

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 453/02 C07D 3/435		(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	1999년08월02일 10-0214905 1999년05월20일
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문제출일자 (86) 국제출원번호 (86) 국제출원일자 (81) 지정국	10-1993-0703649 1993년11월29일 1993년11월29일 PCT/US 92/03317 1992년04월28일 EA EURASIAN특허 : 러시아 EP 유럽특허 : 독일 핀란드 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 브라질 헝가리 일본 대한민국 노 르웨이 루마니아 미국 캐나다 폴란드	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 (87) 국제공개일자	특 1994-0701010 1994년04월22일 WO 92/21677 1992년12월10일
(30) 우선권주장	708,404 1991년05월31일 미국(US)		
(73) 특허권자	화이자 인코포레이티드 디. 제이. 우드, 스피겔 알렌 제이		
(72) 발명자	미합중국 뉴욕주 10017 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235 이또 후미다까 일본국 아이찌 470-23 짜따군 다께도요쵸 사꾸라가오까 1-1-2 곤도 히로시 일본국 아이찌 475 한다 가리야도쵸 2-12 시마다 가오루 일본국 아이찌 444-21 오까자끼 이와드조쵸 단노우에 171 나까네 마사미 일본국 아이찌 466 나고야시 쇼와꾸 가와나혼마쵸 6-28-203 존 아담스 로웨, III 미합중국 코네티컷 06378 스톤닝톤 코베사이드 레인 28 테리 제이 로젠 미합중국 코네티컷 06333 이스트 라임그래스 힐 로드 245 김창세, 장성구		
(74) 대리인	김창세, 장성구		

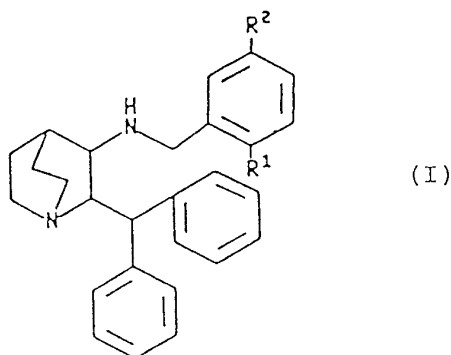
심사관 : 김혜원

(54) 퀴누클리딘 유도체

요약

하기 일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용 가능한 염은 위장관 질환, 염증성 질환, 중추 신경계 질환 및 통증의 치료에 유용한 물질 P 길항제이다 :

[일반식 I]



상기식에서, R¹은 메톡시이고, R²는 메틸, 에틸 이소프로필, 2급-부틸 및 3급-부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

명세서

[발명의 명칭]

퀴누클리딘 유도체

[발명의 배경]

본 발명은 신규 퀴누클리딘 유도체, 이를 함유하는 약학 조성물, 및 염증성 및 중추 신경계 질환 뿐만 아니라 기타 질환의 예방 및 치료에의 이들의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 약학적 활성 화합물은 물질 P 수용체 길항제이다. 또한 본 발명은 이와같은 물질 P 길항제의 합성에 이용되는 신규 중간화합물에 관한 것이다.

물질 P는 평활근 조직에 대한 즉각적인 자극 활성 때문에 이름 붙여진 타키키닌 펩티드 군에 속하는 천연의 운데카펩티드이다. 좀더 구체적으로 물질 P는 포유동물(장에서 원천적으로 분리됨)에서 생성되는 약리학적 활성 뉴로펩티드이며 미합중국 특허 제 4,680,283 호(D.F. Veber, et. al.)에 개시된 특징적인 아미노산 서열을 가진다. 다양한 질환의 병태생리에 물질 P 및 기타 타키키닌이 광범위하게 관련됨이 기술분야에 많이 밝혀져 있다. 예컨대, 물질 P는 불안 및 정신 분열증과 같은 중추 신경계 질환, 각각 천식 및 류마티스 관절염과 같은 호흡 및 염증성 질병, 결합조직염과 같은 류마티스 질병 및 궤양성 대장염 및 크론병과 같은 위장관의 질환 및 질병 뿐만 아니라[D. Regoli, Trends in Cluster Headache, F. Sicuteri et. al., Elsevier Scientific Publishers, Amsterdam, pp 85-95(1987)] 동통 또는 편두통의 전달에 관련되는 것으로 최근에 밝혀졌다[B.E.B. Sandberg et al., Journal of Medicinal Chemistry, 25, 1009(1982) 참조].

상기 다양한 질환과 질병을 효과적으로 치료하기 위하여 최근에 물질 P 및 기타 타키키닌 펩티드에 대한 길항제를 제조하려는 노력이 경주되었다. 지금까지 이와같은 몇몇 길항제들은 일반적인 천연 펩티드-형이며 따라서 대사적 관점에서 너무 분해되기 쉽기 때문에 질병의 실질적 치료제로서 작용하지 못한다. 그러나, 본 발명의 비-펩티드성 길항제는 이와같은 단점을 가지지 않으며 기존의 길항제보다 대사적 관점에서 더욱 안정하다.

