



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년03월03일

(11) 등록번호 10-1599661

(24) 등록일자 2016년02월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 C07D 413/12 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
 A61K 31/4245 (2006.01) A61P 25/16 (2006.01)  
 C07D 271/12 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7027664(분할)

(22) 출원일자(국제) 2008년05월16일

심사청구일자 2014년10월24일

(85) 번역문제출일자 2014년09월30일

(65) 공개번호 10-2014-0129360

(43) 공개일자 2014년11월06일

(62) 원출원 특허 10-2009-7025525

원출원일자(국제) 2008년05월16일

심사청구일자 2013년05월16일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/006271

(87) 국제공개번호 WO 2008/143963

국제공개일자 2008년11월27일

(30) 우선권주장

60/930,633 2007년05월17일 미국(US)

60/958,069 2007년07월02일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020000071082 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

코텍스 파마슈티칼스, 인크.

미국 92718 캘리포니아주 어빈 배런카 파크웨이 15241

(72) 발명자

스트리트, 레슬리

미국 92677 캘리포니아, 라구나 리구엘, 로얄리지 24631

필러, 루돌프

미국 92610 캘리포니아, 풋힐 랜치, 넘버 25에이, 로이드 발로레 19431

리, 스테판

미국 91775 캘리포니아, 산 가브리엘, 칼리타 스트리트 8825

(74) 대리인

양영준, 양영환

전체 청구항 수 : 총 31 항

심사관 : 이기철

(54) 발명의 명칭 글루타메이트에 의한 시냅스 반응을 향상시키기 위한 이치환된 아미드 화합물

(57) 요약

본 발명은, 기본적인 그리고 고차원 행동을 담당하는 뇌 신경망에서 시냅스의 수용체 기능 향상을 포함하는, 뇌 기능 결핍의 처치 및 예방에 유용한 화합물, 약제학적 조성물 및 뇌기능 결핍의 처치 및 예방 방법에 관한 것이다.

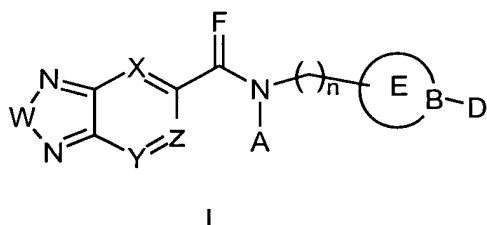
호흡조절, 인지능을 포함하는 뇌 신경망은 기억손상과 연관되어, 다른 뇌 영역 사이의 신경 활동에 불균형으로 파킨슨 병, 정신분열증, 저환기증, 수면 무호흡증, 주의력 결핍 과잉행동장애 및 조울증 등의 이상을 가져오고, 향신경성 물질과 연관된 이상, 및 알코올, 마취제, 진통제, 바르비투레이트, 진통제 또는 신경 독성 물질의 과용으로 인한 호흡 이상, 또는 약물 증상으로 생기는 저환기증, 예를 들어 중추성 수면 무호흡증, 중풍-유래 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 중추성 저환기증, 비만성 저환기증, 영아 돌연사증후군, 레트증후군, 척수손상, 외상성 뇌손상, 체인스토크스 호흡, 온딘의 저주, 프라더-윌리 증후군, 및 의사를 가져온다. 특히, 본 발명은 그러한 상태의 치료에 유용한 화합물 및 그러한 치료를 위해 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

하기 식 I의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



상기 식에서:

W는 산소이고;

X, Y 및 Z는 -CR이고;

R은 H이고;

F는 O 또는 S이고;

A는 H, 할로겐으로 치환되거나 비치환된 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬, 할로겐으로 치환되거나 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알케닐, 할로겐으로 치환되거나 비치환된 -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알키닐, 또는 할로겐으로 치환되거나 비치환된 -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬이고;

n은 0, 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6이고;

$\text{E}$ 는 -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 포화 또는 불포화 시클로알킬, 아릴, O, N, 및 S로 이루어진 군으로부터 선택되는 하나 이상의 헤테로원자를 포함하는 3-8원 헤테로사이클, 또는 피리딜이고;

B는 -C=, -C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O, 또는 SO<sub>2</sub>이고;

R<sup>a</sup>는 H, 할로겐, OH, O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬, 시아노, 또는 D와 함께 -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬기를 형성할 수 있는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬기 이고;

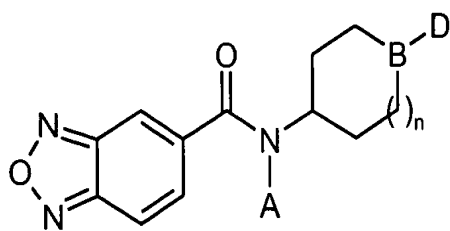
D는 B가 O, S, C=O, S=O 또는 SO<sub>2</sub>일 때에는 존재하지 않고, 또는 존재하는 경우, B가 -C=, -C-R<sup>a</sup>, 또는 N일 때에는 B에 결합되고, H, 할로겐, OR<sup>b</sup>, R<sup>a</sup>와 함께 -C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub> 시클로알킬기를 형성할 수 있는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬기, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알케닐, -C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알키닐, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 피리다지닐, 피리미딜, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 이미다졸일, 푸릴, 피롤일, 피리딜, 티에닐, 및 인돌일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴, -C<sub>2</sub>-C<sub>7</sub> 카르복시알킬, -C(=O)R<sup>d</sup>, 아지도, 아미노, 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 술포닐알킬이고, 또는 B가 -C-R<sup>a</sup>일 때에는, R<sup>a</sup>와 D는 임의로 B와 함께 =N-OR<sup>c</sup>를 형성하고;

R<sup>b</sup>, R<sup>c</sup>, 및 R<sup>d</sup>는 각각 독립적으로 H 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 직쇄 또는 분지된 알킬기이다.

청구항 2

제1항에 있어서,

하기 식 II의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



II

상기 식에서:

A는  $-C_1-C_6$  직쇄 또는 분지된 알킬 또는  $-C_3-C_7$  시클로알킬이고;

n은 0, 1, 2 또는 3이고;

B는  $-C-R^a$ ,  $C=O$ , 또는  $O$ 이고;

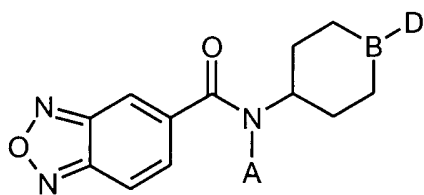
$R^a$ 는 H,  $-OH$ ,  $-C_1-C_6$  알킬, 또는 F이고;

D는 B가  $O$  또는  $C=O$ 일 때에는 존재하지 않고,  $R^a$ 가 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬일 때에는 H 또는  $OH$ 이고, 또는  $R^a$ 가 F일 때에는 F이다.

### 청구항 3

제1항에 있어서,

하기 식 III의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



III

상기 식에서:

A는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

B는  $-C-R^a$ ,  $O$  또는  $C=O$ 이고;

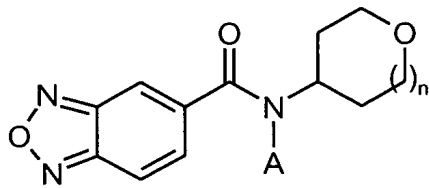
$R^a$ 는 H, F,  $-OH$  또는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

D는 B가  $O$  또는  $C=O$ 일 때에는 존재하지 않고,  $R^a$ 가 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬일 때에는 H 또는  $OH$ 이고, 또는  $R^a$ 가 F일 때에는 F이다.

### 청구항 4

제1항에 있어서,

하기 식 IV의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



IV

상기 식에서:

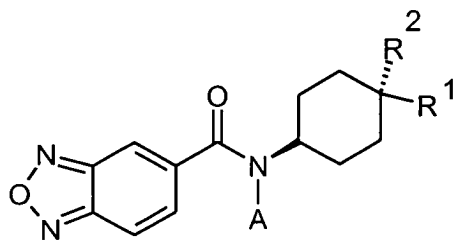
A는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

n은 0, 1 또는 2이다.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

하기 식 V의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



V

상기 식에서:

A는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이고;

R<sup>1</sup>은 H, F, 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬이고;

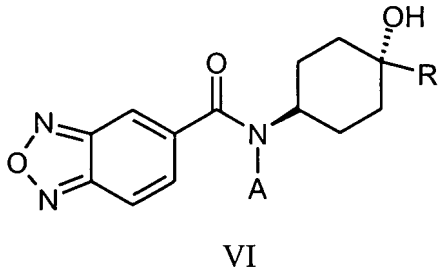
R<sup>2</sup>는 H, F, CN, 또는 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 피리다지닐, 피리미딜, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 이미다졸일, 푸릴, 피롤일, 피리딜, 티에닐, 및 인돌일로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로아릴, 또는 OR<sup>3</sup>이고;

R<sup>3</sup>는 H 또는 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

하기 식 VI의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



상기식에서:

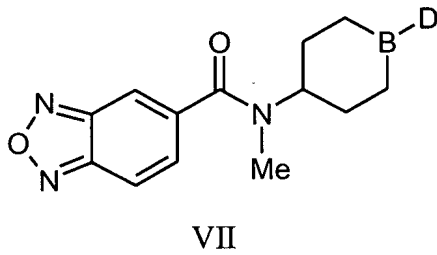
A는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

R은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이다.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

하기 식 VII의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



상기 식에서:

B는  $-C-R^a$ , O 또는 C=O이고;

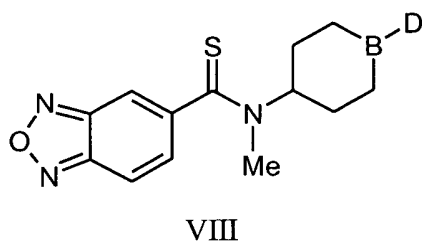
$R^a$ 는 H, F, -OH 또는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

D는 B가 O 또는 C=O일 때에는 존재하지 않고,  $R^a$ 가 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬일 때에는 H 또는 OH이고, 또는  $R^a$ 가 F일 때에는 F이다.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

하기 식 VIII의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



상기 식에서:

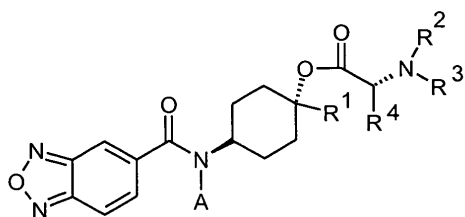
B는  $-C-R^a$ , O 또는 C=O,

$R^a$ 는 H, F, -OH 또는  $-C_1-C_6$  알킬이고,

D는 B가 O 또는 C=O일 때에는 존재하지 않고,  $R^a$ 가 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬일 때에는 H 또는 OH이고, 또는  $R^a$ 가 F일 때에는 F이다.

**청구항 9**

하기 식 IX의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 수용가능한 염 또는 용매화합물:



IX

상기 식에서:

A는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

$R^1$ 은 H 또는  $C_1-C_4$  알킬이고;

$R^2$ 는 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

$R^3$ 는 H 또는  $-C_1-C_6$  알킬이고;

$R^4$ 는 H 또는  $-C_1-C_6$  직쇄 또는 분지된 알킬이다.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 하기 화합물:

N-시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-시클로펜틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 또는

N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 식 IX의 하기 화합물:

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 N,N-디메틸 글리시네이트 하이드로클

로라이드

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-알라니나이트 하이드로클로라이드

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-발리나이트 하이드로클로라이드

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 N,N- 디메틸 글리시나이트 하이드로클로라이드

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 글리시나이트 하이드로클로라이드 또는

트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 글리시나이트 하이드로클로라이드.

**청구항 12**

제1항에 있어서, 하기 화합물:

- N-시클로헥틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-(4,4-디메틸시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-메틸-N-스피로[2.5]옥트-6-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로부틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로헥실-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로펜틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로부틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-(시스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-D<sub>3</sub>-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-에틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로헥실-N-에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-(시클로헥실메틸)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-벤질-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-메틸-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-메틸-N-피리딘-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-메틸-N-페닐-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-시클로프로필-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-테트라히드로-2H-피란-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- tert-부틸-4-[(2,1,3)-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트
- N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드
- N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-(1-포르밀피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- N-메틸-N-[1-(메틸술폰닐)피페리딘-4-일]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-메틸-N-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-[4-([히드록시이미노]시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-[4-(메톡시이미노)시클로헥실]-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(4-플루오로시클로헥스-3-엔-1-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(시스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(시스-4-에틸닐-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(시스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-D<sub>3</sub>-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드  
 N-(4-시스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-[트랜스-4-(2H-테트라졸-2-일)시클로헥실]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-아지도시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(시스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(트랜스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(3-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(3,3-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(2-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(2-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(2,2-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드  
 N-메틸-N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

N-메틸-N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드

N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드 또는

N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 13**

제10항에 있어서, N-시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 14**

제10항에 있어서, N-시클로펜틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 15**

제10항에 있어서, N-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 16**

제10항에 있어서, N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 17**

제10항에 있어서, N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 18**

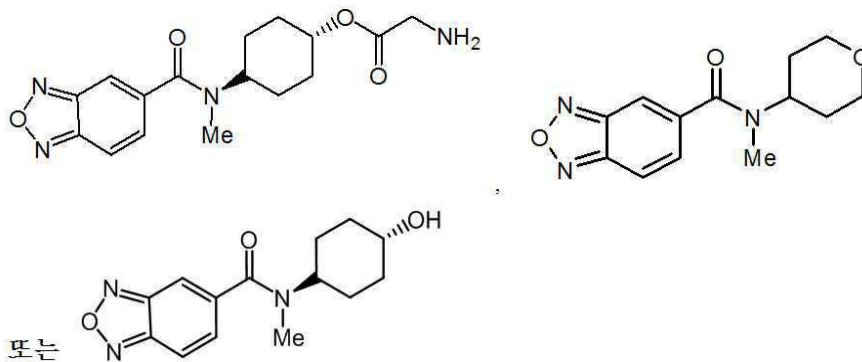
제10항에 있어서, N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 19**

제10항에 있어서, N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드.

**청구항 20**

하기 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염:



**청구항 21**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물의 유효량을 약제학적으로 수용가능한 담체, 첨가제, 또는 부형제와 함께 포함하는, ADHD, 레트증후군(Rett's syndrome), 취약-X 증후군(Fragile-X syndrome), 저환기증(respiratory depression), 호흡 관련 수면 장애(breathing related sleep disorders), 또는 알츠하이머 병의 치료를 위한 약제학적 조성물.

**청구항 22**

제21항에 있어서, 0.5중량% 내지 75중량%의 상기 화합물 및 25중량% 내지 95.5중량%의 상기 담체, 첨가제, 또는

부형제를 포함하는 억제학적 조성물.

**청구항 23**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하고, 흥분성 시냅스의 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 과소글루타메이트성 증상 또는 결손이 있어 기억 또는 인지기능 손상을 앓고 있는 포유동물 대상체를 치료하기 위한 억제학적 조성물.

**청구항 24**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하고, 흥분성 시냅스의 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 과소글루타메이트성 증상 또는 결손이 있어 피질/해마 불균형에 따른 정신분열증 또는 정신병적 행동을 앓고 있는 포유동물 대상체를 치료하기 위한 억제학적 조성물.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 상기 증상 또는 결손이 정신분열증 또는 파킨슨 병인 억제학적 조성물.

**청구항 26**

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는, ADHD, 레트증후군, 취약-X 증후군, 저환기증, 호흡 관련 수면 장애, 또는 알츠하이머 병의 치료를 위한 억제학적 조성물.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 저환기증의 치료를 위한 억제학적 조성물.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 상기 화합물이 마취제 또는 마취성 진통제와 함께 투여되는 억제학적 조성물.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 상기 화합물이 마취제 또는 바르비투레이트와 함께 투여되는 억제학적 조성물.

**청구항 30**

제20항에 따른 화합물을 포함하는, 저환기증의 치료를 위한 억제학적 조성물.

**청구항 31**

제30항에 있어서, 상기 화합물이 마취제 또는 마취성 진통제와 함께 투여되는 억제학적 조성물.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은, 고차원 행동을 담당하는 뇌 신경망에서 시냅스의 수용체 기능 향상을 포함하는, 뇌기능 결핍의 처치 및 예방에 유용한 화합물, 억제학적 조성물 및 뇌기능 결핍의 처치 및 예방 방법에 관한 것이다.

[0002] 호흡조절, 인지능을 포함하는 뇌 신경망은 기억손상과 연관되어, 다른 뇌 영역 사이의 신경 활동에 불균형으로 파킨슨 병, 정신분열증, 저환기증, 수면 무호흡증, 주의력 결핍 과잉행동장애 및 조울증 등의 이상을 가져온다. 특히, 본 발명은 그러한 상태의 치료에 유용한 화합물 및 그러한 치료를 위해 이들 화합물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0003] 포유동물 전뇌 여러 부위의 시냅스에서 글루타메이트의 방출은 두 부류의 후시냅스 수용체를 자극한다. 이들 부

류는 일반적으로 AMPA/퀴스퀼레이트 수용체 및 N-메틸-D-아스파르트산(NMDA) 수용체로 불리워진다. AMPA/퀴스퀼레이트 수용체는 전압에 의존하지 않는 빠른 여기-후-시냅스 전류(빠른 EPSC)를 매개하는 반면 NMDA 수용체는 전압-의존, 느린 여기 전류를 매개한다. 해마 또는 피질에 관한 연구는 AMPA 수용체에 의해 매개된 빠른 EPSC가 대부분의 상황에서 대부분의 글루타메이트 방출 시냅스에서 훨씬 현저한 성분이라는 것을 보여준다.

[0004] AMPA 수용체는 뇌 전체에 공평하게 분배되어있지 않고 중뇌와 소뇌에 편중되어 있다. Brain Research 324:160-164(1984)에 의하면 해마의 주 시냅스 구역 각각과 선조체에서 신경질의 표피층에서 고농도로 발견된다. 인간 및 동물에 관한 연구는 이들 구조가 복잡한 인식 과정을 조직하며 고차원 행동을 위한 기질을 제공한다는 것을 알려준다. 따라서, AMPA 수용체는 인지활동을 책임지는 뇌신경망의 전달을 매개한다.

[0005] 상기 이유로, AMPA 수용체의 기능을 향상시키는 약은 인지능에 현저한 이점을 제공한다. 그러한 약은 또한 기억을 용이하게 한다. 예를 들어, Brain Research 598:173-184(1992) 연구에 의하면, AMPA 수용체-매개된 시냅스 반응 크기의 증가는 LTP(Long Term Potentiation)를 향상시키는 것으로 밝혀졌다. LTP는 인지 중에 뇌에서 일어나는 것으로 알려진 반복적인 신체활동에 따르는 시냅스 접촉 강도의 안정한 향상이다.

[0006] AMPA-형태의 글루타메이트 수용체의 기능을 향상시키는 화합물은 LTP의 유도 및 학습 획득을 용이하게 한다. 참고, Synapse 15:326-329(1993); PNAS 91:777-781(1994); Brain Research 638:343-346(1994); PNAS 91:1158-1162(1994); Neurosci. Lett. 186:153-156(1995); J. Neurosci. 15:8023-8030(1995); Synapse 22:332-337(1996); JPET 278:627-638(1996); Internat. Clin. Psychopharm 11:13-19(1996); Exp. Neurology 145: 89-92(1997); Exp. Neurology 146: 553-559(1997); J. Neurosci. 18:2748-2763(1998); 및 미국특허공보 제 5,747,492호. LTP가 기억 기질임을 보여주는 증거가 있다. 예를 들어, LTP를 차단하는 화합물은 동물의 기억형성을 저해하고, 인간의 학습을 방해하는 몇 약제는 LTP의 안정화를 방해한다고 Neuroscience 49:1-6(1992)에 보고되어 있다. 간단한 작업을 배우는 것은 고주파 자극에 의해 생성된 LTP를 폐색시키는 해마에서 LTP를 유도하고(Whitlock et al, Science 313:1093- 1097 (2006)) 공간 기억을 맡는 LTP를 유지한다(Whitlock et al, Science 313:1 141-1 144 (2006)). 이 가운데 발견된 중요한 것은 양성 AMPA-타입 글루타메이트 수용체 조절제로 생체 내 처치를 하게 되면 중년 동물의 기본 수치상 LTP의 안정성이 회복된다는 것이다. (Rex, et al, J. Neurophysiol. 96:677-685 (2006)).

[0007] 흥분성 시냅스 전도는 이것에 의해 신경영양인자가 특정 뇌 영역에서 증가한다는 중요경로를 제공한다. 마찬가지로, 조절체에 의한 AMPA 수용체 기능의 강화는 뉴로트로핀, 특히 뇌 유래 신경영양인자(BDNF)를 증가시킨다. 참조, Lauterborn, et al, J. Neurosci. 20:8-21 (2000); Gall, et al., U.S. Patent 6,030,968; Lauterborn, et al., JPET 307:297-305 (2003); 및 Mackowiak, et al, Neuropharmacology 43: 1-10 (2002). 다수의 신경학적 이상, 예를 들어 파킨슨 병, 주의력결핍 과잉행동장애(ADHD), 자폐증, 취약-X 증후군, 및 레트 증후군(RTT)에 대한 BDNF 레벨과 관련 다른 연구가 있어 왔다. 참조, O'Neill, et al, Eur. J. Pharmacol. 486:163-174 (2004); Kent, et al, Mol. Psychiatry 10:939-943 (2005); Riikonen, et al, J. Child Neurol. 18:693-697 (2003) 및 Chang, et al, Neuron 49:341-348 (2006). 따라서, AMPA 수용체 강화제는 이들의 치료와 글루타메이트 불균형 또는 항 신경성 인자의 결손에 기인한 다른 신경학적인 질병의 치료에 유용하다.

[0008] 선택적으로 AMPA 수용체로 이용가능한 화합물에 대한 가능한 기본형들이 J. Physiol. 424:533-543(1990)에 게시되어 있다. 이 논문의 저자는 아니라세탐(N-아니졸일-2-피롤리디논)이, 감마-아미노부티르산(GABA), 카인산(KA), 또는 NMDA 수용체에 의한 반응에 영향 없이, 난모세포에서 발현되는 뇌 AMPA 수용체에 의해 매개되는 전류를 향상시킨다는 것을 발견하였다. 아니라세탐을 해마조각에 주입하게 되면 나머지 기억 성질을 저해하지 않고 빠른 시냅스 전위의 크기가 향상된다. 이것은 아니라세탐이 해마의 몇 부위에서 시냅스 반응을 증가시키기 때문이며, NMDA 수용체에 의해 매개되는 전위에는 영향이 없다. Psychobiology 18:337-381(1990) 및 Hippocampus 1:373-380(1991) 참조.

