경우, 소정의 관련 nAChRs에 대해 선택적이지만, 도파민 또는 다른 신경전달물질의 분비를 유발하는데 요구되는 양 이상의 농도에서 바람직하지 않은 부작용과 관련된 수용체를 유의적으로 활성화하지 않는다. 이것은 CNS 질환을 예방 및/또는 치료하는데 유효한 화합물의 구체적인 투여량이 신경전달물질의 분비 조절에 필요한 농도보다 5 배 이상, 바람직하게는 100 배 이상, 보다 바람직하게는 1,000 배 이상의 농도에서 소정의 캥글리온-타입 nAChRs의 활성화를 유발하는데 본질적으로 효과가 없다는 것을 의미한다. 심혈관계 부작용에 대해 책임이 있는 캥글리온-타입 수용체에 대한 본 발명의 소정의 화합물의 선택성은 화합물이 도파민 분비의 활성화를 위해 필요한 농도보다 높은 농도에서 부신 친크롬 조직의 니코틴 기능을 활성화하는 능력이 결여되어 있다는 것에 의해 입증된다.

[0303] 본 발명의 화합물을 본 명세서에 기재된 방법에 따라 유효한 양으로 투여할 경우 CNS 질환의 진행을 어느 정도 예방할 수 있으며, CNS 질환의 증상을 개선시킬 수 있으며, CNS 질환의 재발을 어느 정도 약화시킬 수 있다. 유효한 양의 이러한 화합물은 전형적으로 임의의 인지 가능한 부작용, 예를 들어 골격근에 대한 효과를 유발하는데 필요한 역치 농도 미만이다. 상기 화합물은 소정의 CNS 질환을 치료하고 소정의 부작용을 회피하는 치료학적 윈도우(window) 내에서 투여될 수 있다. 이상적으로는, 본 발명의 화합물의 유효량은 CNS에 대해 원하는 효과를 제공하기에 충분하지만 바람직하지 않은 부작용을 제공하기에는 부족한(즉, 바람직하지 않은 부작용을 유발하기에 충분히 높은 농도가 아닌) 투여량이다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물은 CNS 질환을 치료하는데 유효한 양만큼 투여하지만, 임의의 유의적인 정도로 소정의 부작용을 유발시키는데 필요한 양의 1/5 미만, 종종 1/10 미만의 양으로 투여한다.

[0304] 가장 바람직하게는, 유효한 투여량은 최대의 효과가 관찰되면서 최소의 부작용이 관찰되는 매우 낮은 농도이다. 전형적으로, 그러한 화합물의 유효량은 일반적으로 화합물을 환자의 체중에 대해 5 mg/kg 미만의 양으로 투여하는 것을 필요로 한다. 종종, 본 발명의 화합물을 환자의 체중에 대해 1 mg/kg 미만의 양으로 투여하고, 대개는 환자의 체중에 대해 100 µg/kg 미만의 양으로 투여하며, 자주는 10 µg/kg 내지 100 µg/kg의 양으로 투여한다. 낮은 농도에서 근육-타입 니코틴 수용체에 대한 효과를 유도하지 않는 화합물에 대해, 유효 투여량은 환자 체중에 대해 5 mg/kg 미만이며, 종종 그러한 화합물은 50 µg/kg 내지 5 mg/kg의 양으로 투여한다. 상기 유효 투여량은 전형적으로 단일 투여로서 투여되는 양 또는 24시간의 기간에 걸쳐 투여되는 1 회 이상의 투여량을 나타

낸다.

[0305] 인간 환자의 경우, 전형적인 화합물의 유효 투여량은 일반적으로 약 1 이상, 종종 약 10 이상, 자주 약 100 mg/24시간/환자의 양으로 투여하는 것을 필요로 한다. 인간 환자의 경우, 전형적인 화합물의 유효 투여량은 일반적으로 약 500, 종종 약 400, 자주 약 300 mg/24시간/환자의 양을 초과하지 않는 양으로 투여하는 것을 필요로 한다. 또한, 상기 조성물은 바람직하게는 환자의 혈장 내의 화합물의 농도가 통상적으로 50 ng/mL, 종종, 30 ng/mL, 그리고 자주 10 ng/mL를 초과하지 않도록 하는 유효 투여량으로 투여한다.

III. 화합물 및/또는 약제학적 조성물을 이용하는 방법

[0307] 본 발명의 화합물은 다른 유형의 니코틴 화합물이 치료제로서 제안되었던 상태 및 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, Williams et al., *Drug News Perspec.* 7(4):205 (1994), Arneric et al., *CNS Drug Rev.* 1(1):1 (1995), Arneric et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 5(1):79 (1996), Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1413 (1996), Lippiello et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 279:1422 (1996), Damaj et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 291:390 (1999); Chiari et al., *Anesthesiology* 91:1447 (1999); Lavand'homme and Eisenbach, *Anesthesiology* 91:1455 (1999); *Neuroscience* (1997), Holladay et al., *J. Med. Chem.* 40(28):4169 (1997), Bannon et al., *Science* 279:77 (1998), PCT WO 94/08992, PCT WO 96/31475, 및 Bencherif 등에게 허여된 US 5,583,140, Dull 등에게 허여된 US 5,597,919, 및 Smith 등에게 허여된 5,604,231를 참조하면 알 수 있으며, 상기 참고문헌은 전체가 본 명세서에 참고로 통합되어 있다.

[0308] 보다 구체적으로, 본 발명의 화합물은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대해 선택성을 갖는 니코틴 화합물이 치료제로서 제안된 상태 및 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 예를 들어, Leonard et al., *Schizophrenia Bulletin* 22(3): 431 (1996), Freedman et al., *Biological Psychiatry* 38(1):22 (1995), Heeschen et al., *J. Clin. Invest.* 100: 527 (2002), Utsugisawa et al., *Molecular Brain Research* 106(1-2): 88 (2002), 미국특허출원 2002/0016371, Levin and Rezvani, *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 423 (2002), O'Neill et al., *Current Drug Targets: CNS and Neurological Disorders* 1(4): 399 (2002), Jeyarasasingam et al., *Neuroscience* 109(2): 275 (2002), Xiao et al., *Proc. Nat. Acad. Sci. (US)* 99(12): 8360 (2002)), PCT WO 99/62505, PCT WO 99/03859, PCT WO 97/30998, PCT WO 01/36417, PCT WO 02/15662, PCT WO 02/16355, PCT WO 02/16356, PCT WO 02/16357, PCT WO 02/16358, PCT WO 02/17358, Stevens et al., *Psychopharmacol.* 136: 320 (1998), Dolle et al., *J. Labelled Comp. Radiopharm.* 44: 785 (2001) 및 Macor et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 11: 319 (2001), 그리고 상기 참고문헌 내의 참고문헌을 참조하면 알 수 있으며, 상기 참고문헌은 각각의 내용 전체가 참고로 본 명세서에 통합된다.

[0309] 본 발명의 화합물은 상기 유형의 질병 및 질환의 관리에 종래의 요법과 함께 보조 요법으로서 이용될 수 있다. 그러한 상황에서, 근육 및 캡슐리온과 관련된 것과 같은 nAChR 서브타입에 대한 효과를 최소화하는 방식으로 활성성분을 투여하는 것이 바람직하다. 이것은 표적 약물 투여 및/또는 유의적인 부작용을 발생시키는 역치에 도달하지 않으면서 바람직한 효과가 얻어지도록 투여량을 조절함으로써 이를 수 있다. 약제학적 조성물은 그러한 상태, 질병, 및 질환과 관련된 임의의 증상을 개선시키는데 사용될 수 있다. 치료될 수 있는 대표적인 질환을 아래에 보다 상세하게 논의하였다.

CNS 질환의 치료

[0311] 치료될 수 있는 상태 및 질환의 예는 신경학적 질환 및 신경퇴행성 질환, 특히 CNS 질환을 포함한다. CNS 질환은 약물에 의해 유도된 것일 수 있으며; 유전적 소인, 감염, 또는 외상에 의한 것일 수도 있으며; 또는 원인 불명일 수도 있다. CNS 질환은 신경정신적 질환, 신경학적 질환, 및 정신 질환을 포함하며, 신경퇴행성 질환, 행동 장애, 인지 장애, 및 인지영향장애(cognitive affective disorder)를 포함한다. 임상적 증상이 CNS 기능장애에 의한 것인 몇몇 CNS 질환이 있다(즉, 부적절한 정도의 신경전달물질 분비, 신경전달물질 수용체의 부적절한 특성, 및/또는 신경전달물질 및 신경전달물질 수용체 간의 부적절한 반응에 의한 질병). 여러 CNS 질환은 콜린, 도파민, 노르에피네프린, 및/또는 세로토닌의 결여에 의한 것일 수 있다.

[0312] 본 발명에 따라 치료될 수 있는 CNS 질환의 예는 초로성 치매(초기 발병 알츠하이머병), 노인성 치매(알츠하이머 유형의 치매), 루이소체 치매, 미세경색치매(micro-infarct dementia), AIDS-관련 치매, 다중 뇌경색, 파킨슨씨병을 포함한 파킨슨증, 꽉병, 진행성 핵상 마비, 헌팅تون 무도병, 자연운동장애, 운동과다증, 조증, 주위결핍증, 불안증, 실독증, 정신분열증, 우울증, OCD(obsessive-compulsive disorder), 뚜렷 증후군, 약한 인지손상(MCI), 나이 관련 기억손상(AAMI), 나이 관련 또는 알콜중독 또는 면역결핍증의 결과로서 미성숙 기억상실 및

인지 장애, 또는 혈관 질환, 유전자 변형(예를 들어, 트리소미 21과 같은), 또는 주위 결핍증 또는 학습 결핍과 연관된 미성숙 기억상실 및 인지 장애, 급성 또는 만성 신경 퇴행성 상태(예: 근위축성측삭경화증, 다발성 경화증, 말초 신경영양, 및 대뇌 또는 척수 외상) 등이 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 니코틴 중독 및/또는 의존성을 유발하는 물질(예: 알콜, 코카인, 헤로인 및 아편제제, 정신홍분제, 벤조디아제핀, 및 바르비투르염)과 연관된 다른 행동 장애를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0313] 정신분열증은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입을 조절함으로써 치료할 수 있는 CNS 질환의 예이다. 본 발명의 화합물은 또한 인지를 향상시키고/거나 신경보호를 제공하기 위해 투여될 수 있으며, 이러한 정신분열증은 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 특이적인 본 발명의 화합물과 같은 화합물로 특히 치료 가능하다.