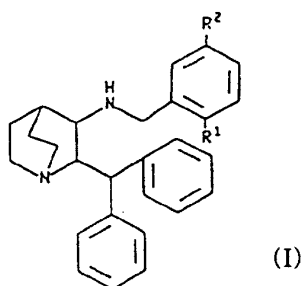
본 발명의 퀴누클리딘 유도체는 본 특허출원과 함께 통상적으로 양도된 국제 특허 출원 제 PCT/US89/05338 호(1989년 11월 20일) 및 미합중국 특허 출원 제 557,442 호(1990년 7월 23일)에 언급되어 있다. 물질 P 수용체 길항제로서의 활성을 나타내는 기타 퀴누클리딘 유도체는 국제특허 출원 제 PCT/US91/02853 호(3-아미노-2-아릴 퀴누클리딘, 1991년 4월 25일) 및 제 PCT/US92/03369 호(퀴누클리딘 유도체, 1991년 5월 14일)에서 언급하고 있으며 이들 특허출원은 본 특허출원과 함께 통상적으로 양도되었다.

물질 P 길항제로서 유용한 피페리딘 유도체 및 관련 헤테로시클릭 질소 함유 화합물은 미합중국 특허출원 제 619,361호(1990년 11월 28일) 및 제 590,423호(1990년 9월 28일)에 기술되어 있으며 이들 두 특허출원은 본 특허출원과 함께 통상적으로 양도되었다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다 :

[일반식 I]



상기 식에서, R¹은 메톡시이고, R²는 독립적으로 이소프로필, 3급-부틸, 메틸, 에틸 및 2급-부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

본 발명의 특정 화합물은 하기 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다 :

(2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-3-급-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-메틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐-메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-에틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐-메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-2급-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민.

또한 본 발명은 하기 질병의 예방 또는 치료 효과량의 일반식 (I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 사람을 포함한 포유 동물의 염증성 질병(예컨대, 관절염, 건선, 천식 및 염증성 장 질병), 불안증, 우울증 또는 기분변조적 질환, 대장염, 정신병, 동통, 습진 및 비염 등의 알레르기, 만성 기도폐색증, 포이즌 아이비(poison ivy)와 같은 과민성 질환, 고혈압, 편도염,

편두통, 레이노드 질병과 같은 혈관수축성 질환, 공피증 및 호산성 간질증 과 같은 섬유 및 콜라겐 질병, 건수 증후군과 같은 반사성 교감신경성 이영양증, 알코올 중독과 같은 중독성 질환, 스트레스 관련 신체적 질환, 말초신경병증, 신경통, 알프하이머 질병, AIDS 관련된 치매, 당뇨병 신경병 및 다발성 경화증과 같은 신경병리학적 질병, 전신 홍반성 낭창과 같은 면역증진 또는 억제 관련 질병, 결합 조직염과 같은 류마티스 질병으로 구성되는 군으로부터 선택된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 하기 질병의 예방 또는 치료 효과량의 일반식(I) 화합물 및 그의 약학적 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유 동물에게 투여함을 포함하는, 사람을 포함한 포유 동물의 염증성 질병(예컨대, 관절염, 건선, 천식 및 염증성 장 질병), 불안증, 우울증 또는 기분변조적 질환, 대장염, 정신병, 동통, 습진 및 비염 등의 알레르기, 만성 기도폐색증, 포이즌 아이비(poison ivy)와 같은 과민성 질환, 고혈압, 편도염, 편두통, 레이노드 질병과 같은 혈관수축성 질환, 공피증 및 호산성 간질증과 같은 섬유 및 콜라겐 질병, 건수 증후군과 같은 반사성 교감신경성 이영양증, 알코올 중독과 같은 중독성 질환, 스트레스 관련 신체적 질환, 말초신경병증, 신경통, 알프하이머 질병, AIDS 관련된 치매, 당뇨병 신경병 및 다발성 경화증과 같은 신경병리학적 질병, 전신 홍반성 낭창과 같은 면역증진 또는 억제 관련 질병 및 결합 조직염과 같은 류마티스 질병으로 구성되는 군으로부터 선택된 질병의 치료 또는 예방방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 물질 P 길항 효과량의 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 사람을 포함한 포유 동물의 물질 P 작용을 길항시키기 위한 약학조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명의 물질 P 길항 효과량의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유 동물에 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물의 물질 P 작용을 길항시키는 방법에 관한 것이다.