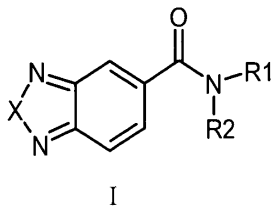
[0009] 아니라세탐은 또한 극히 빠른 효능개시와 제거로 두드러지는 지속효과 없이 반복적으로 사용할 수 있다. 이것은 행동과 연관된 약제에 중요한 장점이 될 수 있다. 그러나, 아니라세탐의 말초신경 투여는 뇌 수용체에 영향을 미치지 않는 것 같다. 이 약제는 높은 농도(~1.0mM)에서만 효과가 있고 인간의 말초 신경 투여 후 약 80%가 아니졸-GABA로 전환된다는 보고가 J. Chromatogr. 530:397-406(1990)에 게시된 적 있다. 대사물질, 아니졸-GABA는 아주 약한 아니라세탐 유사 효과만 있다. 이런 이슈 외에, 아니라세탐은 뇌의 다른 신경전달물질 및 효소타겟 과다에 효과가 있고, 이 치료 약제의 메커니즘은 분명하지는 않다. 참조, Himori, et al, Pharmacology Biochemistry and Behavior 47:219-225 (1994); Pizzi et al, J. Neurochem. 61:683-689 (1993); Nakamura and Shirane, Eur. J. Pharmacol. 380: 81-89 (1999); Spignoli and Pepeu, Pharmacol. Biochem. Behav.

27:491-495 (1987); Hall and Von Voigtlander, Neuropharmacology 26:1573-1579(1987); 및 Yoshimoto et al., J. Pharmacobiodyn. 10:730-735(1987).

[0010] 낮은 효능과 물에 분해되는 불안정성을 나타내지 않는 AMPA 수용체-조절 화합물이 최근에 알려졌다. 암파킨스라고 불리워지는 이들 화합물은 국제특허공개공보 제 미국특허 제 5,747,492에 게시되어 있다. 일반적으로 벤즈아미드로 치환된 암파킨스는 예를 들어, 1-(퀸옥살린-6-일카르보닐)피페리딘(CX516; Am업은x)이 있다. 일반적으로, 이들은 아니라세탐보다 화학적으로 안정으로 향상된 생체활성을 나타낸다. CX516은 동물실험에서 기억 손상, 정신분열증 및 우울증에 효과적인 치료제라는 것이 입증되었다. 임상 시험에서, CX516은 여러가지 형태의 인간의 기억력을 향상시킨다는 것이 밝혀졌다(Lynch et al., Internat. Clin. Psychopharm. 11: 13-19 (1996); Lynch et al., Exp. Neurology 145:89-92 (1997); Ingvar et al., Exp. Neurology 146:553-559 (1997)).

[0011] 새로운 부류의 암파킨스, 벤즈옥사진은 최근에 발견되었으며 생체내 및 생체외에서 높은 활성을 나타내는 것으로 밝혀져 인지 기능 강화의 가능성을 평가하는 모델로 제시되었다[미국 특허 제 5,736,543 호]. 치환된 벤즈옥사진은 유연한 벤즈아미드, CX516과 다른 수용체 조절 성능을 갖는 단단한 벤즈아미드 유사체이다.

[0012] 몇 치환된 2,1,3 벤즈옥사디아졸 화합물이 미국특허출원 2002/0099050 및 2002/0055508호에 게시된 공지의 화합물에 비해 주의력결핍과잉행동장애(ADHD), 정신분열증 및 인지능 향상 등에 동물 시험에서 놀랍고 강력한 효과를 나타내는 것이 밝혀졌다. 새로운 류의 N,N-이치환된 아미드(I)는 AMPA 수용체에 의해 매개되는 글루타메이트에 의한 시냅스 반응을 향상시키는 현저한 활성을 나타낸다



[0013]

**발명의 내용**

[0014] 본 발명은 상기 구조 식 I의 화합물을 포함한다. 이들 화합물의 투여는 발명의 상세한 설명의 하기 II 부분에 기재되어 있는 바와 같이, AMPA 수용체에 의해 매개되는 글루타메이트에 의한 시냅스 반응을 향상시키고 d-암페타민 자극된 운동 분석에서 설치류의 행동을 향상시켰다. 이 행동학적 분석은 ADHD나 정신분열증의 치료를 위한 신경이완 약물로 유효하다는 것을 증명하는 것이다. 본 발명의 화합물은 생체내에서 공지의 화합물보다 보다 강력하고 효과적으로 글루타메이트에 의한 시냅스 반응을 향상시킨다. 이러한 활성은 공지의 화합물에 비해 낮은 농도에서 의약으로 사용되는 경우 및 치료방법을 포함하여 그 사용방법에서 현저한 효과를 나타낸다는 것을 말해준다. 또한 본 발명의 화합물은 상기의 화합물들과 비교할 때 향상된 약동학 성질을 나타낸다.

[0015] 본 발명의 신규 화합물의 이러한 AMPA 수용체에 의해 매개되는 시냅스 반응을 향상시키는 성능은 다양한 목적에 이용될 수 있다. 예를 들어 AMPA 수용체에 의존하는 행동 학습을 용이하게 하는데 사용되거나, AMPA 수용체 또는 이들 수용체를 이용하는 시냅스의 수나 성능이 감소되는 증상에 치료제로 이용되거나 향상된 흥분 시냅스 활성이 유리한 상황에 이용될 수 있다.

[0016] 본 발명은 글루타메이트 부족 상태, 흥분 시냅스의 강도나 수의 부족, AMPA 수용체의수의 부족으로 인해 기억이나 인지 능력 결핍으로 고통받는 환자의 처치 방법을 포함한다. 그러한 상태는 또한 피질/선조체 불균형을 초래하여, 정신분열증 또는 정신병적 행동을 일으킨다.

[0017] 본 발명은 또한 저환기증 환자에게 본 발명의 화합물을 저환기증을 경감 또는 저해하기에 충분한 양으로 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다. 본 발명의 일례에서, 환자는 포유동물이다. 다른 예에서 환자는 인간이다. 본 발명은 또한 저환기증 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 마취제 또는 마취성 진통제, 예를 들어 알페타닐 및 펜타닐, 와 함께 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다.

[0018] 본 발명은 또한, 본 발명의 유효량의 화합물을 환자에게 충분한 양으로 투여하는 것으로 구성되는, 호흡과 관련된 수면장애 또는 무호흡증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다.

[0019] 본 발명의 방법에 따라, 그러한 환자들은 유효량의 구조식 I의 화합물을, 발명의 상세한 설명의 II 부분에 설명된 바와 같이, 약제학적으로 수용 가능한 담체 중에서 투여받는다. 이러한 본 발명의 목적 및 다른 목적은 상기 본 발명의 상세한 설명 및 첨부하는 도면에 의해 더욱 명백해 질 것이다.

[0020] **[실시예]**

[0021] I. 정의

[0022] 하기에 본 발명에 사용된 용어에 대한 정의를 설명한다. 여기에 특별히 정의되지 아니한 용어는 일반적으로 당 업계에서 사용되는 것과 동일한 정의로 간주된다.

[0023] 여기서 사용된, "알킬"은 탄소와 수소로 구성된 포화 일가 라디칼을 의미하고, 직쇄, 측쇄 및, 고리를 포함한다. 이러한 알킬 그룹의 예로는, 메틸, 에틸, n-부틸, n-헵틸, 이소프로필, 2-메틸프로필이 있다.

[0024] " $\text{---}(\text{---})_n\text{---}$ " 는 두 선 사이에 메틸렌 그룹을 포함하고, n이 0 내지 7의 정수인 알킬렌 그룹을 나타낸다. n이 0인 경우 알킬렌 그룹은 존재하지 않는다.

[0025] 여기서 사용된, "시클로알킬"은 고리에 8개 이하의 탄소와 수소로 구성된 포화 일가 라디칼을 의미한다. 이러한 시클로알킬 그룹의 예로는, 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 및 시클로헵틸이 있다. 여기서 사용된, 시클로알킬은 헤테로원자 B그룹을 포함하는 시클로알킬 그룹도 포함한다(헤테로사이클).

[0026] 여기서 사용된, "비시클로알킬"은 비시클릭 고리에 10개 이하의 탄소와 수소로 구성된 포화 일가 라디칼을 의미한다. 이러한 비시클로알킬 그룹의 예로는, 비시클로[2.2.2]옥틸, 비시클로[2.2.1]헵틸, 비시클로[2.2.3]노닐, 비시클로[3.2.1]옥틸이 있다.

[0027] 여기서 사용된, "아자비시클로알킬"은 비시클릭 고리에 10개 이하의 탄소와 수소, 및 하나의 질소원자로 구성된 포화 일가 라디칼을 의미한다. 이러한 아자비시클로알킬 그룹의 예로는, 1-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 2-아자비시클로[2.2.2]옥틸, 1-아자비시클로[2.2.1]헵틸, 2-아자비시클로[2.2.1]헵틸 및 1-아자비시클로[3.2.1]옥틸이 있다.

[0028] "알케닐"은 하나 또는 두 개의 불포화 그룹을 포함하고 탄소와 수소를 포함하는 일가 라디칼을 의미하며, 직쇄, 측쇄 또는 고리 화합물일 수 있다. 알케닐 그룹의 예로는 에테닐, n-부테닐, n-헵테닐, 이소프로페닐, 시클로펜테닐, 시클로헵테닐에틸 및 시클로헥세닐 등이 있다.

[0029] "치환된 알킬" 그룹(시클로알킬 및 비시클로알킬 포함), "치환된 알케닐" 그룹 및 "치환된 알킬닐" 그룹에서 "치환된"이라는 용어는 다른 관련된 치환된 그룹(예를 들어 카르복시알킬, 술폰알킬) 중에서 수소대신에 치환되는 하나 또는 그 이상의 치환기(치환기에 따라 1-8탄소원자, 1-7 탄소원자, 1-6 탄소원자, 1-3 탄소원자, 2-8 탄소원자, 2-7 탄소원자, 2-6 탄소원자, 3-8 탄소원자 등을 포함)를 갖는 의미하고, 그 치환기는 예를 들어, 3-7 탄소원자를 갖는 시클로알킬을 포함하는 1-8 탄소 원자를 포함하는 저급알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아실, 할로젠 (즉, 알킬 할로, 예를 들어, CF<sub>3</sub>), 히드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬 및 디알킬 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아릴옥시, 카르복시알킬, 카르복사미도, 티오, 티오에테르, 포화 및 불포화 고리형 탄화수소, 헤테로사이클 등이다(하기의 "치환된" 참조)

[0030] "아릴" 은 방향족 단일 고리(예, 페닐) 또는 축합된 고리(예, 나프틸)를 의미한다. 방향족 헤테로고리는 고리 또는 축합된 고리 중의 하나 이상에, 산소, 질소, 황과 같은 비-탄소 원자를 하나 이상 포함하는 방향족 고리 또는 축합된 고리로서, 옥사졸일, 이소옥사졸일, 피라졸일, 티아졸일, 티아디아졸일, 테트라졸일, 피리다지닐, 피리미딜, 벤조푸릴, 벤조티에닐, 벤즈이미다졸일, 벤즈옥사졸일, 벤조티아졸일, 퀴놀일, 이소퀴놀일, 이미다졸일, 푸릴, 피롤일, 피리딜, 티에닐 및 인돌일이 있다.

- [0031] "치환된 아릴, 치환된 방향족, 치환된 헤테로방향족"에서 "치환된"은 원자 또는 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 치환기를 의미하고, 상기 치환기는 AMPA 수용체 기능 향상제로서의 기능을 방해하지 않는 화합물로부터 선택된다. 치환기는 예를 들어, 치환된 방향족 및 헤테로방향족 그룹으로, (C1-C7) 알킬, (C1-C7)아실, 아릴, 헤테로아릴, 치환된 아릴 및 헤테로아릴, 할로젠, 시아노, 니트로, (C1-C7)알킬할로 (예를 들어, CF<sub>3</sub>), 히드록시, (C1-C7)알콕시, (C2-C14, 바람직하게는 C2-C7) 알콕시알킬, 아미노, 알킬 및 디알킬 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 카르복시알킬, 카르복시아미도, 티오, 티오에테르, 포화 및 불포화 (C3-C8)고리형 탄화수소, (C3-C8)헤테로사이클 등이다. 치환기 각각이 그 자신도 치환될 수 있다.
- [0032] "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭"은 하나 이상의 탄소원자가 질소, 산소 또는 황과 같은 헤테로원자로 치환된 탄소 고리를 의미한다. 헤테로사이클의 예로는 피페리딘, 피롤리딘, 모르폴린, 티오모르폴린, 피페라진, 테트라히드로푸란, 테트라히드로피란, 2-피롤리디논, δ-베레로락탐, δ-베레로락톤 및 2-케토피페라진이 있다.
- [0033] "치환된 헤테로사이클"은 H가 아닌 하나 또는 그 이상의 치환기를 갖는 헤테로사이클 을 의미하고 그 치환기는 예를 들어, 저급 알킬, 아실, 아릴, 시아노, 할로젠, 히드록시, 알콕시, 알콕시알킬, 아미노, 알킬 및 디알킬 아미노, 아실아미노, 아실옥시, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 카르복시알킬, 카르복시아미도, 티오, 티오에테르, 포화 및 불포화 고리형 탄화수소, 헤테로사이클 등이다.
- [0034] "화합물"은 여기에 기술된 특성의 화학적 화합물을 의미한다. 본 명세서 내에서, 이 용어는 일반적으로 단일의 화합물을 의미하나, 어떤 경우에는 게시된 화합물의 입체이성질체 및/또는 광학 이성질체(라세믹 화합물, 부분 입체이성질체가 풍부한 혼합물 또는 부분입체이성질체가 순수한 화합물 포함)를 포함한다. 화합물이란 용어는 또한 그 화합물의 약제학적으로 수용가능한 염 및 용매화합물을 포함한다.
- [0035] 본 발명에 사용되는 "유효량"은 AMPA 수용체 활성을 증가시키는 것에 의해 글루타메이트에 의한 시냅스 반응을 향상시키는데 사용되는 선택된 식 I의 화합물의 양을 의미한다. 이 양은 선택되는 특정 화합물, 사용되는 용도, 환자의 체중 및 나이, 투여경로 등에 의해 달라지나, 일반적인 실험에 의해 용이하게 결정할 수 있다. 질병을 치료하는 경우에는, 유효량은 특정 질병을 유효하게 치료하는 량이다.
- [0036] "약제학적으로 수용가능한 담체"는 투여되는 환자에게 독성이 없는 담체 또는 부형제를 의미한다. 약제학적으로 수용가능한 부형제는 E.W. Martin의 "Remington's Pharmaceutical Sciences."에 게시되어 있다.
- [0037] 본 발명에서 사용되는 아민 화합물의 "약제학적으로 수용가능한 염"은 암모늄염이고, 상응하는 무기 음이온으로 염소, 브롬, 요오드, 황산, 아황산, 질산, 아질산, 인산 등, 그리고 유기 음이온으로 아세트산, 말론산, 피루브산, 프로피온산, 푸마르산, 신나메이트, 토실레이트 등을 갖는다.
- [0038] 본 발명에서 "환자" 또는 "대상"은 본 발명의 화합물 또는 조성물의 사용 또는 처치를 받는 인간을 포함하는 동물을 의미한다. 특정 동물(특히, 예를 들어 인간)에 나타나는 특정 질병 또는 증상인 경우, 환자 또는 처치 대상은 특정 동물일 수 있다.
- [0039] "감각-운동 문제"는 오감에 의해 수용된 외부 자극에 대해 물리적 반응으로 운동하거나 작용하지 못하는 것을 의미한다.
- [0040] "인지 작업" 또는 "인지 기능"은 지식 또는 사고를 포함하는 환자에 의해 행해지는 행동을 표현하는데 사용된다. 인간 뇌 조직의 75%를 차지하는 두정, 측두골, 전두골의 대뇌피질이 감각 입력과 행동 유발 사이의 정보처리의 대부분을 책임지고 있다. 대뇌피질과 관련된 기능을 자주 인지라고 말하는데, 이것은 세상을 인식하는 과정을 문언적으로 풀이한 것이다. 특정 자극, 인식 및 이러한 자극을 규명하고 반응을 계획하고 나타내는 것은 인지와 연관된 뇌 기능에 의해 매개되는 과정 및 능력이다.
- [0041] "뇌 신경망"은 신경 세포의 시냅스 작용에 의해 서로 연결되는 뇌의 다른 해부학적 구역을 나타내는데 사용된다.
- [0042] "AMPA 수용체"는 NMDA가 아닌, AMPA(DL-α-아미노-3-히드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로파논산) 또는 글루타메이트의 결합에 감응하여 세포막을 따라 양이온을 흐르게 하는, 몇 세포막에서 발견되는 단백질 집합체이다.
- [0043] "흥분 시냅스"는 다른 세포의 외부 세포막의 비극성화를 일으키는 한 세포에 의해 화학적 전달물질을 방출하는 세포-세포 결합을 나타내는데 사용된다. 흥분 시냅스 전위는 기초 전위보다 높은 역전위를 갖는 후시냅스 신경을 나타내는데 사용되며, 그러한 시냅스에서, 신경전달물질은 흥분 후 시냅스 전위를 가져올 가능성을 증가시킨

다. 역전위 및 기초전위는 후 시냅스의 흥분 및 저해를 결정한다. 후 시냅스 전위("PSP")에 대한 역전위가 기초 전위보다 높으면, 전달물질의 효과는 흥분이고 흥분 후 시냅스 전위("EPSP")가 생성되어 신경에 의한 작용 전위가 시작된다. 후 시냅스 전위에 대한 역전위가 기초전위보다 낮으면, 전달물질의 효과는 저해이고 저해 후 시냅스 전위(IPSP)가 생성되어 작용 전위를 생성하는 시냅스가 감소하게 된다. 후시냅스 작용에 대한 일반적인 규칙은: 후 시냅스 전위에 대한 역전위가 기초전위보다 높으면, 흥분이 생기고, 후 시냅스 전위에 대한 역전위가 기초전위보다 낮으면, 저해가 일어난다는 것이다. 참고, Chapter 7, NEUROSCIENCE, Dale Purves, Sinaur Associates, Inc., Sunderland, MA 1997.

- [0044] "행동 작업"은 운동 또는 행동을 포함하는 환자에 의해 수행되는 행동을 나타내는데 사용된다.
- [0045] "인식 작업"은 환자가 감각 입력에 대해 주의를 기울이는 것을 나타내는데 사용된다.
- [0046] "시냅스 반응"은 근접하는 다른 세포에 의해 화학 전달물질의 방출 결과로 한 세포에서 일어나는 생물리학적 반응을 의미한다.
- [0047] "과소글루타메이트 상태" 는 글루타메이트 또는 연관된 흥분 아미노산에 의해 매개되는 전달이 정상수준 이하로 감소된 상태를 의미한다. 전달은 글루타메이트의 방출, 후 시냅스 수용체에 결합, 그리고 그러한 수용체에 대한 외부 통로의 개방으로 이루어진다. 과소글루타메이트 상태는 결국 후 시냅스 잔류의 흥분을 감소시킨다. 이것은 상기의 세 전달 상태 중 어떤 경우에서도 일어날 수 있다. 과소글루타메이트 상태로 여겨지는 질병 또는 증후군은 본 발명의 화합물, 조성물 및 본 발명의 방법에 의해 치료할 수 있으며, 이러한 질병 또는 증후군은, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 파킨슨 병을 포함하는 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동, 기억 및 학습 장애를 포함한다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경 독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자가 용이하게 인식하고 진단할 수 있다.
- [0048] "피질-선조체 불균형"은 상호 연결된 피질과 하부의 선조체 복합체에서의 신경 활성화의 균형이 정상을 벗어난 상태를 나타내는 것이다. '활성'은 전기적 기록 또는 분자생물학적 기술에 의해 분석 가능하다. 불균형은 이러한 측정 방법에 의해 두 가지 영역으로(행동 또는 정신)영역으로 분석 가능하다.
- [0049] "조절 장애" 또는 "감정 장애"는 우울한 상태나 흥분된 상태가 일상의 예견되는 충격 이상의 강도로 지속되는 것을 의미한다. 여기에서 "조절 장애"는 모든 형태의 감정 장애를 포함하는 개념이고, 예를 들어, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition (DSM IV), 317-391면에 게시되어 있다.
- [0050] "정신분열증"은 망상 및 환각, 외부 세계나 타인에 대한 관심이 없어지고 자기에게만 관심을 두는, 사고 체계의 오류로 특징되는 증상을 나타내는데 사용되는 용어이다. 정신분열증은 이제 정신분열증이라는 하나의 특정 질병이 아니라 정신 질환의 한 그룹으로 여겨지게 되었다. 여기서 사용되는 정신분열증은 모든 형태의 정신분열증, 예를 들어 일시적인 정신분열증, 긴장성 정신분열증, 파괴병, 잠복성 정신분열증, 이행성 정신분열증, 반응성 정신분열증, 단순 정신분열증, 정신분열증이라고는 진단되지 않았으나 정신분열증과 유사한 관련 정신 질환을 모두 포함한다. 정신분열증 및 다른 정신 질환은 예를 들어 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition(DSM IV) 293.81, 293.82, 295.10, 295.20, 295.40, 295.60, 395.70, 295.90, 297.1, 297.3, 298.8에 게시되어 있다.
- [0051] "뇌기능"이라는 용어는 외부 자극과 내부 행동화 과정의 수용, 집합 및 반응을 종합한 작업을 나타내는데 사용한다.
- [0052] "손상된"이라는 의미는 정상 상태 이하의 기능을 나타내는 것이다, 손상 기능은 현저하게 정상 상태 이하로 작업이 수행되거나 거의 작업이 수행되지 않는 것을 의미한다. 손상 기능은 최적 이하일 수도 있다. 기능의 손상은 환자에 따라 그리고 치료 상태에 따라 매우 다양할 수 있다.
- [0053] "저환기증"은 두개골 및 척추 운동 뉴런으로의 호흡 주거나 흡입강도가 감소하는 것으로 특징되는 다양한 증상을 의미한다. 특히, 저환기증은 호흡 리듬 생성 활동과 관련된 수질 신경망이 혈액 내의 이산화탄소 축적(또는 이산화탄소 감소)에 반응하지 않고 폐 근육조직을 조절하는 운동 신경을 자극하지 않게 되는 증상을 의미한다.
- [0054] "수면 무호흡증"은 호흡과 관련된 수면 장애를 의미하고 두 종류: 중추성 및 폐색성이 있다. 중추성 수면 무호흡증은 수면중 모든 수면 노력의 중단을 일으키는 신경학적 증상으로, 혈액의 산소포화도가 감소하고, 뇌간 중추 조절 호흡이 차단되면 호흡이 중단된다. 환자는 자동 호흡 반동에 의해 수면에서 깨게되고 수면이 지속되기 어렵다. 폐색성 수면 무호흡증은 상부기도의 폐색으로 인해 수면중 호흡이 반복적으로 일시중단되고 다시 이어

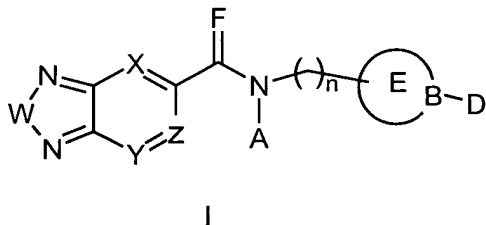
지는 것이 특징이다. 호흡 노력은 무호흡증 중에도 지속된다.