[0314] 상기 질병은 치료 또는 예방이 필요한 환자에게, CNS 질환의 진행을 어느 정도 예방하고(즉, 차단 효과의 제공), 질환의 증상을 개선시키며, 질환의 재발을 약화시키는 화합물을 치료 또는 예방에 유효한 양으로 투여함으로써 치료 및/또는 예방할 수 있다.

항염증 용도

[0315] 항염증 용도

[0316] 과도한 염증 및 종양괴사인자의 합성은 다양한 질환의 병적상태 및 심지어는 사망을 유발한다. 이러한 질병은 내독소혈증, 폐혈증, 류마트스성 관절염, 및 과민성 대장증후군을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 주로 미주신경을 통한 신경계는 마크로파지 종양괴사인자(TNF)의 방출을 억제함으로써 선천적인 면역반응의 정도를 조절하는 것으로 알려져 있다. 이러한 생리학적 기전은 "콜린성 항염증 경로"로서 알려져 있다(Tracey, "The inflammatory reflex," *Nature*, **420**:853-9(2002)).

[0317] 니코틴성 아세틸콜린 수용체 $\alpha 7$ 서브유닛은 마크로파지 TNF 분비의 아세틸콜린 억제에 필요하며, 또한 다른 시토킨의 분비를 억제한다. $\alpha 7$ -특이적 수용체 서브타입에서의 작용제(또는, 투여량의 증가 시, 부분적 작용제)는 TNF-조절 염증반응을 억제할 수 있다. 따라서, $\alpha 7$ 작용제인 본 발명의 화합물은 TNF의 과도한 합성이 특징인 염증 질환을 치료하는데 사용될 수 있다(Wang et al., "Nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ subunit is an essential regulator of inflammation" *Nature*, **421**:384-8(2003) 참조).

[0318] 본 발명의 화합물을 투여함으로써 치료되거나 예방될 수 있는 염증 상태는 만성 및 급성 염증, 건선, 통풍, 급성 가성동풍, 급성 통풍성 관절염, 관절염, 류마티스성 관절염, 골관절염, 동종이식거부, 만성 이식 거부, 천식, 죽상동맥경화증, 단핵성 식세포계 의존 폐손상, 특발성 폐섬유증, 아토피성 피부염, 만성 폐색성 폐질환, 성인성 호흡곤란 증후군, 겹상 적혈구 질병의 가슴 증후군, 염증성 대장 증후군, 크론병, 궤양성 대장염, 급성 담관염, 아프타구내염, 사구체신염, 루프스 신염, 혈전증, 및 이식 vs. 숙주 반응을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다.

세균 및/또는 바이러스 감염과 관련된 염증성 반응의 최소화

[0319] 세균 및/또는 바이러스 감염과 관련된 염증성 반응의 최소화

[0320] 많은 세균 및/또는 바이러스 감염은 독소의 형성, 그리고 세균 또는 바이러스 및/또는 독소에 대한 신체의 자연적인 반응에 의해 유발되는 부작용과 관련이 있다. 그러한 세균 감염의 예는 탄저병, 보툴리눔 독소증, 및 폐혈증 등이 있다. 상기 논의한 바와 같이, 감염에 대한 신체의 반응은 종종 현저한 양의 TNF 및/또는 다른 시토킨을 생성시키는 것을 연루한다. 이러한 시토킨의 과발현은 폐혈증(세균이 폐혈증 세균인 경우), 내독소 쇼크, 요로성 폐혈증, 및 독성 쇼크 증후군과 같은 현저한 손상을 유발할 수 있다.

[0321] 시토킨 발현은 $\alpha 7$ nAChR에 의해 매개되며, 이러한 수용체의 작용제 또는 부분적 작용제를 투여함으로서 억제될 수 있다. 그러므로, 이러한 수용체의 작용제 또는 부분적 작용제인 본 발명의 화합물은 바이러스 및 진균 감염뿐만 아니라 세균 감염과 관련된 염증반응을 최소화하는데 사용될 수 있다. 이러한 화합물의 일부는 그 자체가 항균 특성을 가질 수 있다.

[0322] 이러한 화합물들은 또한 항생제, 항바이러스제, 및 항진균제와 같이 세균, 바이러스, 및 진균 감염을 관리하는 종래의 요법과 함께 보조 요법으로서 이용될 수 있다. 항독소 또한 감염 물질에 의해 생성되는 독소와 결합하는데 사용되어, 염증반응을 유발하지 않고 결합된 독소가 신체를 빠져나도록 할 수 있다. 항독소의 예는 예를 들어, 본 명세서에 참고로 통합되어 있는 Bundle et al에게 협의된 US 6,310,043에 기재되어 있다. 세균 및 다른 독소에 효과가 있는 다른 약물이 유효할 수 있으며, 그들의 치료효과는 본 명세서에 기재된 화합물과 복합투여함으로써 보충될 수 있다.

진통 용도

[0323] 본 발명의 화합물은 신경학적, 신경병증성, 및 만성 통증을 포함한 통증을 예방 및/또는 치료하는데 투여될 수

있다. 본 발명의 화합물의 진통 활성은 지속적인 염증성 통증 및 신경병증성 통증의 모델에서 미국특허출원 20010056084 A1 (Allgeier 등)에 기재되어 있는 방법(예: 염증성 통증의 완전한 Freund 아주반트 래트 모델에서의 기계적 통각파민 및 신경병증성 통증의 마우스 부분적 좌골 신경 결찰 모델에서의 기계적 통각파민)으로 수행하여 입증될 수 있다.

[0325] 진통 효과는 다양한 원인의 통증, 특히 염증성 통증 및 관련 통각파민, 신경병증성 통증 및 관련 통각파민, 만성 통증(예: 심각한 만성 통증, 수술후 통증, 그리고 협심증, 신장 또는 쓸개 급통증, 생리, 평우통, 및 편두통을 포함한 다양한 상태와 관련된 통증)을 치료하는데 적절하다. 염증성 통증은 관절염 및 류마티스성 질환, 건활막염(teno-synovitis), 및 혈관염을 포함한 다양한 원인에 의할 수 있다. 신경병증성 통증은 삼자 신경 또는 포진 신경통, 당뇨병 신경병증성 통증, 작열통, 요통, 및 상완 신경총 적출과 같은 구심로차단 증후군(deafferentation syndrome)을 포함한다.

신생 혈관증식의 억제

[0327] $\alpha 7$ nAChR은 또한 신생 혈관증식과 연관이 있다. 예를 들어, $\alpha 7$ nAChR의 길항제(또는 소정의 용량에서 부분적 작용제)를 투여에 의한 신생 혈관증식의 억제는 바람직하지 않은 신생 혈관증식 또는 혈관신생이 특징인 상태를 치료 또는 예방할 수 있다. 그러한 상태는 염증성 혈관신생 및/또는 허혈-유도 혈관신행을 포함한다. 종양 증식과 관련된 신생 혈관증식은 또한 $\alpha 7$ nAChR의 길항제 또는 부분적 작용제로서 작용하는 본 발명의 화합물을 투여함으로써 억제될 수 있다.

[0328] $\alpha 7$ nAChR-특이적 활성의 특이적 길항작용은 염증, 허혈, 및 종양의 혈관신생 반응을 감소시킨다. 본 명세서에 기재된 화합물을 평가하기 위한 적절한 동물 모델 시스템에 관한 안내는 혈관신생의 $\alpha 7$ -특이적 억제, 그리고 인간 질병과 관련된 혈관 신생 활성의 세포(*in vitro*) 및 동물 모델링에 관하여 예를 들어, Heeschen, C. et al., "A novel angiogenic pathway mediated by non-neuronal nicotinic acetylcholine receptors," *J. Clin. Invest.* 110(4):527-36 (2002), 특히 Lewis 폐종양 모델(*in vivo*, 마우스, 특히 529, 및 532-533 참조)에 관하여 찾을 수 있다.

[0329] 본 발명의 화합물을 이용하여 치료될 수 있는 대표적인 종양 종류는 NSCLC, 난소암, 췌장암, 유방암종, 대장암종, 직장암종, 폐암종, 인두암종, 인두후두부암종, 식도암종, 위장암종, 췌장암종, 간암종, 담낭암종, 담도암종, 소장암종, 요로암종, 신장암종, 방광암종, 요로상피암종, 여성생식계 암종, 자궁경부암종, 자궁암종, 난소암종, 융모막암종, 임신영양모세포병, 남성 생식계 암종, 전립선암종, 정소암종, 고환암종, 생식세포 암종, 내분비선 암종, 갑상선 암종, 부신암종, 뇌하수체 암종, 피부암종, 혈관종, 흑색종, 육종, 골 및 연조직 육종, 카포시 육종, 뇌종양, 신경 종양, 안종양, 뇌척수막 종양, 성상세포종, 신경아교종, 아교모세포종, 망막모세포종, 신경종, 신경모세포종, 신경집종, 수막 연화, 조혈 악성종양(예: 백혈병, 녹색종, 형질세포종, 및 균상식 육종과 피부 T-세포 림프종/백혈병의 플라크 및 종양)으로부터 유래된 고형암, 및 림프종으로부터 유래된 고형 종양 등이 있다.

