

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 491/20 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2006-0094962

(43) 공개일자

2006년08월30일

(21) 출원번호 10-2006-7007612

(22) 출원일자 2006년04월20일

번역문 제출일자 2006년04월20일

(86) 국제출원번호 PCT/GB2004/004484

(87) 국제공개번호

WO 2005/042538

국제출원일자 2004년10월21일

국제공개일자

2005년05월12일

(30) 우선권주장

60/512,893

2003년10월21일

미국(US)

(71) 출원인

아스트라제네카 아베

스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제

(72) 발명자

필립스, 에이피온

미국 19850-5437 데라웨어주 윌밍톤 1800 콘코드 파이크아스트라제

네카 알 앤 디 윌밍톤

(74) 대리인

장수길

김영

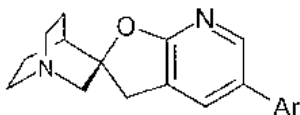
심사청구 : 없음

(54) 스피로푸로피리딘 아릴 유도체

요약

하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염, 상기 화합물을 함유하는 조성물, 및 상기 화합물의 용도 및 치료에서 사용하기 위한 조성물.

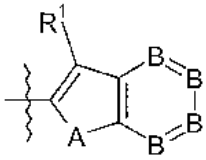
<화학식 I>



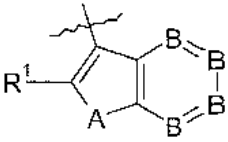
여기서,

Ar은 하기 화학식 II 또는 III의 잔기이고,

<화학식 II>



<화학식 III>



A, B 및 R¹은 명세서에서 정의한 바와 같다.

색인어

니코틴성 아세틸콜린 수용체, 스피로프로피리딘 아릴 유도체

명세서

기술분야

본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 대한 신규 스피로프로피리딘 아릴 리간드 및 치료에서의 그의 용도에 관한 것이다.

배경기술

콜린성 기능 저하를 포함하는 다수의 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 인지 또는 집중 장애, 불안증, 우울증, 금연, 신경보호, 정신분열증, 진통, 뚜렛 증후군 (Tourette's syndrome) 및 파킨슨병을 치료하기 위한 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물의 사용에 대하여 이하의 문헌들에서 논의되고 있다: 문헌[McDonald *et al.*, (1995) "Nicotinic Acetylcholine Receptors: Molecular Biology, Chemistry and Pharmacology", Chapter 5 in Annual Reports in Medicinal Chemistry, vol. 30, pp. 41-50, Academic Press Inc., San Diego, CA]; [Williams *et al.*, (1994) "Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors," Drug News & Perspectives, vol. 7, pp. 205-223]; [Holladay *et al.* (1997) *J. Med. Chem.* 40 (26), 4169-4194; Arneric and Brioni (Eds.) (1998) "Neuronal Nicotinic Receptors: Pharmacology and Therapeutic Opportunities", John Wiley & Sons, New York]; [Levin (Ed.) (2001) "Nicotinic Receptors in the Nervous System" CRC Press.]

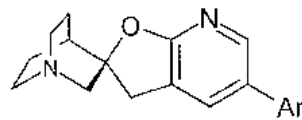
니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물, 및 특히 알파-7 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하는 화합물을 콜린성 기능 저하를 포함하는 다양한 장애, 예를 들어 알츠하이머병, 인지 또는 집중 장애, 불안증, 우울증, 정신분열증, 진통, 뚜렛 증후군 및 파킨슨병의 치료에 유용하다. 그러한 화합물들은 금연 유도에 유용하며, 신경을 보호한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체 ("nAChRs")에 활성을 갖는 스피로프로피리딘 아릴 유도체를 포함한다. 스피로프로피리딘 아릴 유도체는 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약학상 허용되는 염이다.

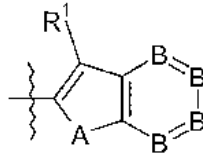
화학식 I



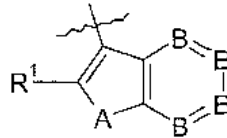
여기서,

Ar은 하기 화학식 II 또는 III의 잔기이고,

화학식 II



화학식 III



A는 O 또는 S이고;

B는 1 또는 2곳에서 N이고, 다른 모든 곳에서는 CR¹이고;

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 수소, -R², -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로젠, -CN, -NO₂, -NR³R⁴ 또는 -OR⁵이고;

R²는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자, 및 -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, -CN, -NR³R⁴, 또는 -OR⁵에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

R³ 및 R⁴는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 R⁵이거나, 또는 합쳐서 -(CH₂)_pJ(CH₂)_q-이고 (여기서, J는 O, S, NH, NR⁵ 또는 결합이다);

R⁵는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

p는 각 경우에 2, 3 또는 4이고;

q는 각 경우에 0, 1 또는 2이다.

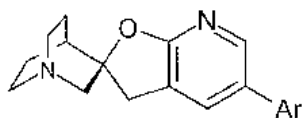
본 발명은 또한 스피로푸로피리딘 아틸 유도체의 에난티오머, 생체내 가수분해가능한 전구체 및 제약학상 허용되는 염, 이를 함유하는 제약 조성물 및 제제, 단독으로 또는 다른 치료적 활성 화합물 또는 물질과 조합하여 질환 및 증상을 치료하기 위하여 이들을 사용하는 방법, 이들을 제조하기 위한 방법 및 이들을 제조하는데 사용되는 중간체, 의약으로서의 이들의 용도, 의약의 제조에서의 이들의 용도, 및 진단 및 분석을 위한 이들의 용도를 포함한다.

발명의 상세한 설명

한 태양에서, 본 발명은 니코틴성 아세틸콜린 수용체 (nAChRs)를 위한 강력한 리간드인 화합물을 포함한다.

본 발명의 화합물은 화학식 I의 화합물 및 이들의 제약학상 허용되는 염이다:

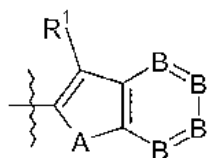
<화학식 I>



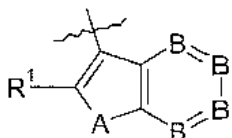
여기서,

Ar은 하기 화학식 II 또는 III의 잔기이고,

<화학식 II>



<화학식 III>



A는 O 또는 S이고;

B는 1 또는 2곳에서 N이고, 다른 모든 곳에서는 CR¹이고;

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 수소, -R², -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로젠, -CN, -NO₂, -NR³R⁴ 또는 -OR⁵이고;

R²는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자, 및 -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, -CN, -NR³R⁴, 또는 -OR⁵에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

R³ 및 R⁴는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 R⁵이거나, 또는 합쳐서 -(CH₂)_pJ(CH₂)_q-이고 (여기서, J는 O, S, NH, NR⁵ 또는 결합이다);

R⁵는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

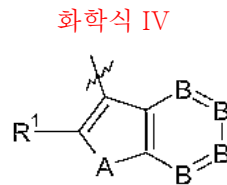
p는 각 경우에 2, 3 또는 4이고;

q는 각 경우에 0, 1 또는 2이다.