[0055] "프로-드럭"은 원래 형태는 불활성이나 인간 또는 동물 플라즈마에서 양제학적으로 활성인 형태로 빠르게 대사되는 대사적으로 불안정한 유도체를 의미한다. 여기에서 사용되는 프로드럭의 예로는 히드록실 함유 단위의 에스테르 유도체, 아민 함유 단위의 아마이드 유도체 등이 있고, 그러한 에스테르나 아마이드는 치환되거나 비치환된 천연 또는 비천연의 아미노산으로부터 형성된다.

[0056] "함께-투여" 또는 "복합 치료"는 유효량의 둘 이상의 화합물이 질병이나 증상을 치료하기 위해, 특별한 언급이 없는 한 동시에, 사용되는 의미한다. 함께-투여는 바람직하게는 유효량의 둘 이상의 화합물이 동시에 투여되는 것이나, 반드시 동시에 투여되어야 할 필요는 없고, 유효량의 각각의 화합물이 동시에 환자에게 존재하면 되는 것이다.

[0057] II. 본 발명의 화합물

[0058] 본 발명은 AMPA 수용체 기능을 향상시키는 성질을 갖는 화합물에 관한 것이다. 본 발명의 화합물은 하기 식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체이다:



[0059] [0060] 상기 식에서 :

[0061] W는 산소, 황 또는 CH=CH;

[0062] X,Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0063] 여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sub>2</sub><sup>1</sup>, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0064] 여기에서:

[0065] R<sup>1</sup>은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0066] F=O 또는 S;

[0067] A는 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 알킬시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 알킬아릴, 치환되거나 비치환된 알킬헤테로사이클,

[0068] n=0,1,2,3,4,5 또는 6;

[0069] 는 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C4-C7 아자시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C7-C10 비시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C7-C10 아자비시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클;

[0070] B는 -C=, -C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O 또는 SO<sub>2</sub>;

[0071] R<sup>a</sup>는 H, 할로젠(바람직하게는 F), OH, O-알킬, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬그룹이고, 임의로



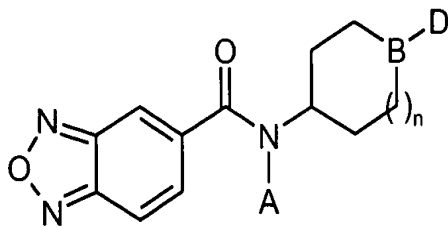
D와 함께 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬그룹을 형성하며;

[0072]

D는 B가 O, S, C=O, S=O 또는 SO<sub>2</sub>일 때에는 존재하지 않거나, 존재하는 경우, B가 -C-, -C-R<sup>a</sup>, 또는 N일 때에는 B에 결합되고, H, 할로젠(바람직하게는 F), OR<sup>b</sup>, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹으로, 임의로 R<sup>a</sup>와 함께 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬그룹을 형성하고, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 -C2-C7 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 -C1-C7 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰헤테로아릴, 알킬알킬헤테로사이클, 또는 B가 -C-R<sup>a</sup>일 때, R<sup>a</sup>와 D는 임의로 =N-R<sup>c</sup> 또는 =N-OR<sup>c</sup>를 형성하고, 여기서 R<sup>c</sup>는 수소 또는 치환되거나 비치환된 -C1-C7 알킬그룹; 이고 R<sup>b</sup>는 H, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C7 알킬그룹 또는 치환되거나 비치환된 -C2-C7 아실그룹이다.

[0073]

바람직한 예로는 하기 식 II의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



[0074]

II

[0075]

상기식에서:

[0076]

A는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬,

[0077]

n=0, 1, 2 또는 3,

[0078]

B는 -C-R<sup>a</sup>, O 또는 C=O,

[0079]

R<sup>a</sup>는 H, F, -OH 또는 알킬이고

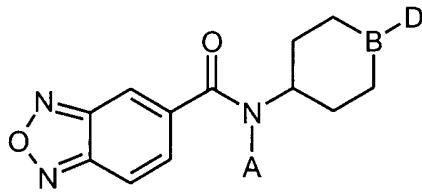
[0080]

D는 B가 O일 때에는 존재하지 않거나, H 또는알킬, 또는 R<sup>a</sup>가 F인 경우 F이다.

[0081]

[0082]

바람직한 예로는 하기 식 III의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



III

[0083]

상기식에서:

[0084]

A는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬,

[0085]

B는 -C-R<sup>a</sup>, O 또는 C=O,

[0086]

R<sup>a</sup>는 H, F, -OH 또는 알킬이고,

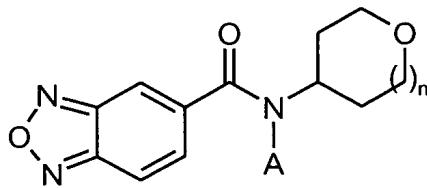
[0087]

D는 B가 O일 때에는 존재하지 않거나, R<sup>a</sup>가 H 또는 알킬인 경우 H 또는 OH, 또는 R<sup>a</sup>가 F인 경우 F이다.

[0088]

[0089]

바람직한 예로는 하기 식 IV의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



IV

[0090]

상기식에서:

[0091]

A는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬,

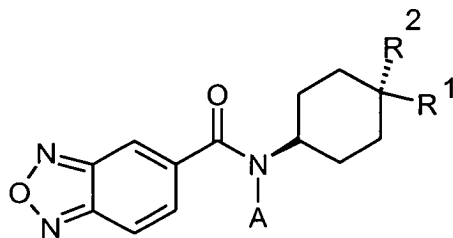
[0092]

n은 0, 1 또는 2이다.

[0093]

[0094]

바람직한 예로는 하기 식 V의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



V

[0095]

상기식에서:

[0096]

A는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬,

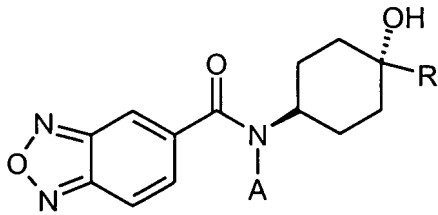
[0097]

[0098] R<sup>1</sup>은 H, F, 또는 C1-C4 알킬,

[0099] R<sup>2</sup>는 H, F, CN, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클 또는 OR<sup>3</sup>,

[0100] R<sup>3</sup>는 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬이다.

[0101] 바람직한 예로는 하기 식 VI의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



VI

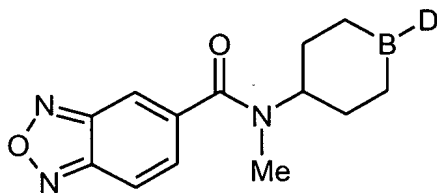
[0102]

[0103] 상기식에서:

[0104] A는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬,

[0105] R은 H 또는 C1-C4 알킬이다.

[0106] 바람직한 예로는 하기 식 VII의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



VII

[0107]

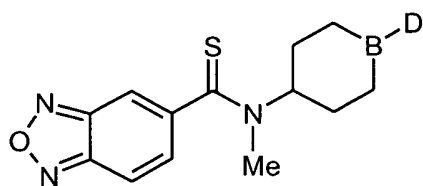
[0108] 상기식에서:

[0109] B는 -C-R<sup>a</sup>, O 또는 C=O,

[0110] R<sup>a</sup>는 H, F, -OH 또는 알킬이고,

[0111] D는 B가 O일 때에는 존재하지 않거나, R<sup>a</sup>가 H 또는 알킬인 경우 H 또는 OH, 또는 R<sup>a</sup>가 F인 경우 F이다.

[0112] 바람직한 예로는 하기 식 VIII의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



VIII

[0113]

상기식에서:

[0114]

B는  $-C-R^a$ , O 또는  $C=O$ ,

[0115]

$R^a$ 는 H, F,  $-OH$  또는 알킬이고,

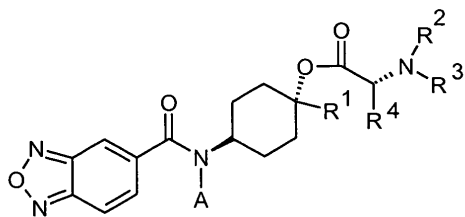
[0116]

D는 B가 O일 때에는 존재하지 않거나,  $R^a$ 가 H 또는 알킬인 경우 H 또는 OH, 또는  $R^a$ 가 F인 경우 F이다.

[0117]

[0118]

바람직한 예로는 하기 식 IX의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체가 있다:



IX

[0119]

상기식에서:

[0120]

A는 치환되거나 비치환된  $-C1-C6$  알킬,

[0121]

$R^1$ 은 H 또는  $C1-C4$  알킬,

[0122]

$R^2$ 는 H 또는 치환되거나 비치환된  $-C1-C6$  알킬,

[0123]

$R^3$ 는 H 또는 치환되거나 비치환된  $-C1-C6$  알킬,

[0124]

$R^4$ 는 H 또는 치환되거나 비치환된  $-C1-C6$  알킬이다.

[0125]

[0126]

본 발명은 또한 하기 화합물로부터 선택된 식 I-IX의 화합물을 제공한다:

[0127]

N-시클로헥틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0128]

N-(4,4-디메틸시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0129]

N-메틸-N-스피로[2.5]옥트-6-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0130]

N-시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0131]

N-시클로펜틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0132]

N-시클로부틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

[0133]

- [0134] N-시클로헥실-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0135] N-시클로펜틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0136] N-시클로부틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0137] N-(시스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0138] N-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0139] N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0140] N-D<sub>3</sub>-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0141] N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0142] N-에틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0143] N-시클로헥실-N-에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0144] N-(시클로헥실메틸)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0145] N-벤질-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0146] N-메틸-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0147] N-메틸-N-피리딘-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0148] N-메틸-N-페닐-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0149] N-시클로프로필-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0150] N-테트라히드로-2H-피란-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0151] 3차-부틸-4-([2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노)피페리딘-1-카르복실레이트
- [0152] N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드
- [0153] N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드                      N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0154] N-(1-포르밀피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0155] N-메틸-N-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0156] N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤조티아디아졸-5-카르복스아미드                      N-메틸-N-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0157] N-메틸-N-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0158] N-메틸-N-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0159] N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일퀸옥살린-6-카르복스아미드
- [0160] N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0161] N-[4-([히드록시이미노]시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0162] N-[4-(메톡시이미노)시클로헥실]-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0163] N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0164] N-(4-플루오로시클로헥스-3-엔-1-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0165] N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드
- [0166] N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

- [0167] N-(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0168] N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0169] N-(시스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0170] N-(트랜스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0171] N-(시스-4-에틸닐-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0172] N-(시스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0173] N-(트랜스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0174] N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0175] N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-D<sub>3</sub>-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0176] N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0177] N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드
- [0178] N-(4-시스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0179] N-메틸-N-[트랜스-4-(2H-테트라졸-2-일)시클로헥실]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0180] N-(트랜스-4-아지도시클로헥실)-7V-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0181] N-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0182] N-(시스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0183] N-(트랜스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0184] N-메틸-N-(3-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0185] N-메틸-N-(3,3-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0186] N-(2-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0187] N-메틸-N-(2-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0188] N-메틸-N-(2,2-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0189] N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0190] N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0191] N-메틸-N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0192] N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0193] 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 N,N-디메틸 글리시네이트 하이드로클로라이드
- [0194] 트랜스-A-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-알라니네이트 하이드로클로라이드
- [0195] N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0196] N-메틸-N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0197] 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 글리시네이트 하이드로클로라이드
- [0198] N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드
- [0199] N-메틸-N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 하이드로클로라이드
- [0200] N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드
- [0201] 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-발리네이트 하이드로클로라이드

[0202] 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 N,N- 디메틸 글리시네이트 하이드로클로라이드

[0203] N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드

[0204] 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 글리시네이트 하이드로클로라이드

[0205] III. 합성

[0206] 본 발명의 화합물의 합성은 다음의 합성방법에 의해 합성된다. 유사한 공지의 다른 방법을 사용할 수도 있다.

[0207] 합성방법에서, N-메틸아민 4 (A =Me)를 제조하는데 사용되는 단계 A 및 B는 표준 조건, 예를 들어, 아민을 적당한 유기용매, 예를 들어 디클로로메탄에 녹이고, 염기(예를 들어  $NEt_3$  또는 물 중의  $NaHCO_3$ )를 부가하고, 유기용매, 예를 들어 디클로로메탄, 중의 벤질옥시카르보닐 클로라이드(Cbz-Cl)용액을 부가하고, 벤질 카르바메이트 2 (단계 A)를 형성한다. 카르바메이트 2를 적당한 유기 용매, 예를 들어 테트라히드로푸란 (THF), 에서 리튬 알루미늄 하이드라이드 ( $LiAlH_4$ )로 환원시켜 아민 4 (A = Me, 단계 B)를 얻는다. 아민 4, 는 단계 C에 나타낸 바와 같이, 표준 조건, 적당한 용매, 예를 들어 에탄올, 중의 예를 들어 Pd/C, 에서 아민 ( $ANH_2$ ) 존재하에 케톤 3의 환원 아민화에 의해서도 제조될 수 있다. 산 클로라이드 8a의 제조는 4-아미노-3- 니트로벤조산 5를 수산화칼륨 존재하에 소듐 하이포클로라이트의 에탄올 용액으로 산화시켜 중간체 6 (단계 D)를 제조하고, 단계 E에 나타낸 바와 같이, 6을 트리에틸 포스파이트 ( $P(OEt)_3$ )로 적당한 용매, 예를 들어 에탄올, 중에서 환원시켜 벤조푸라잔 카르복실산 7을 제조하는 것으로 출발한다. 단계 F에서 카르복실산 7을 톨루엔 중의 티오닐 클로라이드로 환류시켜 산 클로라이드 8a로 전환한다. 벤조푸라잔 카르복실산 7는 아민 1 및 4를 사용하여, amid 커플링 조건, 예를 들어, 적당한 용매 예를 들어, 디클로로메탄 중의 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)카르보디이미드 (EDCI), 0-*n*-벤조트리아졸-N,N,N',N'-테트라메틸-우로니움-헥사플루오로-포스페이트 (HBTU), N-히드록시벤조트리아졸 (HOBT), 디메틸아미노피리딘 (DMAP) 및 트리에틸아민에서, amid 9a 및 10a로 각각 전환될 수 있다(단계 G). 또는, 산 클로라이드 8a를 표준 커플링 조건, 염기, 예를 들어, 트리에틸아민의 디클로로메탄 용액 존재하에 또는 물 및 디클로로메탄 중의 수성 탄산수소나트륨, 에서 아민 1 및 4와 커플링시켜 각각 amid 9a 및 10a로 전환시킬 수도 있다(단계 H). 벤조티아디아졸 amid 9b 및 10b는 시판되는 벤조티아디아졸 산 클로라이드 8b를 표준 커플링 조건, 염기, 예를 들어, 트리에틸아민의 디클로로메탄 용액 존재하에 또는 물 및 디클로로메탄 중의 수성 탄산수소나트륨, 에서 아민 1 및 4와 커플링시켜 각각 amid 9a 및 10a로 전환시킬 수도 있다(단계 H). 퀴옥살린-6-카르복실산 클로라이드 8c는 시판 3,4-디아미노벤조산을 글리옥살과 축합시키고 표준 방법을 사용하여 톨루엔 중의 촉매량의 DMF와 티오닐 클로라이드로 환류시켜 제조된다. 8c는 상기 표준 커플링 공정을 사용하여 아민 1 및 4와 커플링시켜 각각 amid 9a 및 10a로 전환시킬 수 있다(단계 H). 또, amid 10a-c 는 amid 9a-c를 적당한 염기 예를 들어 수소화 나트륨의 예를 들어 N, N-디메틸포름아미드 (DMF)용액으로 탈수소화하고 알킬화제 (RX)로 처리하여 제조될 수 있다(단계 I). 티오아미드 11은 amid 10으로부터 표준 방법, 예를 들어, 10을 적당한 용매, 예를 들어 톨루엔 중의 포스포러스 펜톡사이드로 처리하여 제조할 수 있다 (단계 J).

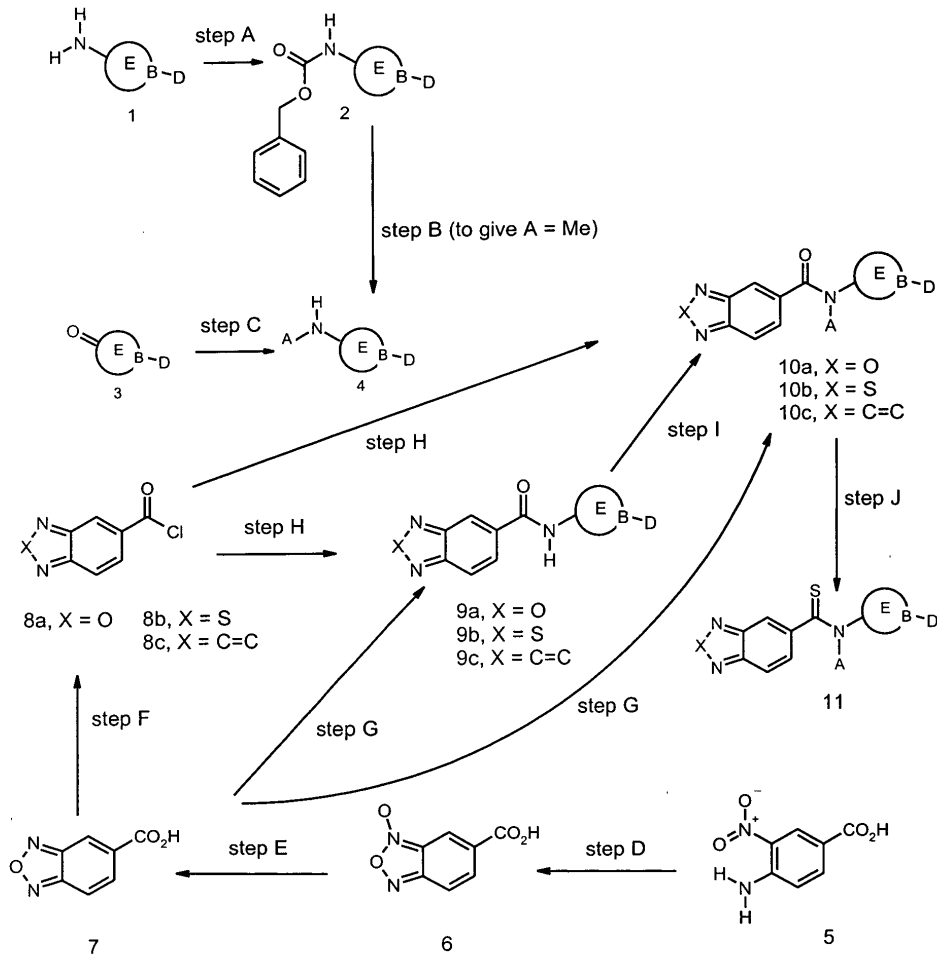
[0208] IV. 처치 방법

[0209] 본 발명에 따라, 과소글루타메이트 상태 또는 시냅스 흥분 강도 또는 수나 AMPA 수용체의 수에 결손이 있어 기억 또는 인지능이 손상된 동물의 처치방법이 제공된다. 그러한 환자는, 기억 또는 다른 인지 기능이 손상되었거나, 피질/선조체 불균형이 일어나, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 파킨슨병을 포함하는 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동을 보이는 대상을 포함한다, 기억 및 학습 장애도 본 발명에 의해 처치 가능하다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자에 의해 용이하게 진단되고

인식될 수 있으며 본 발명의 화합물을 환자에게 유효량 투여하는 것으로 치료된다.

[0210]

Scheme



[0211]

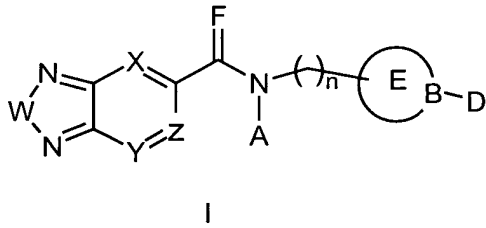
[0212]

본 발명은 또한 환자에게 약학적 제제 또는 치료제의 형태로 본 발명의 화합물을 투여하는 것으로 구성되는 저환기증(RD)의 경감 또는 저해 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 저환기증 환자에게 본 발명의 유효량의 화합물을 마취제 또는 마취성 진통제, 예를 들어 알페타닐 및 펜타닐, 와 함께 투여하는 것으로 구성되는, 저환기증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다. 본 발명은 또한, 본 발명의 유효량의 화합물을 환자에게 충분한 양으로 투여하는 것으로 구성되는, 호흡과 관련된 수면장애 또는 무호흡증의 경감 또는 저해 방법을 포함한다.

[0213]

본 발명의 방법에 따라, 그러한 환자들은 유효량의 하기 구조식 I의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 수용가능한 염, 용매화합물, 프로드럭 또는 다형체를, 임의로 약제학적으로 수용가능한 담체, 첨가제 또는 부형제와 함께, 약제학적으로 수용 가능한 담체 중에서 투여받는다.





[0214]

상기 식에서 :

[0215]

W는 산소, 황 또는 CH=CH;

[0216]

X, Y 및 Z는 각각 -N, 또는 -CR로 구성된 그룹으로부터 선택되고,

[0217]

여기에서 R은 H, -Br, -Cl, -F, -CN, -NO<sub>2</sub>, OR<sup>1</sup>, -SR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup><sub>2</sub>, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0218]

여기에서:

[0219]

R<sup>1</sup>은 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬,

[0220]

F=O 또는 S;


[0221]

A는 H, 치환되거나 비치환된 -C1-C6 직쇄 또는 분지된 알킬, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 알킬시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 알킬아릴, 치환되거나 비치환된 알킬헤테로사이클,

[0222]

n=0, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6;

[0223]

는 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C4-C7 아자시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C7-C10 비시클로알킬, 치환되거나 비치환된 -C7-C10 아자비시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴 또는 치환되거나 비치환된 헤테로사이클;

[0224]

B는 -C=, -C-R<sup>a</sup>, O, N, S, C=O, S=O 또는 SO<sub>2</sub>;

[0225]

R<sup>a</sup>는 H, 할로젠(바람직하게는 F), OH, O-알킬, 시아노, 또는 치환되거나 비치환된 -C1-C6 알킬그룹이고, 임의로 D와 함께 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬그룹을 형성하며;

[0226]

D는 B가 O, S, C=O, S=O 또는 SO<sub>2</sub>일 때에는 존재하지 않거나, 존재하는 경우, B가 -C=, -C-R<sup>a</sup>, 또는 N일 때에는

[0227]

B에 결합되고, H, 할로젠(바람직하게는 F), OR<sup>b</sup>, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C6 알킬그룹으로, 임의로 R<sup>a</sup>와 함께 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬그룹을 형성하고, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알케닐, 치환되거나 비치환된 -C2-C6 직쇄 또는 분지된 알키닐, 치환되거나 비치환된 -C3-C7 시클로알킬, 치환되거나 비치환된 아릴, 치환되거나 비치환된 헤테로사이클, 치환되거나 비치환된 -C2-C7 카르복시알킬, 치환되거나 비치환된 카르복시아릴, 치환되거나 비치환된 카르복시헤테로아릴, 치환되거나 비치환된 -C1-C7 술폰알킬, 치환되거나 비치환된 술폰알아릴, 또는 치환되거나 비치환된 술폰알헤테로아릴, 알킬알킬헤테로사이클, 또는 B가 -C-R<sup>a</sup>일 때, R<sup>a</sup>와 D는 임의로 =N-R<sup>c</sup> 또는 =N-OR<sup>c</sup>를 형성하고, 여기서 R<sup>c</sup>는 수소 또는 치환되거나 비치환된 -C1-C7 알킬그룹; 이고 R<sup>b</sup>는 H, 치환되거나 비치환된 직쇄 또는 분지된 -C1-C7 알킬그룹 또는 치환되거나 비치환된 -C2-C7 아실그룹이다.

