

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. C07D 417/14 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년05월10일 10-0577109 2006년04월28일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2004-7007646	(65) 공개번호	10-2005-0044537
(22) 출원일자	2004년05월19일	(43) 공개일자	2005년05월12일
번역문 제출일자	2004년05월19일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2002/012543	(87) 국제공개번호	wo 2003/043634
국제출원일자	2002년11월09일	국제공개일자	2003년05월30일

(30) 우선권주장 01127313.3 2001년11월19일 유럽특허청(EPO)(EP)

(73) 특허권자 에프. 호프만-라 로슈 아게
 스위스 체하-4070 바젤 그렌짜체스트라쎄 124

(72) 발명자 플로르알렉산더
 스위스체하-4054바젤겔러-링142스트라세

 야콥-로에트네롤란트
 독일79595인즐링겐오베러마젤브리크37

 노르크로스로서다비드
 스위스체하-4310라인펠덴알테살리네20

 리메르클라우스
 독일79110프레이부르크오펜스트라세5

(74) 대리인 김창세

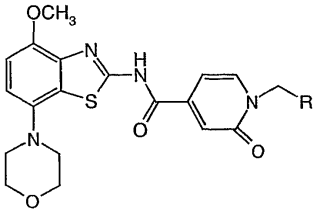
심사관 : 이선화

(54) 아데노신 수용체 리간드로서의 벤조티아졸 유도체

요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R은 페닐, 피리딘-2-일, -C(O)-O-저급 알킬, -C(O)-저급 알킬, -C(O)-모폴리닐, -C(O)-NR'₂, -(CH₂)_n-NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-O-저급 알킬이고,

R'는 수소 또는 저급 알킬일 수 있다.

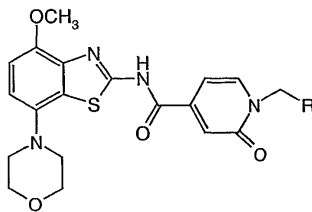
본원에 개시된 화합물은 A_{2A} 수용체에 대한 양호한 친화도를 갖고, 따라서 이들은 아데노신 시스템의 조절에 기초한 질병, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경 보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 약물 중독(예를 들어, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴 및 카나비노이드), 천식, 알러지성 반응, 저산소증, 허혈, 발작 및 물질 남용을 억제하거나 예방하는데 사용될 수 있다. 또한 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 간질 치료제, 항경련제, 및 관상 동맥 질환 및 심장 마비와 같은 질병에 대한 심장 보호제로서 유용할 수 있다.

명세서

기술분야

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염에 관한 것이다:

화학식 I



상기 식에서,

R은 페닐, 피리딘-2-일, -C(O)-O-저급 알킬, -C(O)-저급 알킬, -C(O)-모폴리닐, -C(O)-NR'₂, -(CH₂)_n-NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-O-저급 알킬이고,

R'는 수소 또는 저급 알킬일 수 있다.

배경기술

놀랍게도, 화학식 I의 화합물이 아데노신 수용체 리간드인 것으로 밝혀졌다. 구체적으로는, 본 발명의 화합물은 A_{2A}-수용체에 대한 양호한 친화도, 및 A₁-수용체 및 A₃ 수용체에 대한 높은 선택도를 갖고, 또한 이들은 양호한 수용성을 갖는다.

아데노신은 특정한 세포 표면 수용체와 상호작용함으로써 광범위한 생리적인 기능을 조절한다. 약물 표적으로서의 아데노신 수용체의 가능성이 1982년에 최초로 고찰되었다. 아데노신은 생물활성 뉴클레오티드 아데노신 트라이포스페이트(ATP), 아데노신 다이포스페이트(ADP), 아데노신 모노포스페이트(AMP) 및 환상 아데노신 모노포스페이트(cAMP); 및

생화학적 메틸화제인 S-아데노실-L-메티온(SAM)에 구조적으로 및 대사적으로 연관되어 있고; 조효소 NAD, FAD 및 조효소 A; 및 RNA에 구조적으로 연관되어 있다. 아데노신 및 이들과 관련된 화합물은 함께 세포성 대사의 많은 양태를 조절하고, 상이한 중추신경계 활성을 조정하는데 중요하다.

아데노신에 대한 수용체는 G 단백질-커플링된 수용체의 부류에 속하는 A₁, A_{2A}, A_{2B} 및 A₃ 수용체로 분류되어 있다. 아데노신에 의한 아데노신 수용체의 활성화는 신호 변환 메커니즘을 개시한다. 이러한 메커니즘은 수용체 회합된 G 단백질에 따라 좌우된다. 아데노신 수용체 아형은 각각 전통적으로 아데닐레이트 사이클라제 작동체 시스템을 특징으로 하며, 이 작동체 시스템은 제 2 메신저로서 cAMP를 사용한다. G_i 단백질과 커플링된 A₁ 및 A₃ 수용체는 아데닐레이트 사이클라제를 억제하여 세포성 cAMP 수준을 감소시키는 반면, A_{2A} 및 A_{2B} 수용체는 G_s 단백질에 커플링되고, 아데닐레이트 사이클라제를 활성화하여 세포성 cAMP 수준을 증가시킨다. A₁ 수용체 시스템이 포스포리파제 C의 활성화 및 칼슘 및 칼슘 이온 채널의 조절을 포함한다는 것이 공지되어 있다. A₃ 아형이 아데닐레이트 사이클라제와 회합하는 것 이외에, 또한, 포스포리파제 C를 자극하여 칼슘 이온 채널을 활성화한다.