[0330] 본 발명의 화합물은 또한 시스플라틴, 아드리아마이신, 도노마이신 등과 같은 항종양제 및/또는 항-VEGF(혈관내 피성장인자) 약물과의 복합투여를 포함한, 그 자체로서 당해 기술분야에 알려져 있는 것과 같은 다른 형태의 항종양 치료와 조합하여 투여될 수 있다.

[0331] 본 발명의 화합물은 종양 부위를 표적으로 하는 방식으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 화합물은 마이크로입자를 종양으로 인도하는 다양한 항체와 결합된 마이크로스피어, 마이크로입자, 또는 리포좀으로 투여될 수 있다. 또한, 본 발명의 화합물은 동맥 및 정맥을 통과하는 정도의 적절한 크기를 갖지만 종양을 둘러싸는 모세혈관계에 머물러 종양에 약물을 국소적으로 전달하는 마이크로스피어, 마이크로입자, 또는 리포좀 내에 존재할 수 있다. 그러한 약물 전달 장치는 당해 기술분야에 공지되어 있다.

기타 질환

[0333] CNS 질환, 염증성 질환, 및 혈관신생 질환을 치료하는 것 이외에, 본 발명의 화합물은 다른 상태, 질병, 및 질환을 치료하는데 사용될 수 있다. 그러한 예로는 PCTT WO 98/25619에 나타나 있는 적응증뿐만 아니라, 루푸스와 같은 자가면역질환, 시토킨 분비와 관련된 질환, 감염과 관련된 카珂시아(예: AIDS, AIDS 관련 합병증 및 종양에서 일어나는 것)를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 전간의 증상과 같은 경련을 치료하기 위해, 그리고 매독 및 크로이츠펠트야콥병(CJD)을 치료하기 위해 투여될 수 있다.

진단적 용도

- [0335] 본 발명의 화합물은 특히 적절한 라벨을 포함하도록 변형될 경우 프로브와 같이 진단용 조성물에 사용될 수 있다. 프로브는 예를 들어, 특정 수용체, 특히 $\alpha 7$ 수용체 서브타입의 상대적인 수 및/또는 기능을 결정하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 화합물은 바람직하게는 상기 논의된 바와 같이 ^{11}C , ^{18}F , ^{76}Br , ^{123}I , 또는 ^{125}I 와 같은 방사능 동위원소 모이어티로 표지된다.
- [0336] 투여된 화합물은 사용된 라벨에 적절한 공지된 검출방법을 이용하여 검출될 수 있다. 검출방법의 예는 PET(Position emission topography) 및 SPECT(single-photon emission computed tomography)를 포함한다. 상기 방사선 라벨은 PET(예: ^{11}C , ^{18}F , 또는 ^{76}Br) 및 SPECT(예: ^{123}I) 영상화에 유용하며, ^{11}C 는 약 20.4분, ^{18}F 는 약 109분, ^{123}I 는 약 13 시간, 그리고 ^{76}Br 은 약 16 시간의 반감기를 갖는다. 높은 특이적 활성은 불포화 농도에서 선택된 수용체 서브타입을 가시화하는 것이 바람직하다. 투여되는 용량은 전형적으로 독성 범위 미만이며 높은 콘트라스트 이미지를 제공한다. 본 발명의 화합물은 비독성 수준으로 투여할 수 있는 것으로 기대된다. 투여량의 결정은 방사능 동위원소 표지 영상화의 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지되어 있는 방식으로 수행한다. 예를 들어, London 등에게 허여된 미국특허 5,969,144를 참조하면 된다.
- [0337] 본 발명의 화합물은 공지의 기술을 이용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, London 등에게 허여된 미국특허 5,969,144를 참조하면 된다. 본 발명의 화합물은 진단용 조성물을 제제화하는데 유용한 종류의 성분과 같은 다른 구성성분을 포함하는 제제 조성물에서 투여될 수 있다. 본 발명을 수행하는데 유용한 화합물은 바람직하게는 고순도의 형태로 이용될 수 있다. 예를 들어, Elmalch et al에게 허여된 US 5,853,696를 참고하면 알 수 있다.
- [0338] 본 발명의 화합물을 개체(예: 인간 개체)에게 투여한 후에, 개체 내에서의 본 발명의 화합물의 존재는 선택된 니코틴성 콜린 수용체 서브타입의 존재, 양, 및 기능을 나타내기 위한 적절한 기술에 의해 영상화되고 정량될 수 있다. 인간 이외에도, 본 발명의 화합물은 마우스, 랫트, 개, 및 원숭이와 같은 동물에게 투여될 수 있다. SPECT 및 PET 영상화는 적절한 기술 및 장치를 이용하여 수행될 수 있다. 대표적인 영상 기술에 대해서는 Villemagne et al., In: Arneric et al. (Eds.) *Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities*, 235-250 (1998) 및 Elmalch et al.에게 허여된 미국특허번호 5,853,696을 참조하면 알 수 있다.
- [0339] 방사능 동위원소로 표지된 화합물은 선택적인 nAChR 서브타입(예: $\alpha 7$)에 높은 친화도로 결합하며, 바람직하게는 다른 니코틴성 콜린 수용체 서브타입(예: 근육 및 쟁글리온과 관련된 수용체 서브타입)에 무시할 수 있는 비 특이적 결합을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 그 자체로서 개체의 신체, 특히 다양한 CNS 질병 및 질환과 관련된 진단을 위해 뇌 내에 있는 니코틴성 콜린 수용체 서브타입의 비침습적 영상화를 위한 약물로서 사용될 수 있다.
- [0340] 일 측면에서, 진단용 조성물은 사람 환자와 같은 개체의 질병을 진단하기 위한 방법에 사용될 수 있다. 그 방법은 환자에게 본 명세서에 기재된 바와 같은 검출 가능하게 표지된 화합물을 환자에게 투여하는 단계, 및 화합물이 선택된 니코틴성 수용체 서브타입(예: $\alpha 7$ 수용체 서브타입)과 결합하였는지를 검출하는 단계를 포함한다. PET 및 PECT와 같은 진단도구를 이용하는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 명세서에 기재된 방사능 동위원소로 표지된 화합물을 이용하여 중추신경계 및 말초신경계와 관련된 상태 및 질환을 포함한 다양한 상태 및 질환을 진단할 수 있다. 그러한 질병으로는 알츠하이머병, 파킨슨씨병, 및 정신분열증을 포함한 매우 다양한 CNS 질환 및 질병 등이 있다. 평가될 수 있는 이러한 그리고 다른 대표적인 질병 및 질환은 Bencherif 등에게 허여된 미국특허 5,952,339에 개시되어 있는 것을 포함하며, 상기 문헌의 내용은 전체가 참고로 본 명세서에 통합되어 있다.
- [0341] 또 다른 측면에서, 진단용 조성물은 인간 환자와 같은 개체의 선택적인 니코틴성 수용체를 모니터하는 방법에 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 검출 가능하게 표지된 본 발명의 화합물을 환자에게 투여하는 단계, 및 화합물이 선택된 니코틴성 수용체 서브타입(예: $\alpha 7$ 수용체 서브타입)과 결합하였는지를 검출하는 단계를 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0342] 하기 실시예는 본 발명을 더욱 설명하기 위해 제공하는 것이며, 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

IV. 합성 실시예

[0343] 하기 합성 실시예는 본 발명을 더욱 설명하기 위해 제공하는 것이며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다. 이러한 실시예에서, 모든 파트(part) 및 백분율은 달리 특정하지 않는다면 중량 기준이다. 반응 수율은 몰 백분율로 나타내었다.

[0345] 본 발명의 화합물을 합성하는 제 1 단계는 아래 나타낸 바와 같이 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 합성하는 것이다.

2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온

[0347] 수산화칼륨(56 g 0.54 mole)을 메탄올(420 mL) 중에 용해하였다. 3-퀴누클리디논 염산(75 g, 0.49 mole)을 부가하고 그 혼합물을 주위온도에서 30 분간 교반하였다. 3-페리딘카르복스알데히드(58 g, 0.54 mole)을 부가하고, 그 혼합물을 주위온도에서 16 시간동안 교반하였다. 반응혼합물이 이러한 기간동안 황색으로 변하였으며, 플라스크 벽에 고체 케이크가 생성되었다. 그 고체를 바닥으로부터 긁어내고, 냉아리를 분쇄하였다. 거기에 물(390 mL)을 부가하면서 빠르게 교반하였다. 고체를 용해시킨 다음, 혼합물을 4°C에서 밤새 냉각하였다. 결정을 여과에 의해 수집하고, 물로 세척한 다음, 대기 건조하여 황색 고체 80 g을 수득하였다. 여액을 초기 부피의 ~10%로 농축시키고 4°C에서 밤새 냉각시킴으로써 제 2 생성물(8 g)을 수득하였다. 두 가지 생성물 모두는 그 이후의 반응에 사용하기에 충분히 순수하였다(88 g, 82%).

2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온

[0349] 2-((3-페리디닐)메틸렌)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온(20 g, 93 mmol)을 메탄올(200 mL) 중에 혼탁시키고 6N HCl로 처리하였다. 10% Pd/C(1.6 g)을 부가하고, 그 혼합물을 25 psi 수소 하에서 16 시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 셀라이트를 통해서 여과하고, 회전 증발법에 의해 여액으로부터 용매를 제거하여, 조 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온 염산을 백색 검으로서 생성시켰다(20 g). 이것을 2N NaOH(50 mL) 및 클로로포름(50 mL)으로 처리하고 1 시간동안 교반하였다. 클로로포름 층을 분리하고 수상을 pH를 10으로 올리기에 충분한 2N NaOH 및 NaCl 포화 수용액(25 mL)로 처리하였다. 이것을 클로로포름(3 x 10 mL)로 추출하고, 합한 추출액을 회전증발법에 의해 건조하고(MgSO₄), 농축하였다. 잔사(18 g)를 따뜻한 에테르(320 mL) 중에 용해하고, 4°C로 냉각시켰다. 백색의 고체를 여과하고 소량의 차가운 에테르로 세척하고 대기건조 하였다. 여액을 처음 부피의 ~10%로 농축하고 4°C로 냉각시킴으로써 제 2 생성물을 수득하였다. 모두 합해 생성물 16 g(79%)를 수득하였다.