또한 본 발명의 물질 P 길항 효과량의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 과량의 물질 P로 인해 생기는, 사람을 포함한 포유 동물의 질병의 예방 또는 치료를 위한 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명의 물질 P 길항 효과량의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유 동물에 투여함을 포함하는, 과량 물질 P로 인해 생기는 상기 포유동물의 질병을 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 작용을 길항시키기에 유효한 양의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 사람을 포함한 포유 동물의 염증성 질병(예컨대, 관절염, 건선, 천식 및 염증성 장 질병), 불안증, 우울증 또는 기분변조적 질환, 대장염, 정신병, 동통, 습진 및 비염 등의 알레르기, 만성 기도폐색증, 포이즌 아이비(poison ivy)와 같은 과민성 질환, 고혈압, 편도염, 편두통, 레이노드 질병과 같은 혈관수축성 질환, 공피증 및 호산성 간질증 과 같은 섬유 및 콜라겐 질병, 건수 증후군과 같은 반사성 교감신경성 이영양증, 알코올 중독과 같은 중독성 질환, 스트레스 관련 신체적 질환, 말초신경병증, 신경통, 알프하이머 질병, AIDS 관련된 치매, 당뇨병 신경병 및 다발성 경화증과 같은 신경병리학적 질병, 전신 홍반성 낭창과 같은 면역증진 또는 억제 관련 질병, 결합 조직염과 같은 류마티스 질병으로 구성되는 군으로부터 선택된 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 작용을 길항시키기에 유효한 양의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유 동물에게 투여함을 포함하는, 사람을 포함한 포유 동물의 염증성 질병(예컨대, 관절염, 건선, 천식 및 염증성 장 질병), 불안증, 우울증 또는 기분변조적 질환, 대장염, 정신병, 동통, 습진 및 비염 등의 알레르기, 만성 기도폐색증, 포이즌 아이비(poison ivy)와 같은 과민성 질환, 고혈압, 편도염, 편두통, 레이노드 질병과 같은 질병과 같은 혈관수축성 질환, 공피증 및 호산성 간질증 과 같은 섬유 및 콜라겐 질병, 건수 증후군과 같은 반사성 교감신경성 이영양증, 알코올 중독과 같은 중독성 질환, 스트레스 관련 신체적 질환, 말초신경병증, 신경통, 알프하이머 질병, AIDS 관련된 치매, 당뇨병 신경병 및 다발성 경화증과 같은 신경병리학적 질병, 전신 홍반성 낭창과 같은 면역증진 또는 억제 관련 질병 및 결합 조직염과 같은 류마티스 질병으로 구성되는 군으로부터 선택된 질병의 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이다.

또한 본 발명은 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 작용을 길항시키기에 유효한 양의 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 물질 P 매개 신경전달의 감소에 의해 이루어지거나 촉진되는 인간을 포함한 포유 동물의 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 작용을 길항시키기에 유효한 양의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유동물에 투여함을 포함하는, 물질 P 매개 신경전달의 감소에 의해 이루어지거나 촉진되는 상기 포유 동물의 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 하기 질병의 치료 또는 예방에 유효한 양의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 물질 P 매개 신경전달의 감소에 의해 이루어지거나 촉진되는 사람을 포함한 포유 동물의 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

또한 본 발명은 하기 질병의 치료 또는 예방에 유효한 양의 일반식(I) 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 사람을 포함한 포유동물에 투여함을 포함하는, 물질 P 매개 신경전달의 감소에 의해 이루어지거나 촉진되는 상기 포유 동물의 질병의 치료 또는 예방을 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 화합물은 키랄 중심을 가지기 때문에 상이한 거울상 이성질체 형태로 존재한다. 본 발명은 일반식(I) 화합물의 모든 입체이성질체 및 광학 이성질체와 이들의 혼합물에 관한 것이다.

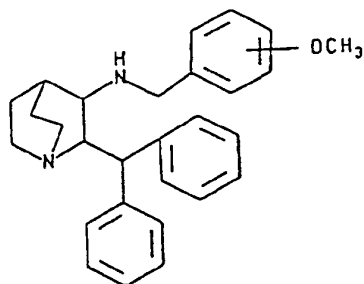
본 발명의 화합물은 상기한 화합물과 동일하나 하나이상의 수소, 질소 또는 탄소원자가 이들의 동위원소

(예컨대, 트리티늄 또는 탄소-14 동위원소)로 대체된 화합물을 포함한다. 이와같은 화합물은 대사약물역학 및 결합 분석법의 연구 및 전달수단으로서 유용하다. 이와같은 연구 분야에의 이용은 방사리간드 결합 분석법, 자가방시기록법 및 생체내 결합 연구를 들 수 있으며, 진단 분야에의 이용은 염증과 관련된 조직 예컨대 염증성 장질환 등에 직접 관련되는 면역-형 세포에의 생체내 결합에서 사람 뇌증의 물질 P 수용체에 대한 연구를 들 수 있다.

