



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

A61K 31/445 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0058428

(43) 공개일자 2007년06월08일

(21) 출원번호 10-2007-7000262

(22) 출원일자 2007년01월04일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월04일

(86) 국제출원번호 PCT/HU2005/000077

(87) 국제공개번호 WO 2006/010964

국제출원일자 2005년07월21일

국제공개일자 2006년02월02일

(30) 우선권주장 P0401522 2004년07월29일 헝가리(HU)

(71) 출원인 리히데 케데온 베기에스제티 기아르 알티.  
헝가리, 1103 부다페스트, 뫼뢰이유티 19-21

(72) 발명자 보르자 이스트반  
헝가리 에이치-1186 부다페스트 마르고 티바다르 유타218.  
호바스 실라  
헝가리 에이치-1104 부다페스트 카다 유타 139/에이  
파르카스 산도르  
헝가리 에이치-1103 부다페스트 올라지케트 유타. 42.  
기엘티안 이스트반  
헝가리 에이치-1161 부다페스트 부다페스티 유타 18/이  
나기 조세프  
헝가리 에이치-1138 부다페스트 바치 유타 136/에이  
콜로크 산도르  
헝가리 에이치-1195 부다페스트 나기산도르 조세프 유타8.  
갈고츠 코르넬  
헝가리 에이치-1074 부다페스트 뫼뢰슈머르티 유타 13.  
사그히 카탈린  
헝가리 에이치-1082 부다페스트 울로이 유타 60-62.

(74) 대리인 윤석운

전체 청구항 수 : 총 9 항

(54) 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체

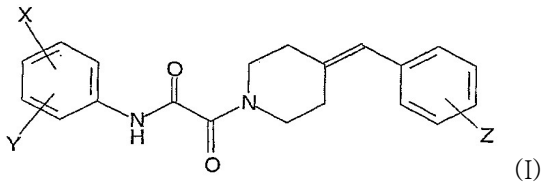
(57) 요약

본 발명은 NMDA로 유용한 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체, 특히 NR2B 서브유닛 함유 수용체 길항물질 및 진통제에 관한 것이다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

하기 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체, 그의 광학 대장체, 라세미체 또는 염:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알킬아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된 아릴아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된 아르알킬아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알킬술폰아미도, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알카노일아미도, 아릴술폰아미도,  $C_1-C_4$  알킬술폰닐옥시, 카르복실, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $C_1-C_4$  알킬- $SO_2-NH-CH_2-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-SO_2-NH-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-(CO)-NH-$ , 술파모일 [ $NH_2-SO_2-$ ], 포르말 [ $-CHO$ ], 아미노-메틸 [ $-CH_2-NH_2-$ ], 히드록시메틸,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐, 할로게노메틸, 테트라아졸릴 기 또는  $C_1-C_4$  알콕시, 경우에 따라 아미노 기에 의해 치환된  $C_1-C_6$  알카콕시카르보닐,  $C_1-C_6$  알카노일옥시, 페닐 또는  $C_1-C_4$  알콕시 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y 기는 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 헤테로 원자 및  $-CH=$  및/또는  $-CH_2-$  기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-티아졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

Z는 수소 또는 할로젠 원자, 니트로, 아미노,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 기임.

### 청구항 2.

제 1항에 있어서, 4-벤질리덴-피페리딘 유도체가 하기 화합물인 화합물, 그의 광학 대장체, 라세미체 또는 염:

2-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드,

2-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-6-일)-아세트아미드,

2-[4-(4-클로로-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드,

2-[4-(4-클로로-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-5-일)-아세트아미드,

2-[4-(4-클로로-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-6-일)-아세트아미드,

2-[4-(4-메틸-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-5-일)-아세트아미드,  
 2-[4-(4-메틸-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-6-일)-아세트아미드,  
 2-[4-(4-메톡시-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조이미다졸-5-일)-아세트아미드,  
 2-[4-(4-메톡시-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조티아졸-6-일)-아세트아미드,  
 2-(4-메탄술포닐아미노-페닐)-2-[4-(4-메톡시-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-아세트아미드,  
 2-[4-(4-플루오로-벤질리덴)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드.

### 청구항 3.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체(식중, X, Y 및 Z의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 염 및 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질을 함유하는 약제학적 조성물.

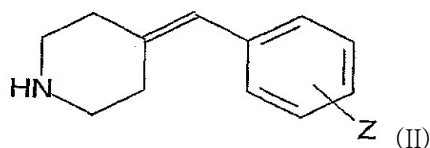
### 청구항 4.

하기 화학식(II)의 이급 아민을 염기 존재하의 적합한 용매 중에서 에틸 옥살릴클로라이드와 반응시키고,

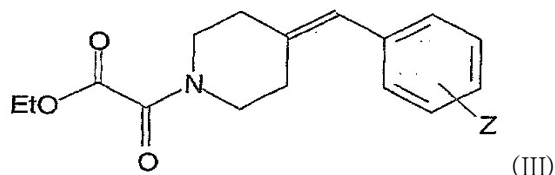
얻어진 하기 화학식(III)의 에스테르 화합물을 알칼리 수산화물과 비누화시키며,

얻어진 하기 화학식(IV)의 옥살아미드 산 또는 그의 반응성 유도체를 디클로로메탄 중에서 하기 화학식(V)의 아닐린과 반응시켜 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체를 얻으며,

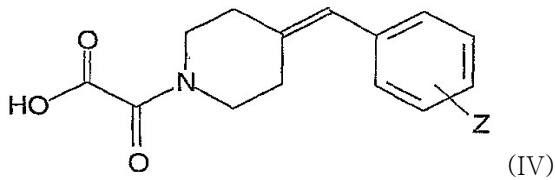
이어 얻어진 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체에 공지 방법으로 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 분할하는 것에 의해 다른 화학식(I)의 화합물로 전환시키는 것을 포함하는 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체(식중, X, Y 및 Z의 의미는 제1항에서 정의된 바와 같음)의 제조 방법:



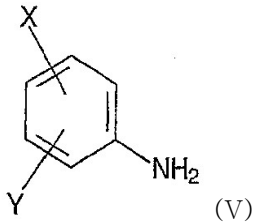
식중에서, Z는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.



식중에서, Z는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.



식중에서, Z는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.



식중에서, X 및 Y는 제1항에서 정의된 바와 같음.

### 청구항 5.

제4항에 있어서, 화학식(IV)의 카르복시산의 활성 유도체(식중, Z는 제1항에 정의된 바와 같음)를, 염기 존재하에서 화학식(V)의 아닐린(식중, X 및 Y의 의미는 제1항에 정의된 바와 같음)과 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 6.

제 4항에 있어서, 화학식(IV)의 카르복시산(식중, Z의 의미는 제1항에 정의된 바와 같음)을 트리에틸아민 존재하에서 화학식(V)의 아닐린(식중, X 및 Y의 의미는 제1항에 정의된 바와 같음) 및 디메틸포름아미드 중의 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)와 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

### 청구항 7.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체(식중, X, Y 및 Z의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질과 혼합하는 것을 특징으로 하는, NR2B 선택적 NMDA 수용체 길항물질 효과를 갖는 약제학적 조성물의 제조방법.