본 발명의 특정 화합물은 B가 한 곳에서 N이고, R¹의 3 또는 4곳이 수소인 화합물이다. 본 발명의 다른 특정 화합물은 B가 두 곳에서 N이고, R¹의 2 또는 3곳에서 수소인 화합물이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 B가 한 곳에서 N인 화합물이다.

본 발명의 다른 특정 화합물은 Ar이 하기 화학식 IV인 화합물이다.



본 발명의 추가의 특정 화합물은 A가 O인 화합물이다.

본 발명의 화합물은 하기 화합물들을 포함한다:

(2'R)-5'-(푸로[3,2-b]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘};

(2'R)-5'-(푸로[3,2-c]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘};

(2'R)-5'-(푸로[2,3-b]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}; 및

(2'R)-5'-(푸로[2,3-c]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}.

본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 치료에서의 이들의 용도 및 이들을 함유하는 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 하나 이상의 원자가 동일한 원소의 방사성동위원소로 표지된 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 한 실시태양에서, 본 발명의 이러한 측면은 삼중수소로 표지된다.

본 발명의 다른 측면은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용을 통하여 매개된 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 한 실시태양은 α7 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용을 통하여 매개된 질환의 치료를 위한 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동장애 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder)인 증상 또는 장애의 치료에서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 불안증, 정신분열증, 또는 조증 또는 조울증인 장애의 치료에서의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 파킨슨병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군 또는 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애의 치료에서의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 α7 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 화학식 I의 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 한 실시태양은 신경계 또는 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 비행시차증후군 (jetlag)의 치료 또는 예방을 위한 의약, 흡연 중단을 유도하는 의약, 니코틴 함유 제품에서의 노출로 인한 것을 포함하는 니코틴 중독, 열망 (craving), 통증 치료용 의약, 및 폐양성 대장염을 위한 의약의 제조에서의 화학식 I에 따른 화합물의 용도에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 화학식 I에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, α7 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 한 실시태양은 화학식 I에

다른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 신경계 또는 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 또는 주의력 결핍 과다활동장애인 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 파킨슨 병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군, 또는 콜린성 시냅스 (cholinergic synapse)가 손실된 신경퇴행성 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 불안증, 정신분열증 또는 조증 또는 조울증인 장애의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 이 측면의 또다른 실시태양은 화학식 I에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 비행시차증후군의 치료 또는 예방 방법, 흡연 중단을 유도하는 치료 방법, 니코틴 중독, 열망, 통증의 치료 방법, 및 케양성 대장염 치료 방법에 관한 것이다.

본 발명의 다른 측면은 화학식 I에 따른 화합물, 및 제약학상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 $\alpha 7$ 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 다른 실시태양은 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동장애, 불안증, 정신분열증, 또는 조증 또는 조울증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애, 비행시차증후군의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물, 흡연 중단을 유도하기 위한 제약 조성물, 니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것을 포함하는 니코틴 중독, 열망을 치료하기 위한 제약 조성물, 및 통증 및 케양성 대장염을 치료하기 위한 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 이러한 측면의 또다른 실시태양은 포유동물, 바람직하게는 인간에서 니코틴성 아세틸콜린 수용체 신경전달의 기능장애로부터 야기된 본원에서 확인된 증상 또는 장애의 치료 또는 예방에 유효한 양의 화학식 I의 화합물, 그의 에난티오머 또는 그의 제약학상 허용되는 염, 및 비활성인 제약학상 허용되는 담체를 포함하는, 상기 장애 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물에 관한 것이다.

본원에서 기재된 치료 방법 및 용도에 있어서, 투여 용량은 당연히 사용된 화합물, 투여 방식 및 원하는 치료에 따라서 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로 약 0.1 mg 내지 약 20 mg/kg (동물 체중)의 일일량으로 본 발명의 화합물을 투여할 때, 만족스러운 결과를 얻을 것이다. 그러한 용량은 1일 1 내지 4회의 분할된 용량으로, 또는 지연 방출 형태로 주어질 수 있다. 남성에게 있어서, 전체 일일량은 5 mg 내지 1,400 mg, 더욱 바람직하게는 10 mg 내지 100 mg의 범위이고, 경구 투여에 적절한 단위 투여 형태는 고상 또는 액상 제약 담체 또는 희석제와 혼합하여 화합물 2 mg 내지 1,400 mg을 포함한다.

본원에 기재한 제약 조성물은 당연히 사용된 화합물에 따라서 상이한 양의 화합물을 함유할 것이다. 그러나, 일반적으로 조성물은 동물 체중 당 약 0.1 mg 내지 약 20 mg을 제공할 것이다. 그러한 용량은 1일 1 내지 4회의 분할된 용량으로, 또는 지연 방출 형태로 주어질 수 있다. 남성에게 있어서, 조성물은 5 mg 내지 1,400 mg, 더욱 바람직하게는 10 mg 내지 100 mg의 범위의 일일량으로 제공될 것이고, 고상 또는 액상 제약 담체, 운할제 또는 희석제와 혼합된 화합물 2 mg 내지 1,400 mg의 경구 투여에 적절한 단위 투여 형태를 제공할 것이다.

화학식 I의 화합물, 또는 그의 에난티오머, 및 그의 제약학상 허용되는 염은 그 자체로 사용되거나, 장의 (enteral) 또는 비경구 투여를 위한 적절한 의약 제제의 형태로 사용될 수 있다. 본 발명의 추가의 측면에 따르면, 비활성 제약학상 허용되는 희석제 또는 담체와 혼합하여 바람직하게는 80 중량% 미만, 더욱 바람직하게는 50 중량% 미만의 본 발명의 화합물을 포함하는 제약 조성물을 제공한다.

희석제 및 담체의 예는

- 정제 및 드라제 (dragees)용: 락토오스, 전분, 탈크, 스테아르산;
- 캡슐용: 타르타르산 또는 락토오스;
- 주사용 용액용: 물, 알코올, 글리세린, 식물유 (vegetable oil);
- 좌제용: 천연 또는 경화 오일 또는 왁스이다.

성분들을 혼합하는 것을 포함하는 상기 제약 조성물의 제조 방법을 또한 제공한다.

본 발명의 추가의 측면은 하기 질환 또는 증상 중 하나의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서의 본 발명에 따른 화합물, 그의 에난티오머 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 용도; 및 본 발명에 따른 화합물, 또는 그의 에난티오머 또는 그의 제약학상 허용되는 염의 치료적 유효량을 환자에게 투여하는 것을 포함하는 상기 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법이다.