[0228] 본 발명에서, 치료 방법은 치료가 필요한 환자에게 유효량의 상기 구조식 II-IX의 화합물을 약제학적으로 수용 가능한 담체 중에서 투여하는 것을 포함한다.

[0229] 본 발명의 화합물은 현재까지의 화합물에 의해 나타난 생체활성보다 향상된 생체활성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 화합물은 다양한 투약 형태, 예를 들어 경구 투여 형태의 약제학적 조성물로 제조될 수 있다.

[0230] 상기한 바와 같이, 본 발명의 방법은 AMPA 수용체의 활성을 향상시키는 데 유용하여 AMPA 수용체에 의존하는 행동 학습을 용이하게 하고, AMPA 수용체의 또는 이들 AMPA 수용체를 사용하는 시냅스에서의 기억 손상과 같은 상태를 치료하는데 사용된다. 본 발명의 방법은 흥분 시냅스 활성을 증가시켜 정신분열증이나 정신분열 행동 또는 다른 상기한 증상을 야기하는 뇌 하부구역의 불균형을 회복하는데 유용하다. 본 발명의 방법에 따라 투여되는 화합물은 공지의 화합물보다 AMPA 수용체의 활성을 향상시키는 데 하기 생체 내 시험에서 알 수 있듯이, 더욱 강력한 효과를 나타낸다.

[0231] V. 생물학적 활성

[0232] A. 생체 내 AMPA 수용체 기능의 향상

[0233] AMPA 수용체에 의해 매개되는 시냅스 반응은 상기 화합물을 사용하는 본 발명의 방법에 의해 증가한다.

[0234] 본 발명의 화합물의 생체 내 생리효과를 다음 방법으로 마취된 동물에서 시험하였다.

[0235] 해밀턴(Hamilton) 주사 펌프를 사용해 페노바비탈을 투여하여 동물을 마취상태로 유지하였다. 자극 및 기록 전극을 해마의 관통로 및 치아이랑에 각각 삽입한다. 한번 전극을 이식하고, 자극 전극으로 3/분에서 전달되는 하나의 단일상 펄스(100 펄스 기간)를 사용하여 안정한 기초라인의 유발반응을 유도해낸다. 필드 EPSP를 안정한 기초라인이 얻어질 때까지(약 20-30분) 관찰하고, HPCD에 녹인 시험 화합물 용액을 복강내 투여하고 유발된 필드 전위를 기록한다. 약물 투여 후 약 2시간동안 유발된 전위를 기록하거나 필드 EPSP의 진폭이 기초 라인으로 돌아올 때까지 기록한다. 후자의 경우, 적당한 용량의 동일 시험화합물의 투여도 실시된다. 생체 내 전기생리학 분석에서 본 발명의 대표적인 화합물의 활성을 하기 표 1에 요약하였다. 본 발명의 화합물은 쥐의 치아이랑에서 필드 EPSP의 진폭을 향상시키는데 CX516 (1-(퀸옥살린-6-일카르보닐)피페리딘; 미국 특허 5,773,434, US2002/0055508)보다 활성이 컸으며, 50 mg/kg i.p.에서 필드 EPSP의 진폭을 9% 향상시켰다.

표 1

[0236]

화합물 실시예 번호	<sup>1</sup> 생체내 전기생리학 분석	<sup>2</sup> d-암페타민 자극된 운동의 저해
4	17%	80%
5	15%	NT
6	10%	37%
11	12%	NT
12	20%	66%
17	12%	23%
25	10%	NT
33	16%	NT
36	5% <sup>3</sup>	NT
37	18%	100%
40	18%	84%
41	18%	67%
45	19%	122%
51	21%	100%
53	17%	94%
54	18% <sup>3</sup>	NT
56	19%	NT
73	13%	NT

[0237] 1. 쥐의 치아이랑 @ 10mpk i.p.에서 필드 EPSP의 진폭 향상%

[0238] 2. 생쥐 @ 18 mpk i.p.에서 d-암페타민 자극된 운동의 저해% .

[0239] 3. 정맥으로 투여

[0240] NT = 시험되지 않음

[0241] B. 행동 시험: d-암페타민 자극된 운동의 저해

[0242] 하기 방법에 따라 본 발명의 화합물의 d-암페타민 자극된 운동의 저해 활성을 분석하였다. 수컷 CD1 생쥐, 체중 25-30 gm, 을 실험실로 데려와 30분 이상 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 각 생쥐들을 동물의 활동을 자동으로 관찰하는 적외선 비임 장치가 설치된 시험 우리에 넣었다. 쥐들을 시험 우리에 20분간 길들인 후 자신의 우리로 돌려보냈다. 적정한 부형제에 시험 화합물을 섞어 녹여 정맥주사하고 5 분 후에 d-암페타민 주사(2mpk)를 실시하였다. d-암페타민 주사 10분 후에 총 15분간 쥐들의 운동 활성을 시험하였다. 데이터를 컴퓨터로 수집하여 '멋대로인 운동 단위'로 나타내었다. 모든 데이터를 부형제만을 사용한 대조군과 비교하였다. 시험 화합물의 데이터는 표 1의 두 번째 칸에 게시하였다. 데이터는 쥐에 직접 2 mg/kg d-암페타민 투여에 의해 유도되는 과잉행동의 저해 % 로 나타내었다. 시험 화합물은 d- 암페타민 자극된 운동의 현저한 저해 활성을 나타내었다.

[0243] VI. 투여, 복용량, 및 제형

[0244] 상기한 바와 같이, 본 발명의 화합물 및 방법은 AMPA 수용체에 의해 매개되는 글루타메이트 부족 상태의 치료에 유용하다. 이들은 또한 흥분 시냅스의 강도나 수의 부족, AMPA 수용체의 수의 부족으로 인해 기억이나 인지 능력 결핍 상태의 치료에 유용하다. 이들은 또한 피질/선조체 불균형으로 인한, 정신분열증 또는 정신병적 행동의 치료 및 AMPA 수용체에 의존하는 행동의 학습 향상에 유용하다.

[0245] 본 발명의 화합물, 약제학적 조성물 및 방법에 의해 치료되는 환자는, 기억 또는 다른 인지 기능이 손상되었거나, 피질/선조체 불균형이 일어나, 기억 상실, 치매, 우울증, 주의력 결핍, 성기능 장애, 행동 장애, 정신분열증 또는 정신분열 행동을 보이는 대상을 포함한다. 기억 및 학습 장애도 본 발명에 의해 치치 가능하다. 이러한 장애는 노화, 외상, 충격 및 퇴행성 장애에 기인한 것일 수 있고, 예를 들어 신경독성 약제 등의 약물에 기인한 상태, 알츠하이머병, 및 노화 등이 있다. 이들 상태는 당업자에 의해 용이하게 진단되고 인식될 수 있으며 본 발명의 화합물을 환자에게 유효량 투여하는 것으로 치료된다.

[0246] 일반적으로, 투여경로 및 투여량은 환자의 상태와 체중 등에 따라 달라진다. 투여량도 다양하며, 당업자가 용이하게 결정할 수 있다. 일반적으로 밀리그램에서 데시그램까지의 양이 사용된다. 조성물 투여는, 정맥, 피하, 피부, 직장, 구강, 경구 등의 여러 가지 투여 경로가 이용될 수 있다. 본 발명의 화합물의 바람직한 제형은 경구용 제제이다. 본 발명의 화합물은 생체활성과 안정성이 탁월하므로 하루 두 번 또는 한번 투여할 수도 있다. 본 발명의 화합물로 치치 가능한 대상은 인간, 가축, 실험실 동물 등이다.

[0247] 상기 화합물은 액체, 분말, 고체, 반-고체 형태로, 예를 들어 캡슐, 결정화, 분말제, 지속-방출형 제제, 용액, 현탁액, 유화제, 크림, 로션, 에어로졸, 패치, 시럽, 주사제 등 여러 가지 제형으로, 처방된 복용량에 적합한 단일 투여에 적합한 형태로 제조될 수 있다.

[0248] 본 발명의 약제학적 조성물은 일반적으로 약제학적으로 수용 가능한 담체, 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 바람직하게, 조성물은 0.5 내지 75중량%의 본 발명의 화합물을 포함하거나 본 발명의 화합물과 함께 적합한 약제학적 부형제를 포함한다. 경구 투여를 위한, 그러한 부형제는 약제학적 등급의 만니톨, 락토즈, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 소듐 사카린, 탈크, 셀룰로즈, 글루코즈, 젤라틴, 슈크로즈, 탄산마그네슘 등을 포함한다.

필요하다면, 조성물은 또한 소량의 비독성 보조제, 예를 들어 습윤제, 유화제, 완충제 등을 포함할 수 있다.

[0249] 액체 조성물은 본 발명의 화합물(약 0.5 내지 20 중량% 또는 그 이상), 및 임의의 약제학적 보조제를 담체, 예를 들어, 식염수, 수성 텍스트로즈, 글리세롤 또는 에탄올에 용해하거나 현탁시켜 용액이나 현탁액으로 제조한다. 경구 액체 제제로 사용하기 위해, 조성물은 용액, 현탁액, 유화액, 또는 시럽으로 제조될 수 있고, 액체 형태로 또는 물이나 일반 식염수에 수화시킬 수 있는 건조된 형태로 공급될 수 있다.

[0250] 조성물이 경구 투여를 위한 고체 제제로 사용되는 경우, 제제는 결정화, 과립, 분말, 캡슐 등의 형태이다. 결정화 제형에서, 조성물은 일반적으로 첨가제, 예를 들어 사카라이드나 셀룰로즈 제제와 같은 부형제, 전분 페이스트나 메틸 셀룰로즈와 같은 바인더, 충전제, 붕괴제, 및 약제 제조에 일반적으로 사용되는 다른 첨가제와 혼합된다.

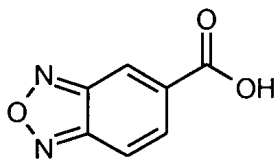
[0251] 정맥 투여를 위한 주사제 조성물은 일반적으로 적절한 용액, 예를 들어 멸균 생리식염수 용액에 화합물을 포함한다. 조성물은 지질 또는 인지질 중의 현탁액으로서 또는 리포솜 현탁액으로서, 또는 수성 에멀전으로 제조될 수도 있다.

[0252] 그러한 제형의 제조방법은 당업자에게 알려져 있으며, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences (17th Ed., Mack Pub. Co, 1985)에 게시되어 있다. 투여될 조성물은 환자의 AMPA 수용체 전류를 향상시키는데 약제학적으로 유효한 양의 선택된 화합물을 포함한다.

[0253] 하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며, 본 발명이 여기에 한정되는 것은 아니다. 다른 언급이 없는 한, 모든 온도는 섭씨 온도이다. 다른 언급이 없는 한, 모든 NMR 스펙트라는 <sup>1</sup>H NMR 스펙트라이고 용매로서 중수화 클로로포름 또는 중수화된 DMSO에서 테트라메틸실란을 내부 표준으로 사용하여 측정된 것이다. 화합물의 모든 명명은 IUPAC 명명법에 따랐고 그 명명법은 ACD Lab사의 컴퓨터 소프트웨어 ChemSketch에 의해 제공된 것이다.

[0254] I. 화학적 방법

[0255] 중간체 1 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산

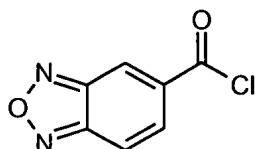


[0256] 기계적 교반기, 환류 응축기, 온도계 및 질소 유입구가 장착된 3L 반응기에서, KOH (72.46g)를 에탄올 (250 ml) 및 물 (250 ml)에 녹였다. 4-아미노-3-니트로벤조산 (100g)을 부가하고 오렌지색 현탁액을 65-70°C로 30분 이내로 가열하였다. 생성 현탁액을 동일 온도에서 45분간 교반하고 0°C ± 5°C로 30분 이내로 냉각하였다. 소듐하이포클로라이트(448.93g)의 시판 용액(13% w/w)을 0°C ± 5°C에서 1.5시간 이내로 적가하였다. 반응 혼합물을 동일 온도에서 2 시간 교반하고 TLC (CHCl<sub>3</sub> 100/ 아세톤 2/ 아세트산 1)로 조절하였다. 물 (350 ml)을 0°C ± 5°C에서 15분 이내로 부가하여 옅은 노란색 현탁액을 얻었다. 반응 혼합물 6N HCl 용액 (239 ml)으로 0.5 < pH < 1가 될 때까지 산성화시켰다. 염화나트륨 (58.44g)을 부가하고 생성되는 현탁액을 0°C ± 5°C에서 1.5시간 질소 기류하에서 교반하였다. 고체 여과하여 수집하고, 3x400 ml 물로 세척하고 건조시켜(40°C, 30 mbars, 12 시간) 83.6g (88.8% 수율)의 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 N-옥사이드를 얻었다.

[0258] 기계적 교반기, 온도계, 깔때기, 환류 응축기 및 질소 유입구가 장착된 2 L 반응기에, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 N-옥사이드 (80 g)를 에탄올 (800 ml)에 녹였다. 이 용액에 트리에틸 포스파이트 (114.05 g)를 70°C ± 2°C에서 10분내에 부가하였다. 생성 혼합물 환류시키면서 가열하고 (76-78°C) 2시간 유지하였다. TLC (CHCl<sub>3</sub> 100/ 아세톤 2/ 아세트산 1)로 반응이 완료되었음을 확인하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 (30

mbars, 40°C) 검은색 오일 (180 g)을 얻었다. 물 (400 ml)을 부가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다 (400 및 160 ml). 유기상을 NaOH (9.5<pH<10)를 포함하는 850 ml 물로 추출하였다. 수성상을 분리하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (3x240 ml). 수성상을 5°C ± 2°C에서 pH<2로 산성화시켜 (78 ml 6 N HCl) 노란색 생성물을 결정으로 얻고, 여과하고 건조시켜 (40°C, 30 mbars, 12 시간) 65.56g (90% 수율) [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산을 얻었다: mp = 160-161°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 13.8 (s, 1H); 8.57 (s, 1H); 8.56 (d, 1H, J = 0.6 Hz); 7.87 ppm (d, 1H, J = 0.6 Hz).

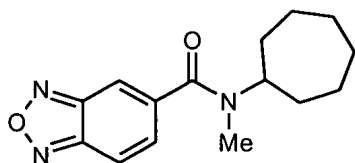
[0259] 중간체 2 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드



[0260]

[0261] 기계적 교반기, 온도계, 깔때기, 환류 응축기 및 질소 유입구가 장착된 500 ml 반응기에서, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (28 g)을 톨루엔 (245 ml)에 현탁시켰다. 이 현탁액에 티오닐 클로라이드 (39.4 g) 및 DMF (0.35 ml)를 부가하였다. 생성 혼합물을 환류시키면서 가열하고 3 시간 유지하였다. 짧은 경로의 칼럼을 설치하고 톨루엔을 증발시켜 (대기압, 124 ml) 과량의 시약을 제거하고 잔류 톨루엔을 증발시켜 농후한 오일을 얻었다. 오일을 증류하여 (90°C, 2mm Hg) 불쇼-T-물을 제거하고 화합물을 결정화시켰다(79.8% 수율), mp: 55-58°C.

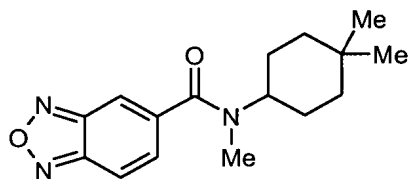
[0262] 실시예 1 N-시클로헥틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0263]

[0264] 시클로헥타논 (1.12g, 10 mmol)의 40ml 에탄올 용액에 메틸아민 (에탄올 중의 33% 용액 2.5 ml) 및 220 mg of Pd/C (10%)를 부가하고, 혼합물을 50 psi에서 밤새 수소화시켰다. 고체를 여과해 제거하고 혼합물을 진공하에서 농축하여 옅은 노란색 오일을 얻었다. 이 재료 및 1.2 ml의 트리에틸아민을 10 ml의 디클로로메탄 에 녹이고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (730 mg, 4 mmol) 용액을 천천히 부가하였다. 혼합물을 2 시간 교반 후, 유기상을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 에테르(405 mg, 37%)로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다. Mp: 80-81°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.93 (m, 1H); 7.80 (s, 1H); 7.43-7.37 (m, 1H); 4.75-4.60 및 3.70-3.55 (m + m, 1H); 3.01 및 2.87 (s + s, 3H); 2.00-1.20 ppm (m, 12H).

[0265] 실시예 2 N-(4,4-디메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



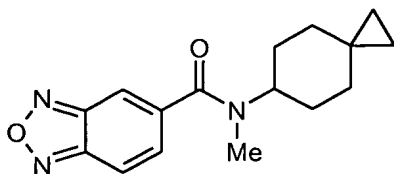
[0266]

[0267] 메틸아민 하이드로클로라이드 (10g) 및 수산화나트륨 펠렛 (18g) 혼합물의 가열에 의해 생성된 메틸아민을,

4,4- 디메틸시클로헥사논(1.0 g, 7.9 mmol)을 40 ml의 메탄올과 20의 THF에 녹인 용액에 응축시켰다(드라이아이스 트랩). 10% Pd/C (400 mg)를 추가하고 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시켰다. 고체를 여과해 버리고, 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 이 재료 및 트리에틸아민 (2 ml)을 클로로포름 (50 ml)에 녹이고, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (900 mg, 4.9 mmol)의 클로로포름 (40 ml) 용액을 실온에서 서서히 추가하였다. 혼합물을 1 시간 교반한 후, 유기상을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 오일을 얻고, 실리카겔 크로마토그래피를 사용하여 클로로포름/에틸 아세테이트/헥산 (10:20:70) 용리액으로 결정화하고, 메틸-t-부틸 에테르 (MTBE)/헥산으로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다(38 mg). Mp = 143-5°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.91 (d, 1H, J= 8.7 Hz); 7.81 (sb, 1H); 7.45-7.36 (m, 1H); 4.52-4.35 및 3.45-3.30 (m + m, 1H); 3.04 및 2.89 (s + s, 3H) 및 1.95-0.80 ppm (m, 14H).

[0268]

실시예 3 N-메틸-N-스피로[2.5]옥트-6-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



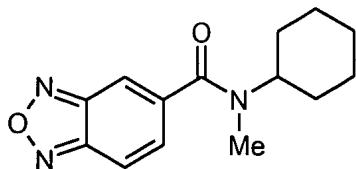
[0269]

[0270]

벤질 스피로[2.5]옥트-6-일 카르바메이트 (1.1 g, 3.85 mmol)의 THF (40 ml) 용액을 LiAlH<sub>4</sub> (1.0g)의 THF (40 ml) 용액에 실온에서 추가하고 혼합물을 2 시간 교반하였다. 혼합물을 얼음/물로 냉각시키고 헥산 (35 ml)을 추가하고, 수산화나트륨 (1 g)을 물 (4 ml)에 녹인 용액을 조심스럽게 추가하였다. 셀라이트를 추가하고, 혼합물을 여과하고 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 트리에틸아민 (2 ml)의 클로로포름 (60 ml) 용액을 잔류물에 추가하고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (704 mg, 6 mmol)의 클로로포름 (10 ml) 용액을 추가하였다. 혼합물을 1시간 교반하고, 유기상을 1N 황산 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 재추출하고, 모인 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축시켜 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산 (30:70) 용리액으로 크로마토그래피하고, 클로로메탄/MTBE으로 결정화하여 흰색 고체 (410 mg, 37% 수율)를 얻었다: Mp = 107-109°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.91 (d, 1H, J= 9.3 Hz); 7.82 (s, 1H); 7.47-7.35 (m, 1H); 4.66-4.50 및 3.55-3.40 (m + m, 1H); 3.05 및 2.91 (s + s, 3H); 2.10-1.55 및 0.99-0.86 (m, 8H) 및 0.40-0.20 ppm (m, 4H).

[0271]

실시예 4 N-시클로헥실-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



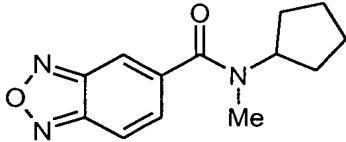
[0272]

[0273]

시클로헥실아민 (4ml, 17.4 mmol) 및 트리에틸아민 (3 ml)을 50 ml의 디클로로메탄에 녹인 용액에 벤질클로로포르메이트 (2.4 ml, 17.4 mmol)를 서서히 추가하고 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 추출하고, 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 2.85g의 흰색 고체를 얻었다. 고체를 THF (50 ml)에 녹이고, LiAlH<sub>4</sub> (1.09g)를 디에틸 에테르 (50 ml)에 녹인 용액에 추가하고 혼합물을 70°C로 1 시간 가열하였다. 혼합물을 얼음/물 수조로 냉각시키고, 헥산 (40 ml)을 추가하고, 수산화나트륨 (5g)을 10 ml 물에 녹인 용액을 조심스럽게 추가하였다. 셀라이트를 추가하고, 혼합물을 여과하고 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 생성 잔류물을 트리에틸아민 (3 ml) 및 디클로로메탄 (50 ml)에 녹이고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (1.095g, 6 mmol)를 서서히 추가하였다. 혼합물을 1 시간동안 교반한 후, 유기

상을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 흰색 고체 (1.45g)를 얻었다. 실리카겔 상에 클로로포름/에틸 아세테이트 (4:1)로 용리시켜 흰색 고체 (406 mg, 26% 수율)를 얻었다. Mp = 134-5°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 260; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotamers) δ 7.91 (d, 1H, J=9.3 Hz); 7.81 (s, 1H); 7.45-7.36 (m, 1H); 4.6-4.45 및 3.5-3.3 (m + m, 3H); 3.01 및 2.87 (s + s, 1H); 1.95-1.00 ppm (m, 10H).

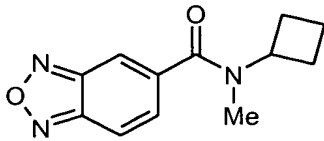
[0274] 실시예 5 N-시클로펜틸-N-메틸-[2, 1, 3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0275]

[0276] 실시예 2에 기재된 방법을 사용하여 시클로펜타논 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5- 카르보닐클로라이드로부터 제목의 화합물을 제조하였다. Mp = 110-111 °C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 246; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotamers) δ 7.91 (d, 1H, J=9.3 Hz); 7.83 (s, 1H); 7.42 (d, 1H, J=9.3Hz); 5.1-4.9 및 4.15-3.95 (m + m, 1H); 2.995 (s, 3H); 2.1-1.40 ppm (m, 8H).