### 청구항 8.

유효량의 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체(식중, X, Y 및 Z의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 그 자체로 또는 약제학에서 흔히 적용되는 담체, 충전물질 등과 조합하여 처리할 포유동물에 투여하는 것을 특징으로 하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코시드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키는 방법.

## 청구항 9.

인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병과 같은 만성 신경 퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코시드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체(식중, X, Y 및 Z의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

### 명세서

#### 기술분야

본 발명은 생체 특성이 향상된 NR2B 선택적 NMDA 수용체 길항물질이거나 또는 그를 제조하기 위한 중간체인 신규한 4-벤질리덴-피페리딘 유도체에 관한 것이다.

#### 배경기술

N-메틸-D-아스파테이트 (NMDA) 수용체는 중앙 신경계에서 널리 발현되는 리간드관문 양이온 통로이다. NMDA 수용체는 뉴런의 발달 및 플라스틱 변화에 관여한다. NMDA 수용체의 천연 리간드인 글루타메이트에 의한 NMDA 수용체의 과잉활성화는 세포의 칼슘 과잉부하를 초래할 수 있다. 이것은 세포 기능을 변경시켜서 궁극적으로 뉴런의 치사를 초래할 수 있는 세포내 연쇄반응을 촉발한다. NMDA 수용체의 길항물질은 글루타메이트의 과잉 방출 또는 어떠한 이유로 인한 NMDA 수용체의 과잉활성화를 수반하는 많은 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

NMDA 수용체는 적어도 1개의 NR1 서브유닛과 함께 4개 NR2 서브유닛(NR2A-D) 중의 1 이상으로 형성된 이질적 어셈블리이다. 다양한 NR2 서브유닛으로 형성된 NMDA 수용체의 CNS에서 공간적 분포 및 약리학적 감도는 상이하다. 특히 관심을 받는 것은 제한된 분포(전뇌 및 척수의 아교질에서 최고 밀도)에 기인한 NR2B 서브유닛이다 [Neuropharmacology, **38**, 611-623 (1999)]. 이러한 서브타입에 대해 선택적인 화합물은 유용하며 중풍[Stroke, **28**, 2244-2251 (1997)], 외상성 뇌손상[Brain Res., **792**, 291-298 (1998)], 파킨슨 질병[Exp.Neurol., **163**, 239-243 (2000)], 신경통 및 염증통[Neuropharmacology, **38**, 611-623 (1999)]의 동물 모델에서 효과적인 것으로 밝혀졌다.

또한 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입 선택적 길항물질은 NMDA 수용체의 비-선택적 길항물질에 대해 치료적 이점을 제공할 수 있다. 통로 차단제 유형 비-선택적 NMDA 길항물질 펜시클리딘 및 케타민은 사람에서 정신병유발 효과, 환각, 불쾌감, 긴장증 및 기억상실증을 유발한다. 이들 심각한 부작용은 임상적으로 유용한 약물로서의 용도를 제한한다. 이들 종류에 속하는 화합물은 동물에서 예컨대 운동 활동을 자극하거나, 기억상실증을 유발하고 또 운동-조화를 손상시키는 등과 같은 행동 비정상을 초래한다. 동물에서 이들 효과의 심각성은 임상적 부작용의 세기를 예견하는 것으로 보여진다. NR2B 서브타입 선택적 길항물질은 이러한 대부분의 부작용을 갖지 않을 것으로 예상된다. 동물 행동 연구에서 일부 NR2B 선택적 화합물 [Ro63-1908 in J. Pharmacol. Exp. Ther., 302 (2002) 940-948 및 Ro 25-6981 in Behav. Pharmacol., 14 (2003) 477-487]은 운동 활성을 증가시키는 것으로 보고되어 있는 반면에, 다른 NR2B 선택적 길항물질인 CP-101,606 및 Ro 256981에는 그러한 효과가 없다는 것이 다른 그룹에 의해 확인되었[Neuropharmacology, 38, 611-623 (1999)]. 56 mg/kg s.c. 및 100 mg/kg i.p.까지의 CP-101,605의 운동 자극 효과의 결핍은 다른 그룹에 의해 확인되었다[Soc. Neurosci. Abstr. 21, 439.9. 1995]. 따라서, 본 발명자의 지식에 따르면, CP-101,606은 운동 자극 효과를 갖지 않는 것으로 보고되어 있는 유일한 NR2B 선택적 길항물질이다. CP-101,606은 경구적 효능이 불량하고 공개된 정보에 따르면 사람에서 정맥 경로에 의해서만 연구되고 또 다형체 CYP2D6 매개된 대사[Drug Metabolism and Disposition 31: 76-87]를 갖는 것으로 알려져 있기 때문에, 부작용이 적고(높은 치료 지수를 갖고), 경구적 효능(생체이용율)이 양호하고 또 치료 목적, 특히 경구 처리에 양호한 개발성을 갖는 새로운 NR2B 길항물질이 요청되고 있다.

본 발명의 화합물의 포화 유사체는 WO 2003010159호에 NR2B 서브타입 선택적 NMDA 길항물질로 기재되어 있다. 그러나, 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체의 다른 밀접한 구조 유사체는 문헌에 알려져 있지 않다.

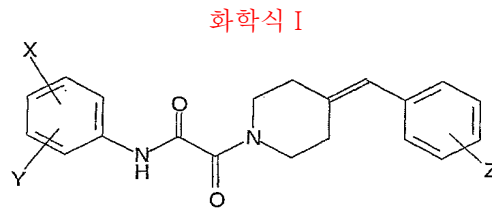
### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 요약

본 발명의 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체는 NR2B 서브유닛 함유 수용체에 대하여 선택적인 기능적 활성 NMDA 길항물질인 것으로 밝혀졌다. 본 발명자는 또한 벤질리덴-피페리딘이 그의 포화된 벤질-피페리딘 유사체와 유사한 생체내 진통 효능을 갖는다는 것도 밝혀내었다. 놀랍게도, 포화된 벤질-피페리딘 유사체가 최대 효과적인 진통 투여량 또는 그 이상에서 운동 자극을 유발하는 반면에, 본 발명의 화합물은 40-60배량의 진통 투여량까지는 운동 자극 효과를 갖지 않는다. 이러한 특징은 낮은 치료 지수의 NR2B 선택적 NMDA 길항물질에 비하여 치료적 이점을 제공할 수 있다.