[발명의 상세한 설명]

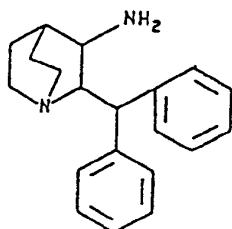
본 발명의 화합물은 일반식(I)의 원하는 화합물과 동일한 절대 입체화학을 가지는 하기 구조식(II)의 화합물을 메톡시벤질 그룹의 가수분해 제거 반응시켜 동일한 입체화학을 가지는 하기 구조식(III)의 대응 화합물을 생성한 다음, 생성된 구조식(III) 화합물을 환원제의 존재하에서 하기 일반식(IV)의 알데하이드와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

[일반식 II]



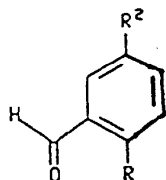
II

[일반식 III]



III

[일반식 IV]



IV

메톡시벤질 그룹의 가수분해 제거 반응은 일반적으로 약 실온내지 산의 환류 온도 범위에서 염산, 브롬화 수소산 또는 요오드화 수소산과 같은 무기 강산을 이용하여 이루어진다. 바람직하게는 이 반응은 환류 온도에서 브롬화 수소산의 존재하에 이루어지며 보통 약 2시간동안 실시한다.

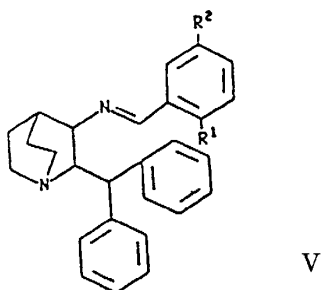
다른 방법으로는, 상기 공정에서 메톡시벤질 그룹의 가수분해 제거반응은 이 그룹의 가수소분해 제거반응으로 대체될 수 있다. 가수소분해 제거반응은 일반적으로 백금 또는 팔라듐과 같은 금속함유 촉매의 존재하에서 수소를 이용하여 이루어진다. 이 반응은 약 0 내지 50℃ 의 온도에서 아세트산 또는 저급 알코올과 같은 반응 불활성 용매중에서 실시한다. 또한 메톡시벤질 그룹은 구조식(II)의 화합물을 약 -30 내지 약 78℃ 의 온도에서 암모니아중의 리튬 또는 나트륨과 같은 용해성 금속으로 처리하거나 팔라듐의 존재하에서 포름산 염으로 처리하거나 또는 팔라듐의 존재하에서 시클로헥산으로 처리함으로써 제거할 수도 있다.

바람직하게는 메톡시벤질 그룹은 약 25℃ 의 온도, 염산을 함유하는 메탄올 중에서 탄소상의 팔라듐 하이드록사이드의 존재하에 수소로 구조식(II)의 화합물을 처리함으로써 제거한다.

구조식(III)의 생성 화합물은 환원제의 존재하에서 일반식(IV)의 적당한 알데하이드와의 반응에 의하여 일반식(I)의 원하는 화합물로 전환될 수 있다. 이 반응은 일반적으로 약 -60 내지 약 50℃ 온도에서 나트륨 시아노보로하이드라이드, 나트륨 트리아세톡시 보로하이드라이드, 나트륨 보로하이드라이드, 수소와 금속 촉매, 아연과 염산, 보란 디메틸설파이드 또는 포름산과 같은 환원제를 이용하여 실시한다. 이 반응을 위한 적당한 반응 불활성 용매로는 저급 알코올(예컨대 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올), 아세트산, 메틸렌 클로라이드 및 테트라하이드로퓨란(THF)등을 들 수 있다. 바람직하게는 용매는 메틸렌 클로라이드 이고 온도는 약 25℃ 이며 환원제는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드이다.

다른 방법으로는, 일반식(IV)의 화합물과 구조식(III)의 화합물의 반응은 생성된 물을 공비증류 방식으로 제거하도록 설계된 장치를 이용하거나 건조제의 존재하에서 실시되어 하기 일반식(V)의 이민을 생성하며, 그 다음 이 화합물은 약 실온에서 상기한 바와 같은 환원제, 바람직하게는 나트륨 트리아세톡시보로하이드라이드와 반응시킨다.

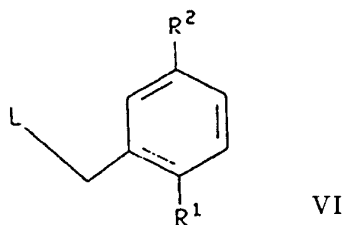
[일반식 V]



이민의 제조는 일반적으로 약 25 내지 약 110℃의 온도범위, 바람직하게는 용매의 환류 온도에서 벤젠, 크실렌 또는 톨루엔과 같은 반응 불활성 용매 바람직하게는 톨루엔중에서 실시한다. 적당한 건조제/용매 시스템은 티타늄 테트라클로라이드/디클로로메탄, 티타늄 이소프로폭사이드/디클로로메탄 및 분자 체/THF이다. 티타늄 테트라클로라이드/디클로로메탄이 바람직하다.