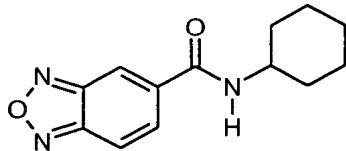
[0277] 실시예 6 N-시클로부틸-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0278]

[0279] 실시예 4에 기재된 방법을 사용하여 시클로부틸아민 하이드로클로라이드 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐 클로라이드로부터 제목의 화합물을 제조하였다. Mp= 51-2°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 232; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2 rotamers) δ 7.91 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 7.81 (s, 1H); 7.42 (d, 1H, J = 9.0Hz); 5.1-4.9 및 4.35-4.15 (m + m, 1H); 3.110 (s, 3H); 2.40-1.40 ppm (m, 6H).

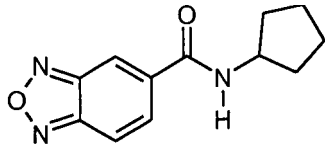
[0280] 실시예 7 N-시클로헥실-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0281]

[0282] 시클로헥실아민 (1 ml) 및 트리에틸아민 (1.7 ml)을 디클로로메탄 (20 ml)에 녹인 용액에 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (730 mg, 4 mmol)의 디클로로메탄 (10 ml) 용액을 부가하였다. 혼합물을 1 시간 교반한 후, 유기상을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 에테르로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다 (265 mg, 수율 = 27%). Mp = 172-173°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, 1H, J= 9.0 Hz); 7.82 (d, J= 9.0 Hz, 1H); 6.09 ("s", NH, 1H), 4.05-3.97 (m, 1H) 및 2.09-1.18 ppm (m, 10H).

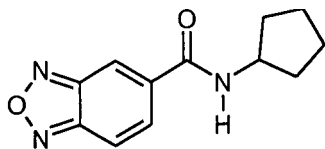
[0283] 실시예 8 N-시클로펜틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0284]

[0285] 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 시클로펜틸아민으로부터 제목의 화합물을 제조하였다. Mp: 169-170°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17-8.14 (m, 1H), 7.90 (dd, 1H, J= 9.0 및 0.6 Hz); 7.81 (dd, J= 9.0 및 0.9 Hz, 1H); 6.25 ("s", NH, 1H), 4.50-4.35 (m, 1H) 및 2.16-1.45 ppm (m, 8H).

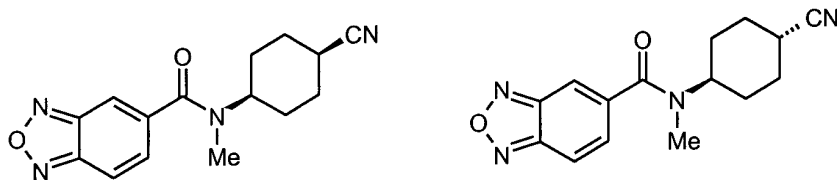
[0286] 실시예 9 N-시클로부틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0287]

[0288] 실시예 7에 기재된 방법을 사용하여 시클로부틸아민으로부터 제목의 화합물을 제조하였다. Mp: 175-176°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20-8.17 (m, 1H), 7.90 (dd, J= 9.0 및 0.9 Hz, 1H); 7.82 (dd, J= 9.0 및 0.9 Hz, 1H); 6.46 ("s", NH, 1H), 4.70-4.50 (m, 1H) 및 2.50-1.60 ppm (m, 6H).

[0289] 실시예 10 및 실시예 11 N-(시스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 및 N-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0290]

[0291] t-부틸 메틸-(4-옥소시클로헥실)카르바메이트 (4.54 g, 20 mmol) 및 톨루엔술포닐메틸 이소시아나이드 (5.07g, 26 mmol)를 건조 테트라히드로푸란 (100ml)에 녹이고 0°C로 냉각시켰다. 포타슘 3차-부톡사이드 (5.16 g, 46 mmol)를 천천히 부가하고 혼합물을 20°C로 가온하여 3 시간 교반하였다. 반응 혼합물을 증발건조하고 에틸 아세테이트 (150ml)와 물 (50ml)사이에 분배시켰다. 유기 층을 분리시키고, 황산 마그네슘으로 건조하고 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼 상에 에틸 아세테이트/헥산 (66:34) 용리액으로 크로마토그래피하여 1.43g 의 3차-부틸 메틸-(4-시아노시클로헥실)카르바메이트를 얻었다.

[0292] t-부틸 메틸-(4-시아노시클로헥실)카르바메이트 (710 mg, 3 mmol)를 디클로로메탄 (20ml)에 녹이고 트리플루오로아세트산 (3ml)을 부가하였다. 2시간 후 용매를 증발시키고, 잔류물을 4N HCl (3 ml)의 디옥산 용액에 용해시키고 용매를 증발시켰다. 디클로로메탄 (30 ml) 및 NEt<sub>3</sub> (2 ml)을 잔류물에 부가하고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (548 mg, 3 mmol)의 디클로로메탄 (10 ml) 용액을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 1 시간 교반한 후, 유기상을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축시켰다. 재료를 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (1 : 1) 용리액으로 크로마토그래피하여 170 mg의 N-(cis-4-시아노시클로헥실)-N- 메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 흰색 고체 및 덜 극성인 이성



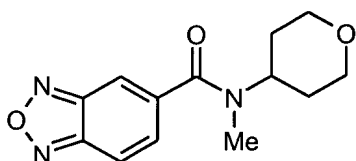
질체로 얻었다.  $M_p = 222-223^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  7.93 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz); 7.85 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H); 4.65-4.50 및 3.55-3.40 및 3.15-2.80 (m, 5H) 및 2.20-1.30 ppm (m, 8H).

[0293]

디에틸 에테르 (180 mg)로 결정화하여 더 극성인 N-(트랜스-4-시아노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 흰색 고체로 얻었다.  $M_p = 180-181^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  7.93 (d, 1H,  $J = 8.7$  Hz); 7.83 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H); 4.60-4.45 및 3.60-3.40 및 3.05-2.80 (m, 5H) 및 2.50-1.40 ppm (m, 8H).

[0294]

실시예 12 N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



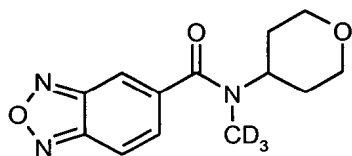
[0295]

[0296]

메틸아민 하이드로클로라이드 (10g) 및 수산화나트륨 펠렛(18g) 혼합물의 가열에 의해 생성된 메틸아민을, 테트라히드로-4H-피란-4-온(1.0 g, 10 mmol)의 메탄올 (50 ml) 용액에 응축시켰다(건조 얼음 트랩). 10% Pd/C (350 mg)을 부가하여 혼합물을 실온에서 7시간 수소화시켰다. 고체를 여과하고 여과액을 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 (70 ml) 및 트리에틸아민 (2 ml)에 녹이고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (500mg, 2.73 mmol)의 클로로포름 (10 ml) 용액을 서서히 부가하였다. 반응 혼합물을 30분간 교반한 후, 유기상을 100 ml의 물과 황산( $\rightarrow$ pH 2)으로 추출하고, 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 재추출하고, 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축하여 오일을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산 (75:25) 및 클로로포름/아세톤 (85:15)으로 용리시키고 에틸 아세테이트로 결정화시켜 제목의 화합물을 흰색 고체로 얻었다.  $M_p = 160-2^\circ\text{C}$ , LC-MS,  $MH^+ = 262$ ;  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.93 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz); 7.84 (s, 1H); 7.42 (d, 1H,  $J = 9.0$ Hz); 4.90-4.70 및 4.20-3.10 (m + m, 5H); 2.927 (s, 3H); 2.1-1.5 ppm (m, 4H).

[0297]

실시예 13 N-D<sub>3</sub>-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드

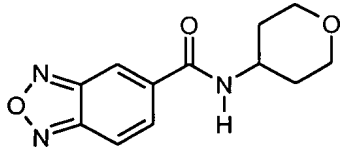


[0298]

[0299]

D<sub>3</sub>-메틸아민 및 테트라히드로-4H-피란-4-온으로부터 실시예 12의 방법에 따라 화합물을 제조하였다.  $M_p = 165-166^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.93 (d, 1H,  $J = 9.0$  Hz); 7.84 (s, 1H); 7.42 (d, 1H,  $J = 9.0$ Hz); 4.90-4.70 및 4.20-3.10 (m + m, 5H) 및 2.1-1.5 ppm (m, 4H).

[0300] 실시예 14 N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



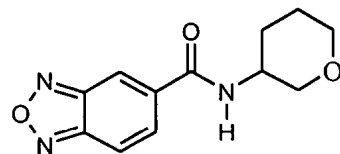
[0301]

[0302]

히드록실아민 하이드로클로라이드 (5.56g), 소듐 아세테이트 (6.56g) 및 테트라히드로-4H-피란-4-온 (4 g, 40 mmol)을 에탄올 (100 ml)에 녹여 밤새 환류시켰다. 고체를 여과하고 용매를 증발시켰다. 잔류 물질을 100 ml의 건조 THF에 현탁시켜 상층을 따랐다. LiAlH<sub>4</sub> (6.07g)를 서서히 부가하고 혼합물을 1 시간 환류시켰다. 냉각된 혼합물을 10% 수산화나트륨 용액으로 급냉시키고, 셀라이트를 부가하고, 고체를 여과해 버렸다. 용매를 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (10 ml) 및 트리에틸아민 (1 ml)에 녹였다. 이 혼합물을 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (365mg, 2.0 mmol)의 디클로로메탄 (10 ml)용액에 부가하고 실온에서 0.5시간 교반하였다. 혼합물을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 수성상을 디클로로메탄 (100 ml)로 재추출하였다. 모인 유기상을 황산 마그네슘으로 건조하고, 진공하에서 농축시켜 흰색고체(410mg)을 얻었다. Mp = 204-205°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20- 8.18 (m, 1H), 7.92 (dd, 1H, J = 9.3 및 1.2 Hz); 7.82 (dd, 1H, J = 9.3 및 1.2 Hz); 6.25-6.10 (m, NH, 1H); 4.33-4.17 (m, 1H), 4.07-4.00 (m, 2H), 3.59-3.51 (m, 2H), 2.07-2.03 (m, 2H) 및 1.69-1.58 ppm (m, 2H).

[0303]

실시예 15 N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



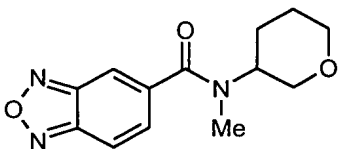
[0304]

[0305]

3-아미노테트라히드로피란 하이드로클로라이드 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드로부터 실시예 7의 방법으로 N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 제조하였다. Mp = 204-205°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.24- 8.10 (m, 1H), 7.93 (dd, 1H, J = 9.0 및 0.9 Hz); 7.84 (dd, 1H, J = 9.0 및 1.2 Hz); 6.70-6.60 (m, NH, 1H); 4.24-4.22 (m, 1H), 3.86-3.60 (m, 4H) 및 1.97-1.61 ppm (m, 4H).

[0306]

실시예 16 N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0307]

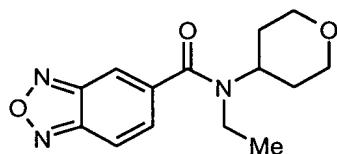
[0308]

N-(테트라히드로-2H-피란-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (371 mg, 1.5 mmol)을 수소화 나트륨 (216 mg, 9 mmol)의 건조 DMF (5 ml) 현탁액에 부가하고, 요오드화 메틸 (1.0 ml)을 부가하여 혼합물을 20°C에서 1 시간 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고, 디클로로메탄 (30ml)을 부가하여 유기상을 1N HCl (100 ml) 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 디클로로메탄 (100ml)으로 재추출하고, 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 진공하에서 농축하고 디에틸 에테르로 결정화하여 제목의 화합물을 흰색 고체로 얻었다(186 mg). Mp: 134-135°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 7.83 (s, 1H);

7.40 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 4.70-3.20 (m, 4H), 3.01 (sb, 3H) 및 2.10-1.50 ppm (m, 4H).

[0309]

실시예 17 N-에틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



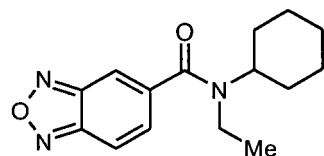
[0310]

[0311]

테트라히드로-4H-피란-4-온의 (1.0 g, 10 mmol) 메탄올 (60 ml) 용액에 에틸아민 하이드로클로라이드 (815mg, 10mmol), 1 ml의  $NEt_3$ , 및 10% Pd/C (350 mg)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 수소화시켰다(18 시간). 고체를 여과하고, 메탄올 (20 ml)로 세척하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 (70 ml) 및  $NEt_3$  (2 ml)에 녹이고, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5- 카르보닐클로라이드 (600mg, 3.28 mmol)의 클로로포름 (10 ml) 용액을 천천히 부가하였다. 0.5시간 교반 후, 혼합물을 물 (100 ml), 황산 ( $\rightarrow$  pH 2) 및  $NaHCO_3$  용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하고 모어진 유기층을 황산 마그네슘으로 건조하고 진공하에서 농축하여 오일을 얻었다. 실리카겔 상에서 에틸 아세테이트/헥산 (75:25) 및 클로로포름 /아세톤 (85:15) 용리액으로 크로마토그래피하고 디에틸 에테르로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다(470 mg). Mp = 102- 4 °C, LC-MS,  $MH^+$  = 276;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.93 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 7.80 (s, 1H); 7.38 (d, 1H, J=9.0Hz); 4.75-4.45 및 4.15-3.90 및 3.75-3.05 (m + m + m, 7H); 2.04-1.05 ppm (m, 7H).

[0312]

실시예 18 N-시클로헥실-N-에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



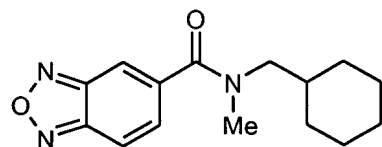
[0313]

[0314]

실시예 17의 방법으로 에틸아민 하이드로클로라이드 및 시클로헥사민으로부터 제목의 화합물을 제조하였다. 실리카겔 크로마토그래피 후에, 생성물을 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 51-2°C, LC-MS,  $MH^+$  = 274;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.91 (d, 1H, J = 9.0 Hz); 7.78 (s, 1H); 7.76 (d, 1H, J=9.0Hz); 4.4-4.3 및 3.55- 3.2 (m + m, 3H); 1.95-0.95 ppm (m, 13H).

[0315]

실시예 19 N-(시클로헥실메틸)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



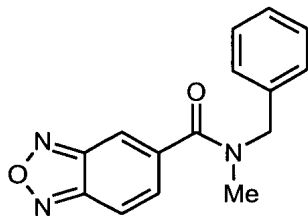
[0316]

[0317]

실시예 4의 방법을 사용하여 시클로헥실-4-메틸아민으로부터 제목의 화합물을 제조하고 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 71-2°C, LC-MS,  $MH^+$  =274;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.94-7.78 (m, 2H); 7.48-7.38 (m, 1H); 3.43 + 3.16 (d+d, 2H); 3.10 및 3.01 (s + s, 3H); 1.90-1.55 및 1.47-0.95 및 0.73-

0.57 ppm (m + m + m, HH).

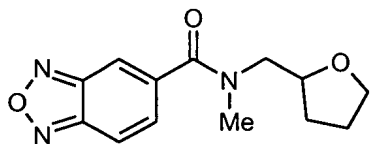
[0318] 실시예 20 N-벤질-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0319]

[0320] 상기의 제조방법을 사용하여 N-벤질-N-메틸아민 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드로부터 제조하였다. N-벤질-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 흰색 고체로 분리하였다.  $M_p = 105-106^{\circ}C$ , LC-MS,  $MH^+ = 268$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.96-7.86 (m, 1H); 7.90 (d, 1H,  $J = 9.6Hz$ ); 7.43-7.30 (m, 5H); 7.19 - 7.13 (m, 1H); 4.78 + 4.56 (s + s, 2H); 3.11 및 2.94 ppm (s + s, 3H).

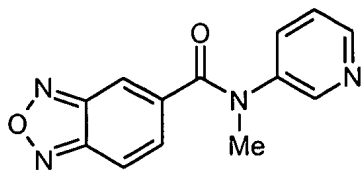
[0321] 실시예 21 N-메틸-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0322]

[0323] 실시예 7 및 16의 방법을 사용하여 테트라히드로푸란-2-일메틸아민 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드의 반응 생성물의 N-메틸화에 의해 제조하였다. N-메틸-N-(테트라히드로푸란-2-일메틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 옅은 노란색 오일로 분리하였다. LC-MS,  $MH^+ = 262$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ , 2 rotamers)  $\delta$  7.94-7.85 (m, 2H); 7.51-7.44 (m, 1H); 4.31-3.22 (m, 5H); 3.18 및 3.14 (s + s, 3H); 2.18-1.25 ppm (m, 4H).

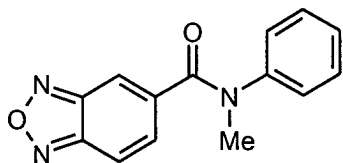
[0324] 실시예 22 N-메틸-N-피리딘-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0325]

[0326] 실시예 4의 방법을 사용하여 3-아미노피리딘으로부터 제조하였다. N-메틸-N-피리딘-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 노란색 오일로 분리하였다. LC-MS,  $MH^+ = 255$ ;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.44 (d, 1H,  $J = 4.8 Hz$ ); 8.39 (d, 1H,  $J = 2.1 Hz$ ); 7.74(s, 1H); 7.72 (d, 1H,  $J = 9Hz$ ); 7.51 (dd, 1H,  $J = 8.4$  및  $2.1 Hz$ ); 7.35 (d, 1H,  $J = 9Hz$ ); 7.27 (dd, 1H,  $J = 8.4$  및  $4.8 Hz$ ); 3.56 ppm (s, 3H).

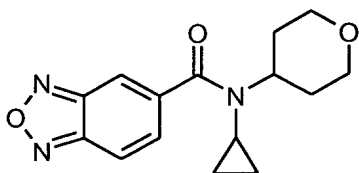
[0327] 실시예 23 N-메틸-N-페닐-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0328]

[0329] 실시예 7의 방법을 사용하여 N-메틸아닐린 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드로부터 제조하였다. N-메틸-N-페닐-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 노란색 오일로 분리하였다. LC-MS,  $MH^+$  = 254;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.74 (s, 1H); 7.64 (d, 1H, J = 9.6 Hz); 7.34(d, 1H, J = 9.6 Hz); 7.29-7.09 (m, 5H); 3.54 ppm (s, 3H).

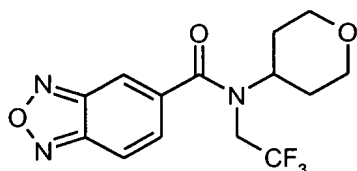
[0330] 실시예 24 N-시클로프로필-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0331]

[0332] 실시예 17의 방법을 사용하여 N-시클로프로필-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 테트라히드로-4H-피란-4-온 및 시클로프로필아민으로부터 제조하고 흰색 고체로 분리하였다.  $Mp$  = 108-109°C, LC-MS,  $MH^+$  = 288;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.91 (t, 1H, J = 1.0 및 1.0 Hz, 1H); 7.76 (dd, J = 9.2 및 1.0 Hz, 1H); 7.51 (dd, J = 9.2 및 1.0 Hz, 1H); 4.50-4.39 (m, 1H); 4.11-4.06 (m, 2H); 3.58-3.49 (m, 2H); 2.70-2.60 (m, 1H); 2.28-2.12 (m, 2H); 1.90-1.85 (m, 2H); 0.75-0.53 ppm (m, 4H).

[0333] 실시예 25 N-테트라히드로-2H-피란-4-일-N-(2,2,2-트리플루오로에틸)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드

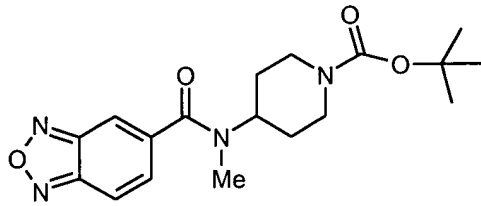


[0334]

[0335] 실시예 17의 방법을 사용하여 제목의 화합물을 테트라히드로-4H-피란-4-온 및 2,2,2-트리플루오로에틸아민으로부터 제조하고 흰색 고체로 분리하였다.  $Mp$  = 134-135°C, LC-MS,  $MH^+$  = 330;  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (dd, J = 9.2 및 1.0 Hz, 1H); 7.91-7.85 (m, 1H); 7.40 (dd, J = 9.2 및 1.0 Hz, 1H); 4.20-3.85 (m, 5H); 3.35-3.15 (m, 2H); 2.02-1.65 ppm (m, 4H).

[0336]

실시예 26 3차-부틸-4-[[[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐](메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트



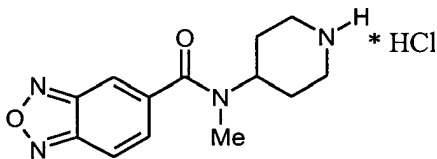
[0337]

[0338]

(혼합물 of 10g의 메틸아민 하이드로클로라이드와 18g의 수산화나트륨 혼합물의 가열에 의해 생성된) 메틸아민을 Boc-4-피페리딘 (3.5 g, 17.6 mmol)을 메탄올 (30 ml) 및 THF (30 ml)에 녹인 용액에 응축시켰다. 10% Pd/C (600 mg)를 추가하고 혼합물을 실온에서 18시간 수소화시켰다. 고체를 여과해 버리고, 메탄올 (20 ml)로 세척하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 클로로포름 (50 ml) 및 NEt<sub>3</sub> (4 ml)에 녹이고, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (2.1 g, 11.5 mmol) 의 디클로로메탄 (20 ml) 용액을 서서히 추가하였다. 혼합물을 1시간 교반하고, 유기상을 물 (100 ml), 황산 (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하고, 유기층을 모아, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)하고 진공하에서 농축하여 오일을 얻었다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산 (40:60) → (60:40)으로 용리하고 MTBE/헥산으로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다(3.14 g). Mp = 98-100°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 361; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.80-3.40 (m, 5H); 3.10-2.85 (m, 3H); 1.90-1.60 (m, 4H); 1.47 ppm (s, 9H).

[0339]

실시예 27 N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 하이드로클로라이드



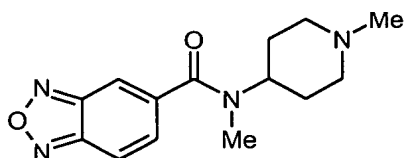
[0340]

[0341]

3차-부틸-4-[[[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐](메틸)아미노]피페리딘-1-카르복실레이트 (1.2g, 3.33 mmol)을 클로로포름 (30 ml)에 녹이고 TFA (3 ml)를 추가하고 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 농축시키고 잔류물을 클로로포름 (30 ml) 에탄올 (30 ml) 및 진한 HCl (1 ml)에 녹였다. 혼합물을 진공하에서 농축하여 고체를 얻고 클로로포름, 에탄올 및 THF 혼합물로 세척하여 흰색 고체 (920 mg)를 얻었다. Mp >260°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.04-8.78 (m, 2H); 8.20-8.05 (m, 2H); 7.62-7.52 (m, 1H); 4.70-4.50 및 3.88-3.72 (m, 1H); 3.30-2.70 (m, 7H) 및 2.20-1.80 ppm (m, 4H).