### 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체, 그의 광학 대장체, 라세미체 또는 염에 관한 것이다:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 또는 할로젠 원자, 히드록시, 시아노, 니트로, 아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알킬아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된 아릴아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된 아르알킬아미노, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알킬술폰아미도, 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 경우에 따라 치환된  $C_1-C_4$  알카노일아미도, 아릴술폰아미도,  $C_1-C_4$  알킬술폰닐옥시, 카르복실, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시,  $C_1-C_4$  알킬- $SO_2-NH-CH_2-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-SO_2-NH-$ ,  $NH_2-(CH_2)_{1-4}-(CO)-NH-$ , 술파모일 [ $NH_2-SO_2-$ ], 포르밀 [ $-CHO$ ], 아미노-메틸 [ $-CH_2-NH_2-$ ], 히드록시메틸,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시카르보닐, 할로게노메틸, 테트라아졸릴 기 또는  $C_1-C_4$  알콕시, 경우에 따라 아미노 기에 의해 치환된  $C_1-C_6$  알카록시카르보닐,  $C_1-C_6$  알카노일옥시, 페닐 또는  $C_1-C_4$  알콕시 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y 기는 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 헤테로 원자 및  $-CH=$  및/또는  $-CH_2-$  기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-티아졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

Z는 수소 또는 할로젠 원자, 니트로, 아미노,  $C_1-C_4$  알킬,  $C_1-C_4$  알콕시, 시아노, 트리플루오로메틸, 트리플루오로메톡시 기임.

본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 염을 활성 성분으로 함유하는 약제학적 조성물이다.

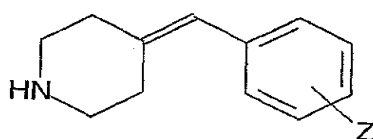
본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체의 제조 방법 및 이들 화합물을 함유하는 의약의 약제학적 제조뿐만 아니라 사람을 비롯한 치료할 포유동물에 유효량의 신규 화학식(I)의 벤질리덴 피페리딘 유도체를 그대로 또는 의약으로 투여하는 것을 포함하는 상기 화합물을 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따르면 화학식(I)의 카르복시산 아마이드 화합물은 이하의 방법에 의해 제조할 수 있다.

X, Y 및 Z가 화학식(I)에 정의한 바와 같은 화학식(I)의 화합물을 제조하기 위하여, 하기 화학식(II)의 이급 아민을, 염기 존재하의 적합한 용매 중에서, 에틸 옥살릴클로라이드와 반응시키고, 얻어진 하기 화학식(III)의 에스테르 화합물을 알칼리 수산화물과 비누화시키며, 얻어진 하기 화학식(IV)의 옥살아미드 산 또는 그의 반응성 유도체를 하기 화학식(V)의 아닐린과 반응시켜 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체를 얻으며, 이어 얻어진 화학식(I)의 4-벤질리덴-피페리딘 유도체

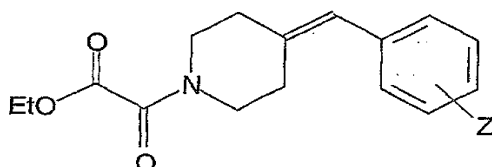
에, 공지 방법으로, 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 분할하는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환시킨다:

화학식 II



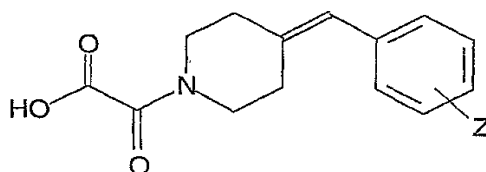
식중에서, Z는 화학식(I)에서와 동일한 정의를 갖는다.

화학식 III



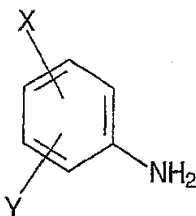
식중에서, Z는 화학식(I)에서와 동일한 정의를 갖는다.

화학식 IV



식중에서, Z는 화학식(I)에서와 동일한 정의를 갖는다.

화학식 V



식중에서, X 및 Y는 화학식(I)에서와 동일한 정의를 갖는다.

화학식(II)의 카르복시산과 화학식(V)의 아닐린의 반응, 즉 아마이드 결합 형성은 바람직하게는 화학식(II)의 카르복시산으로부터 활성 유도체를 제조하고 이것을 바람직하게는 염기 존재하에서 화학식(V)의 아닐린과 반응시켜 실시한다.

카르복시산을 활성 유도체로 전환하는 것은 그자리에서 용매(예컨대 디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 염소화 탄화수소 또는 탄화수소) 중에서 아마이드 결합 형성하는 동안 실시된다. 이러한 활성 유도체는 산 염화물(예컨대 카르복시산과 염화티오닐로부터 제조), 혼합된 무수물(예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 이소부틸 클로로포름에이트로부터 제조), 활성 에스테르 (예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 히드록시벤조트리아졸 및 디시클로헥실-카르보디이미드 또는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (HBTU)로부터 제조)일 수 있다. 활성 유도체는 실온 내지 0°C에서 제조된다. 필요한 반응 시간은 6 내지 20 시간이다. 반응 혼합물은 흡착제로서 Kieselgel 60 (머크 제조) 및 적합한 용리제를 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 적합한 분획은 농축되어 순수한 생성물을 생성한다. 생성물의 품질 및 양은 HPLC-MS 방법에 의해 측정한다.

화학식(V)의 아닐린은 시중에서 입수하거나 또는 상이한 공지 방법에 의해 합성할 수 있다. 일부 시중에서 구입할 수 없는 화학식(V)의 아닐린 및 화학식(IV)의 카르복시산의 합성은 실시예에 기재되어 있다.

상술한 바와 같이, 본 발명의 화학식(I)의 신규 4-벤질리덴-피페리딘 유도체는 NMDA 수용체의 아주 효과적이고 선택적인 길항물질이며 또한 대부분의 이들 화합물은 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 선택적 길항물질이다. 상기 화합물의 NR2B 선택적 NMDA 길항물질 효능을 특징화하기 위하여, 본 발명자들은 NMDA 수용체를 함유하는 NR2B 서브유닛을 주로 발현하는 배양된 피질 뉴런을 사용하였다. 이들의 선택성을 증명하기 위하여 NR1/NR2A 서브유닛 조합물로 형질감염된 HEK-293을 사용하였다. 강력한 NR2B 선택적 길항물질의 생체내 진통 특성 및 부작용을 측정하기 위하여, 본 발명자들은 마우스 포르말린 및 운동 활성 시험을 이용하였다.

## 실험 순서

### 재조합 NMDA 수용체의 발현

본 발명의 화합물의 NR2B 선택성을 증명하기 위해, 즉 NMDA 수용체를 함유하는 NR2A에 대한 효능을 조사하기 위하여, 본 발명자들은 NR1/NR2A의 서브유닛 조합을 사용하여 안정하게 재조합 NMDA 수용체를 발현하는 세포주 상에서 가장 강력한 것을 시험하였다. 유도성 포유류 발현 벡터에 서브클로닝된 인간 NR1 및 NR2A 서브유닛의 cDNA를 NMDA 수용체를 갖지 않는 HEK 293 세포에 양이온 지질-매개 형질감염법[Biotechniques, **22**, 982-987. (1997); Neurochemistry International, **43**, 19-29. (2003)]을 이용하여 도입하였다. 네오마이신 및 히그로마이신에 대한 내성을 이용하여, 벡터와 모노클로날 세포주를 모두 보유하는 클론이 NMDA 노출에 최고 반응을 내는 클론으로부터 확립되었는지 스크리닝하였다. 형광 칼슘 측정에서 NMDA 유발 세포질 칼슘 상승에 대한 억제 작용에 대해 각 화합물을 시험하였다. 유발제를 도입한 지 48 내지 72시간 후에 연구를 실시하였다. 세포독성을 방지하기 위하여 도입하는 동안 케타민(50 $\mu$ M)을 존재시켰다.