본 발명에 따른 화합물은 니코틴성 아세틸콜린 수용체의 작용제이다. 이론에 얽매이지 않고, $\alpha 7$ nAChR (니코틴성 아세틸콜린 수용체) 아형의 작용제는 정신증 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에 유용하고, $\alpha 4$ nAChR 아형의 작용제이거나, 그의 작용제이기도 한 화합물보다 장점을 가진다고 믿어진다. 그러므로, $\alpha 7$ nAChR 아형에 선택적인 화합물이 바람직하다. 본 발명의 화합물은 특히 정신증 장애 및 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 약제로 표시된다. 정신증 장애의 예는 정신분열증, 조증 및 조울증, 및 불안증을 포함한다. 지능 손상 장애의 예는 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 및 주의력 결핍 과다활동장애를 포함한다. 본 발명의 화합물은 또한 통증 (만성 통증 포함)의 치료에서의 진통제로서, 또한 파킨슨병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군 및 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 본 발명의 화합물은 비행시차증후군의 치료 또는 예방, 흡연 중단의 유도, 열망에의 사용, 니코틴 중독 (니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것 포함)의 치료 또는 예방에 지시될 수 있다.

본 발명에 따른 화합물은 또한 궤양성 대장염의 치료 및 예방에 유용하다고 믿어진다.

본원에서 사용되는 용어 " C_{1-6} 알킬"은 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 C_{1-6} 알킬기를 지칭한다.

방사성-표지된 형태

본 발명의 다른 측면은 본 발명의 화합물의 방사성-표지된 형태에 관한 것이다. 수용체에 강력하고 선택적으로 결합하는 그러한 화합물이 유용한데, 이는 화합물과 검출되고 측정될 그의 수용체의 상호작용을 가능하게 하는, 민감하고 정량적인 기술이 방사능의 검출에 이용가능하기 때문이다.

수용체에 결합하는 화합물을 검출하는 한 방법은 다른 화합물에 의한 방사성-표지된 화합물의 치환의 정도를 측정하는 결합 분석을 수행하는 것이다. 그러므로, 수용체에 강하게 결합하는 화합물의 방사성-표지된 형태는 수용체에 결합하는 신규한 의약적 화합물을 스크리닝하는 데 유용하다. 그러한 신규한 의약적 화합물은 작용 (agonism), 부분적-작용 (partial agonism), 또는 길항 (antagonism)에 의하여 그들 수용체의 활성을 조절할 수 있다. 그러므로, 본 발명의 화합물의 방사성-표지된 형태는 니코틴성 수용체에 결합하는 다른 화합물의 발견을 위한 스크리닝에 유용하다.

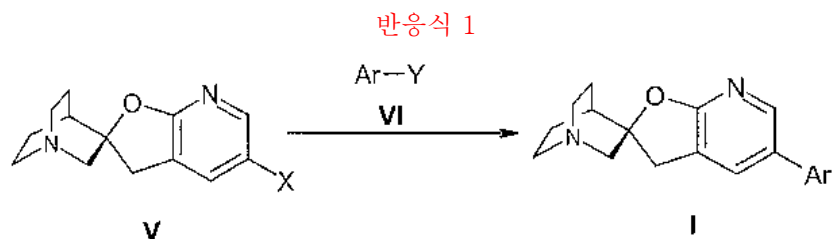
체내에서 국재화된 수용체에 결합하는 유사 화합물의 능력은 PET, SPECT 및 유사한 영상화 방법에 의하여 동일반응계 영상화 (*in situ* imaging)를 위하여 그러한 화합물을 사용하는 것을 가능하게 한다. PET 영상화는 양전자-방출 동위원소로 표지된 미량 화합물의 보조로 달성한다: 문헌[Goodman, M. M. Clinical Positron Emission Tomography, Mosby Yearbook, 1992, K. F. Hubner et al., Chapter 14]. 대부분의 생물학적 표적에 있어서, 동위원소는 거의 적당하지 않다. 탄소 동위원소인 ^{11}C 는 PET에 사용되었지만, 그의 짧은 반감기 (20.5 분)로 인하여 그의 유용성이 신속하게 합성되고 정제될 수 있는 화합물, 및 전구체 ^{11}C 출발 물질이 생성되는 사이클로트론에 근접한 설비로 한정된다. 다른 보다 활발한 동위원소는 더 짧은 반감기를 가지고 있으며, ^{13}N 은 10 분의 반감기를 가지고, ^{15}O 는 2분의 반감기를 가진다. 그럼에도 불구하고, PET 연구는 문헌[Hubner, K. F., in Clinical Positron Emission Tomography, Mosby Year Book, 1992, K. F. Hubner, et al., Chapter 2]에 기재된 바와 같이 이들 동위원소로 수행하였다. [^{18}F]-표지된 화합물은 PET 연구에서 사용되었으나, 이들의 사용은 동위원소의 110분 반감기에 의하여 제한된다. 가장 현저하게는, [^{18}F]-플루오로데옥시글루코스는 뇌 활성화와 연관된 글루코스 흡수의 국재화 및 글루코스 대사의 연구에서 널리 사용되었다. [^{18}F]-L-플루오로도파 및 다른 도파민 수용체 유사체는 또한 도파민 수용체 분포의 맵핑 (mapping)에 사용되었다.

SPECT 영상화는 고에너지 광자 (γ -방출체 (emitter))를 방출하는 동위원소 추적자를 사용한다. 유용한 동위원소의 범위는 PET에 대한 것보다 넓지만, SPECT는 낮은 삼차원 해상도를 제공한다. 그럼에도 불구하고, SPECT는 유사체 결합, 국재화 및 제거 속도 (clearance rate)에 대한 임상적으로 중요한 정보를 얻는데 널리 사용된다. SPECT 영상화에 있어서 사용되는 동위원소는 ^{123}I 이고, 13.3시간 반감기의 γ -방출체이다. ^{123}I 로 표지된 화합물은 제조 부위로부터 약 1000 마일까지 운반될 수 있거나, 또는 동위원소 자체가 합성 현재위치 (on-site synthesis)에 대하여 수송될 수 있다. 동위원소 방출의 85%는 159 KeV 광자이고, 이는 현재 사용 중인 SPECT 기기에 의하여 용이하게 측정된다.

뇌 및 다른 조직에서의 수용체의 정확한 위치 및 분포는 임상 연구자, 임상의 및 진단전문의 (diagnostician)들의 관심이 증가되고 있다. 알츠하이머병, 인지 또는 집중 장애, 불안증, 우울증, 흡연 중단, 신정보호, 정신분열증, 진통, 뚜렛 증후군, 및 파킨슨병과 같은 콜린성 기능의 감소를 포함하는 장애를 갖는 개인의 뇌에서의 nAChR의 분포는 이들 증상의 분자적 기초가 발견되면서 관심이 증가되고 있다. 뇌와 다른 조직에서의 nAChR의 정확한 위치 및 분포는 이들 증상의 동물 모델의 관련성을 측정하는데 또한 중요하다.