[0342]

실시예 28 N-메틸-N-(1-메틸피페리딘-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

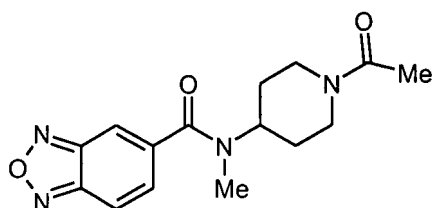


[0343]

[0344]

실시예 16의 방법으로 N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 N-메틸화하고 에틸 아세테이트/ 디클로로메탄로 결정화하여 베이지색 고체로 분리하였다. Mp > 260°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 275.2; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.28-7.20 (m, 2H); 6.67 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 3.70-6.57 및 2.90-2.70 (m, 1H); 3.70-1.95 ppm (m, 14H).

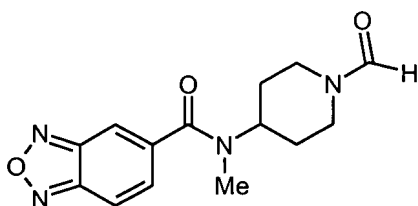
[0345] 실시예 29 N-(1-아세틸피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0346]

[0347] N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 하이드로클로라이드 (0.58g, 1.9 mmol) 를 클로로포름 (50 ml)에 현탁시키고, 아세트산 무수물 (2 ml) 및 트리에틸아민 (4 ml)을 추가하였다. 1시간 교반 후, 혼합물을 물 (100 ml), 황산 (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (2x100 ml)으로 추출하고 모인 유기층을 건조(MgSO<sub>4</sub>)하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토 그래피에서 에틸 아세테이트/ 클로로포름/메탄올 (50:45:5)로 용리하고 에틸 아세테이트/ MTBE/헥산로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다(470 mg). Mp = 173-175X, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.42 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.90-4.70 및 4.05-3.80 (m, 5H); 2.89 (sb, 3H); 2.13 (sb, 3H), 1.95-1.60 ppm (m, 4H).

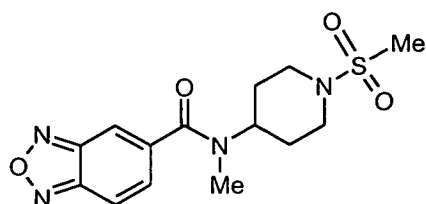
[0348] 실시예 30 N-(1-포르밀피페리딘-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0349]

[0350] N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 하이드로클로라이드 (0.5g, 1.7 mmol)를 클로로포름 (20 ml) 및 THF (20ml)에 현탁시키고 트리에틸아민 (6 ml)을 추가하였다. 포름산 (1 ml)과 아세트산 무수물 (1 ml)의 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하고 현탁액에 서서히 추가하였다. 혼합물을 1시간 교반 후, 물 (100 ml), 황산 (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (2x100 ml)으로 추출하고 모인 유기층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시켜, 진공하에서 농축시켰다. 실리카겔 크로마토그래피에서, 에틸 아세테이트/클로로포름/메탄올 (50:45:5)으로 용리하여 흰색 고체 (341 mg)를 얻었다. Mp = 163-165°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.90-4.45 및 3.85-2.60 (m, 5H); 2.88 (sb, 3H); 및 1.95-1.60 ppm (m, 4H).

[0351] 실시예 31 N-메틸-N-[1-(메틸술포닐)피페리딘-4-일]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



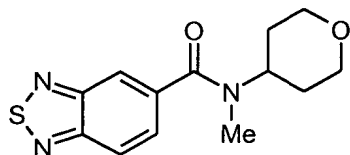
[0352]

[0353] N-메틸-N-피페리딘-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 하이드로클로라이드 (0.38 g, 1.3 mmol)을 클로로포름 (70 ml)에 현탁시키고 트리에틸아민 (2 ml)을 추가하였다. 메탄 술포닐 클로라이드 (0.14g, 1.26

mmol)의 클로로포름 (10ml) 용액을 부가하고 혼합물을 20℃에서 2시간 교반하였다. 혼합물을 물 (100 ml), 황산 (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 디클로로메탄 (2 x 50 ml)으로 추출하였다. 모인 유기층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시켜, 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼에서 디클로로메탄 /THF (85:15)으로 용리하고 MTBE/헥산으로 결정화하여 흰색 결정을 얻었다(204mg). Mp = 177-179℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.75- 4.46 및 4.10- 3.90 및 3.10-2.40 (m, 5H); 2.92 (s, 3H), 2.83 (s, 3H) 및 2.10-1.70 ppm (m, 4H).

[0354]

실시예 32 N-메틸-N-(테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤조티아디아졸-5-카르복사미드



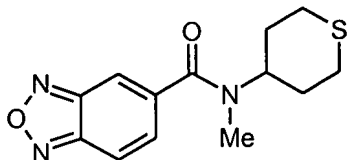
[0355]

[0356]

N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (0.4 g, 3.4 mmol), [2,1,3]-벤조티아디아졸-5-카르복실산 (0.23g, 1.4mmol), DMAP (0.2 g: 1.6mmol), HOBt (0.2 g, 1.5 mmol), 트리에틸아민 (1.0 ml) 및 EDCI (1g, 6.4mmol)을 DMF (30 ml)에 녹였다. 혼합물을 실온에서 18시간 교반하고 진공하에서 농축시켰다. 클로로포름 (100 ml)을 부가하고 혼합물을 물 (100 ml), 황산 (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 디클로로메탄 (100 ml)으로 추출하였다. 모인 유기층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시켜, 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼에서 클로로포름/THF (90:10)으로 용리하여 얻은 오일을 결정화하였다. Mp = 106-108℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 8.06 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 8.01 (s, 1H); 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.92-4.75 및 4.15-3.10 (m, 5H); 3.10-2.80 (m, 3H) 및 2.05-1.50 ppm (s, 4H).

[0357]

실시예 33 N-메틸-N-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0358]

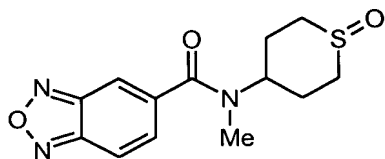
[0359]

테트라히드로-2H-티오피란-4-온 (1.0 g, 8.6 mmol)을 메탄올 (40 ml)에 녹이고, 메틸아민의 에탄올 용액(3.3 ml의 33% 용액)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 -78℃로 냉각시키고 LiBH<sub>4</sub> (0.34 g)의 THF (10 ml) 현탁액을 부가하였다. 실온까지 온도를 상승시키면서 18시간 교반하였다. 물 (1 ml)을 부가하고 증발시켜 잔류물을 클로로포름 (20 ml)에 녹였다. 트리에틸아민 (2 ml)을 부가하고 혼합물을 0℃로 냉각시키고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (1.28 g, 7 mmol)의 클로로포름 (15 ml) 용액을 서서히 부가하였다. 혼합물을 0.5시간 교반하고 물 (100 ml), HCl (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하고 모인 유기층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)하고 진공하에서 농축하여 디에틸 에테르로 결정화하고 흰색 고체를 얻었다 (1.6g). Mp = 155-156℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.83 (sb, 1H); 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.60-4.45 및 3.50-3.30 (m, 1H); 3.10-2.40 (m, 7H) 및 2.20-1.85 ppm (s, 4H).



[0360]

실시예 34 N-메틸-N-(1-옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



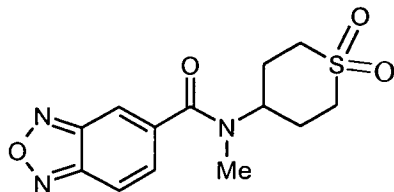
[0361]

[0362]

N-메틸-N-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.83mg, 3 mmol)을 THF (30ml) 및 메탄올 (20 ml)에 녹였다. 소듐 퍼이오테이트 (0.71g)을 물 (30 ml)에 녹여 부가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피로 클로로포름/THF/메탄올 (60:20:20)을 사용하여 용리시켜 두 술론 이성질체를 얻었다. 덜 극성인 이성질체를 흰색 고체로 분리하였다 (0.35 g). Mp - 172-173°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.94 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.87 (sb, 1H); 7.43 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.80-4.65 및 3.70-3.50 (m, 1H); 3.0 (s, 3H), 3.30-1.60 ppm (m, 8H). 더 극성인 이성질체를 덜 극성인 이성질체와 2:1 혼합물로 분리하였다 (0.45g). Mp = 145-146X, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.96-7.85 (m, 2H); 7.45-7.39 (m, 1H); 4.80-4.65 및 3.70-3.40 (m, 1H); 3.0 (s, 3H), 3.30-1.70 ppm (m, 8H).

[0363]

실시예 35 N-메틸-N-(1,1-디옥시도테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



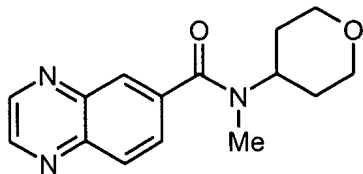
[0364]

[0365]

N-메틸-N-(테트라히드로-2H-티오피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.5 g, 1.8 mmol)를 클로로포름 (40ml)에 녹이고 m-클로로퍼벤조산 (0.93g)을 부가하여 1시간 교반하였다. 혼합물을 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 증발시켜 잔류물을 디클로로메탄/디에틸 에테르로 결정화시켜 흰색 고체를 얻었다 (44 mg). Mp = 238-239°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.87 (sb, 1H); 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.90-4.70 (m, 1H); 3.35-3.10 (m, 4H); 2.97 (s, 3H); 2.60-2.10 ppm (m, 4H).

[0366]

실시예 36 N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일퀴놀린-6-카르복스아미드



[0367]

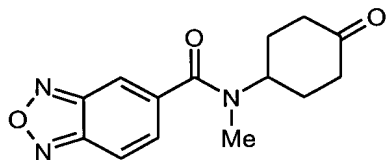
[0368]

퀴놀린-6-카르복실산 (0.7g, 4 mmol) 및 N-메틸테트라히드로-2H-피란-4-아민 (0.7 g, 4mmol)을, DMF (6 ml) 및 디클로로메탄 (6 ml)에 현탁시키고, DMAP (0.49 g, 4 mmol), HOBT (0.54 g, 4 mmol), NEt<sub>3</sub> (1.6 ml) 및 EDCI (1.26g)를 부가하였다. 반응 혼합물을 실온에서 4시간 교반하고 진공하에서 농축시켰다. 조 생성물을 실리카겔 칼럼에서 클로로포름/메탄올/트리에틸아민 (95:5:0.5)으로 용리시켜 오일(1.5g)을 얻고 디클로로메탄/디에틸 에테르로 결정화하여 고체를 얻었다. Mp = 130-131°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 272; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

8.91 (s, 2H); 8.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 8.11 (s, 1H); 7.79 (d, J = 8.4 Hz, 1H); 4.95- 3.50 (m, 5H); 3.07 및 2.91 (s + s, 3H); 2.02-1.65 ppm (m, 4H).

[0369]

실시예 37 N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



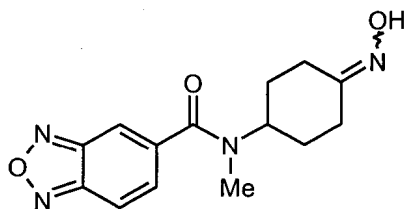
[0370]

[0371]

1,4-시클로헥산디온 모노-에틸렌 케탈 (3.12 g, 20 mmol), 메틸아민 ไฮ드로클로라이드 (1.35 g, 20 mmol) 및 트리에틸아민 (2.42g)을 메탄올 (80 ml)에 녹이고 10% Pd/C (1g)을 추가하였다. 혼합물을 실온, 50psi에서 2시간 수소화시켰다. 고체를 여과해 버리고, 메탄올 (40 ml)로 세척하여 혼합물을 진공하에서 농축시켰다. 생성물을 클로로포름 (75 ml)에 녹이고 트리에틸아민 (4 ml)을 추가하였다. [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (2.74 g, 15 mmol)의 클로로포름 (15 ml) 용액을 서서히 추가하였다. 혼합물을 1시간 교반 후, 물 (100 ml), HCl (→ pH 2) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하였다. 수성상을 클로로포름 (100 ml)으로 추출하였다. 모인 유기층을 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시켜, 진공하에서 농축하여 노란색 고체 (4.2 g)를 얻었다. 이 재료를 THF (30 ml)에 녹이고, 2N HCl (40 ml)을 추가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. THF를 증발시키고 남은 수성상을 디클로로메탄 (100 ml)으로 추출하고, 물 (100 ml) 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하고, 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시켰다. 용매를 진공하에서 증발시켜 베이지색 고체 (3.5g)를 얻고 디클로로메탄/디에틸 에테르로 결정화하여 흰색 고체를 얻었다. Mp = 183-184°C, LC- MS, MH<sup>+</sup> = 274; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.95 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.87 (m, 1H); 7.40 ("d", J = 9.0 Hz, 1H); 5.10-4.95 및 4.10-3.90 (m, 1H); 2.93 ("s", 3H); 2.70-1.95 ppm (s, 8H).

[0372]

실시예 38 N-[4-([히드록시이미노]시클로헥실)-N-메틸]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



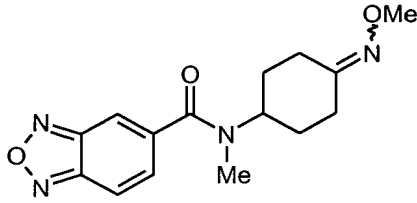
[0373]

[0374]

N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.41g, 1.5 mmol)를 클로로포름 (10 ml)에 녹이고, 히드록실아민 하이드로클로라이드 (0.63 g) 및 트리에틸아민 (1.6 ml)을 추가하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔에서 클로로포름/에틸 아세테이트 (3:2) 용리액으로 크로마토그래피하여 흰색 고체 (0.37 g)를 얻었다. Mp = 197-198°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.49 (s, 1H); 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.86 (m, 1H); 7.43 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.90-4.70 및 3.80-3.35 (m, 1H); 2.99 및 2.88 (s + s, 3H); 2.80-1.50 ppm (s, 8H).

[0375]

실시예 39 N-[4-(메톡시아미노)시클로헥실]-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



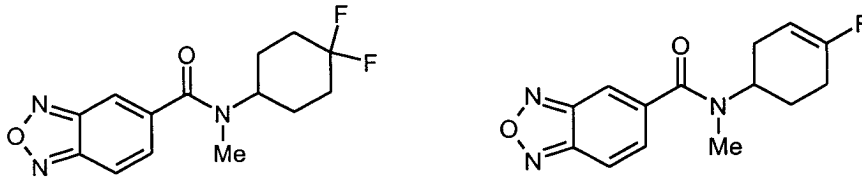
[0376]

[0377]

N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.41g, 1.5 mmol)를 클로로포름 (10 ml)에 녹이고, 메톡시아민 하이드로클로라이드 (0.75 g) 및 트리에틸아민 (1.6 ml) 을 부가하고 혼합물 밤새 교반하였다. 용매를 증발시키고 잔류물을 실리카겔에서 클로로포름/에틸 아세테이트 (3:2) 용리액으로 크로마토그래피하여 흰색 고체 (0.32 g)를 얻었다. Mp = 167-168°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.84 (m, 1H); 7.42 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.85-4.70 및 3.80-3.30 (m, 1H); 3.83 (s, 3H); 2.99 및 2.88 (s + s, 3H); 2.60-1.60 ppm (s, 8H).

[0378]

실시예 40 및 실시예 41 N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 및 N-(4-플루오로시클로헥스-3-엔-1-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0379]

[0380]

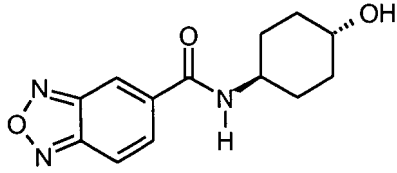
N-메틸-N-(4-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (1.5 g, 5.5 mmol)를 디클로로메탄 (50 ml)에 녹이고 0°C로 냉각시켰다. 디에틸아미노설퍼 트리플루오라이드, "DAST" (1.8 ml, 2.4 당량)을 서서히 부가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 교반하였다. 용액을 디클로로메탄 (100 ml)으로 희석하고 pH 9가 될 때까지 NaHCO<sub>3</sub> 용액을 부가하였다. 유기상을 식염수로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔상에서 헥산/에틸 아세테이트 (65:35)를 용리액으로 크로마토그래피하고 에테르로 결정화하여 N-(4,4-디플루오로시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.32 g)를 흰색 고체로 얻었다. Mp = 137-138°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 296; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.75-4.60 및 3.65-3.55 (m, 1H); 3.01 및 2.91 (s + s, 3H); 2.30-1.60 ppm (s, 8H).

[0381]

디에틸에테르로 결정화하여 두 번째 생성물 N-(4-플루오로시클로hex-3-en-1-yl)-N-메틸-[2,1,3]- 벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.1 g)를 흰색 고체로 얻었다. Mp = 117-118°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 5.30-5.00 (m, 1H); 4.90-4.70 및 3.80-3.65 (m, 1H); 3.02 및 2.92 (s + s, 3H); 2.60-1.80 ppm (s, 6H).

[0382]

실시예 42 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



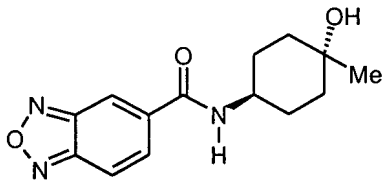
[0383]

[0384]

4-아미노시클로헥사놀 하이드로클로라이드 (0.46 g, 3.0 mmol) 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (0.33 g, 2.0 mmol)을 클로로포름 (10ml)에 녹이고, DMAP (0.24 g, 2.0 mmol), HOBT (0.27g, 2.0 mmol) 및 트리에틸아민 (1.6 ml)을 부가하였다. 10분간 교반 후, EDCI (1.26g, 6.6 mmol)의 DMF (3 ml) 용액을 부가하였다. 혼합물을 2시간 동안 45 °C로 가열하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)로 용리시키고 에틸 아세테이트로 결정화하여 흰색 고체(0.4 g)를 얻었다. Mp = 242-243°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO + CDC<sub>3</sub>) δ 8.41-8.39 (m, 1H), 7.95 (dd, J = 9.3 및 1.2 Hz, 1H); 7.85 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.82 ("s", NH, 1H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.70-3.50 (m, 2H); 2.15-1.95 (m, 4H); 1.55-1.35 ppm (m, 4H).

[0385]

실시예 43 N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



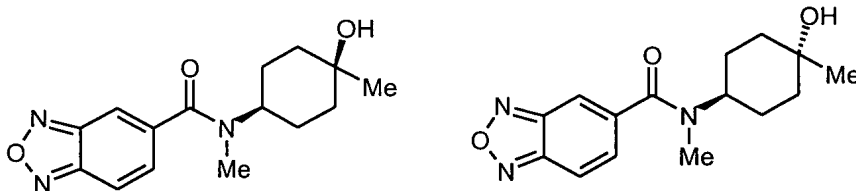
[0386]

[0387]

트랜스-4-아미노-1-메틸시클로헥사놀로부터 실시예 42의 방법으로 제조하였다. 생성물은 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 208-209°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO + CDC<sub>3</sub>) δ 8.18-8.16 (m, 1H), 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.82 (dd, J = 9.6 및 0.9 Hz, 1H); 6.10 ("s", NH, 1H), 4.05-3.90 (m, 1H), 2.00-1.50 (m, 8H); 1.29 ppm (s, 3H).

[0388]

실시예 44 및 실시예 45 N-(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 및 N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0389]

[0390]

1,4-시클로헥산디온 모노-에틸렌 케탈 (5.0 g, 32 mmol), 메틸아민 하이드로클로라이드 (2.16 g, 32 mmol) 및 트리에틸아민 (6.7 ml)을 메탄올 (100 ml)에 녹이고, 10% Pd/C (1g)를 부가하였다. 혼합물을 실온에서(50psi) 2시간 수소화시켰다. 고체를 여과해 버리고, 메탄올 (40 ml)로 세척하여 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 메탄올 (10 ml), THF (50 ml) 및 2N HCl (65 ml)에 녹이고 18시간 교반하였다. 수산화나트륨 용액 (진한)을 pH 10이 되도록 부가하였다. 수성상을 디클로로메탄 (5x100ml)으로 추출하고, 유기층을 모아 건조 (MgSO<sub>4</sub>)시키고 진공하에서 농축하여 4-N-메틸아미노시클로헥사놀 (4.97 g)을 얻었다. 이 재료를 디-3차-부틸 디카보네이트 (8.38g)의 디클로로메탄 (80 ml) 용액에 서서히 부가하고 혼합물을 2시간 교반하였다. 혼합물을 물로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 진공하에서 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산

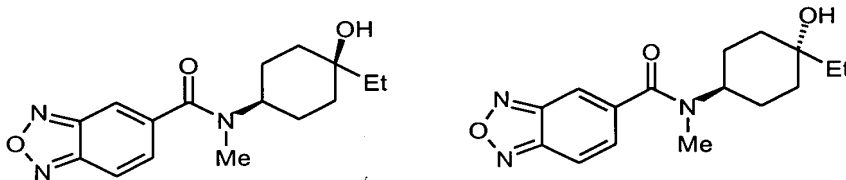
(30:70)로 용리시켜 3차-부틸-(4-시클로헥사논)메틸카르바메이트를 흰색 고체 (6.14 g)로 얻었다. 상기 케톤 (0.91g, 4.0 mmol)의 무수 THF (100ml)용액에 -70℃에서 디메틸 마그네슘 브로마이드(6 mmol)를 부가하고 혼합물을 1시간 교반하였다. 혼합물을 2N NH<sub>4</sub>Cl 용액에 부어 구연산을 사용하여 pH를 7로 맞추었다. 수성상을 디클로로메탄 (5x100ml)으로 추출하고, 유기층을 모아 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 증발시켜 오일 (1g)을 얻고 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산 (1:1)로 용리시켜 3차-부틸(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실) 메틸카르바메이트 (0.42g)를 무색오일로 덜 극성인 이성질체로 얻고, 3차-부틸(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)메틸카르바메이트(0.4g)를 흰색 고체로 얻었다. 3차-부틸(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)메틸카르바메이트 (0.42 g)를 디클로로메탄 (10 ml)에 녹이고 TFA (2 ml)를 부가하고, 3시간 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 디클로로메탄 (10 ml) 및 진한 HCl (1ml)에 녹였다. 용매를 증발시키고 고진공하에서 밤새 건조시켰다. 잔류물을 DMF (5 ml) 및 클로로포름 (3 ml)에 녹이고, [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (0.28 g, 1.7 mmol), DMAP (0.21g 1.7 mmol), HOBt (0.23 g 1.7 mmol) 및 트리에틸아민 (1.4 ml) 을 부가하였다. 0.1 시간 후, EDCI (1.07 g, 5.6 mmol)를 부가하고 45℃에서 2시간 교반 후, 용매를 증발시켰다. 잔류물을 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)로 용리시키고 디에틸에테르로 결정화하여 N-(시스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 흰색 고체(0.34g)로 얻었다. Mp = 154-155℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.82 (sb, 1H); 7.46-7.37 (m, 1H); 4.60-4.45 및 3.50-3.30 (m, 1H), 3.05 및 2.91 (s + s, 3H); 2.10-1.00 (m, 8H) 및 1.29 및 1.16 ppm (s + s, 3H).