### 랫트 피질 세포 배양액에서 플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 세포내 칼슘 농도를 측정함으로써 시험관에서 NMDA 길항물질 효능의 평가

세포내 칼슘 측정은 17일된 찰스 리버 랫트 배아로부터 유도된 일차 신생피질 세포 배양액(신생피질세포 배양액에 대한 자세한 내용은 Johnson, M.I.; Bunge, R.P. (1992): Primary cell cultures of peripheral and central neurons and glia. In: Protocols for Neural Cell Culture, eds: Fedoroff, S.; Richardson A., The Humana Press Inc., 51-75 참조) 상에서 실시하였다. 분리 후 세포를 표준 96-웰 마이크로티터에 플레이트팅(plate)하고 그 배양액을 95% 공기-5% CO<sub>2</sub> 중, 37°C에서 칼슘 측정될 때까지 유지시켰다.

3-7일 후 시험관내에서 배양액을 세포내 칼슘 측정에 사용하였다. 이 시험관내 세포는 NMDA 수용체를 함유하는 NR2B를 주로 발현할 것으로 믿어진다[Mol. Pharmacol. **45**, 846-853. (1994)]. 측정 전에 세포에 형광성 Ca<sup>2+</sup>-민감성 염료인 Fluo-4/AM (2 $\mu$ M)를 부하시켰다. 부하를 중지시키기 위하여, 측정에 사용되는 용액(140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 5 mM HEPES, 5 mM HEPES-Na, 20 mM 글루코오스, 10 $\mu$ M 글리신, pH = 7.4)으로 세포를 2회 세척하였다. 세척 후, 상기 용액중의 세포에 시험 화합물을 부가하였다(90  $\mu$ l/웰). 세포내 칼슘 측정은 플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 실시하였다: Fluo-4-형광의 증가시 세포내 칼슘 농도는 40 $\mu$ M NMDA의 적용에 의해 유발된다. 시험 화합물의 억제 효능은 상이한 농도의 화합물의 존재시 칼슘 상승의 감소를 측정함으로써 평가하였다.

투여량-반응 곡선 및 IC<sub>50</sub>-값은 적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 얻은 데이터를 이용하여 산출하였다. 단일 농도에서 화합물의 억제 효능은 NMDA 반응의 억제 %로서 나타내었다. 시그모이달(Sigmoidal) 농도-억제 곡선은 상기 데이터에 들어맞으며 IC<sub>50</sub> 값은 화합물에 의해 유발된 최대 억제의 1/2을 생성하는 농도로서 측정되었다.

하기 표 1에서, 상기 시험으로 측정된 본 발명의 가장 효과적인 화합물의 NR2B 길항물질 효능을 수록한다. 몇 개의 공지된 선택적 NR2B 길항물질 참조 화합물 및 비-선택적 NMDA 수용체 길항물질 MK-801에 의한 결과는 표 2에 수록한다.

표 1



피질세포(NR2B 활성) 또는 형질감염된 HEK293 세포(NR2A 활성) 상에서  
형광측정법에 의해 측정된 화합물의 NMDA 길항물질 활성

표 5의 화합물	맷트 피질세포 (NR2B) 대략적 IC <sub>50</sub>	HEK293 세포 (NR2A) 15 $\mu$ M에서 억제
3	++	-
5	+++	N.E.
6	++	-
7	+	-
10	++	-
11	+++	-
12	+++	-
13	++	-
14	++	-
15	+++	-
16	++	-
17	+	-
20	++	-
22	+++	N.E.
23	++	-
25	+++	-
26	++	-
27	++	-
30	++	-
32	+++	N.E.
33	++	-
35	+++	-
40	+++	N.E.
41	+++	N.E.
42	+	-
1	+++	N.E.

+: IC<sub>50</sub>는 500 내지 1000 nM임.

++: IC<sub>50</sub>는 50 내지 500 nM임.

+++ : IC<sub>50</sub>는 50 nM 미만임.

- : 시험되지 않음.

N.E.: 비효과적, 즉 30% 미만의 억제

표 2

피질세포(NR2B 활성) 또는 형질감염된 HEK293 세포(NR2A 활성) 상에서  
형광측정법에 의해 측정된 참조 화합물의 NMDA 길항물질 활성

참조 화합물의 표시	맷트 피질 세포		NR1-3/NR2A	
	IC <sub>50</sub> [nM]	n	10 $\mu$ M에서 억제 %	n
CI-1041	6.6	4	21.0	1
Co-101244	23	3	-8.7	1
EMD 95885	35	1	0.1	1
CP-101,606	41	3	2.5	1
Ro 25.6981	159	4	1.0	1
Erythro-ifenprodil	483	5	-2.7	1
MK-801	37	3	IC <sub>50</sub> =386 nM	2

참조 화합물은 다음과 같다:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-일]-에탄술폰닐}-3H-벤조옥사졸-2-온

Co 101244: 1-[2-(4-히드록시페녹시)에틸]-4-히드록시-4-(4-메틸벤질)피페리딘

EMD 95885: 6-[3-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-일]프로피오닐]-2,3-디히드로-벤조옥사졸-2-온

CP-101,606: (1S,2S)-1-(4-히드록시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올

Ro 256981: R-(R\*,S\*)-1-(4-히드록시페닐)-2-메틸-3-[4-(페닐메틸)피페리딘-1-일]-1-프로판올.

Ifenprodil: 에리쓰로-2-(4-벤질피페리디노)-1-(4-히드록시페닐)-1-프로판올

MK-801: (+)-5-메틸-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,10-이민

#### 생체내 효능을 측정하기 위한 마우스 포르말린 시험

렛트 또는 마우스의 뒷발에 희석 포르말린을 주사하면 시간 경과에 따라 손상된 발을 핥거나 물어뜯는 것에 의해 2상 통증(biphasic pain)-관련된 행동을 유발하는 것으로 알려져 있다. 제2 상은 일반적으로 포르말린 주사한지 15-60분 간격으로 검출된 통증 관련된 형태로 정의되며, 약 30분쯤에는 약한 활성을 나타낸다. NMDA 수용체가 포르말린 주사에 대한 반응의 제2 상에 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 행동 반응은 NMDA 수용체의 차단에 민감하다[Dickenson, A. and Besson J. -M. (Editors): Chapter 1, pp.6-7: Animal models of Analgesia; and Chapter 8, pp.180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanism and Their Control - In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997.]. 따라서, 본 발명자들은 생체내에서 화합물의 효능을 특징화하기 위하여 포르말린 시험의 제2 상을 이용하였다. 반응의 제2 상의 억제제는 화학적으로 유도된 영구적 통증에 대한 진통 효과를 나타내는 것으로 간주된다[Hunker, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76.]