또한 구조식(III)의 화합물은 하기 일반식(IV)의 적당한 화합물과의 반응에 의하여, 동일한 입체화학 구조를 가지는 일반식(I) 화합물로 전환될 수 있다 :

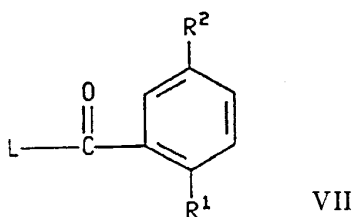
[일반식 VI]



상기 식에서, L 은 이탈 그룹(에컨데, 염소, 브롬, 요오드 또는 메실레이트)이다. 이 반응은 일반적으로 약 0℃ 내지 약 60℃, 바람직하게는 약 25℃의 온도에서, 디클로로메탄 또는 THF, 바람직하게는 디클로로메탄과 같은 반응 불활성 용매중에서 이루어진다.

일반식(III)의 화합물은 하기 일반식(VII)의 적당한 화합물과의 반응후 생성된 아미드를 환원시키므로써, 동일한 입체 화학 구조를 가지는 일반식(I) 화합물로 전환될 수 있다 :

[일반식 VII]



상기 식에서, L 은 상기에서 정의한 바와 같거나 또는 이미다졸이다. 이 반응은 약 -20℃ 내지 약 60℃의 온도범위에서 THF 또는 디클로로메탄과 같은 불활성 용매, 바람직하게는 약 0℃, 디클로로메탄중에서 전형적으로 이루어진다. 생성 아미드의 환원은 에틸 에테르 또는 THF와 같은 불활성 용매중에서 보란 디메틸설파이드 복합체, 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디이소부틸알루미늄 하이드라이드와 같은 환원제로 처리함으로써 이루어진다. 반응온도는 약 0℃ 내지 용매의 환류 온도범위이다. 바람직하게는, 약 60℃, THF 중에서 보란 디메틸설파이드 복합체를 이용하여 이루어진다.

일반식(I)의 신규 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 물질 P 길항제로서 유용하다. 즉, 이들 화합물은 포유동물의 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 작용을 길항시키는 능력을 가지므로 병에 걸린 포유동물의 상기 질환 및 질병의 치료제로서 작용할 수 있다.

천연적으로 염기성인 일반식(I) 화합물은 다양한 무기 및 유기산과 광범위하게 다른 염을 형성할 수 있다. 이와같은 염은 동물에 투여하기에 약학적으로 허용되어야만 하지만, 반응 혼합물로부터 일반식(I) 화합물을 약학적으로 허용되지 않는 염 형태로 초기에 단리한 다음 알칼리 시약으로 처리하여 유리 염기 화합물로 단순히 전환시키고 이어 약학적으로 허용가능한 산 부가염으로 전환시키는 것이 실제적으로 바

람직하다. 본 발명의 염기성 화합물의 산 부가염은 염기성 화합물을 메탄올 또는 에탄올과 같은 적당한 유기 용매 또는 수용성 용매 매질에서 실질적으로 동일한 양의 선택한 무기 또는 유기산으로 처리함으로써 용이하게 제조할 수 있다. 용매를 신중히 증발시켜, 원하는 고체 염이 용이하게 얻어진다.

천연적으로 산성인 일반식(I) 화합물을 다양한 약리학적으로 허용 가능한 양이온과 염기성 염을 형성할 수 있다. 이들 염의 예로는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염 특히, 나트륨 및 칼륨 염이다. 이들 염은 모두 기존의 기술에 따라 제조된다. 본 발명의 약학적으로 허용가능한 염기성 염을 제조하기 위한 시약으로서 사용되는 화학적 염기는 일반식(I), (II) 및 (III)의 산성 화합물과 무-독성 염기성 염을 형성하는 것들이다. 무-독성 염기성 염은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 약학적으로 허용가능한 양이온으로부터 유도된 것들이다. 이들 염은 원하는 약리학적으로 허용가능한 양이온을 함유하는 수용액으로 대응산 화합물을 처리하고, 생성 용액을 바람직하게는 감압하에서 건조 증발시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다. 다른 한편으로는, 또한 이들 화합물은 산성 화합물의 낮은 알칼리성 용액과 원하는 알칼리성 금속 알콕시드를 함께 혼합한 다음 전과 동일한 방법으로 생성 용액을 건조 증발시킴으로써 제조할 수 있다. 어느 경우에도, 반응을 확실하게 완결시키고 원하는 최종 생성물의 최대 수율을 보장하기 위하여 시약의 화학 양론적 양이 사용된다.