다양한 종(개과 동물, 인간, 래트, 개, 병아리, 소 및 기니아 피그)으로부터 A₁ 수용체(326 내지 328개의 아미노산)를 클로닝하였으며, 90 내지 95%의 서열이 포유동물 종중에서 동일하였다. A_{2A} 수용체(409 내지 412개의 아미노산)는 개과 동물, 래트, 인간, 기니아 피그 및 마우스로부터 클로닝하였다. 인간 및 마우스로부터 A_{2B} 수용체(332개의 아미노산)를 클로닝하였으며, 45%의 인간 A_{2B}가 인간 A₁ 및 A_{2A} 수용체와 상동성을 갖는다. A₃ 수용체(317 내지 320개 아미노산)를 인간, 래트, 개, 토끼 및 양으로부터 클로닝하였다.

A₁ 및 A_{2A} 수용체 아형은 아데노신이 에너지 공급을 조절하는데 상보적인 역할을 하는 것으로 제안되어 있다. ATP의 대사산물인 아데노신은 세포로부터 확산되고, 산소 요구량을 감소시키거나(A₁) 산소 공급량을 증가시키기(A_{2A}) 위해 아데노신 수용체를 활성화시키도록 국부적으로 작용하여 조직내의 에너지 공급량:수요량의 균형을 회복한다. 두 아형의 작용은 조직에 이용가능한 산소량을 증가시키고, 산소의 단기간 불균형에 의해 야기되는 손상으로부터 세포를 보호하는 것이다. 재생 아데노신의 중요한 기능중 하나는 저산소증, 허혈, 저혈압증 및 발작 같은 외상 동안의 손상을 예방하는 것이다.

또한, 아데노신 수용체 작용제가 래트의 A₃ 수용체를 발현하는 비만세포에 결합하면 이노시톨 트라이포스페이트 및 세포내 칼슘 농도가 증가하여 염증성 매개체의 항원 유도된 분비를 강화한다는 것이 공지되어 있다. 따라서, A₃ 수용체는 천식 발병 및 기타 알러지성 반응을 매개하는 역할을 한다.

아데노신은 생리적인 뇌 기능의 많은 양태를 조절할 수 있는 신경조절자(neuromodulator)이다. 에너지 대사와 뉴런 활성화 사이의 중심적인 연결체인 재생 아데노신은 행동 상태 및 (병리)생리적 증상에 따라 변한다. 에너지의 증가된 요구량 및 감소된 이용가능성의 증상(예를 들어, 저산소증, 저혈당증 및/또는 과도한 뉴런 활성화)하에, 아데노신은 강력한 보호 피드백(feedback) 메커니즘을 제공한다. 아데노신 수용체와 상호작용하는 것이 간질, 수면, 운동 장애(파킨슨병 또는 헌팅턴병), 알츠하이머병, 우울증, 정신분열증 또는 중독과 같은 수많은 신경 및 심리적 질환의 치료적 중재를 위한 유망한 목표이다. 신경전달물질의 방출이 증가하면 저산소증, 허혈 및 발작 같은 외상이 발생된다. 이들 신경전달물질은 궁극적으로 개인의 뇌 손상 또는 사망을 야기하는 신경 퇴화 및 신경 사멸을 담당한다. 따라서, 아데노신의 중추 저해 효과를 모방하는 아데노신 A₁ 작용제는 신경 보호제로서 유용할 수 있다. 아데노신은 흥분성 뉴런으로부터의 글루타메이트 방출을 억제하고 뉴런의 작동개시(neuronal firing)를 억제하는 내생성 항경련제로서 제안되어 왔다. 따라서, 아데노신 작용제는 간질 치료제로서 사용될 수 있다. 아데노신 길항제는 CNS의 작용을 촉진시키고, 인지 향상제로서 효과적인 것으로 입증되었다. 선택적인 A_{2a}-길항제는 다양한 유형의 치매(예를 들어, 알츠하이머병) 및 퇴화성 신경 질환(예를 들어, 발작)을 치료하는데 치료능을 갖는다. 아데노신 A_{2a}-수용체 길항제는 선조체 GABA 활성화(GABAergic) 뉴런의 활성을 조정하여, 유연하고 잘 조정된 운동을 조절하여, 파킨슨병 증상에 대한 잠재적인 치료를 제공한다. 또한, 아데노신은 진정, 최면, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡, 우울증 및 약물 중독(암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴 및 카나비노이드)과 연관된 수많은 생리적 과정에 관련되어 있다. 따라서, 아데노신 수용체에 작용하는 약물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 불안제거제, 진통제, 호흡 자극제 및 우울증 치료제로서 치료능 및 약물 남용을 치료하는 치료능을 갖는다. 또한, 이들은 주의력 결핍/과다활동 장애(Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADHD)를 치료하는데 사용될 수 있다.

심혈관계에서 아데노신은 심장 보호제로서 중요한 역할을 한다. 허혈 및 저산소증에 반응하여 내생성 아데노신의 양이 증가하고, 외상 동안 또는 외상 이후에 심조직을 보호한다(예비조건화). A₁ 수용체에 작용함으로써, 아데노신 A₁ 작용제는

심근성 허혈 및 재관류에 의해 야기되는 상처로부터 보호할 수 있다. 아드레날린 기능에 대한 A_{2a} 수용체의 조정 영향은 관상 동맥 질환 및 심장마비와 같은 다양한 질병에 연관되어 있을 수 있다. A_{2a} 길항제는, 향상된 항아드레날린성 반응이 바람직한 상황(예를 들어, 급성 심근성 허혈 동안)에서의 치료적 이점을 제공할 수 있다. 또한, A_{2a} 수용체에서의 선택적인 길항제는 심실상의 부정맥증(supraventricular arrhythmias)을 종결하는 아데노신의 효과를 향상시킬 수 있다.

아데노신은 레닌 방출, 사구체 여과 속도 및 신장 혈류를 비롯한 신장 기능의 다양한 양태를 조정한다. 아데노신의 신장 효과를 길항작용하는 화합물은 신장 보호제로서의 가능성을 갖는다. 또한, 아데노신 A_3 및/또는 A_{2B} 길항제는 천식 및 기타 알러지성 반응의 치료, 또는 당뇨병과 비만의 치료에 유용할 수 있다.