제조 방법

화학식 I의 화합물의 합성에 사용될 수 있는 방법은 하기 반응식 1에 개략한 방법을 포함한다. 다르게 표시되지 않으면 화학식 1의 Ar은 화학식 1에서 상기한 바와 같다.



화학식 V 및 VI의 화합물과 크로스-커플링 (cross-coupling) 반응하는 화학식 I의 화합물에 있어서, Y 또는 X가 각각 유기금속성기일 때, X 또는 Y는 할로젠 또는 OSO_2CF_3 이다. 적절한 유기금속성기는 보론산 또는 보론산 에스테르기, $(\text{OH})_2$, $\text{B}(\text{OAlk})_2$, 또는 트리알킬스타닐기 SnAlk_3 (여기서, Alk는 알킬기임)이다. 반응은 적절한 유기금속성 촉매 및 용매의 존재시에 수행한다. 적절한 유기금속성 촉매는 팔라듐 (0) 복합체, 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐(0) 또는 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0)와 적절한 트리아릴포스핀 또는 트리아릴아르신 리간드, 예를 들어 트리페닐포스핀, 트리(o-톨릴)포스핀 또는 트리페닐아르신의 조합을 포함한다. 적절한 용매는 비활성 에테르 용매, 예를 들어 1,2-디메톡시에탄, 테트라히드로푸란, 또는 1,4-디옥산, 또는 알코올 (예를 들어 에탄올), 또는 그의 혼합물을 포함한다. 화학식 V 또는 VI의 화합물이 보론산인 경우, 다른 시약 이외에 적절한 염기가 존재하는 것이 바람직하다. 적절한 염기는 탄산나트륨, 탄산세슘 및 수산화바륨을 포함한다. 본 반응은 0-120°C, 바람직하게는 60-120°C의 온도에서 수행한다.

화학식 V의 화합물 (여기서, X는 유기금속성기임), 또는 화학식 VI의 화합물 (여기서, Y는 유기금속성기임)은 적절한 금속화 또는 교환 공정에 의하여 상응하는 화학식의 화합물 (여기서, 적절한 X 또는 Y는 수소, 할로젠 또는 OSO_2CF_3 임)로부터 제조할 수 있다. 유기금속성기가 $\text{B}(\text{OH})_2$ 인 화합물은 수소 또는 할로젠기를 갖는 적절한 방향족 화합물로부터 상응하는 아릴리튬 또는 아릴마그네슘 화합물로 전환하고, 이어서 트리아릴보레이트와 반응시키고, 이어서 얻어진 보레이트 에스테르를 가수분해하여 제조할 수 있다. 유사하게, 유기금속성기가 트리알킬스타닐기인 화합물은 수소 또는 할로젠기를 갖는 적절한 방향족 화합물로부터 상응하는 아릴리튬 또는 아릴마그네슘 화합물로 전환하고, 이어서 적절한 트리아릴스타닐 할라이드로 반응시켜서 제조할 수 있다. 아릴리튬 또는 아릴마그네슘 화합물의 형성은 적절한 비활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서 수행하였다. 다르게는, 유기금속성기가 $\text{B}(\text{OH})_2$ 인 화합물은 할로젠 또는 OSO_2CF_3 기를 갖는 적절한 방향족 화합물로부터 비스(피나콜레이트)디보론 및 유기금속성 촉매로 반응시키고, 이어서 얻어진 보레이트 에스테르의 가수분해에 의하여 제조할 수 있다. 상기 유기금속성기가 트리알킬스타닐기인 화합물은 적절한 유기금속성 촉매의 존재시에 적절한 비스(트리아릴틴)과의 반응에 의하여 할로젠 또는 OSO_2CF_3 을 갖는 적절한 방향족 화합물로부터 제조할 수 있다. 반응은 적절한 비활성 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 중에서 수행하고, 적절한 유기금속성 촉매는 예를 들어 테트라키스(트리페닐포스핀)을 포함한다. 반응은 약 0°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 20°C 내지 약 100°C의 온도에서 수행하였다. 그러한 전환을 일으키는 통상적인 과정은 당업자에게 알려져 있을 것이다.

적절한 X 또는 Y가 OSO_2CF_3 를 나타내는 화학식 V 또는 VI의 화합물은 염기 또는 적절한 용매의 존재시에 트리플루오로메탄술포산 무수물 또는 다른 트리플루오로메탄술포닐화제와의 반응에 의하여 X 또는 Y가 OH인 화학식 V 또는 VI의 화합물로부터 제조될 수 있다. 적절한 염기는 피리딘 및 2,6-디-t-부틸피리딘을 포함한다. 반응은 바람직하게는 -78 내지 120°C의 온도, 가장 바람직하게는 -78 내지 0°C의 온도에서 수행한다.

화학식 V의 화합물은 국제 특허 출원 공개 번호 W099/03859호에 기재된 방법에 의하여 제조할 수 있다.

화학식 VI의 화합물은 본원에 기재된 방법에 의하여 제조할 수 있거나, 문헌에 공지되어 있거나, 합성 유기 화학 분야의 당업자에 의하여 본원에 또는 문헌에 기재된 방법으로부터 조절된 방법에 의하여 제조될 수 있거나, 또는 공지된 방법 또는 합성 유기 화학 분야의 당업자에게 명백한 방법에 의하여 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물의 방사성-표지된 형태는 방사성-표지된 출발 물질을 도입하거나, 또는 삼중수소의 경우에는 공지된 방법에 의하여 수소를 삼중수소로 교환하여 합성하였다. 공지된 방법은 (1) 친핵성 할로젠화에 이은 삼중수소 공급원의 존재시에 할로겐의 환원 (예를 들어 팔라듐 촉매의 존재시에 삼중수소 기체의 할로젠화에 의한), 또는 (2) 삼중수소 기체 및 적절한 유기금속성 (예를 들어, 팔라듐) 촉매의 존재시에 수행되는 수소의 삼중수소로의 교환을 포함한다.

필요한 경우, 히드록시, 아미노, 또는 다른 반응성기를 표준 교과서["Protecting groups in Organic Synthesis", 3rd Edition (1999) by Greene and Wuts]에 기재된 바와 같이 보호기를 사용하여 보호할 수 있다.

다르게 표시되지 않으면, 상기 반응은 보통 약 1 내지 약 3기압의 압력, 바람직하게는 주위 압력 (약 1기압)에서 수행하였다.

다르게 언급하지 않으면, 상기 반응은 비활성 대기하, 바람직하게는 질소 대기하에서 수행하였다.

본 발명의 화합물 및 중간체는 표준 기술에 의하여 그의 반응 혼합물로부터 분리할 수 있다.