[0391]

N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 상기 방법을 사용하여 3차-부틸(트랜스-4-히드록시-4- 메틸시클로헥실) 메틸 카르바메이트로 제조하여 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 175-176℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.60-4.45 및 3.60-3.40 (m, 1H), 3.02 및 2.90 (s + s, 3H); 1.90-1.20 (m, 8H) 및 1.31 ppm (s, 3H).

[0392]

실시예 46 및 실시예 47 N-(시스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 및 N-(트랜스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0393]

[0394]

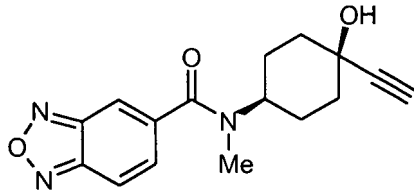
실시예 44 및 45의 방법대로 에틸 마그네슘 브로마이드를 사용하여 이들 화합물을 제조하였다. N-(시스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 145-146℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.82 (sb, 1H); 7.46-7.37 (m, 1H); 4.60-4.45 및 3.50-3.30 (m, 1H), 3.05 및 2.91 (s + s, 3H) 및 2.10-0.80 ppm (m, 13H).

[0395]

N-(트랜스-4-히드록시-4-에틸시클로헥실)-N-메틸-[2, 1, 3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 110-111℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.60-4.45 및 3.60-3.40 (m, 1H), 3.00 및 2.89 (s + s, 3H) 및 1.95-0.90 ppm (m, 13H).

[0396]

실시예 48 N-(시스-4-에틸닐-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



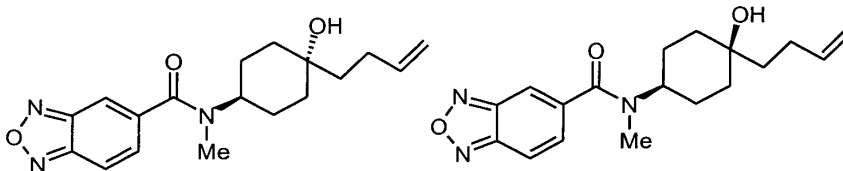
[0397]

[0398]

실시예 44 및 45의 방법대로 에틸닐 마그네슘 브로마이드를 사용하여 이들 화합물을 제조하고 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 160-161°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.83 (sb, 1H); 7.46-7.36 (m, 1H); 4.65-4.50 및 3.60-3.40 (m, 1H), 3.03 5 및 2.90 (s + s, 3H); 2.60 (s, 1H) 및 d 2.30-1.35 ppm (m, 8H).

[0399]

실시예 49 및 실시예 50 N-(시스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 및 N-(트랜스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0400]

[0401]

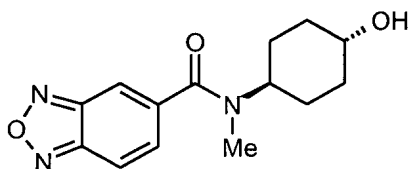
실시예 44 및 45의 방법대로 부트-3-엔-1-일 마그네슘 브로마이드를 사용하여 이들 화합물을 제조하였다. N-(시스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 143-144°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.91 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 7.82-7.79 (m, 1H); 7.46-7.37 (m, 1H); 5.95-5.70 (m, 1H); 5.15-4.90 (m, 2H); 4.60-4.45 및 3.50-3.30 (m, 1H), 3.05 및 2.91 (s + s, 3H) 및 2.60-1.10 ppm (m, 12H).

[0402]

N-(트랜스-4-부트-3-엔-1-일-4-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 145-146°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 5.95-5.80 (m, 1H); 5.12-4.98 (m, 2H); 4.60-4.45 및 3.60-3.40 (m, 1H), 3.01 및 2.90 (s + s, 3H) 및 2.25-1.20 ppm (m, 12H).

[0403]

실시예 51 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0404]

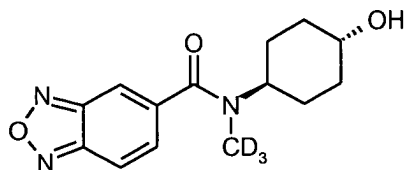
[0405]

트랜스-4-아미노시클로헥사놀 하이드로클로라이드 (60.6 g, 0.40 mol) 및 NaHCO<sub>3</sub> (140g)를 물 (700 ml)에 녹이고 에틸 아세테이트 (500 ml)를 부가하였다. 혼합물을 기계 교반기를 사용하여 빠르게 교반하면서 에틸 클로로포스페이트(48 ml)의 에틸 아세테이트 (200 ml) 용액을 서서히 부가하였다. 혼합물을 밤새 교반하고 에틸 아세

테이트 (1 l) 및 물 (500 ml)을 부가하여 침전을 녹였다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출(2x500 ml)하고 유기층을 모아 2N HCl로 세척하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 용매를 증발시켜 흰색 고체 (73.7g)를 얻었다. 이 재료를 건조 THF (600 ml)에 녹이고 용액을 서서히 (~ 1시간) LiAlH<sub>4</sub> (29.6g)의 THF (600 ml) 현탁액에 부가하였다. 20°C에서 밤새 교반 후, 혼합물을 얼음 욕조에서 냉각시키고 수산화나트륨 (77g)을 물 (50 ml)에 녹인 용액을 서서히 부가하였다. 1시간 후, 약간의 셀라이트를 부가하였다. 혼합물을 여과하고 디클로로메탄으로 세척하였다. 여과액을 건조(MgSO<sub>4</sub>)시키고 진공하에서 증발시켜 트랜스-4-메틸아미노시클로헥사놀 을 흰색 고체 (45.9g)로 얻었다.

[0406] 트랜스-4-메틸아미노시클로헥사놀 (37.1g, 0.28 mol), [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 (42.7g, 0.26 mol), DMAP (32g, 0.26 mol), HOBT (1 Ig, 0.08 mol) 및 트리에틸아민 (54 ml)을 디클로로메탄 (750 ml)에 녹이고 15분 후, EDCI (100g, 0.52 mol)를 부가하였다. 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 혼합물을 2N HCl (500 ml) 및 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (500 ml)로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조시키고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)로 용리시키고 에틸 아세테이트로 결정화하여 제목의 화합물을 흰색 고체 (37g)로 얻었다. Mp = 170-171°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.60-4.40 및 3.70-3.40 (m, 2H); 2.99 및 2.87 (s + s, 3H); 2.20-1.05 ppm (s, 8H).

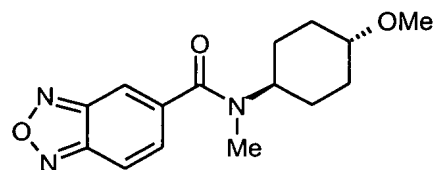
[0407] 실시예 52 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-D<sub>3</sub>-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0408]

[0409] 실시예 51의 방법을 사용하되 LiAlD<sub>4</sub>를 LiAlH<sub>4</sub>대신 사용하여 제조하였다. Mp = 170-171°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.60-4.40 및 3.70-3.40 (m, 2H) 및 2.20-1.05 ppm (s, 8H).

[0410] 실시예 53 N-(4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드

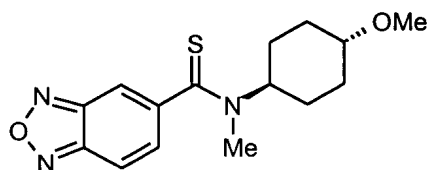


[0411]

[0412] 수소화 나트륨 (0.12 g, 4.8 mmol)과 요오드화 메틸 (1.1 ml)을 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.55 g, 2.0 mmol)의 DMF (5 ml) 용액에 부가하고, 혼합물을 40°C에서 2시간 교반하였다. DMF를 증발시키고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)으로 용리시켜 흰색 고체 (0.42g)를 얻었다. Mp = 143-144°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.60-4.40 및 3.60-3.00 (m, 2H); 3.37 및 3.29 (s + s, 3H); 2.99 및 2.88 (s + s, 3H); 2.30-0.95 ppm (s, 8H).

[0413]

실시예 54 N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드



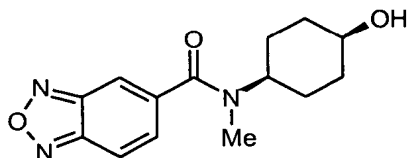
[0414]

[0415]

N-(트랜스-4-메톡시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.91 g, 3.2 mmol) 및 포스포르스 펜타설파이드 (1.42g)를 톨루엔 (40ml) 에서 3시간 환류시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 2 cm 두께의 실리카겔을 통해 여과시키고 디클로로메탄으로 세척하였다. 용매를 증발시키고 디에틸 에테르로 결정화하여 노란색 고체 (0.11g)를 얻었다. Mp = 137-138°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.89-7.83 (m, 1H); 7.58-7.55 (m, 1H); 7.36-7.30 (m, 1H); 5.50-5.40 및 3.90-3.75 및 3.50-3.00 (m, 2H); 3.44 및 3.38 (s + s, 3H); 3.27 및 3.04 (s + s, 3H); 2.30-0.95 ppm (s, 8H).

[0416]

실시예 55 N-(4-시스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



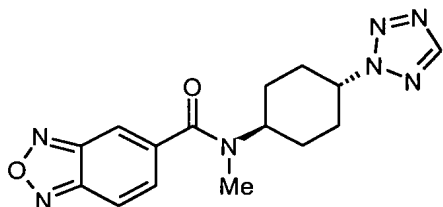
[0417]

[0418]

N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (1.26g, 4.57 mmol), 4-니트로벤조산 (1.50g, 9 mmol) 및 트리페닐 포스포핀 (2.36g, 9 mmol)을 THF (60 ml)에 녹였다. 디에틸아조디카르복실레이트 (DIAD, 1.82g, 9 mmol)의 THF (3 ml) 용액을 서서히 추가하였다. 혼합물을 밤새 교반하였다. 혼합물을 NaHCO<sub>3</sub> 용액 (100 ml)으로 세척하고, 수성상을 에틸 아세테이트로 추출하고 (2x 100 ml), Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼에서 에틸 아세테이트/헥산 (3:1 → 1:1)로 용리시켜 4-니트로벤조에이트 에스테르를 흰색 고체 (1.4g)로 얻었다. 이 재료를 무수 메탄올 (150 ml)에 현탁시키고 나트륨 (0.4 g)의 무수 메탄올 (50 ml) 용액을 추가하였다. 20°C에서 1시간 교반 후, 혼합물을 진한 HCl으로 산성화하고 실리카겔 (10g)상에서 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 클로로포름/THF/메탄올 (80:17:3)로 용리시키고 디클로로메탄/MTBE으로 결정화시켜 흰색 고체 (0.67g)를 얻었다. Mp = 177-179°C, LC-MS, MH<sup>+</sup> = 276; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.91 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.6 Hz, 1H); 4.65-4.48 및 4.17-3.92 및 3.55-3.37 (m, 2H); 3.05 및 2.91 (s + s, 3H); 2.22-1.25 ppm (s, 8H).

[0419]

실시예 56 N-메틸-N-[트랜스-4-(2H-테트라졸-2-일)시클로헥실]-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0420]

[0421]

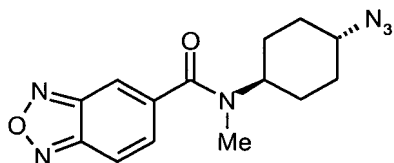
N-(4-cis-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.28 g, 1.0 mmol), 1H-테트라졸 (0.14 g, 2 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (0.52g, 2 mmol)을 THF (25 ml)에 녹이고 DIAD (0.40g, 2 mmol)의 THF (5 ml) 용액을 서서히 추가하였다. 혼합물을 3시간 교반하였다. 혼합물을 진공하에서 증발시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼에서 에틸 아세테이트/헥산/클로로포름 (35:50:15)으로 용리시키고 다시 톨루엔/아세톤 (80:20)으로



로 용리시킨 다음 디클로로메탄/MTBE/헥산으로 결정화시켜 흰색 결정 (0.06g)을 얻었다.  $M_p = 172-175^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  8.49 (sb, 1H), 7.94 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H); 7.86 (s, 1H); 7.43 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H); 4.85-4.60 및 3.75-3.60 (m, 2H); 3.10 - 2.90 (m, 3H); 2.50-1.80 ppm (s, 8H).

[0422]

실시예 57 N-(트랜스-4-아지도시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



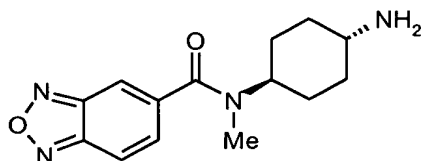
[0423]

[0424]

N-(4-시스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.55g, 2.0 mmol), 디페닐 포스포릴아지드 (2.2 ml, 10 mmol) 및 트리페닐 포스핀 (2.62 g, 10 mmol)을 THF (50 ml)에 녹이고 냉각( $-25^\circ\text{C}$ )시킨 용액에, DIAD (2.0 ml, 10 mmol)의 THF (5 ml) 용액을 서서히 부가하고, 혼합물을  $-25^\circ\text{C}$ 에서 2시간 그리고  $20^\circ\text{C}$ 에서 3시간 교반하였다. 물 (40 ml)을 부가하고 에틸 아세테이트로 추출하였다 (2x100 ml). 모인 유기층을  $\text{MgSO}_4$  상에서 건조하고 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼에서 에틸 아세테이트/헥산/클로로포름 (2:1 :1)으로 용리시키고 디에틸 에테르로 결정화하여 흰색 고체 (0.29 g)를 얻었다.  $M_p = 149-150^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  7.92 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.40 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H); 4.60-4.40 및 3.60-3.10 (m, 2H); 2.99 및 2.88 (s + s, 3H); 2.20-1.10 ppm (s, 8H).

[0425]

실시예 58 N-(트랜스-4-아미노시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



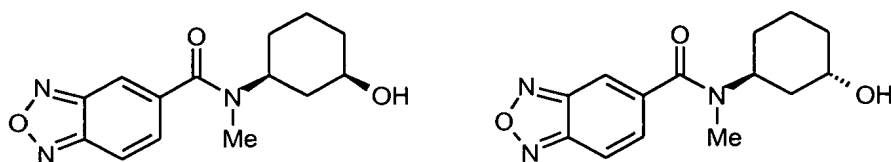
[0426]

[0427]

N-(트랜스-4-아지도시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.18 g, 0.6 mmol)를 피리딘 (4 ml)에 녹이고,  $\text{Ph}_3\text{P}$  (0.26 g, 1.0 mmol)을 부가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 진한 암모니아 용액 (6 ml)을 서서히 부가하고 혼합물을  $20^\circ\text{C}$ 에서 2시간 교반하였다. 진공하에서 증발시키고 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 클로로포름/메탄올/트리에틸아민 (90:10:1)으로 용리시키고, 디에틸 에테르로 결정화하여 흰색 고체 (0.067g)를 얻었다.  $M_p = 145-146^\circ\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO} + \text{CDCl}_3$ , rotamers)  $\delta$  7.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H); 7.82 (s, 1H); 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H); 4.60-4.50 및 3.55-3.35 및 2.80-2.55 (m, 2H); 3.00 및 2.88 (s + s, 3H); 2.10-0.90 ppm (s, 8H).

[0428]

실시예 59 및 실시예 60 N-(시스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 및 N-(트랜스-3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0429]

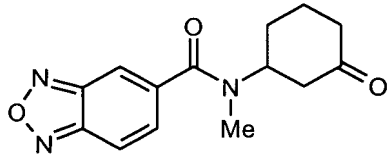
[0430]

실시예 51의 방법을 사용하여 벤질 (S-옥소시클로헥실)카르바메이트로부터 제목의 화합물을 제조하였다. 시스- 및 트랜스- 이성질체를 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)로 용리시켜

분리하였다. 덜 극성인 이성질체, mp = 159- 160°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.41 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.95-4.80 및 4.37-3.95 (m, 2H); 2.99 및 2.87 (s + s, 3H); 2.20-1.25 ppm (s, 8H). More polar isomer, mp = 131-132°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.65-4.50 및 3.90-3.37 (m, 2H); 3.02 및 2.89 (s + s, 3H); 2.20-1.00 ppm (s, 8H).

[0431]

실시예 61 N-메틸-N-(3-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



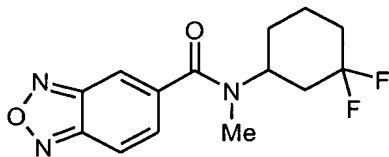
[0432]

[0433]

N-(3-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.38 g, 1.38 mmol)를 디클로로메탄 (10 ml)에 녹이고 PCC (3g)를 추가하였다. 혼합물을 20°C에서 3시간 교반하였다. 용매를 실리카겔에서 증발시키고 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3 : 1)로 용리시키고 디에틸 에테르로 결정화하여 흰색 고체 (0.19g)를 얻었다. Mp = 164-165°C, <sup>1</sup>H NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub> rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H); 4.90-4.67 및 4.00-3.75 (m, 1H); 3.00 (sb, 3H); 2.71-1.30 ppm (s, 8H).

[0434]

실시예 62 N-메틸-N-(3,3-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



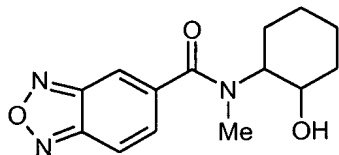
[0435]

[0436]

실시예 40의 제조방법으로 제조하였다. Mp = 119-122°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.84 (s, 1H); 7.41 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 4.80-4.60 및 3.85-3.70 (m, 1H); 2.94 (sb, 3H); 2.40-1.25 ppm (s, 8H).

[0437]

실시예 63 N-(2-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드

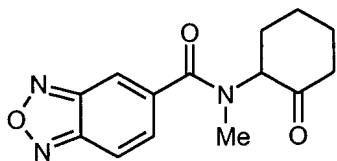


[0438]

[0439]

실시예 51의 제조방법으로 벤질 (2-옥소시클로헥실)카르바메이트로부터 제조하였다. 하나의 이성질체만 관찰되었다. Mp = 148-149°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.92-7.86 (m, 2H); 7.51-7.46 (m, 1H); 4.50-4.38 및 3.75-3.35 (m, 2H); 3.05 및 2.94 (s + s, 3H); 2.42-1.00 ppm (s, 8H).

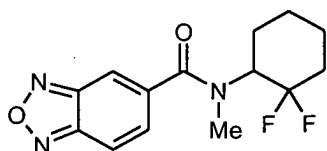
[0440] 실시예 64 N-메틸-N-(2-옥소시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0441]

[0442] 실시예 61의 제조방법으로 N-(2-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드로부터 제조하였다. Mp = 144-145°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.94-7.74 (m, 2H); 7.53-7.30 (m, 1H); 5.30-5.20 및 4.20-4.10 (m, 1H); 3.04 및 2.94 (s + s, 3H); 2.62-1.50 ppm (s, 8H).

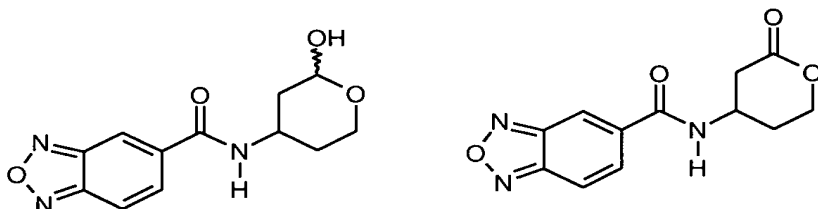
[0443] 실시예 65 N-메틸-N-(2,2-디플루오로시클로헥실)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



[0444]

[0445] 실시예 40의 제조방법을 사용하여 제조하였다. Mp = 101-102°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.95-7.77 (m, 2H); 7.48 (m, 1H); 5.10-4.90 및 3.80-3.60 (m, 1H); 3.17 및 3.03 (s + s, 3H); 2.30-1.10 ppm (s, 8H).

[0446] 실시예 66 및 실시예 67 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 및 N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드



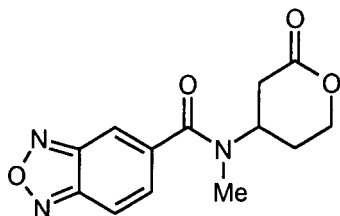
[0447]

[0448] 3-아미노펜탄-1,5-디올 (2.38g, 20 mmol) (HeIv. Chim. Acta 1964, 47(5), 2145-2153) 및 트리에틸아민 (4 ml)을 디클로로메탄 (30 ml)에 녹이고, 0°C에서 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복실산 클로라이드 (1.82g, 10 mmol)의 디클로로메탄 (20 ml) 용액을 서서히 부가하고, 혼합물을 1시간 교반하였다. 메탄올 (30 ml) 및 4N 탄산칼륨 용액 (20 ml)을 부가하고 3시간 교반하였다. 혼합물을 실리카겔에서 증발시키고 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트 /클로로포름/ 메탄올 (60:30:10)으로 용리시키고, 디클로로메탄/에틸 아세테이트/디에틸 에테르로 결정화시켜, N-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 를 흰색 고체 (Mp: 87-88°C)로 얻었다. N-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5- 카르복사미드 (0.5g, 1.9 mmol)를 클로로포름 (20 ml)에 현탁시키고 45°C로 가운시켜 퍼이오디난 (Dess Martin reagent; 1.6 g)을 부가하고 1시간 교반하였다. 반응 혼합물을 실리카겔에서 증발시키고 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (60:40)으로 용리시키고 디에틸 에테르로 결정화하여 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.12g)를 흰색 고체 및 두 성분 중 덜 극성인 것으로 얻었다. (Rf: 0.55). Mp = 91-92°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.22 (s, 1H); 7.96-7.81 (m, 2H); 7.10-7.00 및 6.40-6.05 (m, 2H); 4.65-4.40 (m, 1H); 4.15-3.70 (m, 2H) 및 2.15-0.60 ppm (m, 4H).

[0449] 더 극성인 성분 (Rf: 0.45; 0.035g)은 N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복

스아미드로 규명되었다. Mp = 157-158°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.42-8.36 (m, 1H); 7.95-7.86 (m, 2H); 7.74-7.66 (m, 1H); 4.77-4.36 (m, 3H); 3.02 (dd, J= 7.2 및 17.7 Hz, 1H); 2.72 (dd, J= 4.5 및 17.7 Hz, 1H) 및 2.38-2.07 ppm (m, 2H).