다수의 문서, 예를 들어 하기 간행물에서 아데노신 수용체에 대한 현재의 지식이 기술되어 있다:

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 619-641,

Bioorganic & Medicinal Chemistry, 6, (1998), 707-719,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2835-2845,

J. Med. Chem., (1998), 41, 3186-3201,

J. Med. Chem., (1998), 41, 2126-2133,

J. Med. Chem., (1999), 42, 706-721,

J. Med. Chem., (1996), 39, 1164-1171,

Arch. Pharm. Med. Chem., 332, 39-41, (1999),

Am. J. Physiol., 276, H1113-1116, (1999), 또는

Naunyn Schmied. Arch. Pharmacol. 362, 375-381, (2000).

발명의 상세한 설명

본 발명의 목적은 화학식 I의 화합물 자체, 아데노신 A_2 수용체에 관련된 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위한 화학식 I의 화합물 및 그의 약학적으로 허용가능한 염의 용도, 이들의 제조, 본 발명에 따른 화합물에 기초한 약제 및 이들의 제조 방법 뿐만 아니라, 아데노신 시스템의 조정에 기초한 질병, 예를 들어 알츠하이머병, 파킨슨병, 헌팅턴병, 신경 보호, 정신 분열증, 불안증, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 약물 중독(예를 들어, 암페타민, 코카인, 오피오이드, 에탄올, 니코틴 및 카나비노이드), 천식, 알러지성 반응, 저산소증, 허혈, 발작 및 물질 남용을 억제거나 예방하는데 있어서의 화학식 I의 화합물의 용도이다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 간질 치료제, 항경련제, 및 관상 동맥 질환 및 심장 마비와 같은 질병에 대한 심장 보호제로서 유용할 수 있다. 본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 A_{2A} 수용체 길항작용 활성화에 기초하여 중추 신경계의 질병을 포함하여, 본 발명은 예를 들어 알츠하이머병, 특정 우울증, 약물 중독, 신경 보호 및 파킨슨병 뿐만 아니라 ADHD의 치료 또는 예방에 유용하다.

본원에 사용된 바와 같이, "저급 알킬"이란 용어는 1 내지 6개의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 알킬기, 예를 들어 메틸, 에틸, 프로필, 아이소프로필, n-부틸, i-부틸, 2-부틸, t-부틸 등을 나타낸다. 바람직한 저급 알킬기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 기이다.

"약학적으로 허용가능한 산 부가 염"이란 용어는 염산, 질산, 황산, 인산, 시트르산, 폼산, 푸마르산, 말레산, 아세트산, 숙신산, 타르타르산, 메탄-설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 무기 산 및 유기 산과의 염을 포함한다.

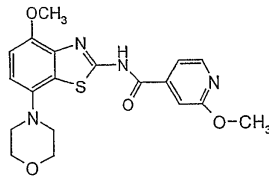
본 발명의 바람직한 화합물은, R이 페닐, 피리딘-2-일, -C(O)-O-CH₂CH₃, -C(O)-CH₂CH₃, -C(O)-모폴리닐 또는 -C(O)-N(CH₃)₂인 하기의 화합물이다:

- 1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,
- [4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일-카바모일)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르,
- 2-옥소-1-(2-옥소-부틸)-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,
- 2-옥소-1-피리딘-2-일-메틸-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드,
- 1-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드, 또는
- 1-다이메틸카바모일메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드.

본 발명의 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 공지된 방법, 예를 들어 하기에 기술된 공정에 의해 제조될 수 있으며, 이 공정은,

a) 하기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계; 또는

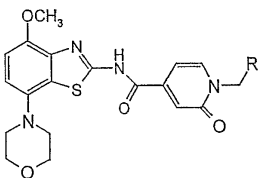
화학식 6



화학식 7



화학식 I



[상기 식에서,

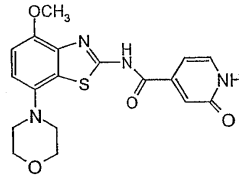
R이 페닐, 피리딜, -C(O)O-저급 알킬 또는 -C(O)-저급 알킬이다.]

b) 하기 화학식 8의 화합물을 하기 화학식 7 또는 화학식 9의 화합물과 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계; 및

화학식 7



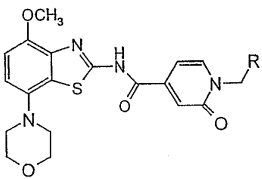
화학식 8



화학식 9



화학식 I



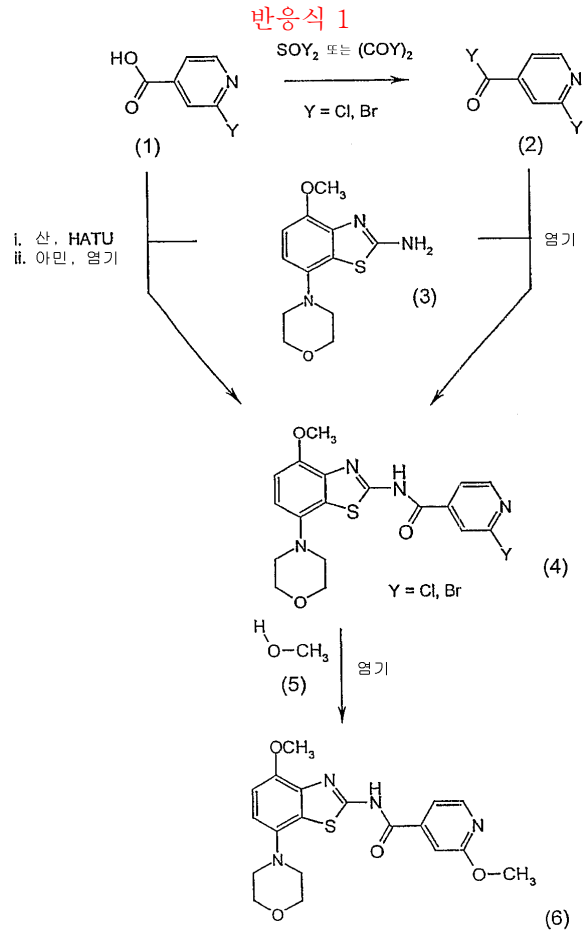
[상기 식에서,

R이 -C(O)-모폴린, -(CH₂)_n-O-저급 알킬, -(CH₂)_nNR'₂- 또는 -C(O)NR'₂이다.]