[0350] 그런 다음, 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온을 하기 실시예에서 합성에 사용되는 원료를 생성시키는데 사용하였다. 3 개의 원료의 합성 및 그들을 각각의 에난티오머로 분리하는 것을 다음 공정에 나타내었다.

원료 1: 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온

[0352] Warawa et al., *J. Med. Chem.* **17**(5): 497 (1974)에 보고된 방법에 따라, 삼구 등근 바닥 플라스크에 Vigreux 컬럼 및 디스틸링 헤드(distilling head)를 장착시켰다. 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온(3.00 g 13.9 mmol), 이소프로판올(165 mL), 알루미늄 이소프로포시드(10.4 g 50.9 mmol) 및 4 개의 끓임 쪽을 상기 플라스크에 넣었다. 그 혼합물을 질소 하에서 서서히 증류시키고, 그 증류액을 3 시간에 걸쳐 수집하였다. 증류액이 더 이상 아세톤(2,4-디니트로페닐하이드라존 형성에 의함)의 존재를 나타내지 않을 때, 증류를 멈추고 반응 혼합물을 주위온도로 냉각시켰다. 휘발성 물질을 회전 증발법에 의해서 제거하고 젤라틴성 잔사를 NaCl 포화 수용액(50 mL) 및 50% NaOH 수용액(10 mL)로 희석하였다. 그런 다음, 그 혼합물을 클로로포름(3 x 25 mL)으로 추출하고, 그 추출물을 합하고, MgSO₄로 건조한 다음, 회전증발법에 의해 농축하였다. 그 결과 생성된 호박색 오일을 고 진공 처리하자 크림색의 고체가 되었다(3.02 g, 수율: 99.7%). GCMS 분석 결과, 생성물은 93:7의 다이아스테로이머의 혼합물인 것으로 나타났다. cis 배위의 2-[(페리딘-3-일)메틸]퀴누클리딘-3-올이 주요 다이아스테로이머였으며, 이는 3-H 화학적 쉬프트를 cis- 및 trans- 2-(아릴메틸)퀴누클리딘-3-올의 해당 화학적 쉬프트와 비교함으로써 확립되었다(Warawa and Campbell, *J. Org. Chem.* **39**(24): 3511

(1974)).

[0353] **(R,R) 및 (S,S)-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온**

[0354] (cis)-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온(1.97 g, 9.04 mmol), N,N-디시클로헥실카르보디이미드(3.73 g 18.1 mmol), 4-디메틸아미노페리딘(55 mg, 0.40 mmol), (S)-2-메톡시-2-페닐아세트산(3.00 g 18.1 mmol), 및 무수 디클로메탄(125 mL)를 24 시간동안 질소 하에서 주위 온도에서 교반하였다. 침전된 N,N-디시클로헥실유레아를 반응 혼합물로부터 여과하고, 여액을 물(200 mL), NaHCO₃ 포화 수용액(200 mL), 및 NaCl 포화 수용액(200 mL)의 순으로 추출하였다. 유기층을 건조하고(MgSO₄), 여과한 다음, 농축하여 어두운 오렌지색 오일(4.45 g)을 생성시켰다. 이러한 다이아스테로오머 혼합물의 일부(4.2 g)를 아세토니트릴 중에 용해하고, 용리액으로서 90:10:0.1의 아세토니트릴/물/트리플루오로아세트산을 이용하여 분취용 HPLC로 조금씩 분리하였다. 다이아스테로오머는 3.8 분 및 4.5 분의 머무름 시간을 나타내었다. 다양한 주입으로부터 해당 분획을 합하고, 농축하여, 각각 투명한 무색의 오일로서 1.1 g(수율: 56%) 및 0.70 g(수율: 36%)를 생성시켰다. 용매-부재 에스테르의 LCMS 분석 결과, 그들의 분리 효율은 각각 92%(3.8 분 분획) 및 95%(4.5 분 분획)의 다이아스테로오머 순도를 나타내는 것으로 확인되었다.

[0355] 별도의 플라스크에서, 각각의 다이아스테로오머 일부(0.175 g 0.477 mmol)를 메탄올(2.5 mL) 중에 용해시키고, 메탄올(3 mL) 중의 KOH(0.20 g, 3.6 mmol) 용액으로 처리하였다. 이러한 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반하였다. 메탄올을 증발에 의해 제거하고, 잔사를 NaCl 포화 수용액(2 mL) 및 50% NaOH(1 mL)의 혼합물로 희석하고 클로로포름(3x5 mL)으로 추출하였다. 각각을 가수분해하기 위해, 유기층을 합하고, 건조하고(MgSO₄), 여과한 다음, 농축하였다. 그리하여, 3.8 분 피크에서 유래되는 에난티오머 0.061 g(수율: 59%) 및 4.5 분 피크에서 유래되는 에난티오머 0.056 g(수율: 54%)가 생성되었다. 두 가지 모두는 투명한 무색의 오일이었다.

[0356] **원료 2: 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄**

[0357] 무수 메탄올(20 mL) 중의 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온(3.00 g 13.9 mmol) 용액에 질소 하에서 교반하면서 에테르(2.78 mL, 2.78 mmol) 중의 ZnCl₂ 1M 용액을 부가하였다. 30 분간 주위온도에서 교반한 후에, 이러한 혼합물을 고체 암모늄 포르메이트(10.4 g 167 mmol)로 처리하였다. 주위 온도에서 1 시간 더 교반한 후에, 고체 소듐 시아노보로하이드라이드(1.75 g 27.8 mmol)을 조금씩 나누어 부가하였다. 그런 다음, 그 반응 혼합물을 주위온도에서 밤새 교반하고, 물(~ 5 mL)을 부가하여 종결시켰다. 급냉된 반응 혼합물을 5 M NaOH(10 mL) 및 클로로포름(20 mL) 간에 분배시켰다. 수층을 클로로포름(20 mL)로 추출하고, 합한 유기층을 건조하고(Na₂SO₄), 여과한 다음, 농축하였다. 그 결과 황색 검 2.97 g이 생성되었다. GC/MS 분석 결과, 생성물은 cis- 및 trans- 아민의 90:10 혼합물이었으며, 미량의 해당 알콜이 존재하였다(98% 질량 회수).

[0358] **(R,R) 및 (S,S)-3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄**

[0359] 디-p-톨루일-D-타르타르산(5.33 g 13.8 mmol)을 메탄올(20 mL) 중의 조 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(cis/trans 9:1, 6.00 g, 27.6 mmol)의 용액에 교반하면서 부가하였다. 완전히 용해시킨 다음, 투명한 용액을 회전 증발법에 의해 농축하여 고체 덩어리를 생성시켰다. 그 고체를 최소량의 비등 메탄올(~5 mL)에 용해하였다. 그 용액을 처음에는 주위온도(1 시간), 5°C에서 ~ 4 시간, 최종적으로 -5°C에서 밤새, 서서히 냉각시켰다. 침전된 염을 흡입 여과에 의해 수집하고 메탄올 5 mL로 재결정하였다. 그것을 건조하여 백색 고체 1.4 g을 생성시켰으며, 그것을 클로로포름(5 mL) 및 2M NaOH(5 mL) 사이에 분배하였다. 클로로포름 층, 및 수층의 클로로포름 추출물 5 mL를 합하고, 건조한 다음 (Na₂SO₄), 농축하여 무색의 오일(0.434 g)을 생성시켰다. 이러한 유리 염기의 에난티오머 순도를, 그것의 N-(t-부톡시카르보닐)-L-프롤린아미드로 변환시킨 다음 LCMS를 이용하여 다이아스테로오머 순도(98%)에 대해서 분석하여 결정하였다.

[0360] 첫 결정화로부터 얻어진 모액을 2 M NaOH로 염기성(~pH 11)으로 하였으며, 클로로포름(10 mL)로 2 회 추출하였다. 그 클로로포름 추출물을 건조하고(Na₂SO₄) 농축하여 오일을 생성시켰다. 아민(3.00 g, 13.8 mmol)을 메탄올(10 mL) 중에 용해하고, 디-p-톨루오일-L-타르타르산(2.76 g, 6.90 mmol)로 처리하였다. 그 혼합물을 용해를 보조하기 위해 가온한 다음, -5°C로 서서히 냉각하였다. 침전물을 흡입여과에 의해 수집하고, 재결정 및 건조

를 수행하였다. 그 결과 백색의 고체 1.05 g이 생성되었다. 염을 다른 이성질체를 위해 상기 설명한 바와 같이 유리 염기로 변환시키고(수율= 0.364 g), 상기 설명한 바와 같이 프롤린아미드 방법을 이용하여 에난티오머 순도를 결정하였다(97%).

[0361] 원료 3: 3-아미노메틸-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄

[0362] 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-온(2.16 g 0.01 mol), 메틸아민(25 mL, 0.05 mol), 및 염화아연(5 mL, 0.005 mol)을 무수 메탄올(30 mL)에 부가하고, 실온에서 30 분동안 교반하였다. 그런 다음, 소듐 시아노보로하이드라이드(30 mL, THF 중의 1.0 M)을 주의 깊게 부가하고, 그 혼합물을 실온에서 48 시간동안 교반하였다. 그 혼합물을 2N 수산화칼륨을 이용하여 pH 10으로 조정한 다음, 회전 증발법에 의해 용매를 제거하였다. 잔사를 클로로포름(3x50 mL)으로 추출하고, 건조하고($MgSO_4$), 여과한 다음, 회전증발법으로 농축하여 바람직한 조 아민을 담황색의 오일(2.40 g, 수율: 83%)로 수득하였다. 그 생성물을 더 이상의 정제과정 없이 다음 단계에 사용하였다.