언급할 수 있는 화학식 I의 화합물의 산첨가염은 무기산 (mineral acid)의 염, 예를 들어 염산 및 브롬화수소산의 염; 및 유기산으로 형성된 염, 예를 들어 포르메이트, 아세테이트, 말레에이트, 벤조에이트, 타르트레이트, 및 푸마레이트염을 포함한다. 화학식 I의 화합물의 산첨가염은 유리 염기 또는 염, 에난티오머 또는 그의 보호된 유도체를 하나 이상의 적절한 산의 동등물로 반응시켜서 형성할 수 있다. 반응은 염이 불용성인 용매 또는 매질 중에서, 또는 염이 가용성인 용매 (예를 들어 물, 디옥산, 에탄올, 테트라히드로푸란 또는 디에틸 에테르), 또는 용매의 혼합물 중에서 수행할 수 있으며, 이는 진공 중에서 또는 동결 건조에 의하여 제거할 수 있다. 반응은 상호교환 공정 (metathetical process)일 수 있거나, 또는 이온 교환 수지 (ion exchange resin) 상에서 수행할 수 있다.

화학식 I의 화합물은 토토머형 또는 에난티오머 형태로 존재하고, 이들 모두는 본 발명의 범위에 포함된다. 각종 광학 이성체는 통상적인 기술, 예를 들어 분별 결정 또는 키랄 HPLC를 사용하여 화합물의 라세미 혼합물의 분리에 의하여 분리할 수 있다. 다르게는, 각각의 에난티오머를 라세미화를 유발하지 않을 반응 조건 하에서 적절한 광학 활성 출발 물질의 반응으로 제조할 수 있다.

약학

본 발명의 화합물의 약리학적 활성을 이하에서 설명하는 시험을 이용하여 측정할 수 있다:

시험 A-α7 nAChR 아형에서의 친화도에 대한 분석

래트 해마막으로의 [¹²⁵I]-α-분가로톡신 (BTX) 결합. 래트 해마를 차가운 균질화 완충액 (HB: 성분들의 농도 (mM): 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 50; MgCl₂ 1; NaCl 120; KCl 5; pH 7.4) 20 부피 중에서 균질화하였다. 균질화물을 1000 g에서 5 분 동안 원심분리하고, 상등액을 보존하고, 펠렛을 다시 추출하였다. 합쳐진 상등액을 12000 g에서 20 분 동안 원심분리하고, 세척하고, HB 중에서 다시 현탁하였다. 막 (30-80 μg)을 5 nM의 [¹²⁵I]α-BTX, 1 mg/mL의 BSA (소 혈청 알부민), 시험 약물, 및 2 mM의 CaCl₂ 또는 0.5 mM의 EGTA [에틸렌 글리콜-비스(β-아미노에틸에테르)]로 2 시간 동안 21°C에서 인큐베이션한 후, 여과하고, 브란델 세포 수집기 (Brandel cell harvester)를 이용하여 왓만 유리 섬유 필터 (Whatman glass fibre filter) (두께 C) 상에서 4 회 세척하였다. 물 중의 1% (BSA/0.01% PEI (폴리에틸렌이민))로 3 시간 동안 필터를 전처리하는 것이 저 필터 블랭크 (분 당 0.07 %의 전체 계수)에 있어서 중요하다. 비특이적 결합이 100μM (-)-니코틴으로 기재되고, 특이적 결합은 통상적으로 75%였다.

시험 B-α4 nAChR 아형에 대한 친화도 분석

[³H]-(-)-니코틴 결합. 마르티노-바로우스 및 켈러 (Martino-Barrows and Kellar) (Mol Pharm (1987) 31: 169-174)로부터 변형된 과정을 이용하여, 래트 뇌 (피질 및 해마)를 [¹²⁵I]-α-BTX 결합 분석에서와 같이 균질화하고, 12,000 x g에서 20 분 동안 원심분리하고, 2회 세척한 후, 100 μM의 디소프로필 폴루오로포스페이트를 함유하는 HB 중에서 재현탁하였다. 4℃에서 20 분 후에, 막 (대략 0.5 mg)을 3 nM의 [³H]-(-)-니코틴, 시험 약물, 1 μM의 아트로핀, 및 2 mM의 CaCl₂ 또는 0.5 mM의 EGTA으로 1 시간 동안 4℃에서 인큐베이션한 후, 브란델 세포 수집기를 이용하여 와트만 유리 섬유 필터 (두께 C) (0.5% PEI으로 1 시간 동안 전처리) 상에서 여과하였다. 비특이적 결합은 100 μM 카르바콜로 기재되고, 특이적 결합은 통상적으로 84 %였다.

시험 A 및 B에 대한 결합 데이터 분석

IC₅₀ 값 및 가성 (pseudo) 힐 계수 (nH)를 비선형 곡선-조정 프로그램 (non-linear curve-fitting program) ALLFIT를 이용하여 계산하였다 (DeLean A, Munson P J and Rodbard D (1977) Am. J. Physiol., 235: E97-E102). 포화 곡선을 비선형 회귀 프로그램 ENZFITTER를 이용하여 1 부위 모델 (one site model)로 조정하여, 각각 [¹²⁵I]-α-BTX 및 [³H]-(-)-니코틴 리간드에 대하여 1.67 및 1.70 nM의 KD 값을 얻었다. Ki 값은 하기 일반적인 쉹-프루소프 (Cheng-Prusoff) 공식을 이용하여 계산하였다:

$$Ki = [IC_{50}] / ((2 + ([리간드] / [KD])^n) / n - 1)$$

상기 식에서, n=1의 값을 nH < 1.5일 때 사용하였고, n=2의 값을 nH ≥ 1.5일 때 사용하였다. 샘플을 3중으로 분석하였고, 통상적으로 ±5%였다. Ki 값은 6개 이상의 약물 농도를 이용하여 결정하였다. 본 발명의 화합물은 시험 A 또는 시험 B에서 1000 nM 미만의 결합 친화도 (Ki)를 갖는 화합물이며, 이는 이들이 유용한 치료적 활성을 가진다고 예측된다는 것을 나타낸다.

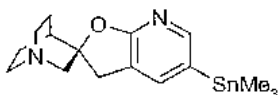
본 발명의 화합물은 독성이 적고, 더욱 효과적이며, 장시간 작용하며, 활성의 범위가 보다 넓고, 더욱 강력하며, 부작용이 적고, 보다 용이하게 흡수되며, 다른 유용한 약리학적 특성을 가질 수 있다는 장점을 가진다.

실시예

시판 시약을 추가의 정제 없이 사용하였다. n-부틸리튬을 헥산 중의 용액으로 사용하였다. 질량 스펙트럼을 이온화 기술로서 HP-1100 HPLC를 사용하는 HPLC-MS 시스템 및 APCI를 이용한 마이크로매스 LCZ 질량 스펙트로미터 (Micromass LCZ Mass Spectrometer), 이온화 기술로서 HP-1100 HPLC 을 이용한 HPLC-MS 시스템 및 APCI를 이용한 HP-1100-시리즈 질량 선택적 검출기 (HP-1100-series mass selective detector), 또는 HP-6890 기체 크로마토그래피를 이용한 GC-MS 시스템 및 전자 충격 이온화 (electron impact ionisation)를 이용한 HP-5973 질량 선택적 검출기를 이용하여 기록하였고, 모 분자 이온에 대하여 m/z로 기록하였다. 실온은 20-25℃로 지칭한다. 5'-브로모스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘] 및 다른 전구체들을 국제 특허 출원 공개 제WO 99/03859호에 기재된 바와 같이 제조하였다.