필요한 경우에, 수득된 화합물을 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함한다.

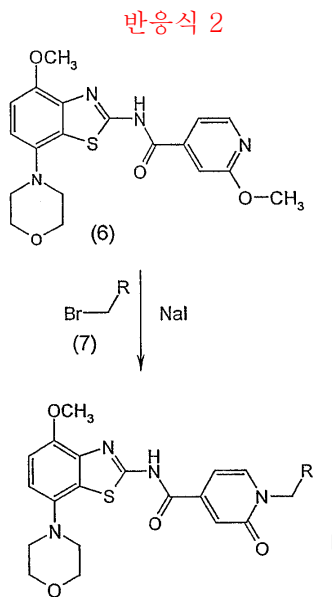
R이 페닐, 피리딜, -C(O)O-저급 알킬 또는 -C(O)-저급 알킬인 화학식 I의 화합물의 제조법

R이 페닐, 피리딜, -C(O)O-저급 알킬 또는 -C(O)-저급 알킬인 화학식 I의 화합물의 하나의 제조 방법은 하기 반응식 1 및 반응식 2에서 도시된 바와 같이 화학식 6의 2-메톡시-아이소니코틴아미드 중간체로부터이다.



이 반응식에서 하기 약어가 사용되었다:

HATU: O-(7-아자벤조트리아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트



상기 식에서,

R은 페닐, 피리딜, -C(O)O-저급 알킬 또는 C(O)-저급 알킬이다.

화학식 2의 화합물의 제조법

출발 물질인 화학식 1의 2-클로로아이소니코틴산 또는 2-브로모아이소니코틴산은, 예를 들어 메이브릿지 케미칼즈 (Maybridge Chemicals)로부터 구입할 수 있거나 당해 기술분야에서 널리 공지된 방법에 따라 제조할 수 있다.

실온에서 약 2 내지 16 시간, 바람직하게는 16시간 동안 유기 용매, 바람직하게는 다이클로로메탄 또는 다이클로로에탄중의 N,N-다이메틸폼아미드 또는 피리딘과 같은 촉매를 사용하여 옥살릴 클로라이드 또는 옥살릴 브로마이드, 또는 티오닐 클로라이드 또는 티오닐 브로마이드와 같은 과량의 할로겐화제와 화학식 I의 화합물을 반응시킴으로써 화학식 1의 2-할로아이소니코틴산을 화학식 2의 상응하는 아실 할라이드 유도체로 전환할 수 있다. 화학식 2의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 추가의 정제없이 다음 단계에서 반응시킨다.

화학식 4의 화합물의 제조법

출발 물질인 화학식 3의 2-아미노-벤조티아졸 화합물을 유럽 특허출원 제 EP 00113219.0 호에 개시된 방법에 따라 제조할 수 있다.

실온에서 2 내지 24 시간, 바람직하게는 24시간 동안 염기, 바람직하게는 N-에틸다이이소프로필아민 또는 트라이에틸아민을 함유하는 비-양성자성 유기 용매, 바람직하게는 다이클로로메탄과 테트라하이드로푸란의 혼합물중에서 화학식 3의 2-아미노-벤조티아졸 화합물을 화학식 2의 약간의 과량의 아실 할라이드 화합물로 처리함으로써 화학식 4의 화합물을 제조한다. 화학식 4의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

화학식 4의 화합물의 대체 제조법

화학식 1의 화합물로부터 화학식 4의 화합물을 직접 제조할 수 있다. 이 방법에서, 실온에서 30 내지 90분 동안 염기, 바람직하게는 N-에틸다이이소프로필아민을 함유하는 에테르성 용매, 바람직하게는 테트라하이드로푸란중에서 화학식 1의 화합물을 화학량론적 당량의 펩티드-커플링제, 바람직하게는 O-(7-아자벤조트리아아졸-1-일)-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HATU)로 처리한다. 이어, 실온에서 16 내지 24시간, 바람직하게는 24시간 동안 용매 혼합물, 바람직하게는 테트라하이드로푸란, 다이옥산 및 N,N-다이메틸폼아미드의 혼합물중에서 이 혼합물을 화학식 3의 2-아미노-벤조티아졸 화합물로 처리한다. 화학식 4의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