[0363] 하기 실시예는 원료 1을 이용하여 다양한 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-아릴카바메이트를 합성하는 것에 관한 것이다. 표 1은 이 실시예에서 합성되는 다양한 화합물의 리스트를 나타낸다.

[0364] 실시예 1: 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-아릴카바메이트

[0365] 다양한 아릴 이소시아네이트(0.2 mmol)를 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올과 무수 틀루엔(1 mL) 중에서 합하였다. 그 반응 혼합물을 3 시간동안 100°C에서 가열하고, 원심분리 증발에 의해 농축하였다. 잔사를 DMF(0.5 mL) 중에 용해하고, C18 실리카겔 컬럼 상에서 용리액으로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배(gradient)를 이용하여 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 트리플루오로아세테이트염으로서 분리하고 LCMS로 규명하였다. 모든 화합물은 적절한 분자이온 및 프래그먼테이션 패턴을 나타내었다. 생물학적 평가 결과 90% 이상의 순도를 갖는 것으로 나타났다. 선택된 화합물을 NMR 분광분석법에 의해 분석하여 그 구조적 배열을 확인하였다.

표 1

화학물 #	화학명	Calc. FB Mass	LCMS Mass (MH ⁺)
1	2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-브로모페닐)카바메이트	416.321	418.17 (⁸¹ Br)
2	2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-페닐카바메이트	337.425	338.34
3	2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-플루오로페닐)카바메이트	355.416	356.30
4	2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-메톡시페닐)카바메이트	367.452	368.4
5	2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-(4-메틸티오페닐)카바메이트	383.516	384.29
6	L-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-페닐카바메이트	337.425	338.36
7	D-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 N-페닐카바메이트	337.425	338.37

[0366]

[0367] 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일 (N-(4-브로모페닐)카바메이트 염산(화합물 1)의 스케일-업

[0368] 2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-올(0.218 g 1.00 mmol) 및 p-브로모페닐이소시아네이트(0.198 g, 1.00 mmol)을 무수 톨루엔(2 mL)에 혼탁시키고 5 분동안 180°C에서 가열하였다(마이크로파 반응기). 휘발성 물질을 휘전증발법에 의해 제거하고, 잔사를 용리액으로서 우선 클로로포름/헥산/메탄올/암모니아(68:25:7:1)을 이용한 다음 클로로포름/메탄올/암모니아(90:10:1)을 이용하여 속성(실리카겔) 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 선택된 분획을 농축하여 무색의 오일 0.260 g(수율: 62.5%)이 생성되었으며, 이를 주위 온도에서 방치하자 광택이 나는 백색 고체가 형성되었다. NMR 분석 결과, 물질이 주로 cis 디아스테레오머라는 것이 확인되었다. 이 물질을 디옥산 중의 4M HCl 중에 용해하고, 농축하여 건조함으로써 흡습성의 백색

고체가 생성되었다.

[0369] 하기 실시예는 원료 2를 이용하여 다양한 N-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)아릴카르복사미드를 합성하는 것에 관한 것이다. 표 2는 이러한 실시예에서 합성되는 다양한 화합물의 리스트를 나타낸다.

[0370] 실시예 2: N-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)아릴카르복사미드

[0371] 무수 디클로로메탄(1 mL) 중의 다양한 아릴카르복실산(0.3 mmol) 및 트리에틸아민(0.3 mmol)의 용액에 디페닐클로로포스페이트(0.3 mmol)를 적가하였다. 주위온도에서 1 시간동안 교반한 후에, 무수 디클로로메탄(0.5 mL) 중의 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(0.3 mmol) 및 트리에틸아민(0.6 mmol)의 용액을 혼합된 안하이드라이드 용액 각각에 부가하였다. 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 클로로포름(2 mL)로 희석하고, 5 M NaOH(2 mL)로 세척하였다. 유기층을 감압 하에서 농축하고 잔사를 메탄올(0.5 mL) 중에 용해하고, 용리액으로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 이용하여 C18 실리카겔 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 분리하고, LCMS에 의해 규명하였다. 모든 화합물은 적절한 분자 이온 및 프래그먼테이션 패턴을 나타내었다. 생물학적 평가 결과 90% 이상의 순도를 갖는 것으로 나타났다. 선택된 화합물을 NMR 분광분석법에 의해 분석하여 그 구조적 배열을 확인하였다.

표 2

화합물 #	화학명	Calc. FB Mass	LCMS Mass (MH ⁺)
8	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-플루오로벤즈아미드	339.416	340.31
9	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드	361.448	362.33
10	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-브로모벤즈아미드	400.322	402.25 (⁸¹ Br)
11	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-4-페닐티오벤즈아미드	429.589	430.30
12	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-5-메틸티오티오펜-2-카르복사미드	373.543	374.32
13	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)벤즈아미드	321.426	322.35
14	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-메톡시벤즈아미드	351.452	352.37

[0372]

15	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-브로모벤즈아미드	400.322	402.24 (⁸¹ Br)
----	--	---------	-------------------------------

[0373]

[0374] N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3-일)벤조퓨란-2-카르복사미드(화합물 9)의 스케일-업

[0375] 무수 디클로로메탄(5 mL) 중의 아릴카르복실산(0.280 g 1.73 mmol) 및 트리에틸아민(0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol) 용액에 디페닐클로로포스페이트(0.35 mL, 0.46 g, 1.69 mmol)을 적가하였다. 주위온도에서 30 분 동안

교반한 후, 무수 디클로메탄(5 mL) 중의 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(0.337 g, 1.55 mmol) 및 트리에틸아민(0.24 mL, 0.17 g, 1.7 mmol)의 용액을 부가하였다. 그 반응 혼합물을 주위 온도에서 밤새 교반한 다음, 10% NaOH(1 mL)로 처리하였다. 이상 혼합물을 상 여과에 의해 분리하고, 유기층을 Genevac 원심분리 증발기 상에서 농축시켰다. 잔사를 메탄올(6 mL) 중에 용해시키고, 용리액으로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 이용하여 C18 실리카겔 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하였다. 선택된 분획을 농축함으로써 백색 분말로서 0.310 g(수율: 42%)를 수득하였다(GCMS 결과, 순도 95%).

[0376] 하기 실시예는 원료 2 및 3을 이용하여 다양한 N-아릴-N'-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아를 합성하는 것에 관한 것이다. 표 3은 이러한 실시예에서 합성되는 다양한 화합물의 리스트를 나타낸다.

[0377] **실시예 3: N-아릴-N'-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아**

다양한 아릴이소시아네이트(0.3 mmol)를 클로로포름(1 mL) 중의 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(0.3 mmol) 용액과 주위온도에서 48 시간동안 교반하였다. 그 반응 혼합물을 감압 하에서 농축하고, 잔사를 잔사를 메탄올(0.5 mL) 중에 용해하고, 용리액으로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 이용하여 C18 실리카겔 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 분리하고, LCMS에 의해 규명하였다. 모든 화합물은 적절한 분자 이온 및 프래그먼테이션 패턴을 나타내었다. 생물학적 평가 결과 90% 이상의 순도를 갖는 것으로 나타났다. 선택된 화합물을 NMR 분광분석법에 의해 분석하여 그 구조적 배열을 확인하였다.

[0379] 퀴누클리딘 고리에 인접한 질소 상에 메틸기를 갖는 화합물을, 비치환된 유레아에 대해 상기 나타낸 바와 같은 방법으로 원료 3을 이용하여 제조하였다.

표 3

화합물 #	화학명	Calc. FB Mass	LCMS Mass (MH ⁺)
16	N-[페닐-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	336.440	337.39
17	N-(4-페녹시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	428.539	429.36
18	N-(4-메틸티오페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	382.532	383.34
19	N-(3-플루오로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	354.431	355.35
20	N-(4-브로모페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	415.337	417.22 (⁸¹ Br)
21	N-(2-메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	366.467	367.34
22	N-(2,4-디메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유레아	396.493	397.37

23	N-(3,4-디클로로페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유래아	405.331	405.23 (³⁵ Cl)
24	N-(4-메톡시페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유래아	366.467	367.34
25	N-(4-디메틸아미노페닐)-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유래아	379.509	380.40
26	N-페닐-N'-메틸-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유래아	350.468	351.42
27	N-(4-브로모페닐)-N'-메틸-N'-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)유래아	429.364	431.26 (⁸¹ Br)

[0381]

[0382] 하기 실시예는 원료 2를 이용하여 다양한 N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)신남아미드를 합성하는 것에 관한 것이다. 표 4는 이러한 실시예에서 합성되는 다양한 화합물의 리스트를 나타낸다.

[0383] 실시예 4: N-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)신남아미드

[0384] 무수 디클로로메탄(0.5 mL) 중의 트리에틸아민(25 mL)의 용액에 교반하면서 3-아미노-2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄(0.040 g, 0.18 mmol)을 부가하였다. 그 혼합물을 0°C로 냉각시키고 30 분간 교반하였다. 그런 다음, 다양한 신나모일 클로라이드(0.18 mmol)를 부가하고, 그 혼합물을 0°C에서 30 분간 교반한 다음, 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 그 혼합물을 NaHCO₃ 용액(25 mL) 및 클로로포름(25 mL) 사이에 분배시켰다. 유기층을 합수(3 x 5 mL)로 세척하고, 건조한 다음(Na₂SO₄), 회전 증발법에 의해 농축하였다. 잔사를 메탄올(0.5 mL) 중에 용해하고, 용리액으로서 0.05% 트리플루오로아세트산을 함유하는 아세토니트릴/물 구배를 이용하여 C18 실리카겔 컬럼 상에서 HPLC에 의해 정제하였다. 화합물을 트리플루오로아세테이트 염으로서 분리하고, LCMS에 의해 규명하였다. 모든 화합물은 적절한 분자 이온 및 프래그먼테이션 패턴을 나타내었다. 생물학적 평가 결과 90% 이상의 순도를 갖는 것으로 나타났다. 선택된 화합물을 NMR 분광분석법에 의해 분석하여 그 구조적 배열을 확인하였다.