제조 1

(2'R)-5'-트리메틸스타닐-스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]

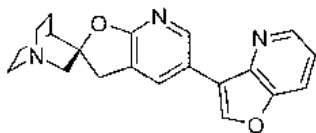


(2'R)-5'-브로모스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘] (690 mg, 2.34 mmol), 헥사메틸디티딘 (1.225 g, 0.27 mmol) 및 테트라키스(트리페닐포스핀)팔라듐 (0) (266 mg, 0.027 mmol)을 톨루엔 10 mL과 혼합하고, 질소 하에서 밀봉하였다. 혼합물을 교반하고, 120℃에서 질소하에서 4 시간 동안 가열하였다. 그후, 혼합물을 냉각

하고, 구조토를 통하여 여과하였다. 여과물을 클로로포름으로 희석하고, 포화 탄산수소나트륨으로 세척하고, $MgSO_4$ 를 통하여 건조시키고, 여과하고, 용매를 증발시켰다. 클로로포름 중의 암모늄화 메탄올의 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피 (flash chromatography)로 정제하여 고체로서 표제 화합물을 얻었다 (780 mg); m/e 377 379 381(MH^+).

실시예 1

(2R)-5'-(푸로[3,2-b]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}



(a) 푸로[3,2-b]피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

3-히드록시-피콜린산 (15.6 g, 42.1 mmol), 에탄올 (360 mL), 벤젠 (100 mL) 및 98% 황산 (6 mL)을 40 시간 동안 가열 환류하였다. 에탄올 및 벤젠의 증발 후에, 잔류물을 물 중에 용해시키고, 탄산수소나트륨으로 중화시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시킨 후, 용매를 증발시켜 에틸 3-히드록시-피콜리네이트를 갈색 유상 잔류물 (11.0 g)로 얻었다.

아세트론 (120 mL) 중의 에틸 3-히드록시-피콜리네이트 (11.0 g, 65.8 mmol), 에틸 브로모아세테이트 (12.1 g, 72.4 mmol) 및 무수 탄산 칼륨 (11.8 g, 85.5 mmol)의 혼합물을 15 시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후에, 무기 물질을 여과에 의하여 분리하였다. 여과물을 클로로포름 중에 용해시키고, 물로 세척한 후, 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과하고, 용매를 증발시켜 갈색 유상 잔류물을 얻었다. 잔류물을 클로로포름 중의 암모늄화 메탄올의 구배를 이용하여 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 황색 오일 (13.7 g)로서 에틸 2-(2-에톡시카르보닐-3-피리딜옥시)아세테이트 (13.7 g)을 얻었다.

톨루엔 (200 mL) 중의 에틸 2-(2-에톡시카르보닐-3-피리딜옥시) 아세테이트 (13.6 g, 54.0 mmol) 및 소듐 에톡사이드 (8.08 g, 118.8 mmol)를 18 시간 동안 가열 환류하였다. 냉각 후, 침전물을 여과에 의하여 수집하고, 뜨거운 물의 최소량 (약 300 mL) 중에 용해시키고, 아세트산 (6 mL)으로 산성화하였다. 얻어진 침전물을 여과하고, 진공 중에서 건조시켜서 고체로서 에틸 3-히드록시푸로[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (7.0 g)를 얻었다.

에틸 3-히드록시푸로[3,2-b]피리딘-2-카르복실레이트 (6.90 g, 25.8 mmol) 를 10% 염산 (50mL) 중에 용해시키고, 3 시간 동안 가열 환류하였다. 염산 용액을 증발시켜 푸로[3,2-b]피리딘-3(2H)-온 히드로클로라이드 (9.0 g)를 얻었다. 푸로[3,2-b]피리딘-3(2H)-온 히드로클로라이드의 일부를 포화 탄산수소나트륨을 처리하고, 이하의 단계를 위하여 클로로포름으로 추출하여 그의 유리 염기로 전환하였다.

N,N-디이소프로필에틸아민 (1.08 g, 8.34 mmol)을 질소하에서 $-10^{\circ}C$ 에서 건조 디클로로메탄 (60 mL) 중의 푸로[3,2-b]피리딘-3(2H)-온 (1.40 g, 7.25 mmol) 용액에 천천히 첨가하였다. 그후, 트리플루오로메탄술포산 무수물 (2.45 g, 8.70 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 RT로 가온하고, 밤새 교반하였다. 반응을 물로 쉐킹하였다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 그후 용매를 건조시켜서 갈색 유상 잔류물을 얻었고, 이를 클로로포름을 이용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 오일로서 부표제 화합물 (980 mg)을 얻었다.

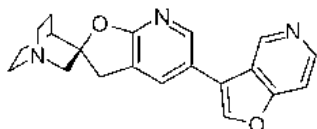
(b) (2R)-5'-(푸로[3,2-b]피리딘-3-일)스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]

(2R)-5'-트리메틸스타닐-스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘] (200 mg, 0.53 mmol), 푸로[3,2-b]피리딘-3-트리플레이트 (184 mg, 0.69 mmol), Pd_2dba_3 (25 mg, 0.027 mmol) 및 트리페닐포스핀 (14 mg, 0.053 mmol)을 2 mL의 DMF 중에서 혼합하였다. 반응을 $100^{\circ}C$ 로 6시간 동안 가열하였다. 냉각 후에, 혼합물을 염수의 용액으로 붓고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 을 통하여 건조시키고, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 중의 암모늄화 메탄올의 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하여 고체를 얻었다. 고체를 용리액 (각각의 용매는 완충액으로서 0.1% 트리플루오로아세트산 함유)으로서 5-45% 아세토니트릴/물의 구배를 이용한

워터스 노바팩-HR C₁₈ (Waters Novapak-HR C₁₈) 칼럼 상에서 역상 HPLC에 의하여 추가로 정제하였다. 생성물-함유 분획을 증발시켰다. 잔류물을 NaHCO₃로 중화하고, 클로로포름으로 추출하고, 용매를 증발시켜 표제 화합물 (33 mg)을 백색 고체로서 얻었다; m/e 334.3(MH⁺).