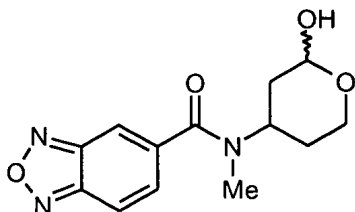
[0450] 실시예 68 N-메틸-N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0451]

[0452] 5,6-디히드로-2H-피란-2-온 (1.0 g, 10.2 mmol)을 3 ml의 메틸아민의 에탄올 33% 용액에 부가하고 55°C로 밤새 가열하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 메탄올 (20 ml) 및 진한 HCl (20 ml)에 녹이고 혼합물을 95 °C에서 2.5 시간 가열하였다. 혼합물을 증발건조하고, 잔류물을 THF (20 ml), 디클로로메탄 (20 ml) 및 트리에틸아민 (3 ml)에 녹이고 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5- 카르복실산 클로라이드 (2.0 g, 11 mmol)의 디클로로메탄 (5 ml) 용액을 부가하였다. 혼합물을 0.75시간 교반 후, 혼합물을 1N HCl 및 진한 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 진공하에서 농축시켰다. 잔류물을 실리카겔 칼럼에서 에틸 아세테이트/헥산/디클로로메탄 (70:20:10)로 용리시키고 디클로로메탄 /메탄올로 결정화시켜, N-메틸-N-(2-옥소테트라히드로-2H-피란-4-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 흰색 고체(0.21g)로 얻었다. Mp = 169-171°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.97 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 7.90 (s, 1H); 7.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H); 5.10-4.40 (m, 3H); 3.01 (s, 3H); 3.00-2.74 (m, 2H) 및 2.60-2.10 ppm (s, 2H).

[0453] 실시예 69 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0454]

[0455] N-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (참조 실시예 66; 0.9g, 3.4mmol)의 클로로포름(20ml) 현탁액에, 아세트산 무수물(3ml) 및 피리딘(3ml)을 실온에서 적가하고 혼합물을 2시간 교반하였다. 클로로포름(50ml)을 부가하고 혼합물을 1N HCl 및 포화 NaHCO<sub>3</sub> 용액으로 세척하고, 황산나트륨으로 건조하고, 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:2)로 용리시켜, N-(1,5-디아세톡시펜탄-3-일)-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 옅은 노란색 고체로 얻었다.

[0456] 상기의 디-아세테이트 (2.4 g, 6.8 mmol)를 DMF (40 ml)에 녹이고, 수소화 나트륨 (0.49g, 20 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 실온에서 0.25시간 교반하였다. 요오드화 메틸 (1.0 ml)을 부가하고, 혼합물을 60°C에서 0.5시간 가열하고 용매를 증발시켰다. 잔류물을 클로로포름 (100 ml)에 녹이고, 1N HCl 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 N-(1,5-디아세톡시펜탄-3-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드를 옅은 갈색 오일로 얻었다. N-(1,5-디아세톡시펜탄-3-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (1.37 g, 3.8 mmol)의 메탄올 (10 ml) 용액에 10 ml의 3N 탄산칼륨 용액을 부가하고 혼합물을 실온에서 2시간 교반하였다. 메탄올을 진공하에서 증발시키고 잔류물을 클로로포름 (100 ml)에 녹이고, 1N HCl 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름/메탄올 (1 : 1

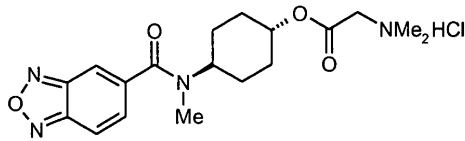
:8%)로 용리시키고 디에틸 에테르로 결정화시켜 옅은 노란색 고체를 얻었다(0.42g). Mp = 90-91°C.

[0457]

N-(1,5-디히드록시펜탄-3-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드과 피오디난을 실시예 66 및 67과 같이 반응시켜 N-(2-히드록시테트라히드로-2H-피란-4-일)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드를 옅은 노란색 고체로 얻었다. Mp = <90°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.92 (d, J = 9Hz, 1H); 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J = 9Hz, 1H); 6.40-6.05 (m, 1H); 5.20-4.75 (m, 1H); 4.20-3.60 (m, 3H), 3.10-2.80 (m, 3H), 및 2.25-1.50 ppm (m, 4H).

[0458]

실시예 70 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-S-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 N,N-디메틸 글리시네이트 하이드로클로라이드



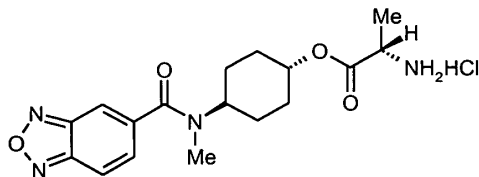
[0459]

[0460]

N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.55g, 2.0 mmol)의 DMF (10 ml) 용액에 N,N-디메틸 글리신 (0.52 g, 5.0 mmol), DMAP (0.244 g, 2.0 mmol), HOBT (0.27g, 2.0 mmol) 및 EDCI (1.15g, 6.1 mmol)를 추가하고 혼합물을 45°C에서 밤새 교반하였다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔류물을 클로로포름 (100 ml)에 녹이고 물로 세척하여, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 조 생성물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 /메탄올 (1:1 :10%)로 용리시켜 흰색 고체를 얻었다, mp = 174-175 °C. 생성물을 디옥산 중의 4N HCl에 녹이고 증발 건조시켜 염산염을 얻었다. Mp = 252- 253°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2-rotamers) δ 8.03-7.99 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 4.43- 4.34 (m, 0.5H), 4.10 및 4.03 (s, 3H), 3.60-3.40 (m, 0.5H), 3.02-2.91 (m, 9H), 및 2.22-1.20 ppm (m, 8H).

[0461]

실시예 71 트랜스-A-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-알라니네이트 하이드로클로라이드

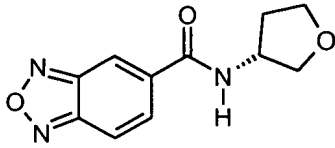


[0462]

[0463]

N-(3차-부톡시카르보닐)-L-알라닌 (0.38g, 2.0 mmol)의 클로로포름 (20 ml) 용액에 CDI (0.32g, 2 mmol)를 추가하였다. 혼합물을 실온에서 1.5시간 교반하였다. N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.55g, 2.0 mmol)를 추가하고 혼합물을 밤새 교반하였다. 물 (50 ml)을 추가하고 황산(→ pH 2)으로 산도를 조절하여 디클로로메탄 (2x70 ml)으로 추출하였다. 유기층을 모아 중탄산나트륨 용액 (50 ml)으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산 (70:30) 으로 용리시켜 생성물을 포움(0.55g)으로 얻었다. 이 재료를 클로로포름 (20 ml)에 녹이고 TFA (3 ml)를 추가하고, 혼합물을 1시간 교반하였다. 용매를 증발시키고 클로로포름 (30 ml) 및 디옥산 (3 ml) 중의 4N HCl을 추가하였다. 용매를 증발시키켜 제목의 화합물을 무색 오일로 얻고 고화시켜 저융점 고체를 얻었다 (0.59g). <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2-rotamers) δ 8.03-7.98 (m, 2H), 7.52-7.49 (m, 1H), 4.94-4.64 (m, 1H), 4.43-4.34 (m, 0.5H), 4.20-4.10 및 4.10-4.00 (q, J = 7.2Hz, 1H), 3.60-3.44 (m, 0.5H), 3.01 및 2.90 (s, 3H), 및 2.20-1.20 (m, 8H), 1.55 및 1.45 ppm (d, J = 7.2Hz, 3H).

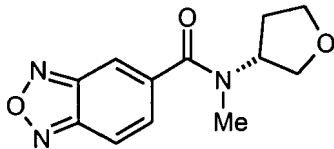
[0464] 실시예 72 N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0465]

[0466] 중간체 2 및 (R)-(+)-테트라히드로-3-푸릴아민/7-톨루엔술포네이트로부터 실시예 1에 기재된 방법과 유사한 방법으로 제조하였다. 디에틸 에테르/에틸 아세테이트로 재결정하여 제목의 화합물을 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 157-158°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.20 (s, 1H), 7.92 (dd, J = 1.2 및 9.3Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 1.2 및 9.3Hz, 1H), 6.48 (br s, 1H), 4.60-4.64 (m, 1H), 4.10-3.80 (m, 4H), 2.50- 2.38 (m, 1H), 2.03-1.94 ppm (m, 1H).

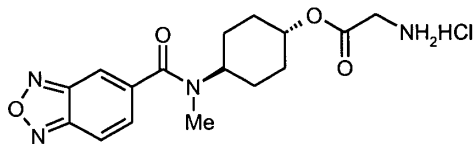
[0467] 실시예 73 N-메틸-N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



[0468]

[0469] 실시예 16의 방법으로 N-(R)-테트라히드로푸란-3-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드로부터 제조하였다. 제목의 화합물을 옅은 노란색 오일로 분리하였다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.42 (d, J = 9.3Hz, 1H), 5.5-5.25 (m, 0.5H), 4.56-4.30 (m, 0.5H), 4.18-3.5 (m, 4H), 3.16-2.90 (br s, 3H), 2.52-1.90 ppm (m, 2H).

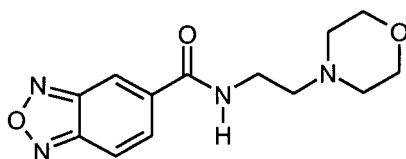
[0470] 실시예 74 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 글리시나이트 하이드로클로라이드



[0471]

[0472] 실시예 71의 방법으로 N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]- 벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드로부터 제목의 화합물을 제조하고 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 245-246°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, rotamers) δ 8.05 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 2.5 및 9.3Hz, 1H), 4.98-4.64 (m, 1H), 4.48-4.37 및 3.60-3.44 (m, total 1H), 3.92 및 3.82 (s, total 2H), 3.02 및 2.92 (s, total 3H), 2.03-1.20 ppm (m, 8H).

[0473] 실시예 75 N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



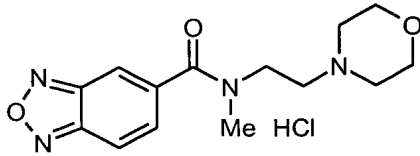
[0474]

[0475]

실시에 1의 방법으로, 중간체 1 및 4-(2-아미노에틸)모르폴린으로부터 제조하여 흰 결정 고체로 분리하였다. Mp = 145-148°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.19 (br s, 1H), 7.93 (dd, J = 1.2 및 9.3Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 1.5 및 9.3Hz, 1H), 6.92 (br s, 1H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H), 2.64 (t, J = 5.8Hz, 2H), 2.55-2.51 ppm (m, 4H).

[0476]

실시에 76 N-메틸-N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 하이드로클로라이드



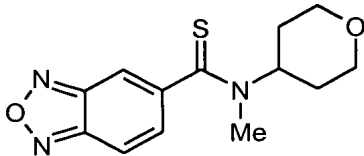
[0477]

[0478]

실시에 16의 방법을 사용하여, N-2-(4-몰폴리닐)에틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드로부터 제조하였다. 염산염을 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 210-212°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ 8.12 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.4Hz, 1H), 7.59 (d, J = 7.4Hz, 1H), 4.57-4.18 (m, 2H), 4.03 (t, J = 6.3Hz, 2H), 4.00-3.40 (m, 6H), 3.59 (t, J = 6.3Hz, 2H), 3.13 ppm (s, 3H).

[0479]

실시에 77 N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보티오아미드



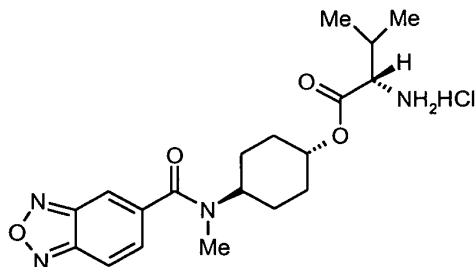
[0480]

[0481]

실시에 54의 방법을 사용하여, N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드로부터 제목의 화합물을 제조하고 노란색 고체로 분리하였다. Mp = 174-175°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, rotamers) δ 7.89 및 7.86 (dd, J = 1.2 및 9.3Hz, total 1H), 7.58 (d, J = 1.2Hz, 1H), 7.36 및 7.33 (dd, J = 1.5 및 9.3Hz, total 1H), 5.78-5.64 (m, 0.5H), 4.20-3.04 (m, 2.5H), 3.63-3.55 (m, 1H), 3.48 및 3.08 (s, total 3H), 3.20-3.14 (m, 1H), 2.17-1.54 ppm (m, 4H).

[0482]

실시에 78 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]시클로헥실 L-발리네이트 하이드로클로라이드



[0483]

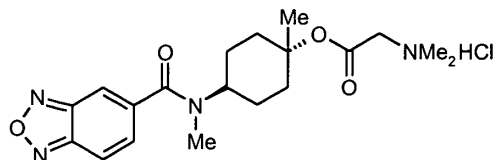
[0484]

실시에 71의 방법을 사용하여, N-(4-트랜스-히드록시시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드로부터 제목의 화합물을 제조하고 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 257-258°C, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, rotamers) δ 8.06-7.93 (m, 2H), 7.53-7.47 (m, 1H), 4.94-4.70 (m, 1H), 4.43-4.35 및 3.60-3.46 (m, total

1H), 4.00 및 3.89 (d, J = 3.6Hz, total 1H), 3.02 및 2.91 (s, total 3H), 2.43-1.62 (m, 8H), 1.40-1.20 (m, 1H), 1.10-0.92 ppm (m, 6H).

[0485]

실시예 79 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 N,N- 디메틸 글리시 나이트 하이드로클로라이드



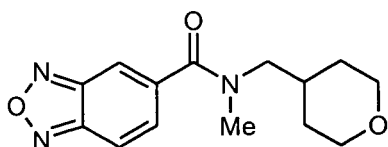
[0486]

[0487]

N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드 (0.7g, 2.4 mmol)의 클로로포름 (10 ml) 용액에, 0℃에서, 디메틸아닐린 (0.44g, 3.6 mmol)을 부가하고 다시 클로로아세틸 클로라이드 (0.23 ml, 2.9 mmol)를 부가하여, 혼합물을 실온으로 가온하고 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 1N HCl 및 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (5:2)으로 용리시켜 클로로 아세틸 부가물을 얻었다. 디메틸아민 (3 ml의 33% 메탄올 용액)을 상기 생성물(0.275g, 0.75 mmol)의 클로로포름 (15 ml) 용액에 부가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 혼합물을 증발시키고 잔류물을 클로로포름 과 물 에 분배시켜 유기층을 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름/메탄올 (1 :1.5:7%)으로 용리시켰다. 생성물의 클로로포름 용액에 디옥산 중의 4N HCl을 부가하여 염산 염을 제조하였다. 용매를 진공하에서 제거하고 생성물을 메탄올/디에틸 에테르로 재결정하여 제목의 화합물 (0.13g)을 흰색 고체로 얻었다. Mp =201- 202℃, <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2-rotamers) δ 8.07 (d, J = 9.3Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.53 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.45-4.37 및 3.63-3.50 (both m, total 1H), 4.09 및 4.00 (both s, total 2H), 3.05, 3.00, 2.95 및 2.91 (all s, total 9H), 2.40-1.56 (m, 8H), 1.69 및 1.63 ppm (both s, total 3H).

[0488]

실시예 80 N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복스아미드



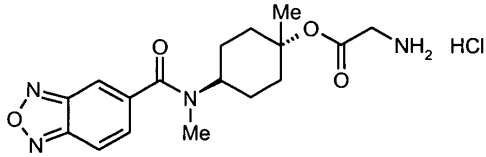
[0489]

[0490]

메틸 테트라히드로-2H-피란-4-카르복실레이트 (5 ml, 40.0 mmol)을 메틸아민 (메틸아민 하이드로클로라이드 및 수산화나트륨 펠렛 혼합물의 가열에 의해 생성됨)의 THF (30 ml)용액에 부가하였다. 혼합물을 봄 반응기에서 110℃로 밤새 가열하였다. 용매를 증발시켜 잔류물을 THF (100 ml)에 녹이고, LiAlH<sub>4</sub> (4.6g, 121 mmol)를 부가하고, 혼합물을 70℃에서 1시간 가열하였다. 혼합물을 0℃로 냉각하고, 진한 NaOH 용액을 부가하고 THF를 증발시켰다. 클로로포름 (100 ml)을 잔류물에 부가하였다. 생성된 고체를 여과해 버리고 여과액을 진공하에서 농축하여 N-메틸-N-테트라히드로-2H-피란-4-일메틸아민을 옅은 갈색 오일로 얻었다. 상기의 아민 (1g, 7.8 mmol)을 디클로로메탄 (50ml)에 녹이고, 트리에틸아민 (4 ml) 및 [2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르보닐클로라이드 (1.7g, 9.3 mmol)의 디클로로메탄 (20 ml) 용액을 서서히 부가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 교반하였다. 혼합물을 1N HCl (20 ml), 및 포화 중탄산나트륨 용액 (20 ml)으로 세척하고, 건조하고 (MgSO<sub>4</sub>) 증발시켰다. 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (3:1)으로 용리시켜 제목의 화합물을 옅은 갈색 오일로 얻었다. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 2-rotamers) δ 7.93 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 4.10-3.90 (m, 2H), 3.52-3.20 (m, 4H), 3.13 및 3.05 (both s, total 3H), 2.18-1.80 (m, 1H), 1.73-1.40 ppm (m, 4H).



[0491] 실시예 81 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 글리시네이트 하이드로클로라이드



[0492]

[0493] N-(트랜스-4-히드록시-4-메틸시클로헥실)-N-메틸-[2,1,3]-벤즈옥사디아졸-5-카르복사미드 (0.49g, 2.0 mmol) 를 THF (40 ml)에 현탁시키고 디메틸아닐린 (0.3 ml, 2.2 mmol)을 부가하였다. 혼합물을 70℃에서 0.1 시간 가열하고 브로모아세틸 브로마이드 (0.2 ml, 2.4 mmol)를 부가하여 70℃에서 3시간 교반하였다. 혼합물을 실온으로 냉각하고 클로로포름 (50 ml)을 부가하여 물 (50 ml), 1 N HCl (25 ml) 및 포화 중탄산나트륨 용액 (25 ml)으로 세척하였다. 유기층을 MgSO<sub>4</sub> 상에서 건조하고, 증발시켜 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/클로로포름 (1 : 1) 브로모 아세틸 유도체를 흰색 고체 (0.63g, 76%; Mp = 133-134℃)로 얻었다.

[0494]

상기 아세틸 브로마이드 (0.61g, 1.5 mmol)의 DMF (8 ml) 용액에 소듐 아지드 (0.59g, 9 mmol)를 부가하였다. 혼합물을 50℃에서 3시간 가열하였다. DMF를 진공하에서 제거하고 잔류물을 클로로포름과 물에 분배시켰다. 클로로포름 추출물을 1N HCl 및 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 건조하고(MgSO<sub>4</sub>) 증류시켜 필요한 아지드를 얻었다. 이 재료(0.56g, 1.5 mmol)에 피리딘 (5 ml) 및 트리페닐 포스핀(0.63g, 2.4 mmol)을 부가하고 혼합물을 실온에서 0.5시간 교반하였다. 진한 수산화암모늄(10 ml)을 부가하고 실온에서 2시간 교반하였다. 피리딘을 진공하에서 제거하고 잔류물을 실리카겔 크로마토그래피에서 에틸 아세테이트/헥산 (1 : 1)으로 용리시키고 다시 클로로포름/메탄올/트리에틸아민 (90:10:3)으로 용리시켜 트랜스-4-[(2,1,3-벤즈옥사디아졸-5-일카르보닐)(메틸)아미노]-1-메틸시클로헥실 글리시네이트를 노란색 고체 (0.42g)로 얻었다. 상기 방법으로 염산염을 제조하고 흰색 고체로 분리하였다. Mp = 188-189℃. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O, 2-rotamers) δ 8.05 (d, J = 9.3Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.3Hz, 1H), 4.45-4.37 및 3.63-3.50 (both m, total 1H), 3.84 및 3.71 (both s, total 2H), 3.03 및 2.93 (both s, total 3H), 2.40-1.56 (m, 8H), 1.66 및 1.59 ppm (both s, total 3H).

[0495]

II. 생물학적 방법

[0496]

실시예 82 생체 내 전기생리학 분석

[0497]

본 발명의 화합물의 생체 내 생리효과를 다음 방법으로 마취된 5마리의 동물에서 시험하였다.

[0498]

해밀턴(Hamilton) 주사 펌프를 사용해 페노바비탈을 투여하여 동물을 마취상태로 유지하였다. 자극 및 기록 전극을 해마의 관통로 및 치아이랑에 각각 삽입한다. 한번 전극을 이식하고, 자극 전극으로 3/분에서 전달되는 하나의 단일상 펄스(100 펄스 기간)를 사용하여 안정한 기초라인의 유발반응을 유도해낸다. 필드 EPSP를 안정한 기초라인이 얻어질 때까지(약 20-30분) 관찰하고, HPCD에 녹인 시험 화합물 용액을 복강내 투여하고 유발된 필드 전위를 기록한다. 약물 투여 후 약 2시간동안 유발된 전위를 기록하거나 필드 EPSP의 진폭이 기초 라인으로 돌아올 때까지 기록한다. 후자의 경우, 적당한 용량의 동일 시험화합물의 투여도 실시된다.

[0499]

실시예 83 Inhibition of d-amphetamine Stimulated Locomotion

[0500]

하기 방법에 따라 본 발명의 화합물의 d-amphetamine 자극된 운동의 저해 활성을 분석하였다. 수컷 CD1 생쥐, 체중 25-30 gm, 을 실험실로 데려와 30분 이상 새로운 환경에 적응하도록 하였다. 각 생쥐들을 동물의 활동을 자동으로

로 관찰하는 적외선 비임 장치가 설치된 시험 우리에 넣었다. 쥐들을 시험 우리에 20분간 길들인 후 자신의 우리로 돌려보냈다. 적정한 부형제에 시험 화합물을 섞어 녹여 정맥주사하고 5 분 후에 d-암페타민 주사(2mpk)를 실시하였다. d-암페타민 주사 10분 후에 총 15분간 쥐들의 운동 활성을 시험하였다. 데이터를 컴퓨터로 수집하여 '멋대로인 운동 단위'로 나타내었다. 모든 데이터를 부형제만을 사용한 대조군과 비교하였다. ANOVA와 Dunnet's t-test로 통계학적 분석을 실시하여 P가 0.05이하인 경우 현저하게 다른 것으로 간주하였다.

[0501] 본 발명을 특정 방법 및 실시예에 의해 설명하였으나 본 발명의 범위 내에서 다른 변형이 가능함은 자명하다.

[0502] **[산업상 이용 가능성]**

[0503] 본 발명의 화합물은 파킨슨 병, 정신분열증, 저환기증, 수면 무호흡증, 주의력 결핍 과잉행동장애 및 조울증, 향신경성 물질과 연관된 이상, 및 알코올, 마취제, 진통제, 바르비투레이트, 진통제 또는 신경 독성 물질의 과용으로 인한 호흡 이상, 또는 저환기증, 예를 들어 중추성 수면 무호흡증, 중풍-유래 수면 무호흡증, 폐색성 수면 무호흡증, 중추성 저환기증, 비만성 저환기증, 영아 돌연사증후군, 레트증후군, 척수손상, 외상성 뇌손상, 체인스토크스 호흡, 온단의 저주, 프라더-윌리 증후군의 치료에 유용하다.