표 4

화합물 #	화학명	Calc. FB Mass	LCMS Mass (MH ⁺)
28	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)3-페닐프로프-2-엔아미드	347.464	348.16
29	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-클로로페닐)프로프-2-엔아미드	381.909	382.26
30	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(4-브로모페닐)프로프-2-엔아미드	426.360	428.20 (⁸¹ Br)
31	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-히드록시페닐)프로프-2-엔아미드	363.463	364.35
32	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(3-메톡시페닐)프로프-2-엔아미드	377.491	378.32
33	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-플루오로페닐)프로프-2-엔아미드	365.454	366.33
34	N-(2-((3-페리디닐)메틸)-1-아자바이시클로[2.2.2]옥트-3-일)-3-(2-히드록시페닐)프로프-2-엔아미드	363.463	364.35

[0385]

V. 생물학적 어세이

[0386] 실시예 5: CNS nAChRs에서의 방사성리간드 결합

[0387] $\alpha 4\beta 2$ nAChR 서프타입

체중이 150-250 g인 랙트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암 주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc. 제품의 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 침수하였다. 뇌를 제거하고 아이스 플랫폼 상에 두었다. 대뇌피질을 제거하여 아이스 예비 완충용액(137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (유리 산), 5 mM 요오도아세트아미드, 1.6 mM EDTA, pH 7.4) 20 부피(중량:부피) 중에 두고; 메탄올 중에 용해된 PMSF를 최종농도가 100 μ M이 되도록 부가하고, 그 혼탁액을 Polytron

에 의해 균질화 하였다. 그 균질화물을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 하고, 그 결과 생성된 펠렛을 20 부피의 염음물에 재현탁하였다. 염음 중에서 60 분간 배양한 후, 새로운 펠렛을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 함으로써 수집하였다. 최종 펠렛을 완충용액 10 부피에 재현탁하고 -20°C에서 저장하였다. 어세이하는 날에, 조직을 해동하고, 18,000 x g에서 20 분간 원심분리한 다음, 염음 PBS (Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 중에서 재현탁하여 최종 농도가 약 4 mg 단백질/mL가 되도록 하였다. 단백질을 표준용액으로서 소 혈청 일부분을 이용하여 Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193: 265 (1951)의 방법에 의해 결정하였다.

[0390] ³H]니코틴의 결합을 Romano et al., *Science* 210: 647 (1980) 및 Marks et al., *Mol. Pharmacol.* 30: 427 (1986)의 방법의 변형된 방법을 이용하여 측정하였다. ³H]니코틴(특이적 활성 = 81.5 Ci/mmol)을 NEN Research Products로부터 얻었다. ³H]니코틴의 결합을 4°C에서 3 시간동안 배양하여 측정하였다. 배양은 48-웰 마이크로-적정 플레이트에서, 웰당 최종 배양 부피 300 μ l 중 단백질 400 μ g 을 함유하도록 하여 수행하였다. 배양 완충용액은 PBS로 하였으며, ³H]니코틴의 최종농도를 5 nM로 하였다. 결합반응을 4°C에서 Brandel Tissue Harvester를 이용하여 결합 리간드 함유 단백질을 유리섬유 필터(GF/B, Brandel) 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감속시켰다. 각각의 필터를 염음 완충용액(3x1 mL)으로 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 10 μ M 비-방사능 L-니코틴(Acros Organics)를 포함시킴으로써 결정하였다.

[0391] 시험 화합물에 의한 ³H]니코틴 결합의 억제는 선택된 웰이 7 가지의 서로 다른 농도의 시험 화합물을 포함하도록 함으로써 결정하였다. 각각의 농도가 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. 특정 ³H]니코틴 결합을 50% 억제하는 시험 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 평가하였다. nM로 보고되는 억제 상수(Ki 값)는 Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973)의 방법을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 결정하였다.

[0392] 초기 스크리닝을 위해, 상기 어세이 포맷을 다음과 같은 변경하여 시험 화합물의 단일 농도를 시험하였다. ³H]에피바티딘의 결합을 측정하였다. ³H]에피바티딘(특정 활성 = 48 Ci/mmol)을 NEN Research Products로부터 획득하였다. ³H]에피바티딘의 결합을 21°C(실온)에서 2 시간 배양함으로써 측정하였다. 배양은 150 μ l 의 최종 배양 부피 중에 웰당 단백질 약 200 μ g 을 함유하는 96-웰 Millipore Multiscreen(MAFB) 플레이트에서 수행하였다. 배양 완충 용액은 PBS로 하였으며, ³H]에피바티딘의 최종 농도는 0.3 nM로 하였다. 결합 반응을 결합 리간드 함유 단백질을 멀티스크린 플레이트의 유리섬유 필터 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감소시켰다. 각각의 필터를 염음 완충용액(3x0.25 mL)으로 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 10 μ M 비-방사능 L-니코틴(Acros Organics)를 포함시킴으로써 결정하였다. 시험 화합물의 단일 농도는 5 μ M로 하였으며, 시험을 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. '활성' 화합물은, 경쟁 화합물의 부존재 하에서의 ³H]에피바티딘의 결합에 비해 50% 이상 ³H]에피바티딘이 수용체와의 결합을 억제하는 화합물로 정의된다. 단일 포인트 스크린에서 활성인 것으로 밝혀진 그러한 화합물에 대해, 억제상수(Ki 값)을 본 섹션의 이전 단락에서 기재한 바와 같이 결정하였다.

a7 nAChR 서브타입

[0394] 체중이 150-250 g인 랙트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암 주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc.사 시판 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 침수하였다. 뇌를 제거하고 아이스 플랫폼 상에 두었다. 해마를 제거하고 아이스 예비 완충용액(137 mM NaCl, 10.7 mM KCl, 5.8 mM KH₂PO₄, 8 mM Na₂HPO₄, 20 mM HEPES (유리 산), 5 mM 요오도아세트아미드, 1.6 mM EDTA, pH 7.4) 10 부피(중량:부피) 중에 두고; 메탄올 중에 용해된 PMSF를 최종농도가 100 μ M이 되도록 부가하고, 그 조직 혼탁액을 Polytron에 의해 균질화 하였다. 그 균질화물을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 하고, 그 결과 생성된 펠렛을 20 부피의 염음물에 재현탁하였다. 염음 중에서 60 분간 배양한 후, 새로운 펠렛을 18,000 x g에서 20 분간 4°C에서 원심분리 함으로써 수집하였다. 최종 펠렛을 완충용액 10 부피에 재현탁하고 -20°C에서 저장

하였다. 어세이하는 당일에, 조직을 해동하고, 18,000 x g에서 20 분간 원심분리한 다음, 염증 PBS (Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4) 중에서 재현탁하여 최종 농도가 약 2 mg 단백질/mL가 되도록 하였다. 단백질을 표준용액으로서 소 혈청 알부민을 이용하여 Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193: 265 (1951)의 방법에 의해 결정하였다.

[0395] ³H]MLA의 결합을 Davies et al., *Neuropharmacol.* 38: 679 (1999)의 방법의 변형된 방법을 이용하여 측정하였다. ³H]MLA(특이적 활성 = 35 Ci/mmol)을 Tocris로부터 얻었다. ³H]MLA의 결합을 21°C에서 2 시간동안 배양하여 측정하였다. 배양은 48-웰 마이크로-적정 플레이트에서, 웰당 최종 배양 부피 300 μ l 중 단백질 약 200 μ g 을 함유하도록 하여 수행하였다. 배양 완충용액은 PBS로 하였으며, ³H]MLA의 최종농도를 5 nM로 하였다. 결합반응을 실온에서 Brandel Tissue Harvester를 이용하여 결합 리간드 함유 단백질을 유리섬유 필터(GF/B, Brandel) 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감소시켰다. 각각의 필터를 PBS(3x1 mL)로 실온에서 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 50 μ M 비-방사능 MLA를 포함시킴으로써 결정하였다.

[0396] 시험 화합물에 의한 ³H]MLA 결합의 억제를 선택된 웰이 7 가지의 서로 다른 농도의 시험 화합물을 포함하도록 함으로써 결정하였다. 각각의 농도가 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. 특정 ³H]MLA 결합을 50% 억제하는 시험 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 평가하였다. nM로 보고되는 억제 상수(Ki 값)는 Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973)의 방법을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 결정하였다.

[0397] 초기 스크리닝을 위해, 상기 어세이 포맷을 다음과 같이 변경하여 시험 화합물의 단일 농도를 시험하였다. 배양은 96-웰 플레이트 중에서 최종 배양 부피를 150 μ l로 하여 수행하였다. 결합 반응을 유리섬유 필터 상에 여과함으로써 종결시키고, 필터를 실온에서 약 250 μ l의 PBS로 4 회 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 10 μ M 비-방사능 MLA를 포함시킴으로써 결정하였다. 시험 화합물의 단일 농도는 5 μ M로 하였으며, 시험을 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. '활성' 화합물은, 경쟁 화합물의 부존재 하에서의 ³H]MLA의 결합에 비해 50% 이상 ³H]MLA의 수용체와의 결합을 억제하는 화합물로 정의되었다. 단일 포인트 스크린에서 활성인 것으로 밝혀진 그러한 화합물에 대해, 억제상수(Ki 값)를 본 섹션의 이전 단락에서 기재한 바와 같이 결정하였다.