실시예 2

(2'R)-5'-(푸로[3,2-c]피리딘-3-일)스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]



(a) 푸로[3,2-c]피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

100 mL의 헥사메틸포스포릭 트리아미드 (HMPA) 중의 4-클로로니코틴산 (7.03 g, 44.6 mmol)의 용액에 5.5 N 수산화 나트륨 (13 mL)의 용액을 0℃에서 첨가하였다. 그후, 요오도에탄 (27.8 g, 179 mmol)을 반응 혼합물로 0℃에서 1 시간에 걸쳐서 첨가하고, 교반을 실온에서 추가의 1시간 동안 계속하였다. 혼합물을 250 mL의 물로 희석한 후, 에테르로 3회 추출하였다. 에테르 추출물을 조합하고, 물로 3회 세척한 후, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 용매를 증발시켜서 에틸 4-클로로니코티네이트 (6.21 g)를 갈색 유상 잔류물로 얻었으며, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계를 위하여 이용하였다.

에틸 글리콜레이트 (7.26 g, 59.7 mmol)를 0℃에서 1,2-디메톡시에탄 (DME) 85 mL 중의 수소화나트륨 (미네랄 오일 중의 60% 분산액 2.95 g, 73.8 mmol) 현탁액에 천천히 첨가하고, 혼합물을 추가의 30 분 동안 교반하였다. 20 mL의 DME 중의 에틸 4-클로로니코티네이트 (6.20 g, 33.4 mmol) 용액을 실온에서 반응 혼합물로 천천히 첨가하였다. 혼합물을 70℃로 가열하고, 밤새 그 온도에서 유지시켰다. 용매를 증발시키고, 잔류물을 물 100 mL 중에 용해시키고, 헥산으로 3회 세척하였다. 물 용액의 pH를 아세트산을 이용하여 약 5로 조정하였고, 황색 침전물이 형성되었다. 황색 침전물을 여과하고, 소량의 물로 세척하고 (20 mL x 3), 밤새 진공 중에서 건조시켜 에틸 3-히드록시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 유리 염기를 황색 고체 (5.79 g)로서 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

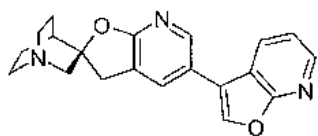
에틸 3-히드록시푸로[3,2-c]피리딘-2-카르복실레이트 (5.79 g, 27.9 mmol)를 10% 염산 (50 mL) 중에 용해시키고, 40 시간 동안 가열 환류하였다. 반응 혼합물을 증발 건조시켰다. 잔류물을 포화 탄산수소나트륨 용액 중에 현탁시키고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 클로로포름 추출물을 조합하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과하고, 증발시켜서 푸로[3,2-c]피리딘-3(2H)-온 (570 mg)을 밝은 갈색 오일로서 얻었다. N,N-디이소프로필에틸아민 (616 mg, 4.77 mmol)을 질소하에서 -10℃에서 건조 메틸렌 클로라이드 (25 mL) 중의 푸로[3,2-c]피리딘-3(2H)-온 (560 mg, 4.14 mmol) 용액에 천천히 첨가하였다. 그후, 트리플루오로메탄술포산 무수물 (1.40 g, 4.97 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 RT로 가온하고, 추가의 1 g 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하였다. 유기층을 물로 세척하고, 건조시키고 (MgSO₄), 여과한 후, 용매를 증발시켜, 갈색 유상 잔류물 (1.10 g)로서 부표제 화합물을 얻었고, 이를 추가의 정제 없이 다음 단계에서 사용하였다.

(b) (2'R)-5'-(푸로[3,2-c]피리딘-3-일)스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]

(2'R)-5'-트리메틸스타닐-스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘] 및 푸로[3,2-c]피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트로부터 실시예 1의 제조 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 역상 크로마토그래피 후에, 표제 화합물을 무색 고체인 트리플루오로아세테이트염으로 얻었다; m/e 334(MH⁺).

실시예 3

(2'R)-5'-(푸로[2,3-b]피리딘-3-일)스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]



(a) 푸로[2,3-b]피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트

2-클로로니코틴산 (5.90 g, 37.5 mmol), 에탄올 (120mL), 톨루엔 (35 mL) 및 98% 황산 (2 mL)을 48 시간 동안 함께 가열 환류하였다. 에탄올과 톨루엔의 증발 후에, 잔류물을 물 중에 용해시키고, 탄산수소나트륨으로 중화시키고, 클로로포름으로 추출하였다. 유기층을 $MgSO_4$ 을 통하여 건조시킨 후, 용매를 증발시켜, 암갈색 유상 잔류물을 얻었고, 이를 용리액으로서 10-20% 헥산/에틸 아세테이트의 구배를 이용한 플래쉬 크로마토그래피에 의하여 정제하여, 밝은 갈색 오일로서 에틸 2-클로로니코티네이트 (4.60 g)를 얻었다.

에틸 글리콜레이트 (7.00 g, 67.3 mmol)를 0°C에서 60 mL의 1,2-디메톡시에탄 (DME) 중의 수소화나트륨의 현탁액 (미네랄 오일 중의 60% 분산액 2.80 g, 70.0 mmol)로 천천히 첨가하고, 그후 혼합물을 추가의 30분 동안 교반하였다. 14 mL의 DME 중의 에틸 2-클로로니코티네이트 (4.60 g, 24.8 mmol) 용액을 반응 혼합물로 실온에서 천천히 첨가하였다. 그후, 혼합물을 70°C에서 밤새 가열하였다. 용매의 증발 후에, 잔류물을 90 mL의 물 중에 용해시키고, 헥산으로 3회 세척하고, 아세트산으로 산성화시키고, 클로로포름으로 3회 추출하였다. 조합한 클로로포름층을 건조시키고 ($MgSO_4$), 증발시켜 황색 잔류물을 얻었다. 잔류물을 20 mL의 에테르로부터 결정화하여 담황색 (pale-yellow) 고체 (4.30 g)로서 에틸 3-히드록시푸로[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트를 얻었다.

에틸 3-히드록시푸로[2,3-b]피리딘-2-카르복실레이트 (3.0 g, 11.23 mmol)를 10 % 염산 (50 mL) 중에서 3 시간 동안 가열환류하였다. 염산 용액을 증발시켜서 히드로클로라이드 염 (1.73 g)으로서 푸로[2,3-b]피리딘-3(2H)-온을 얻었다. 푸로[2,3-b]피리딘-3(2H)-온 히드로클로라이드의 일부를 포화 탄산수소나트륨으로 처리하여 그의 유리 염기로 전환시키고, 클로로포름으로 추출하여 다음 단계를 대비하였다.