일반식(I)의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 물질 P 수용체 결합 활성을 나타내며 그러므로 물질 P 매개 신경전달의 감소에 의해 치료 또는 예방이 이루어지거나 용이하게 되는 다양한 임상적 병상의 예방 및 치료에 유용하다. 이와같은 병적 상태로서는 염증성 질병(예컨대, 관절염, 건선, 천식 및 염증성 장 질병), 불안증, 우울증 또는 기분변조적 질환, 대장염, 정신병, 동통, 습진 및 비염 등의 알레르기, 만성 기도폐색증, 포이즌 아이비(poison ivy)와 같은 과민성 질환, 고혈압, 편도염, 편두통, 레이노드 질병과 같은 질병과 같은 혈관수축성 질환, 공포증 및 호산성 간질증과 같은 섬유 및 골라겐 질환, 건수 증후군과 같은 반사성 교감신경성 이영양증, 알코올 중독과 같은 중독성 질환, 스트레스 관련 신체적 질환, 말초신경병증, 신경통, 알츠하이머 질병, AIDS 관련된 치매, 당뇨병 신경병 및 다발성 경화증과 같은 신경병리학적 질환, 전신 홍반성 낭창과 같은 면역질환 또는 억제 관련 질환, 결합 조직염과 같은 류마티스 질병을 들 수 있다. 따라서, 이들 화합물은 사람을 포함한 포유동물의 상기 병적 상태의 치료 및/또는 조절을 위한 물질 P 길항제로서의 치료 용도에 용이하게 채택될 수 있다.

일반식(I) 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 경구, 비경구 또는 국소 경로를 통하여 투여될 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물은 선택한 특정 투여 경로, 치료 환자의 상태 및 체중에 따라 다양하게 투여할 수 있지만 1 일 약 0.5mg 내지 약 500mg 범위의 투여량으로 투여하는 것이 가장 바람직하다.

투여량은 치료될 동물종, 약물에 대한 개체의 반응 뿐만 아니라 선택한 약제의 유형, 및 투여 시간 및 투여 간격에 따라 다양하다. 일부 경우, 상기 범위 이하의 투여 수준도 바람직할 수 있으며, 다른 경우에는, 범위 이상의 양이 어떠한 부작용도 야기시키지 않는다면 하루중 수차례 분할하여 투여될 수 있다.

본 발명의 화합물은 상기 세 경로중 어느 한 경로를 통하여 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 또는 단독으로 투여될 수 있으며 이와같은 투여는 단일 또는 수차례에 걸쳐 실시될 수 있다. 좀더 구체적으로, 본 발명의 신규 치료제는 매우 다양한 제형으로 투여될 수 있다. 즉 이들은 정제, 캡슐, 로젠지, 트로키, 경질 캔디, 분말, 스프레이, 크림, 고약, 좌약, 젤리, 겔, 페이스트, 로션, 연고, 수성 현탁액, 주사 용액, 엘릭시르, 시럽 등과 같은 형태로 다양한 약학적으로 허용가능한 불활성 담체와 혼합될 수 있다. 이와같은 담체로는 고체 희석제 또는 충전제, 멸균 수성 매질 및 다양한 무-독성 유기 용매 등을 들 수 있다. 더욱이, 경구 약학적 조성물은 향미 및/또는 감미제를 첨가하는 것이 바람직하다. 일반적으로 본 발명의 치료-유효 화합물은 약 5.0 내지 약 70 중량% 범위의 농도 수준으로 이와 같은 제형에 존재한다.

경구 투여용으로, 미세결정 셀룰로스, 시트르산 나트륨, 탄산 칼슘, 인산이칼슘 및 글리신 등과 같은 다양한 부형제를 함유하는 정제는 폴리비닐피롤리돈, 수크로스, 젤라틴 및 아카시아 등의 과립화 결합제와 함께 전분(바람직하게는, 옥수수, 감자 또는 타피오카 전분), 알긴산 및 특정 복합 실리케이트와 같은 다양한 분해제와 같이 사용될 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트 및 활석과 같은 윤활제가 정제용으로 매우 유용하다. 유사한 형태의 고체 조성물도 젤라틴 캡슐중의 충전제로서 사용될 수 있다: 이와 관련하여 바람직한 물질로는 락토스 또는 밀크 슈가 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 들 수 있다. 경구용으로 수성 현탁액 및/또는 엘릭시르가 필요할 경우에는, 활성성분은 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 다양한 이들의 조합물과 같은 희석제와 함께 다양한 향미제 또는 감미제, 착색제 또는 염료, 필요하다면 유화제 및/또는 현탁제와 혼합시킬 수 있다.

비경구용으로, 호마유 또는 낙화생유 또는 수성 프로필렌 글리콜중의 본 발명 치료 화합물 용액을 사용할 수 있다. 수용 용액은 필요하다면 적당히 완충(8 이상의 pH 가 바람직함)되거나 액체 희석제는 먼저 등장화되어야 한다. 이들 수성 용액은 정맥내 주사용으로 적합하다. 오일성 용액은 동맥내, 근육내 및 피하주사용으로 적합하다. 멸균 상태하의 이들 모든 용액의 제조는 당기술분야의 표준 약학 기술에 따라 용이하게 이루어진다.