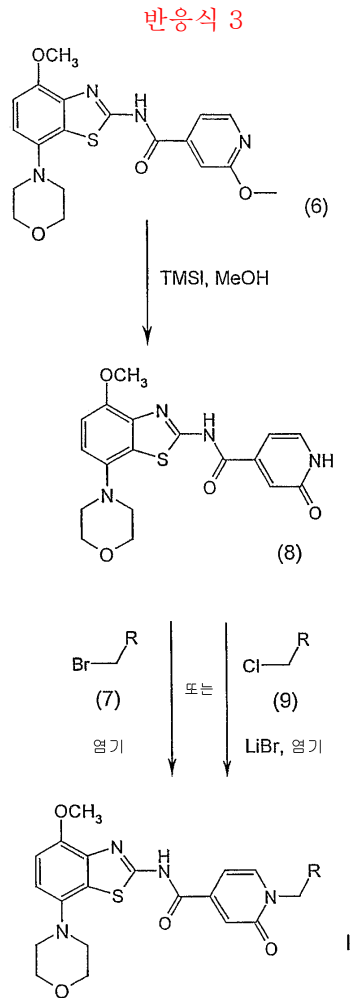
화학식 6의 화합물의 제조법

화학식 6의 화합물의 하나의 제조 방법은 금속-수소화물 염기, 바람직하게는 나트륨 수소화물 또는 칼륨 수소화물과 함께 과량의 메탄올로 화학식 4의 화합물을 처리하는 것이다. 실온과 용매의 환류 온도 사이의 온도, 바람직하게는 약 100℃에서 2 내지 72시간, 바람직하게는 16시간 동안 선택적으로는 N,N-다이메틸폼아미드와 같은 보조 용매를 함유하는 다이옥산, 테트라하이드로푸란 또는 1,2-다이메톡시에탄, 바람직하게는 다이옥산과 같은 에테르성 용매중에서 이들 반응을 수행할 수 있다. 화학식 6의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

상업적으로 구입할 수 있거나 당해 기술분야의 널리 공지된 방법에 의해 문헌[*Synthetic Commun.* 1999, 29, 4051-4059]의 방법에 따라 제조될 수 있는 과량의 화학식 7의 알킬 브로마이드로 화학식 6의 화합물을 처리한다. 승온, 바람직하게는 사용된 용매의 환류 온도에서 2 내지 18시간, 바람직하게는 16시간 동안 아세트니트릴 또는 N,N-다이메틸폼아미드, 바람직하게는 N,N-다이메틸폼아미드와 같은 극성 유기 용매중에서 이들 반응을 수행할 수 있다. R이 페닐, 피리딜, -C(O)O-저급 알킬 또는 C(O)-저급 알킬인 화학식 I의 생성물을 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

R이 -C(O)-모폴리닐, -(CH₂)_n-NR'₂, -(CH₂)_n-O-저급 알킬 또는 -C(O)NR'₂인 화학식 I의 화합물의 제조법

R이 -C(O)-모폴리닐, -(CH₂)_n-NR'₂, -(CH₂)_n-O-저급 알킬 또는 -C(O)NR'₂인 화학식 I의 화합물의 하나의 제조 방법은 화학식 8의 2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산 아마이드 중간체로부터이며, 이의 제조 방법은 하기 반응식 3에 도시되어 있다.



상기 식에서,

R은 -C(O)-모폴리닐, -(CH₂)_n-NR'₂, -(CH₂)_n-O-저급 알킬, 또는 -C(O)NR'₂이고,

TMSI는 요오도트라이메틸실란이다.

화학식 8의 화합물의 제조법

실온 이상, 바람직하게는 용매의 환류 온도에서 2 내지 16시간, 바람직하게는 약 8시간 동안 할로젠화 유기 용매, 바람직하게는 클로로폼중에서 화학식 6의 화합물을 과량의 요오도트라이메틸실란으로 처리한다. 이어, 실온 이상, 바람직하게는 용매 혼합물의 환류 온도에서 2 내지 18시간, 바람직하게는 약 16시간 동안 반응 혼합물을 알콜, 바람직하게는 메탄올로 처리한다. 화학식 8의 생성물은 통상적인 수단에 의해 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

R이 -C(O)-모폴리닐, -(CH₂)_n-NR'₂, -(CH₂)_n-O-저급 알킬, 또는 -C(O)NR'₂인 화학식 I의 화합물의 제조법

상업적으로 구입할 수 있거나 당해 기술분야에서 널리 공지된 방법에 의해 제조할 수 있는 과량의 화학식 7의 알킬 브로마이드 및 화학식 9의 알킬 클로라이드로 화학식 8의 화합물을 처리한다. 화학식 9의 알킬 클로라이드가 사용되는 경우에, 화학량론적 당량의 브롬화리튬의 존재하에 반응을 수행한다. 실온과 사용된 용매 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 2

내지 18시간, 바람직하게는 16시간 동안 다이옥산 또는 N,N-다이메틸폼아미드, 바람직하게는 N,N-다이메틸폼아미드와 다이옥산의 혼합물과 같은 극성 유기 용매중에서 이들 반응을 수행할 수 있다. 통상적인 수단에 의해 화학식 I의 생성물을 단리하고, 바람직하게는 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

화합물의 단리 및 정제

본원에서 개시된 화합물 및 중간체의 단리 및 정제는, 필요한 경우에 임의의 적합한 분리 또는 정제 방법, 예를 들어 여과, 추출, 결정화, 컬럼 크로마토그래피, 박막 크로마토그래피, 후층(thick-layer) 크로마토그래피, 제조용 저압 또는 고압 액체 크로마토그래피 또는 이들 방법의 조합에 의해 수행될 수 있다. 제조 방법 및 하기 실시예를 참고하여 적합한 분리 및 단리 방법을 구체적으로 예시한다. 그러나, 기타 유사한 분리 또는 단리 방법도 물론 사용될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 염

화학식 I의 화합물은, 예를 들어 잔기 R이 지방족 또는 방향족 아민 잔기와 같은 염기성 기를 함유하는 경우에 염기성일 수 있다. 이러한 경우에, 화학식 I의 화합물은 상응하는 산 부가 염으로 전환될 수 있다.

전환은 적어도 화학량론적 양의 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 적합한 산, 및 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말산, 말론산, 숙신산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등과 같은 유기산으로 처리함으로써 달성된다. 전형적으로는, 다이에틸 에테르, 에틸 아세테이트, 클로로폼, 에탄올 또는 메탄올 등과 같은 불활성 유기 용매중에서 유리 염기를 용해하고, 유사한 용매에서 산을 첨가한다. 온도를 0 내지 50°C에서 유지한다. 얻어진 염이 자발적으로 침전하거나, 덜 극성인 용매에 의해 용액으로 전환될 수 있다.