웅성 NMRI 마우스(20-25 g)를 사용하였다. 실험하기 전에 약 16시간 동안 고형 식품은 제거시키지만, 동물은 20% 글루코오스 용액에는 자유로이 접근할 수 있다. 이들 동물을 유리 실린더(cc 15 cm 직경)에서 1시간 동안 순화기간을 거친 후, 관찰을 용이하게 하기 위하여 뒷편에 거울이 배치된 동일 실린더로 옮겼다. 시험 물질을 5% 트윈-80 (10 ml/kg 체중)에 현탁시키고, 포르말린 주사(0.9% 염수 중의 1% 포르말린 20 $\mu$ l를 우측 뒷발의 척수 표면에 피하 주사)하기 전에 15분간에 걸쳐 경구적으로 급식시켰다. 포르말린 주사한지 20 내지 25분 후 주사된 발을 핥거나 물어뜯는데 걸린 시간을 측정하였다. ED<sub>50</sub> 값을 측정하기 위하여, 다양한 투여량(적어도 5가지)의 시험 물질을 5마리의 마우스군에 제공하고 그 결과는 같은 날에 부형제 대조군에 대하여 핥는데 걸린 시간의 % 억제로서 나타내었다. ED<sub>50</sub> 값(즉, 50% 억제를 얻는데 필요한 투여량)은 볼츠만의 시그모이달 곡선 추정으로 산출하였다.

#### 마우스에서 자연적인 운동 활성의 측정

20 내지 22 g 중량의 웅성 NMRI 마우스를 실험에 사용하였다.

자연적 운동 활성은 4개의 통로 활성 모니터로 측정하였다. 이 장치는 2 x 16 쌍의 포토셀(photocell)과 더불어 케이지의 저부 축을 구비한 아크릴 케이지(43 cm x 43 cm x 32 cm)로 구성된다. 케이지의 2개의 대향 측면에는 양육 반응을 보호하기 위하여 10 cm 높이로 부가적인 포토셀(16쌍) 어레이를 배치하였다.

실험 그룹은 10마리 동물로 구성된다. 시험 화합물 또는 부형제(트윈-80)를 경구 투여한 지 30분 후 동물을 4개 케이지 중의 하나에 1시간 동안 개별적으로 위치시켰다. 수평 및 수직 이동은 15분 간격으로 1시간 동안 빔(beam) 중단 회수로 측정하였다.

각 그룹의 수평 활성의 평균  $\pm$ SE는 대조군(부형제-처리)과 비교한 % 변화로 산출하였다. 화합물의 효과가 빔 중단에서 50% 증가를 초과하면 운동 자극을 유발하는 것으로 간주된다. 따라서, 자극 작용을 갖지 않는 것으로 정의된 투여량(LMA<sub>free</sub>)은 50% 미만의 증가를 초래하였다.

하기 표 3은 본 발명의 일부 선택된 화합물 및 이들의 밀접한 벤질-피페리딘 유사체(하기 표)에 의해 얻은 진통 및 운동 활성 시험의 결과를 나타낸다. [A = 2-(4-벤질-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드 및 B = 2-[4-[4-메틸-벤질]-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드] 따라서, 쌍 1-A 및 24-B는 단일 결합 대신 이중 결합 존재에서만 상이하다.

표 3

포르말린 시험 및 운동 활성(LMA)에서 2개 유형의 NR2B

길항물질의 특징. 치료 지수(TI)의 산출

벤질리덴-피페리딘				
	포르말린	LMA		TI
표 5의 화합물	ED50 mg/kg	투여량 mg/kg	% 증가	$LMA_{free}/ED_{50}$
1	1.3	60	35*	46
		120	69	
24	0.94	60	13*	>64

벤질리덴-피페리딘				
	포르말린	LMA		TI
참조 화합물	ED50 mg/kg	투여량 mg/kg	% 증가	$LMA_{free}/ED_{50}$
A	0.85	1	34*	< 1.2
		3	62	
B	0.48	3.75	72	<8
		7.5	141	

\* 50% 미만은 부작용이 없는 것으로 간주됨

비선택적 NMDA 수용체 길항물질 MK-801 및 선택적 NR2B 길항물질 CI-1041 (Soc Neurosci Abst 2000, 26(Part 2): Abst 527.4), CP-101,606 및 Ro-256981에 대한 진통 및 운동 활성 데이터는 하기 표 4에 나타낸다.

표 4

포르말린 시험 및 운동 활성(LMA)에서 NMDA 길항물질 참조  
화합물의 특징, 치료 지수(TI)의 산출

참조 화합물				
	포르말린	LMA		TI
참조 화합물 의 표시	ED50 mg/kg	투여량 mg/kg	% 증가	$LMA_{free}/ED_{50}$
MK-801	0.15	0.1	114	<1
		0.3	217	
CI-1041	2.4	10	137	<4
Ro 25-6981	>20*			
CP-101,606	>20*			

\* CP-101,606 및 Ro-256981는 20 mg/kg 에서 포르말린 반응의 오직 38%  
및 12% 억제를 초래하였다

NMDA 수용체의 비-선택적 길항물질, MK-801은 약리학적 활성 투여 범위에서 운동 활성을 증가시키는 것을 알 수 있다. 이러한 LMA 자극 효과는 부작용을 갖지 않는다. 특허출원 WO 2003010159호에 기재된 참조물질 CI-1041 또는 벤질-피페리딘 화합물 [A = 2-(4-벤질-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드 및 B = 2-[4-[4-메틸-벤질)-피페리딘-1-일]-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-1H-인돌-5-일)-아세트아미드]와 같은 특정 선택적 NR2B 길항물질 화합물은 진통 유발하는 투여량과 운동 활성 자극하는 투여량 사이의 구별이 적다. 놀랍게도, 후자 분자의 벤질리덴-피페리딘 변이체, 즉 본 발명의 화합물은 아주 높은 투여량에서도 과다활동을 유발하지 않는다(표 3). 높은 생체내 효능을 갖는 시험된 벤질피페리딘의 TI는 1 내지 8 범위인 반면에, 이들의 벤질리덴피페리딘 등가물의 TI는 상당히 더 높은 범위, 예컨대 46 내지 64 또는 그 이상이다. 이러한 현저히 상이한 특징은 보기에 미소한 구조 변형 후에 예상될 수 없는 것이었다.

큰 TI를 갖는 NR2B 길항물질은 NR2B 길항물질로 처리될 수 있는 질병의 약물요법에 특히 이로울 수 있다. 벤질리덴피페리딘 중 영속적인 통증 모델에서 높은 효능을 갖는 화합물 및 높은 치료 지수를 갖는 화합물이 있다. 본 발명의 화합물은 종래 특허된 화합물에 비하여 가능한 치료적 용도 면에서 훨씬 더 바람직한 특성을 보유한다.

NR2B 부위에서 NMDA 길항물질에 의해 유리하게 치료될 수 있는 것으로 최근에 Loftis에 의해 보고된 질병 [Pharmacology & Therapeutics, **97**, 55-85 (2003)]은 정신분열병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병, 저산소증 및 허혈증에 의해 유발된 흥분독성, 발작 장애, 약물 남용, 및 통증, 특히 임의 기관의 신경통증, 염증성 및 내장 통증을 포함한다[Eur. J. Pharmacol., **429**, 71-78 (2001)].