또한 피부의 염증 상태를 치료할 때 본 발명의 화합물은 국소적으로 투여될 수 있으며 이는 표준 약학적 관행에 따라 크림, 젤리, 겔페이스트, 연고 등의 형태로 투여된다.

물질 P 길항제로서의 본 발명 화합물의 활성은 방사선 자동 사진법으로 타키키닌 수용체를 가시화하기 위한 방사활성 리간드를 이용하여 소 꼬리 조직의 물질 P 수용체 부위에서 물질 P의 결합을 억제하는 능력으로 측정한다. 본 발명 화합물의 물질 P 길항 활성은 문헌[M.A. Cascieri et al., The Journal of Biological Chemistry, Vol. 258, p. 5158(1983)]에 기술된 표준 분석 공정을 이용하여 평가할 수 있다. 이 방법은 상기 단리된 소 조직의 물질 P 수용체 부위에 방사 표지된 물질 P 리간드 양의 50%를 감소시키는데 요구되는 개개 화합물의 농도를 측정함으로써 각 시료에 대해 특징적인 IC₅₀ 수치를 구한다.

이 공정에서, 소 꼬리 조직을 -70°C 냉동기로부터 꺼내어 빙냉 50 mM Tris (즉, 2-아미노-2-하이드록시메틸-1,3-프로판디올인 트리메타민) 하이드로클로라이드 완충 용액(pH 7.7) 50 부피(w./v.)에서 균질화한다. 균질액을 30,000 × G에서 20분간 원심분리한다. 펠렛을 트리스 완충용액 50 부피에 현탁하고 재

균질화한 다음, 30,000 × G에서 20분간 더 재원심분리한다. 그 다음, 펠렛을 염화 칼슘 2mM, 염화마그네슘 2mM, 바시트라신 40 g/ml, 류페틴 4μg/ml, 키모스타틴 2μg 및 소 혈청 알부민 200 g/ml을 함유하는 빙냉 50 mM 트리스 완충용액(pH 7.7) 40 부피에 재현탁한다. 이 단계로 조직 제제의 생성을 완결한다.

그 다음, 방사리간드 결합 과정을 다음과 같이 실시한다. 즉, 시험 화합물 100μl을 농도 1μM 까지 첨가하여 반응을 개시한 다음, 방사활성 리간드 100μl을 최종 농도 0.5mM 까지 첨가하고 최종적으로 상기한 바와 같이 생성된 조직 제제 800 μl을 첨가한다. 최종 부피는 1.0 ml 이고, 반응 혼합물은 진탕시키고 실온(20℃)에서 20분간 배양한다. 그 다음, 튜브를 세포 포집기로 여과하고 유리섬유 필터(Whatman GF/B)를 트리스 완충 용액(pH 7.7) 50 mM로 4회 세척한다(필터는 여과 공정전에 미리 2시간 동안 적셔둔다). 그 다음, 53% 계수 효율로 베타 계수기(Beta Counter)에서 방사 활성도를 측정하고 표준 통계법에 따라 IC₅₀수치를 계산한다.

다양한 정신 질환의 치료를 위한 정신이완제로서의 본 발명 화합물의 항-정신 작용은 기니아 피그에서 물질 P-유도 또는 물질 P-작용 물질 유도 과잉 운동성을 억제하는 능력을 연구함으로써 주로 측정된다. 이 연구는 먼저 본 발명의 적당한 시료 화합물 또는 대조 화합물을 기니아 피그에 투여한 다음 케놀라를 통하여 물질 P 또는 물질 P 작용 물질을 대뇌내에 주사한 후 상기 자극에 대한 개개 운동기관의 반응을 측정함으로써 이루어진다.

이하 실시예를 통하여 본 발명을 예시하고자 한다. 그러나 본 발명은 이들 실시예의 특정 구체적 사항에 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

(2S, 3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민메탄설폰산 염

A. (2S, 3S)-2-(2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민

2.5 kg/cm³ 수소 대기하의 탄소상 20% 팔라듐 하이드록사이드 (0.2g)를 이용하여 실온, 메탄올 (MeOH)(40ml)/6N 염산(HCl)(10 ml)중에서 (2S, 3S)-N-(2-메톡시페닐)메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민(4.12 g, 10mmol)을 60시간 수소화시켰다. 반응물을 여과하고 여액을 농축하여 조 생성물을 얻고 에탄올로부터 결정화하였다.