도파민 분비의 결정

[0399] 도파민 분비는 Rapier et al., *J. Neurochem.* 54: 937 (1990)에 나타나 있는 방법에 따라 랫트의 뇌에서 획득한 선조체 시냅토좀을 이용하여 측정하였다. 체중이 150-250 g인 랫트(암컷, Sprague-Dawley)를 12 시간 광/암주기상태로 유지하고, PMI Nutritional, Inc.사 시판 먹이 및 물을 자유롭게 공급하였다. 동물을 70% CO₂로 마취한 다음, 참수하였다. 뇌를 신속하게 떼어내고 선조체를 절단하였다. 2 마리 랫트 각각으로부터의 선조체 조직을 모으고, 5 mM HEPES, 유리/유리 호모게나이저를 이용하여 pH 7.4를 함유하는 염증 0.32 M 수크로오스 중에서 균질화 하였다. 그런 다음, 조직을 1,000 x g에서 10 분간 원심분리 하였다. 펠렛을 버리고, 상등액을 12,000 x g에서 20 분간 원심분리 하였다. 그 결과 생성된 펠렛을 모노아민 옥시다아제 억제제를 이용하여 관류 완충용액(128 mM NaCl, 1.2 mM KH₂PO₄, 2.4 mM KCl, 3.2 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄, 25 mM HEPES, 1 mM 아스코르브산, 0.02 mM 파르질린(pargyline) HCl 및 10 mM 글루코오스, pH 7.4) 중에서 혼탁하고, 25,000 x g에서 15 분간 원심분리 하였다. 최종 펠렛을 즉각적인 사용을 위해 관류 완충용액(1.4 mL) 중에서 재현탁하였다.

[0400] 선조체 혼탁액을 37°C에서 10 분동안 배양하여 대사 활성을 회복시켰다. ³H]도파민([³H]DA, 특이적 활성 = 28.0 Ci/mmol, NEN Research Products)을 최종 농도 0.1 μ M이 되도록 부가하고, 혼탁액을 10 분간 더 37°C에서 배양하였다. 조직 분액(50 μ l) 및 관류 완충용액을 Brandel Suprafusion System(시리즈 2500, Gaithersburg, MD)의 수프라퓨전 챔버(suprafusion chamber)에 로딩하였다. 관류 완충용액(실온)을 8 분의 세척기간 동안 3 mL/분의 속도로 챔버로 펌핑하였다. 그런 다음, 시험 화합물(10 μ M) 또는 니코틴(10 μ M)을 관류 흐름 중에 40 초동안 적용하였다. 실험하는 동안 분획(각각 12초)을 각각의 챔버로부터 수집하여 기저 분비 및 작용제-유도 피크 분비를 측정하고, 작용제 적용 이후의 기저선을 재확립하였다. 관류액(perfusate)을 직접

적으로 신틸레이션 바이얼에 수집하고, 신틸레이션 유체를 부가하였다. 분비된 [³H]DA를 신틸레이션 정량에 의해 정량하였다. 각각의 챔버에 대해 피크의 적분 면적을 그 기저선으로 정상화하였다.

[0401] 분비를 동일한 농도의 L-니코틴으로 얻어지는 분비에 대한 백분율로서 나타내었다. 각각의 어세이 내에서, 각각의 시험 화합물을 2-3 개의 챔버를 이용하여 반복하였다. 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도를 또한 결정하였다.

[0402] 실시예 6: 선택성 vs. 말초적 nAChRs

[0403] 인간 근육 nAChR 서브타입에서의 상호작용

근육-타입 nAChRs의 활성화를 태아 횡문근육종(embryonal rhabdomyosarcoma)으로부터 유래되는 인간 클론 라인 TE671/RD 상에서 확립하였다(Stratton et al., *Carcinogen* 10: 899 (1989)). 이러한 세포들은 근육-타입 nAChR과 유사한 약물학적(Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989)), 전기생리학적(Oswald et al., *Neurosci. Lett.* 96: 207 (1989)), 그리고 분자생물학적(Luther et al., *J. Neurosci.* 9: 1082 (1989)) 프로파일을 갖는다.

[0405] TE671/RD 세포는 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기에서 유지되었다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) and Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). 세포를 10% 말 혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트, 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BRL)에서 배양하였다. 세포를 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 폴리스티렌 플레이트(Costar)에 도말하였다. 세포가 100%의 컨플루언시에 도달할 때, 시험을 수행하였다.

[0406] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988)에 기재된 방법에 따라 ⁸⁶Rb⁺ 유출을 이용하여 분석하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고, 각각의 웰에 ⁸⁶루비듐 클로라드(10^6 μ Ci/mL) 함유 증식 배지를 각각의 웰에 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 ⁸⁶Rb⁺를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험 화합물 100 μ M, L-니코틴(Acros Organics) 100 μ M, 또는 완충액 단독 중 어느 하나에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 ⁸⁶Rb⁺ 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.

[0407] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. ⁸⁶Rb⁺ 분비량을 양의 대조군(100 μ M L-니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독)과 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대적인 분비량의 백분율을 결정하였다.

[0408] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC₅₀)를 또한 결정하였다.

[0409]

[0410] 랫트 쟁글리온 nAChR 서브타입에서의 상호작용

[0411] 랫트 쟁글리온 nAChRs의 활성화를 랫트 부신 수질의 종양로부터 유래되는 신경능선 기원의 연속적이 클론 세포 주인 크롬친화세포종(pheochromocytoma) 클론 라인 PC12 상에서 확립하였다. 이러한 세포들은 쟁글리온-유사 nAChRs를 발현한다(Whiting et al., *Nature* 327: 515 (1987); Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989); Whiting et al., *Mol. Brain Res.* 10: 61 (1990) 참조).

[0412] 랫트 PC12 세포를 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기로 유지하였다(Bencherif et al., *Mol. Cell.*

Neurosci. 2: 52 (1991) 및 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). 세포를 10% 말 혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트, 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BRL)에서 배양하였다. 세포가 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 Nunc 플레이트(Nunclon)에 도말하였다. 세포가 80%의 컨플루언시에 도달할 때, 실험을 수행하였다.

[0413] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988)에 기재된 방법에 따라 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 이용하여 어세이하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고, 각각의 웰에 $^{86}\text{루비듐}$ 클로라드($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 함유 증식 배지를 각각의 웰에 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 $^{86}\text{Rb}^+$ 를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl, 2.67 mM KC1, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험 화합물 100 μM , 니코틴 100 μM , 또는 완충액 단독 중 어느 하나에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 $^{86}\text{Rb}^+$ 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.

[0414] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. $^{86}\text{Rb}^+$ 분비량을 양의 대조군(100 μM 니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독)과 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대적인 분비량의 백분율을 결정하였다.

[0415] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC₅₀)를 또한 결정하였다.

0416] 인간 쟁글리온 nAChR 서브타입에서의 상호작용

[0417] 세포주 SH-SY5Y는 원래 인간 말초 신경아세포로부터 획득되는 모세포주, SK-N-SH의 순차적인 서브클로닝에 의해 유래되는 연속적 라인이다. SH-SY5Y 세포는 쟁글리온-유사 nAChRs를 발현한다(Lukas et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 4: 1 (1993)).

[0418] 인간 SH-SY5Y 세포를 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기로 유지하였다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) 및 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). 세포를 10% 말 혈청(Gibco/BRL), 5% 우태아혈청(HyClone, Logan UT), 1mM 소듐 피루베이트, 4 mM L-글루타메이트, 및 50,000 유닛의 페니실린-스트렙토마이신(Irvine Scientific)과 함께 Dulbecco's 변경 Eagle's 배지(Gibco/BRL)에서 배양하였다. 세포가 80% 컨플루언트될 때, 6 웰 폴리스티렌 플레이트(Costar)에 도말하였다. 세포가 100%의 컨플루언시에 도달할 때, 실험을 수행하였다.

[0419] 니코틴성 아세틸콜린 수용체(nAChR)의 기능을 Lukas et al., *Anal. Biochem.* 175: 212 (1988)에 기재된 방법에 따라 $^{86}\text{Rb}^+$ 유출을 이용하여 어세이하였다. 실험하는 당일에, 증식배지를 부드럽게 웰로부터 제거하고, 각각의 웰에 $^{86}\text{루비듐}$ 클로라드($10^6 \mu\text{Ci/mL}$) 함유 증식 배지를 각각의 웰에 부가하였다. 세포를 최소 3 시간동안 37°C에서 배양하였다. 로딩 기간 후에, 과량의 $^{86}\text{Rb}^+$ 를 제거하고, 세포를 교란시키지 않도록 주의하면서, 세포를 라벨-부재 Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수 (138 mM NaCl, 2.67 mM KC1, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH. 7.4)로 2 회 세척하였다. 그 다음, 세포를 시험 화합물 100 μM , 니코틴 100 μM , 또는 완충액 단독 중 어느 하나에 4 분동안 노출시켰다. 노출 기간 후에, 분비된 $^{86}\text{Rb}^+$ 함유 상청액을 제거하고, 신틸레이션 바이얼로 옮겼다. 신틸레이션 유체를 부가하고 분비된 방사능을 액체 신틸레이션 카운팅에 의해 측정하였다.

[0420] 각각의 어세이 내에서, 각각의 포인트에서는 이중 반복 시험을 수행하여 평균값을 구하였다. $^{86}\text{Rb}^+$ 분비량을 양의 대조군(100 μM 니코틴) 및 음의 대조군(완충액 단독)과 비교하여 L-니코틴의 경우의 분비량에 대한 상대

적인 분비량의 백분율을 결정하였다.

[0421] 적절한 경우, 시험 화합물의 용량-반응 곡선을 결정하였다. 각각의 화합물의 최대 활성화(Emax)를 L-니코틴에 의해 유도되는 최대 활성화의 백분율로서 결정하였다. 특정 이온 흐름의 최대 활성화의 절반을 유발하는 화합물의 농도(EC₅₀)를 또한 결정하였다.