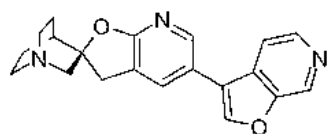
N,N-디이소프로필에틸아민 (429 mg, 3.32 mmol)을 건조 디클로로메탄 중의 푸로[2,3-b]피리딘-3(2H)-온 (390 mg, 3.89 mmol)의 용액에 질소 하에서 -10°C에서 천천히 첨가하였다. 그후, 트리플루오로메탄술포산 무수물 (978 mg, 3.47 mmol)을 천천히 첨가하였다. 혼합물을 RT로 가온하고, 추가의 2 시간 동안 교반하였다. 반응을 물로 켄칭하였다. 유기층을 물로 세척한 후, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과한 후, 용매를 증발시켜 갈색 유상 잔류물을 얻었다. 클로로포름을 이용한 플래쉬 크로마토그래피로 정제하여 밝은 갈색 오일 (576 mg)로서 부표제 화합물을 얻었다.

(b) (2'R)-5'-(푸로[2,3-b]피리딘-3-일)스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘]

(2'R)-5'-트리메틸스타닐-스피로[1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘] 및 푸로[2,3-b]피리딘-3-일 트리플루오로메탄술포네이트로부터 실시예 1의 제조 방법과 유사한 방법에 의하여 제조하였다. 표제 화합물을 무색 고체로서 얻었다; m/e 334(MH^+).

실시예 4

(2'R)-5'-(푸로[2,3-c]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}



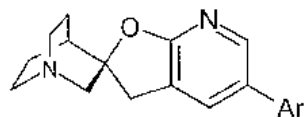
표제 화합물을 3-히드록시피리딘-4-카르복실산으로부터 출발하여 실시예 1의 합성 방법과 유사한 합성 방법에 의하여 제조하였다 [Di Marco *et al.*, *Eur. J. Inorg. Chem.*, 2002, (10), 2648-2655].

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

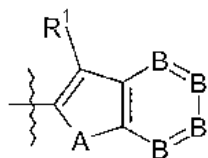
<화학식 I>



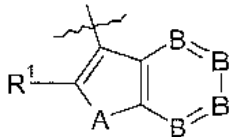
여기서,

Ar은 하기 화학식 II 또는 III의 잔기이고,

<화학식 II>



<화학식 III>



A는 O 또는 S이고;

B는 1 또는 2곳에서 N이고, 다른 모든 곳에서는 CR¹이고;

R¹은 각각의 경우에 독립적으로 수소, -R², -C₂-C₆알케닐, -C₂-C₆알키닐, 할로젠, -CN, -NO₂, -NR³R⁴ 또는 -OR⁵이고;

R²는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄, 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자, 및 C₂-C₆알케닐, C₂-C₆알키닐, -CN, -NR³R⁴, 또는 -OR⁵에서 선택된 1 또는 2개의 치환기로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

R³ 및 R⁴는 각각의 경우에 독립적으로 수소 또는 R⁵이거나, 또는 합쳐서 -(CH₂)_pJ(CH₂)_q-이고 (여기서, J는 O, S, NH, NR⁵ 또는 결합이다);

R⁵는 치환되지 않은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기, 또는 1, 2, 3, 4 또는 5개의 할로젠 원자로 치환된 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭 C₁-C₆알킬기이고;

p는 각 경우에 2, 3 또는 4이고;

q는 각 경우에 0, 1 또는 2이다.

청구항 2.

제1항에 있어서, B가 한 곳에서 N이고, R¹이 2 또는 3곳에서 수소인 화합물, 또는 B가 두 곳에서 N이고, R¹이 3 또는 4곳에서 수소인 화합물들로부터 선택되는 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

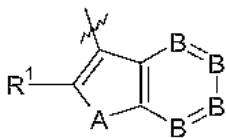
청구항 3.

제1항에 있어서, B가 한 곳에서 N인 화합물.

청구항 4.

제1항에 있어서, Ar이 하기 화학식 IV인 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

<화학식 IV>



청구항 5.

제1항에 있어서, Ar이 O인 화합물, 또는 그의 제약학상 허용되는 염.

청구항 6.

제1항에 있어서,

(2'R)-5'-(푸로[3,2-b]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘};

(2'R)-5'-(푸로[3,2-c]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3, 2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘};

(2'R)-5'-(푸로[2,3-b]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}; 및

(2'R)-5'-(푸로[2,3-c]피리딘-3-일)스피로{1-아자바이시클로[2.2.2]옥탄-3,2'(3'H)-푸로[2,3-b]피리딘}

으로 이루어진 군에서 선택되는 화합물.

청구항 7.

제1항에 따른 화합물, 및 제약학상 허용되는 희석제 또는 담체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 8.

제7항에 있어서, $\alpha 7$ 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 9.

제7항에 있어서, 신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 10.

제7항에 있어서, 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동장애, 불안증, 정신분열증, 또는 조증 또는 조울증, 파킨슨병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애, 비행시차증후군, 흡연, 담배 중독, 니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것을 포함하는 니코틴 중독, 열망, 통증, 및 궤양성 대장염의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 11.

$\alpha 7$ 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 12.

신경계 장애, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 13.

제12항에 있어서, 상기 증상 또는 장애가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동장애인 용도.

청구항 14.

제12항에 있어서, 상기 장애가 불안증, 정신분열증, 또는 조증 또는 조울증인 용도.

청구항 15.

제12항에 있어서, 상기 장애가 파킨슨병, 헌팅톤병, 뚜렛 증후군, 또는 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애인 용도.

청구항 16.

비행시차증후군, 흡연 중단, 담배 중독, 니코틴 함유 제품에의 노출로 인한 것을 포함하는 니코틴 중독, 열망, 통증 및 궤양성 대장염의 치료 또는 예방을 위한 의약의 제조에 있어서, 제1항에 따른 화합물의 용도.

청구항 17.

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, $\alpha 7$ 니코틴성 수용체의 활성화가 이로운 인간 질환 또는 증상의 치료 또는 예방 방법.

청구항 18.

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 정신증 장애 또는 지능 손상 장애의 치료 또는 예방 방법.

청구항 19.

제18항에 있어서, 상기 정신증 장애가 알츠하이머병, 학습 결핍, 인지 결핍, 주의력 결핍, 기억 상실, 주의력 결핍 과다활동 장애, 파킨슨병, 헌팅턴병, 뚜렛 증후군, 콜린성 시냅스가 손실된 신경퇴행성 장애, 불안증, 정신분열증 또는 조증 또는 조울증인 방법.

청구항 20.

제1항에 따른 화합물의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 비행시차증후군, 흡연 중단, 니코틴 중독, 열망, 통증 및 폐양성 대장염의 치료 또는 예방 방법.

청구항 21.

제1항에 있어서, 원자 중 하나 이상이 해당 원소의 방사성동위원소인 화합물.

청구항 22.

제21항에 있어서, 상기 방사성동위원소가 삼중수소인 화합물.

청구항 23.

$\alpha 7$ 니코틴성 아세틸콜린 수용체에 결합하여 작용 (agonism), 부분적-작용 (partial agonism), 또는 길항 (antagonism)을 통하여 상기 수용체의 활성을 조절하는 신규 의약 화합물의 발견을 위한 스크리닝에 있어서의, 제21항에 따른 화합물의 용도.