화학식 I의 염기성 화합물의 산 부가 염은 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 중산탄나트륨, 암모니아 등과 같은 화학량론적 당량의 적합한 염기로 처리함으로써 상응하는 유리 염기로 전환할 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 염은 중요한 약리학적 특성을 갖는다. 구체적으로는, 본 발명의 화합물이 아데노신 수용체 리간드이며, 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 높은 친화도 및 A₁ 수용체에 대한 양호한 선택도를 갖는 것으로 입증될 수 있다.

이후에 기술된 시험에 따라 화합물을 평가하였다.

인간 아데노신 A₁ 수용체

재조합 기법에 의해 쉘리키 포레스트(semliki forest) 바이러스 발현 시스템을 이용하여 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 인간의 아데노신 A₁ 수용체를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 원심분리에 의해 2회 세척하고, 균질화한 후, 다시 원심분리에 의해 세척하였다. 최종 세척된 막 펠릿을 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ 및 10mM MgCl₂를 함유하는 트리스(50mM) 완충액(pH 7.4)(완충액 A)에 현탁하였다. 완충액 A의 최종 부피 200 μ l 중의 막 단백질 2.5 μ g, Ysi-폴리-1-리신 SPA 비드 0.5mg 및 0.1U 아데노신 데아미나제의 존재하에 96-웰 플레이트에서 [³H]-DPCPX([프로필-³H]-8-사이클로펜틸-1,3-다이프로필크산틴); 0.6nM) 결합 분석을 수행하였다. 크산틴 아민 동종물(XAC; 2 μ M)을 사용하여 비특이적 결합을 정의하였다. 10 μ M에서 0.3nM까지의 10개의 농도에서 화합물을 시험하였다. 모든 분석은 쌍으로 수행하였고, 2회 이상 반복하였다. 원심분리기 전에 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하고, 이어 팩카드 탑카운트(Packard Topcount) 섬광 계수기를 사용하여 결합된 리간드를 측정하였다. 비선형 곡선 피팅(fitting) 프로그램을 이용하여 IC₅₀ 값을 계산하고, 쉹-프루소프(Cheng-Prussoff) 방정식을 이용하여 Ki 값을 계산하였다.

인간 아데노신 A_{2A} 수용체

재조합 기법에 의해 쉘리키 포레스트 바이러스 발현 시스템을 이용하여 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포에서 인간의 아데노신 A_{2A} 수용체를 발현시켰다. 세포를 수확하고, 원심분리에 의해 2회 세척하고, 균질화한 후, 다시 원심분리에 의해 세척하였다. 최종 세척된 막 펠릿을 120mM NaCl, 5mM KCl, 2mM CaCl₂ 및 10mM MgCl₂를 함유하는 트리스(50mM) 완충액(완충액 A)에 현탁하였다. 완충액 A의 최종 부피 200 μ l 중의 막 단백질 2.5 μ g, Ysi-폴리-1-리신 SPA 비드 0.5mg

및 0.1U 아데노신 데아미나제의 존재하에 96-웰 플레이트에서 [³H]-SCH-58261(문헌[Dionisotti et al., 1997, Br J Pharmacol 121, 353]; 1nM) 결합 분석을 수행하였다. 크산틴 아민 동종물(XAC; 2μM)을 사용하여 비특이적 결합을 정의하였다. 10μM에서 0.3nM까지의 10개의 농도에서 화합물을 시험하였다. 모든 분석은 쌍으로 수행하였고, 2회 이상 반복하였다. 원심분리기 전에 분석 플레이트를 실온에서 1시간 동안 배양하고, 이어 팩카드 탑카운트 섬광 계수기를 이용하여 결합된 리간드를 측정하였다. 비선형 곡선 피팅 프로그램을 이용하여 IC₅₀ 값을 계산하고, 쉐-프루소프 방정식을 이용하여 Ki 값을 계산하였다.

화학식 I의 화합물은 아데노신 A_{2A} 수용체에 대한 양호한 친화도 및 A₁ 수용체에 대한 높은 선택도를 갖는 것으로 나타났다. 바람직한 화합물은 하기 표 1에서 도시된 바와 같이 7.2 초과의 pKi 값을 나타낸다.

[표 1]

실시에 번호	hA ₁ (pKi)	hA ₂ (pKi)
1	5.90	8.67
2	5.18	8.19
3	5.18	8.24
4	5.18	8.10
5	5.18	7.23
6	5.18	7.30

화학식 I의 화합물 및 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염은 약제로서, 예를 들어 약학 제제의 형태로 사용될 수 있다. 약학 제제는, 예를 들어 정제, 피복정, 당의정, 경질 및 연질 젤라틴 캡슐, 용제, 유화제 또는 현탁제의 형태로 경구 투여될 수 있다. 그러나, 예를 들어 좌약의 형태로 직장 투여되거나, 예를 들어 주사액의 형태로 비경구 투여될 수도 있다.

약학 제제를 제조하기 위해 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 담체와 함께 화학식 I의 화합물을 가공할 수 있다. 락토즈, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아르산 또는 그의 염 등을, 예를 들어 정제, 피복정, 당의정 및 경질 젤라틴 캡슐용 담체로서 사용할 수 있다. 연질 젤라틴 캡슐에 적합한 담체는, 예를 들어 식물유, 왁스, 지방, 반고체 또는 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 물질의 특성에 따라, 연질 젤라틴 캡슐의 경우에는 일반적으로 어떠한 담체도 필요하지 않다. 용제 및 시럽을 제조하기에 적합한 담체는, 예를 들어 물, 폴리올, 글리세롤, 식물유 등이다. 좌약에 적합한 담체는, 예를 들어 천연유, 경화유, 왁스, 지방, 반액체 또는 액체 폴리올 등이다.