비-선택적 NMDA 길항물질과 비교하여 감소된 부작용 가능성으로 인하여, NR2B 선택적 길항물질은 NMDA 길항물질이 근위축측경화증[Neurol.Res., **21**, 309-12 (1999)], 알코올, 아편유사제 또는 코카인의 금단증세[Drug and Alcohol Depend., **59**, 1-15 (2000)], 근육 경련[Neurosci. Lett., **73**, 143-148 (1987)], 다양한 기원의 치매[Expert Opin. Investig. Drugs, **9**, 1397-406 (2000)], 불안, 우울증, 편두통, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환(예컨대 CMV 망막염), 녹내장, 천식, 이명, 청력상실 [Drug News prospect **11**, 523-569 (1998) 및 WO 00/00197 국제 특허출원] 등에 효과적이다.

따라서, 본 발명의 유효량의 화합물은 뇌 또는 척수의 외상, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 예컨대 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 통증 및 만성 통증 상태, 예컨대 신경통의 치료에 유리하게 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물 뿐만 아니라 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 그대로 또는 약제학적 조성물 형태로 적합하게 사용될 수 있다. 이들 조성물(약물)은 고체, 액체 또는 반액체 형태이고 또 이 분야에서 흔히 사용되는 약제학적 보조제 및 조제 물질, 예컨대 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제가 부가될 수 있다.

치료 효과를 발휘하는데 필요한 투여량은 넓은 범위에서 다양할 수 있고 질병의 단계, 치료될 환자의 상태 및 체중 뿐만 아니라 활성 성분과 환자의 감수성, 투여 경로 및 매일 치료 회수 등에 따라서 특정 경우에서 각각의 개별 요건에 맞게 선정할 수 있다. 사용될 활성 성분의 실제 투여량은 치료할 환자의 지식에서 숙련된 의사에 의해 안전하게 결정될 수 있다.

본 발명에 따른 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 단일 투여 단위에서 0.01 내지 100 mg의 활성성분을 함유한다. 일부 조성물 중의 활성 성분의 양은 상기 정의된 상한 또는 하한을 초과할 수 있다.

약제학적 조성물의 고체 형태는 예컨대 정제, 당의정, 캡셀, 환약 또는 주사에 유용한 동결건조된 분말 앰플일 수 있다. 액체 조성물은 주사될 수 있고 주입될 수 있는 조성물, 유체 의약, 팩킹 유체 및 방울이다. 반액체 조성물은 연고, 발삼, 크림, 셰이킹 혼합물 및 좌약일 수 있다.

간단한 투여를 위하여, 약제학적 조성물이 1회, 또는 수회 또는 1/2, 1/3 또는 1/4로 투여될 수 있는 활성성분을 함유하는 투여 단위를 포함하는 것이 적합하다. 이러한 투여 단위는 예컨대 필요한 양의 활성 성분을 정확하게 투여하기 위하여 정제를 반으로 나누거나 1/4로 나누도록 분말화될 수 있다.

정제는 위를 떠난 후 활성성분 함량 방출이 확실히 되도록 산-용해 층으로 코팅될 수 있다. 이러한 정제는 장용 코팅될 수 있다. 활성성분을 캡셀화하는 것에 의해서도 유사한 효과를 얻을 수 있다.

경구 투여용 약제학적 조성물은 부형제인 락토오스 또는 녹말, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈 또는 결합제인 녹말 페이스트 또는 과립제를 함유할 수 있다. 감자 녹말 또는 미세결정성 셀룰로오스는 봉해제로서 부가될 수 있지만, 울트라아밀로펙틴 또는 포름알데히드 카제인도 사용될 수 있다. 활석, 콜로이드성 규산, 스테아린, 스테아르산 칼슘 또는 마그네슘이 접착방지제 및 윤활제로서 사용될 수 있다.

정제는 습윤 과립화에 이어 압축함으로써 제조할 수 있다. 혼합된 활성 성분 및 부형제 뿐만 아니라 봉해제의 일부를 적합한 장치 내에서 결합제의 수성, 알코올성 또는 수성 알코올성 용액을 사용하여 과립화하였다. 다른 봉해제, 윤활제 및 접착 방지제를 건조 과립에 부가하고, 그 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 이 경우 정제는 투여를 용이하게 하기 위해 홈(groove)을 2등분하여 제조할 수 있다.

정제는 활성성분 및 적합한 보조제의 혼합물을 직접 압축하여 제조할 수 있다. 이 경우, 정제는 약제학적 분야에서 흔히 사용되는 첨가제, 예컨대 안정화제, 향미제, 착색제, 예컨대 당, 셀룰로오스 유도체(메틸- 또는 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 등), 폴리비닐 피롤리돈, 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 식품 착색제, 식품용 술, 방향제, 산화철 색소 등을 사용하여 코팅될 수 있다. 캡셀인 경우 활성성분과 보조제의 혼합물은 캡셀에 충전된다.

액체 경구 조성물, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭서는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 색소 및 향미제를 사용하여 제조할 수 있다.

직장 투여의 경우 조성물은 좌약 또는 관장제로 제형화된다. 좌약은 활성성분 이외에 담체, 소위 아덱스 프로(adepts pro) 좌약을 함유할 수 있다. 담체는 식물 오일, 예컨대 수소화된 식물오일, C<sub>12</sub>-C<sub>18</sub> 지방산의 트리글리세리드(바람직하게는 담체는 상표명 Witepsol로 입수할 수 있다)일 수 있다. 활성 성분은 용융된 아덱스 프로 좌약 등과 균일하게 혼합하고 좌약을 성형한다.

비경구 투여의 경우, 조성물은 주사액으로 제형화된다. 주사액을 제조하기 위하여, 활성성분을 증류수 및/또는 상이한 유기 용매, 예컨대 글리콜에테르에 상기 경우 용해화제, 예컨대 폴리옥시에틸렌소르비탄-모노라우레이트, -모노올레이트 또는 모노스테아레이트(Tween 20, Tween 60, Tween 80)존재하에서 용해시킨다. 이 주사액은 상이한 보조제, 예컨대 보존제, 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세테이트 뿐만 아니라 pH 조절제 및 완충액 그리고 상기 경우 국소적 진통제, 예컨대 리도카인을 함유할 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 함유하는 주사액은 앰플에 여과되기 전에 여과되며 여과후 멸균된다.

활성성분이 흡습성이면, 동결건조에 의해 안정화될 수 있다.

## 특징화 방법

본 발명의 화합물은 ChemStation 소프트웨어에 의해 제어되는 Microplate Sampler (Agilent, Waldbronn)를 구비한 HP 1100 바이너리 그래디언트(Binary Gradient) 크로마토그래피 시스템을 이용한 질량 선택적 검출기에 결합된 고성능 액체 크로마토그래피(LC/MS)에 의해 특징화하였다. HP 다이오드 어레이 검출기를 이용하여 225 및 240 nm에서 UV 스펙트럼을 얻었다. 모든 실험은 구조를 결정하기 위하여 엘렉트로스프레이 이온화 공급원을 구비한 HP MSD (Agilent, Waldbronn) 싱글 쿼드러플(single quadruple) 분광계를 이용하여 실시하였다.