[0422] 실시예 7: 비니코틴성 수용체 무스카린 M3 서브타입에서의 결합 결정

[0423] 테아 횡문근육종으로부터 유래되는 인간 클론 라인 TE671/RD(Stratton et al., *Carcinogen* 10: 899 (1989))를 이용하여 무스카린 M3 수용체 서브타입rhkdm1 결합을 결정하였다. 약리학적(Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991) 및 Lukas, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 175 (1989)), 전기생리학적(Oswald et al., *Neurosci. Lett.* 96: 207 (1989)), 그리고 분자생물학적(Luther et al., *J. Neurosci.* 9: 1082 (1989)) 연구에서 입증된 바와 같이, 이러한 세포들은 근육과 유사한 니코틴 수용체를 발현한다.

[0424] TE671/RD 세포를 통상적인 프로토콜에 따라 증식하는 성장기로 유지하였다(Bencherif et al., *Mol. Cell. Neurosci.* 2: 52 (1991) 및 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)). 세포를 20-150 mm 조직배양 처리된 플레이트 상에 컨플루언시로 증식시켰다. 그런 다음, 배지를 제거하고 세포를 PBS 80 mL(Dulbecco's 포스페이트 완충 식염수, 138 mM NaCl, 2.67 mM KCl, 1.47 mM KH₂PO₄, 8.1 mM Na₂HPO₄, 0.9 mM CaCl₂, 0.5 mM MgCl₂, Invitrogen/Gibco, pH 7.4)를 이용하여 세포를 긁어 모은 다음, 10 분간 1000 rpm에서 원심분리 하였다. 그런 다음, 상청액을 흡입여과하여 버리고, 펠렛을 사용할 때까지 -20°C에서 보관하였다.

[0425] 어세이하는 당일, 펠렛을 해동하고, PBS를 이용하여 재현탁하고, 18,000 x g에서 20 분간 원심분리한 다음, 최종농도가 약 4 mg 단백질/mL가 되도록 PBS 중에서 재현탁하여, Polytron으로 균질화 하였다.

[0426] 단백질을 소 혈청 알부민을 표준으로 이용하여 Lowry et al., *J. Biol. Chem.* 193: 265 (1951)의 방법에 의해 결정하였다.

[0427] [³H]QNB의 결합을 Bencherif et al., *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 257: 946 (1991)의 방법을 변형하여 측정하였다. [³H]QNB(특정 활성 = 30-60 Ci/mmol)을 NEN Research Products로부터 획득하였다. [³H]QNB의 결합을 4°C에서 3 시간동안의 배양을 이용하여 측정하였다. 배양은 48-웰 마이크로-적정 플레이트에서, 웰당 최종 배양 부피 300 μL 중 단백질 약 400 μg을 함유하도록 하여 수행하였다. 배양 완충용액은 PBS로 하였으며, [³H]QNB의 최종농도를 1 nM로 하였다. 결합반응을 4°C에서 Brandel Tissue Harvester를 이용하여 결합 리간드 함유 단백질을 유리섬유 필터(GF/B, Brandel) 상에 여과함으로써 종결시켰다. 필터를 0.33% 폴리에틸렌이민 함유 탈이온수로 적셔서, 비특이적 결합을 감소시켰다. 각각의 필터를 얼음 완충용액(3x1 mL)로 세척하였다. 비특이적 결합을 선택된 웰 중에 10 μM 비-방사능 아트로핀을 포함시킴으로써 결정하였다.

[0428] 시험 화합물에 의한 [³H]QNB 결합의 억제를 선택된 웰이 7 가지의 서로 다른 농도의 시험 화합물을 포함하도록 함으로써 결정하였다. 각각의 농도가 3 중으로 반복시험 되도록 하였다. 특정 [³H]QNB 결합을 50% 억제하는 시험 화합물의 농도로서 IC₅₀ 값을 평가하였다. nM로 보고되는 억제 상수(Ki 값)는 Cheng et al., *Biochem. Pharmacol.* 22: 3099 (1973)의 방법을 이용하여 IC₅₀ 값으로부터 결정하였다.

[0429] 실시예 8: α7 nAChR 서브타입에서의 활성 결정

[0430] 선택적인 α7 nAChR 작용제는 상업적으로 입수 가능한 고효율 어세이(Molecular Devices Corporation, Sunnyvale, California)인 FLIPR(예를 들어, 내용이 참고로 본 명세서에 통합되는 PCT WO 00/73431 A2 참조)에서의 기능적 어세이를 이용하여 밝혀낼 수 있다. FLIPR은 96 또는 364 웰 플레이트의 각각의 웰로부터의 형광 신호를 최대 30분동안 일 초에 2 회만큼 빨리 판독하도록 고안되어 있다. 이러한 어세이는 α7 nAChR 및 5HT₃R 서브타입의 기능적 약리학을 정확하게 측정하는데 사용될 수 있다. 약물 표적으로서 α7 /5-HT₃ 채널을 이용하는 α7 nAChR 서브타입의 기능적 형태를 발현하는 세포주 및/또는 기능적 5-HT₃를 발현하는 세포주를 어세이를 수행하는데 사용하였다. 두 가지 모두의 경우에서, 리간드-게이티드 이온채널이 SH-EPI 세포에서 발현된다.

두 가지 이온채널 모두 FLIPR 어세에서 강력한 신호를 생성시킬 수 있다. FLIPR 어세이를 이용하여, 여기에 기재된 화합물을 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에서 작용제, 부분적 작용제, 또는 길항제로서 작용하는 능력에 대해 평가할 수 있다.

[0431] 실시예 9: 생물학적 활성에 대한 요약

화합물 1-34는 방사성 동위원소로 표지된 MLA가 랫트의 뇌 해마 $\alpha 7$ nAChR 서브타입과 결합하는 것을 0.5-60 nM의 평형상수(K_i)의 값으로 경쟁적으로 억제하였으며, 이는 상기 화합물들이 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대해 매우 높은 친화력을 갖는다는 것을 나타낸다. 고효율 스크리닝 결과, 상기 화합물 어느 것도 $\alpha 4\beta 2$ nAChR 서브타입에 전혀 유의적인 친화도로 결합하지 않는 것으로 나타났다(K_i 값 > 10 μM).

화합물 1-34는 근육-타입 수용체(인간 TE671/RD 클론 세포에서의 $\alpha 1\beta 1\gamma 8$ 서브타입) 또는 캡글리온-타입 수용체(랫트 크롬친화 종양 PC12 세포의 Shooter 서브클론 및 인간 SHSY-5Y 클론세포에서의 $\alpha 3\beta 4$ 서브타입)를 갖는 기능적 모델에서 작용제 활성을 거의 또는 전혀 나타내지 않았으며, 단지 이러한 서브타입에서 니코틴 반응의 1-12%(인간 근육), 1-19%(랫트 캡글리온), 및 1-15%(인간 캡글리온)를 나타낸다. 이러한 데이터는 PNS nAChRs에 대한 CNS의 선택성을 나타낸다. 유사한 화합물이 무스카린 활성을 나타내는 것으로 기재되어 있기 때문에(예를 들어, Sabb에게 허여된 US 5,712,270, PCT WO 02/00652, 및 WO 02/051841), 대표적인 화합물(# 1, 2, 4, 9, 및 11)이 [3H]QNB의 인간 클론주 TE671/RD에서의 무스카린 부위에 대한 결합을 억제하는 능력에 대해 평가하였다. 화합물 어느 것도 [3H]QNB의 결합을 억제할 수 없었으며, 이는 이러한 화합물들이 인간 M3 수용체에는 결합하지 않는다는 것을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 *in vitro* 약리학에 있어서 다른 참고화합물(예를 들어, Sabb에게 허여된 US 5,712,270, PCTs WO 02/00652, 및 WO 02/051841)과 그 구조상 1-아자바이사이클의 2-위치에 3-페리디닐메틸 치환기를 포함한다는 점에 있어서 구별된다.

흥미있는 발견 이후, 2-(3-페리디닐)메틸 치환기의 효과를 결정하기 위해 $\alpha 7$ nAChR 결합 친화도를 비교하였다. 그 결과를 표 5에 나타내었다. 그 데이터로부터, 2-(3-페리디닐)-C₁₋₄알킬, 바람직하게는 2-(3-페리디닐)메틸 치환기를 구조에 포함시키면 실질적으로 결합 친화도를 증가시키는 것이 명백한 것으로 나타났다. 따라서, 본 발명의 화합물은 2-(3-페리디닐)알킬, 바람직하게는 2-(3-페리디닐)메틸 치환기가 없는 화합물보다 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대한 친화도 및 선택성 모두가 더 높은 것으로 나타났다.

표 5

구조	a7 Ki (nM)	구조	a7 Ki (nM)
	120		7
	40		5
	53		9

[0435]

상기 데이터는 본 발명의 화합물이 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 선택적으로 결합하는 강력한 $\alpha 7$ 니코틴 리간드라는 것을 나타낸다. 대조적으로, 본 발명의 화합물은 말초신경계의 nAChR의 서브타입 또는 M3 무스카린 수용체에는 잘 결합하지 않는다.

[0437]

따라서, 본 발명의 화합물은 말초신경계와의 작용과 관련된 부작용을 유발하지 않으면서 중추신경계 질환을 치료하는데 있어서 잠재력을 갖는다. 이러한 리간드의 $\alpha 7$ nAChR 서브타입에 대한 친화도는 매우 다양한 아릴기 (화학식 1에서의 Ar) 및 그 아릴기 상의 치환기에 대해서도 용인된다. 또한, 합성은 수월하고, 효율적이며, 대량으로 합성하여도 평행적 프로토콜에 따라 이루어질 수 있다.

[0438]

본 발명의 대상을 기재하였지만, 본 발명의 많은 변경, 치환, 및 변형이 가능하다는 것은 명백하다. 본 발명은 상기 구체적으로 기재된 방법 이외로도 수행될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 그러한 변경, 치환, 및 변형은 본 발명의 범위 내에서 행해지는 것을 의도하는 것이다.