또한, 약학 제제는 방부제, 가용화제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 향미제, 삼투압을 변화시키기 위한 염, 완충액, 마스킹제 또는 산화방지제를 함유할 수 있다. 이들은 또한 기타 치료학적으로 중요한 물질을 함유할 수도 있다.

화학식 I의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 치료학적으로 불활성인 담체를 함유하는 약제도 또한 본 발명의 목적이며, 이는 화학식 I의 하나 이상의 화합물 및/또는 약학적으로 허용가능한 산 부가 염, 및 필요한 경우 하나 이상의 기타 치료학적으로 중요한 물질을 치료학적으로 불활성인 하나 이상의 담체와 함께 생약 투여형으로 만드는 것을 포함하는 상기 약제의 제조 방법도 또한 본 발명의 목적이다.

본 발명에 따라, 화학식 I의 화합물 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염도 알츠하이머병, 파킨슨병, 신경 보호, 정신분열증, 불안증, 통증, 호흡 곤란, 우울증, 천식, 알러지성 반응, 저산소증, 허혈, 발작 및 물질 남용과 같은 아데노신 수용체 길항작용 활성화에 기초한 질병을 억제하거나 예방하는데 유용하다. 또한, 본 발명의 화합물은 진정제, 근육 이완제, 정신병 치료제, 간질 치료제, 항경련제 및 심장 보호제로서 유용하고, 상응하는 약제를 제조하는데 유용할 수 있다.

본 발명에 따른 가장 바람직한 징후는 중추신경계의 질환을 비롯한 것으로, 본 발명은 예를 들어 특정 우울증, 신경 보호 및 파킨슨병의 치료 또는 예방에 유용하다.

투여량은 광범위하게 변할 수 있고, 물론 각각의 특정한 경우에 개개의 요건에 따라 조정되어야 할 것이다. 경구 투여의 경우, 성인의 투여량은 1일 화학식 I의 화합물 약 0.01 내지 약 1,000mg 또는 상응하는 양의 이의 약학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 1일 투여량은 1회 투여하거나 분할하여 투여할 수 있으며, 또한 상한치가 표시되는 경우에도 이를 초과할 수도 있다.

정제 제형(습윤 과립화)

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 1의 화합물	5	25	100	500
2	락토즈 무수물 DTG	125	105	30	150
3	Sta-Rx 1500	6	6	6	30
4	미정질 셀룰로즈	30	30	30	150
5	스테아르산마그네슘	1	1	1	1
합계		167	167	167	831

제조 방법

1. 항목 1, 항목 2, 항목 3 및 항목 4를 혼합하고, 정제된 물로 과립화한다.
2. 50°C에서 과립을 건조시킨다.
3. 적합한 연마 장비를 통해 과립을 통과시킨다.
4. 항목 5를 첨가한 후에 3분 동안 혼합하고, 적합한 프레스로 가압한다.

캡슐 제형

항목	성분	mg/정제			
		5mg	25mg	100mg	500mg
1	화학식 1의 화합물	5	25	100	500
2	가수된 락토즈	159	123	148	---
3	옥수수 전분	25	35	40	70
4	활석	10	15	10	25
5	스테아르산마그네슘	1	2	2	5
합계		200	200	300	600

제조 방법

1. 항목 1, 항목 2 및 항목 3을 적합한 혼합기에서 30분 동안 혼합한다.
2. 항목 4 및 항목 5를 첨가한다.
3. 적합한 캡슐에 충전한다.

실시에

하기 제조 방법 및 실시예는 본 발명의 예시하지만, 본 발명의 범위를 제한하기 위함은 아니다.

실시예:

1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

아세트니트릴 2ml 중의 2-메톡시-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아이소니코틴아미드 85mg (0.21mmol)의 교반된 용액에 요오드화나트륨 73mg(0.43mmol) 및 브롬화벤질 0.05ml(0.43mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 16시간 동안 환류 가열하였다. 이어, 반응 혼합물을 실온까지 냉각시키고, 에틸 아세테이트로 희석하고, 물 및 포화 염수로 연속해서 세척하였다. 이어, 유기상을 황산나트륨상에서 건조시키고, 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피 (2/1 EtOAc/톨루엔)에 의해 황색 결정성 고체로서 1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 32mg(32%)을 수득하였다.

ES-MS m/e(%): 499(M+ Na⁺, 14), 477(M+ H⁺, 100).

이하, 유사한 방식으로 수득된다.

실시예 2:

[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르

DMF중의 요오드화나트륨 및 에틸 브로모아세테이트를 사용하여 2-메톡시-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아이소니코틴아미드로부터 제조하였다.

ES-MS m/e(%): 495(M+ Na⁺, 25), 473(M+ H⁺, 100).

실시예 3:

2-옥소-1-(2-옥소-부틸)-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

DMF중의 요오드화나트륨 및 1-브로모-2-부타논을 사용하여 2-메톡시-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아이소니코틴아미드로부터 제조하였다.

ES-MS m/e(%): 479(M+ Na⁺, 32), 457(M+ H⁺, 100).

실시예 4:

2-옥소-1-피리딘-2-일메틸-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

DMF중의 요오드화나트륨 및 2-(브로모에틸)피리딘 하이드로브로마이드를 사용하여 2-메톡시-N-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아이소니코틴아미드로부터 제조하였다.

ES-MS m/e(%): 500(M+ Na⁺, 30), 478(M+ H⁺, 100).