합성된 생성물을 1 ml의 DMSO (알드리히, 독일)에 용해시켰다. 100  $\mu$ l의 각 용액은 DMSO에 의해 희석시켜 1000  $\mu$ l 부피로 만들었다. 품질 확인을 위해 디스커버리 RP C-16 아미드, 5 cm x 4.6 mm x 5  $\mu$ m 칼럼(Supelco 제조, 펜실베이니아 벨레폰테 소재) 상에서 1 ml/분의 유속으로 분석 크로마토그래피 실험을 실시하였다. 얻어진 화합물은 k'값(순도, 용적 인자)으로 특징화하였다. k'값은 다음 식으로 측정하였다:

$$k' = (t_R - t_0)/t_0$$

식중에서, k' = 용적 인자이고,  $t_R$  는 보유 시간이며 또  $t_0$  는 용리액 체류 시간이다.

A 용리액은 0.1% 물을 함유하는 트리플루오로아세트산(TFA)(시그마, 독일)이었고 B 용리액은 0.1% TFA 및 5% A 용리액을 함유하는 95% 아세토니트릴(머크, 독일)이었다. 100% A 용리액에서 시작해서 5분간에 걸쳐 100% B 용리액 처리로 구배 용출을 이용하였다.

이하의 실시예는 비제한적으로 본 발명을 상세하게 설명한다.

## 실시예

### 실시예 1

#### 2-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드

##### 1a) 1-벤질-4-벤질리덴-피페리딘

아르곤 하에서, 133.2 g(704 밀리몰)의 N-벤질-4-피페리돈(알드리히 제조) 및 161 g(705 밀리몰)의 벤질-포스폰산 디에틸 에스테르 (알드리히 제조)가 1350 ml의 디메틸포름아미드에 용해된 교반되는 용액에, 40.5 g(60%, 37.5 밀리몰)의 수소화나트륨을 0℃에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반한 다음, 100 ml의 에탄올을 적가하고 1500 ml의 물에 붓고 디에틸 에테르를 사용하여 추출하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 다음 단계에 사용하였다. 융점: 오일

##### 1b) 4-벤질리덴-피페리딘 히드로클로라이드

앞 단계에서 얻은 조 1-벤질-4-벤질리덴-피페리딘 (~704 밀리몰)이 2 리터의 디클로로에탄에 용해된 교반 용액에, 80 ml (741 밀리몰)의 1-클로로에틸-클로로포르메이트를 0℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 1시간 동안 환류시킨 다음 농축시키고 그 잔류물을 1리터의 메탄올에 용해시키고 1 시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 그 잔류물을 아세톤에 의해 결정화시켜 103.25 g (70.1%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 186℃ (아세톤).

##### 1c) (4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-옥소-아세트산 에틸 에스테르

103.25 g(0.492 밀리몰)의 4-벤질리덴-피페리딘 히드로클로라이드 및 144.55 ml (1.039 몰)의 트리에틸아민이 1 리터의 클로로포름에 용해된 교반 용액에, 55.75 ml (0.499 몰)의 에틸 옥살릴 클로라이드를 0℃에서 적가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이어, 200 ml의 물 및 200 ml의 8% 탄산수소나트륨 용액을 상기 혼합물에 부가하고, 유기 층을 분리한 다음 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 조 생성물을 다음 단계에 사용하였다. 용점: 오일

1d) (4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-옥소-아세트산

앞서 수득한 조 (4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-옥소-아세트산 에틸 에스테르 (~ 0.492 몰)이 200 ml의 에탄올에 용해된 교반된 용액에, 27.6 g(0.69 몰)의 수산화 나트륨이 300 ml의 물에 용해된 용액을 부가하고 500 ml의 에탄올을 부가하였다. 이 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 냉각시키고 염산으로 산성화시켰다. 석출된 고체를 수집하고, 물로 세척하여 107.32 g(88.9 %)의 표제 화합물을 얻었다. 용점: 125℃ (에탄올-물).

1e) 2-(4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-2-옥소-N-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일)-아세트아미드

49 mg (0.2 밀리몰)의 (4-벤질리덴-피페리딘-1-일)-옥소-아세트산, 33  $\mu$ l (0.24 밀리몰)의 트리에틸아민, 30 mg (0.2 밀리몰)의 6-아미노-3H-벤조옥사졸-2-온 [J. Chem. Soc., 321. (1938)], 79.6 mg (0.21 밀리몰)의 HBTU [O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (Advanced Chem. Tech.)] 및 1ml의 디메틸포름아미드의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물은 흡착제로서 Kieselgel 60 (머크 제조) 및 용리제로서 톨루엔: 메탄올 = 4:1을 사용한 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물의 양 및 품질은 상기 기재한 바와 같이 HPLC-MS 법에 의해 측정하였다. k' = 9.66.

상술한 과정을 이용하여 화학식(I)의 하기 화합물을 제조하였다:

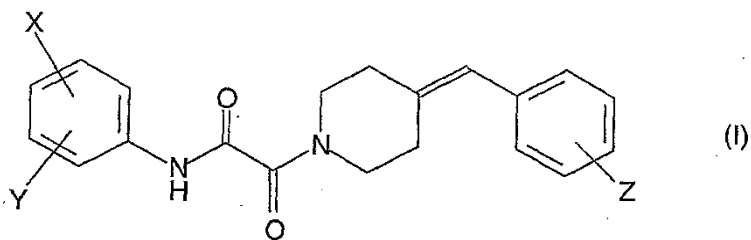
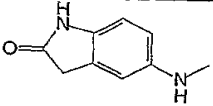
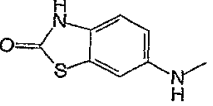
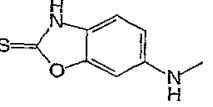
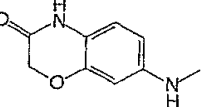
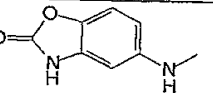
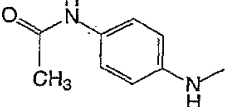
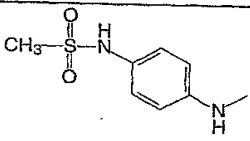
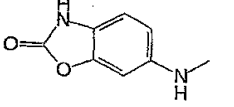
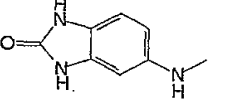
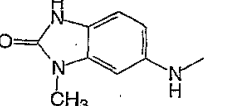
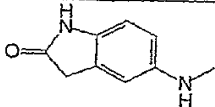
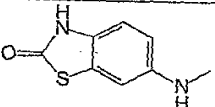
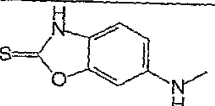
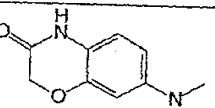
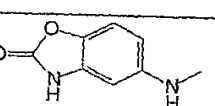
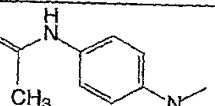
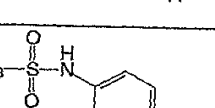
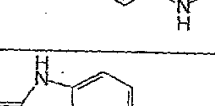
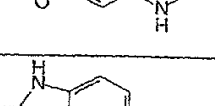
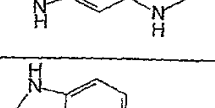