B. (2S, 3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 메탄설폰산 염

염화 메틸렌(CH₂Cl₂)(40 ml)중의 5-이소프로필-2-메톡시벤즈알데히드(748 mg, 4.2 mmol) 및 (2S, 3S)-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민(4 mmol)용액에 트리야세톡시보로하이드라이드(933 mg, 4.4mmol)를 분할 첨가하였다. 아민이 없어질 때까지 혼합물을 교반하였다. 빙냉 포화 중탄산나트륨(NaHCO₃) 용액으로 혼합물을 조심스레 중화하였다. 유기층을 물로 세척하고 황산 마그네슘(MgSO₄)상에서 건조시키고 농축하여 생성물(1.82 g)을 얻었다. 아세톤중의 생성물 용액에 메탄설포네이트 산 당량을 첨가하였다. 그다음, 침전된 메실레이트 염을 모으고 진공에서 건조시켰다. 실시예 1의 방법과 유사한 방법으로 실시예 2 내지 5의 표제 화합물을 제조하였다.

[실시예 2]

(2S, 3S)-N-(5-메틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민메탄설폰산 염

용점 : 240℃

IR(KBr)cm⁻¹ : 3410, 2980, 1640, 1500, 1455, 1200, 1060, 710

¹H NMR(CDCl₃) δ : 7.5-7.2(10H, m), 7.10(1H, m), 8.40(1H, br), 6.63(1H, d, J = 8Hz), 6.39(1H, br, s), 4.55(1H, m), 4.12(1H, m), 3.80-3.30(5H, m), 3.53(3H, s), 3.25(1H, m), 3.20(1H, m), 2.47(3H, s), 2.42(1H, m), 2.21(3H, s), 2.30-2.16(4H, m).

[실시예 3]

(2S, 3S)-N-(5-에틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민메탄설폰산 염

용점 : 151℃

IR(KBr)cm⁻¹ : 3420, 2970, 1640, 1510, 1460, 1195, 1060, 785

¹H NMR(CDCl₃) δ : 10.9(1H, br), 8.18(1H, br), 7.85-7.15(11H, m), 6.86(1H, m), 6.68(1H, d, J=8.8 Hz), 5.57(1H, br), 5.45(1H, m), 5.05(1H, d, J=13.2 Hz), 4.24-3.65(5H, m), 3.48(3H, s), 3.50-3.35(3H, m), 2.92(1H, m), 2.61(6H, s), 2.8-2.2(6H, m), 2.54(2H, m), 2.30-1.80(2H, m), 1.21(3H, m)

[실시예 4]

(2S, 3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 메탄설폰산 염

용점 : 221℃

IR(KBr)cm⁻¹ : 3430, 2960, 1600, 1500, 1455, 1245, 1160, 1040, 710.

¹H NMR(CDCl₃) δ : 8.40(1H, br), 7.5-7.2(10H, m), 7.06(1H, m), 6.67(1H, d, J = 8.4Hz), 6.56(1H,

br, s), 4.58(1H, m), 4.24(1H, m), 3.6-3.3(5H, m), 3.53(3H, s), 3.24(1H, m), 3.22(1H, m), 2.78(1H, 7 중선, J = 7Hz), 2.48(4H, s), 2.42(1H, m), 2.27(1H, m), 1.99(2H, m), 1.76(1H, m), 1.20(6H, dd, J = 2.9Hz, 7 Hz).

[실시예 5]

(2S, 3S)-N-(5-2급-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 메탄설폰산 염

융점 : 224℃

IR(KBr)cm⁻¹ : 3440, 2960, 1610, 1500, 1455, 1220, 1160, 1035, 755, 710, 560.

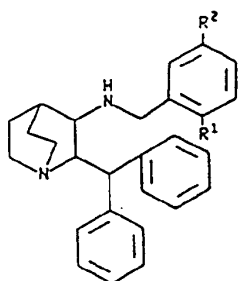
¹H NMR(CDCl₃) δ : 8.41(1H, br), 7.5-7.2(10H, m), 7.00(1H, m), 6.67(1H, d, J = 8.4Hz), 6.52(1H, br, s), 4.58(1H, d, J = 11.7 Hz), 4.25(1H, m), 3.70-3.35(5H, m), 3.53(3H, s), 3.21(2H, m), 2.46(3H, s), 2.43(1H, m), 2.26(1H, m), 2.04(1H, m), 2.00-1.60(3H, m), 1.52(2H, m), 1.88(2H, m), 0.82(3H, m).

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 :

[일반식 I]



(I)

상기식에서, R¹은 메톡시이고, R²는 이소프로필, 3급-부틸, 메틸, 에틸 및 2급-부틸로 구성되는 군으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서, (2S,3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-에틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-메틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-3급-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민; (2S,3S)-N-(5-2급-부틸-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 구성되는 군으로부터 선택되는 화합물.

청구항 3

(2S, 3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 메탄설폰네이트.

청구항 4

(2S, 3S)-N-(5-이소프로필-2-메톡시페닐)메틸-2-디페닐메틸-1-아자비시클로[2.2.2]옥탄-3-아민 디하이드로클로라이드.