실시예 5:

1-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

DMF 1ml 및 1,2-다이메톡시에탄 4ml 중의 2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 200mg(0.52mmol)의 교반 용액에 수화나트륨(광유중의 60% 분산액) 44mg(1.04mmol)을 첨가하였다. 실온에서 15분 동안 교반한 후, 브롬화리튬 90mg(1.04mmol)을 첨가하고, 추가의 15분 동안 교반을 계속하였다. 이어, 4-(2-클로로아세틸)모폴린 95mg(0.58mmol)을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반하였다. 이어, 반응 혼합물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 0.5M 염산, 포화 중탄산나트륨 및 포화 염수로 연속해서 세척하였다. 모은 수성상을 여과하고, 여과 케이크를 에테르로 세척하고, 이어 톨루엔에 재현탁하고, 진공하에 농축하였다. 플래시 크로마토그래피

(MeOH/CH₂Cl₂) 이후에 에틸 아세테이트에서 마쇄하여 황색 결정성 고체로서 1-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드 83mg(31%)을 수득하였다.

ES-MS m/e(%): 536(M+ Na⁺, 25), 514(M+ H⁺, 100).

이하, 유사한 방식으로 수득하였다.

실시예 6:

1-다이메틸카바모일메틸-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드

1,2-다이메톡시에탄 및 DMF중의 수화나트륨, 브롬화리튬 및 2-클로로-N,N-다이메틸아세트아미드를 사용하여 2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드로부터 제조하였다.

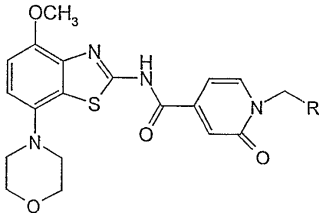
ES-MS m/e(%): 494(M+ Na⁺, 22), 472(M+ H⁺, 100).

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염:

화학식 I



상기 식에서,

R은 페닐, 피리딘-2-일, -C(O)-O-C₁₋₆-알킬, -C(O)-C₁₋₆-알킬, -C(O)-모폴리닐, -C(O)-NR'₂, -(CH₂)_n-NR'₂ 또는 -(CH₂)_n-O-C₁₋₆-알킬이고,

R'는 수소 또는 C₁₋₆-알킬일 수 있다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서,

R이 페닐인 화학식 I의 화합물.

청구항 3.

제 2 항에 있어서,

1-벤질-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서

R이 $-C(O)O-C_{1-6}$ -알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 5.

제 4 항에 있어서,

[4-(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일카바모일)-2-옥소-2H-피리딘-1-일]-아세트산 에틸 에스테르인 화학식 I의 화합물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

R이 $-C(O)-C_{1-6}$ -알킬인 화학식 I의 화합물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서,

2-옥소-1-(2-옥소-부틸)-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 8.

제 1 항에 있어서,

R이 피리디닐인 화학식 I의 화합물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

2-옥소-1-(피리딘-2-일-메틸)-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서,

R이 -C(O)-모폴리닐인 화학식 I의 화합물.

청구항 11.

제 10 항에 있어서,

1-(2-모폴린-4-일-2-옥소-에틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 12.

제 1 항에 있어서,

R이 -C(O)-NR'₂인 화학식 I의 화합물.

청구항 13.

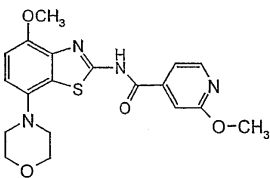
제 12 항에 있어서,

1-(다이메틸카바모일메틸)-2-옥소-1,2-다이하이드로-피리딘-4-카복실산(4-메톡시-7-모폴린-4-일-벤조티아졸-2-일)-아미드인 화학식 I의 화합물.

청구항 14.

a) 하기 화학식 6의 화합물을 하기 화학식 7의 화합물과 극성 유기 용매 중에서 승온에서 2 내지 18시간 동안 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계; 또는

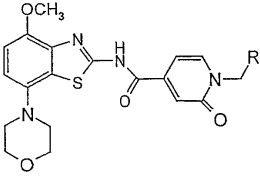
화학식 6



화학식 7



화학식 I



[상기 식에서,

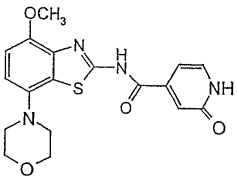
R이 페닐, 피리딜, $-C(O)O-C_{1-6}$ -알킬 또는 $-C(O)-C_{1-6}$ -알킬이다.]

b) 하기 화학식 8의 화합물을 하기 화학식 7 또는 화학식 9의 화합물과 극성 유기 용매 중에서 실온과 사용된 용매 혼합물의 환류 온도 사이의 온도에서 2 내지 18시간 동안 반응시켜 하기 화학식 I의 화합물을 제조하는 단계를 포함하고,

화학식 7



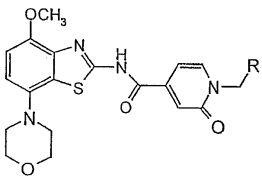
화학식 8



화학식 9



화학식 I



[상기 식에서,

R이 $-C(O)$ -모폴린, $-(CH_2)_n-O-C_{1-6}$ -알킬, $-(CH_2)_nNR'_2$ 또는 $-C(O)NR'_2$ 이다.]

필요한 경우에, 수득된 화합물을 이의 약학적으로 허용가능한 산 부가 염으로 전환시키는 단계를 포함하는, 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 화학식 I의 화합물의 제조 방법.

청구항 15.

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

제 14 항에 따른 방법에 의해 제조되는 화합물.

청구항 16.

제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 1종 이상의 화합물 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 함유하는, 알츠하이머 병, 파킨슨병, 헌팅톤병, 신경보호, 정신분열증, 불안, 동통, 호흡 결핍, 우울증, 약물 중독, 천식, 알레르기 반응, 저산소증, 허혈, 발작, 물질 남용 및 주의력 결핍 과다활동 장애(ADHD)로 이루어진 군으로부터 선택된 질병을 치료 또는 예방하거나, 또는 진정제, 근육완제, 정신병치료제, 간질치료제, 항경련제 또는 심장보호제로서 유용한 약제.

청구항 17.

삭제

청구항 18.

삭제

청구항 19.

삭제

청구항 20.

삭제