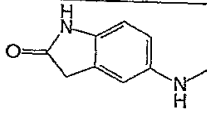
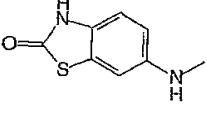
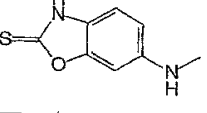
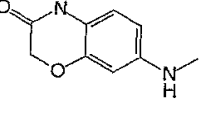
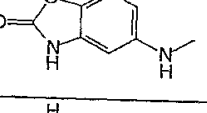
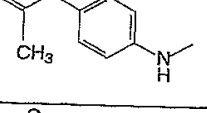
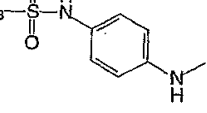
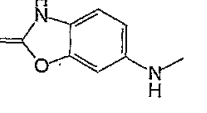
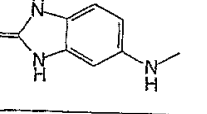
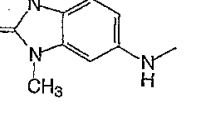
표 5

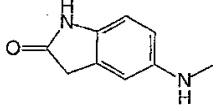
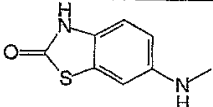
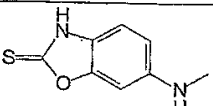
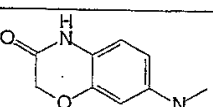
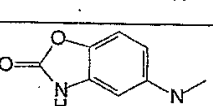
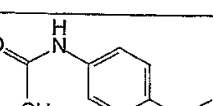
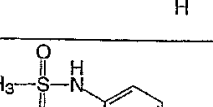
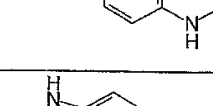
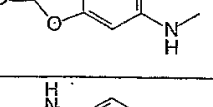
번호		Z	k'
1		H	9.66
2		H	8.694
3		H	9.29

4		H	8.99
5		H	10.27
6		H	10.66
7		H	9.78
8		H	9.73
9		H	9.385
10		H	9.55
11		4-Cl	10.73
12		4-Cl	10.01
13		4-Cl	10.38



14		4-Cl	10.18
15		4-Cl	11.29
16		4-Cl	11.62
17		4-Cl	10.766
18		4-Cl	10.656
19		4-Cl	10.52
20		4-Cl	10.74
21		4-CH <sub>3</sub>	10.69
22		4-CH <sub>3</sub>	9.48
23		4-CH <sub>3</sub>	10.06

24		4-CH <sub>3</sub>	10.05
25		4-CH <sub>3</sub>	10.97
26		4-CH <sub>3</sub>	11.4
27		4-CH <sub>3</sub>	10.44
28		4-CH <sub>3</sub>	10.3
29		4-CH <sub>3</sub>	10.21
30		4-CH <sub>3</sub>	10.44
31		4-CH <sub>3</sub> O	9.58
32		4-CH <sub>3</sub> O	8.86
33		4-CH <sub>3</sub> O	9.27

34		4-CH <sub>3</sub> O	9.05
35		4-CH <sub>3</sub> O	10.27
36		4-CH <sub>3</sub> O	10.73
37		4-CH <sub>3</sub> O	9.65
38		4-CH <sub>3</sub> O	9.542
39		4-CH <sub>3</sub> O	9.39
40		4-CH <sub>3</sub> O	9.64
41		4-F	8.29
42		4-F	7.77

## 실시예 2

### 약제학적 조성물의 제조

#### a) 정제:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 15-50%의 락토오스, 15-50%의 감자 녹말, 5-15% 폴리비닐 피롤리돈, 1-5% 활석, 0.01-3% 스테아르산 마그네슘, 1-3% 콜로이드 이산화실리콘 및 2-7% 울트라아밀로펙틴을 혼합한 다음 습식 과립화에 의해 과립화하고 압축하여 정제를 만들었다.

#### b) 당의정, 필름코팅된 정제:

상기 기재된 방법에 따라 제조한 정제에 장용 막 또는 위-용매 막 또는 당 및 활석의 막으로 구성된 층을 코팅하였다. 당의 정은 벌꿀 및 카누바 왁스의 혼합물로 광택처리된다.

#### c) 캡셀:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 1-5%의 나트륨 라우릴 술페이트, 15-50% 녹말, 15-50% 락토오스, 1-3% 콜로이드성 이산화실리콘 및 0.01-3% 스테아르산 마그네슘을 완전히 혼합하고, 그 혼합물을 체질하고 경질 젤라틴 캡셀에 충전시켰다.

**d) 현탁액:**

성분: 0.01-15%의 화학식(I)의 활성성분, 0.1-2% 수산화 나트륨, 0.1-3% 시트르산, 0.05-0.2% 니파긴(나트륨 메틸 4-히드록시벤조에이트), 0.005-0.02% 니파졸, 0.01-0.5% 카르보폴(폴리아크릴산), 0.1-5% 96% 에탄올, 0.1-1% 향미제, 20-70% 소르비톨 (70% 수용액) 및 30-50% 증류수.

니파긴 및 시트르산이 20 ml의 증류수에 용해된 용액에, 카르보폴을 소량씩 급격히 교반하면서 부가하고, 그 용액을 10-12시간 동안 방치시켰다. 이어 1 ml 증류수 중의 수산화나트륨, 소르비톨의 수용액 및 에탄올성 래즈베리 향을 교반하면서 부가하였다. 여기에 활성성분을 소량씩 부가하고 균질화제를 넣으면서 현탁시켰다. 마지막으로 현탁액을 소망하는 최종 부피로 증류수에 충전시키고 그 현탁 시럽을 콜로이드성 분쇄 장치를 통과시킨다.

**e) 좌약:**

각 좌약의 경우, 0.01-15%의 화학식(I)의 활성 성분 및 1-20% 락토오스를 완전히 혼합한 다음 50-95% 아덱스 프로 좌약(예컨대 Witepsol 4)를 용융시키고, 35℃로 냉각시킨 다음 활성 성분 및 락토오스의 혼합물을 균질화제와 혼합하였다. 수득한 혼합물을 냉각 형태로 성형하였다.

**f) 동결건조된 분말 앰플 조성물:**

만니톨 또는 락토오스의 5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 화학식(I)의 활성 성분의 0.01-5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 이들 2개 용액을 무균 조건하에서 혼합하고 1 ml 부분씩 앰플에 충전시키고, 앰플의 내용물을 냉동건조시키고, 앰플을 질소하에서 밀봉하였다. 앰플의 내용물은 투여하기 전에 멸균수또는 0.9% (생리학적) 멸균 염화나트륨 용액에 용해시켰다.