

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 209/20	(45) 공고일자 2000년02월01일	(11) 등록번호 10-0237264	(24) 등록일자 1999년10월07일
(21) 출원번호 10-1992-0003053	(65) 공개번호 특1992-0016418	(43) 공개일자 1992년09월24일	
(22) 출원일자 1992년02월27일			
(30) 우선권주장 07/662,670 1991년02월28일 미국(US)			
(73) 특허권자 메렐 다우 파마슈티칼스 인크.	슈테펜엘. 네스비트 미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110		
(72) 발명자 마이클 가빈 폴프리맨 미합중국 오하이오 45249 신시내티 애플잭 코오트 11515 이안 알렉산더 맥도날드 미합중국 오하이오 45140 러브랜드 켄톤즈런 코오트 9282 프란세스코 제랄드 샬리투로 미합중국 오하이오 45014 페어필드 크리스탈 드라이브 5385 로버트 슈왈츠 미합중국 메러리랜드 21209 발티모아 텐 탐버스 레인 6936			
(74) 대리인 이병호			

심사관 : 신동인

(54) 트립토판 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 4,6-이치환된-트립토판 유도체의 부류, 4,6-이치환된 키누레닌의 NMDA 길항체로서의 용도 및 이들 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

명세서

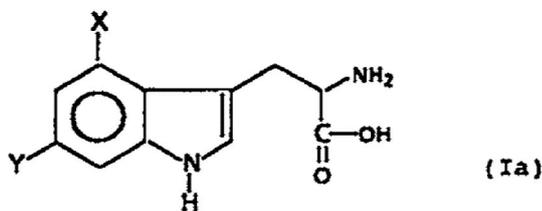
[발명의 명칭]

트립토판 유도체, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

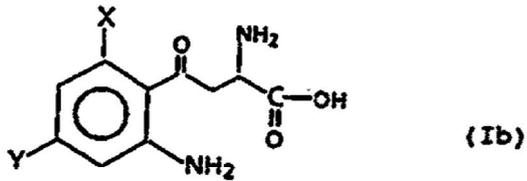
본 발명은 간질, 불안, 발작과 같은 질환 상태의 치료에 사용하는 흥분성 아미노산 길항제의 신규한 부류, 및 이들 흥분성 아미노산 길항제를 함유하는 약제학적 조성물 또는 진단 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 공지된 6-할로-트립토판 및 4-할로-키누레닌 유도체의 그룹에 대한 신규 용도의 발견에 관한 것이다.

본 발명에 따라서, 다음 부류의 트립토판 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 흥분성 아미노산 길항제라는 것이 밝혀졌다:



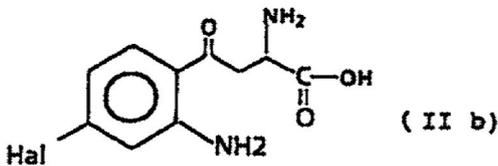
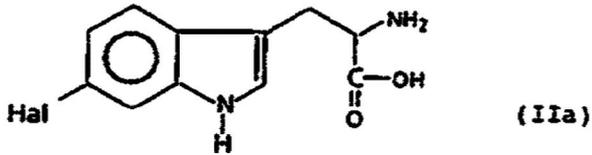
상기 식에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CH₃ 및 CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로 부터 선택된다. 또한, 다음의 키누레닌 유도체 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 흥분성 아미노산 길항제라는 것도

밝혀졌다:



상기식에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CH₃ 및 CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

또한, 다음과 같은 공지된 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이 흥분성 아미노산 길항제라는 것이 밝혀졌다:



상기식에서, Hal은 할로겐 원자를 나타낸다.

본원에서 사용된 것으로서, a) “할로겐”이라는 용어는 불소, 염소 또는 브롬 원자를 의미하고, b) “약제학적으로 허용되는 부가염”이라는 용어는 산 부가염 또는 염기성 부가염을 의미한다.

일반식(1a), (1b), (11a) 및 (11b)의 화합물은 약제학적으로 허용되는 산 부가염 또는 약제학적으로 허용되는 염기성 부가염으로서 존재할 수 있다. 이들 화합물들은 또한 양쪽성 이온(zwitterion)으로서 존재할 수 있다.

“약제학적으로 허용되는 산 부가염”이라는 표현은 일반식 (1a), (1b), (11a) 및 (11b)로 나타낸 염기 화합물 또는 이들의 특정한 중간체의 무독성 유기 또는 무기 산 부가염을 의미하는 것이다. 적합한 염을 형성하는 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 및 나트륨 일수소 오르토포스페이트 및 칼륨 수소 셀페이트와 같은 산 금속염을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 유기산의 예는 모노카복실산, 디카복실산 및 트리카복실산을 포함한다. 이들 산의 예로는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 숙신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시-벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리사이클산, 2-페녹시-벤조산, p-톨루엔설폰산, 및 메탄설폰산 및 2-하이드록시에탄설폰산과 같은 설폰산을 포함한다. 이들 염은 수화된 형태 또는 실질적으로 무수인 형태로 존재할 수 있다. 일반적으로, 이들 화합물의 산 부가염은 물 및 여러가지 친수성 유기 용매에 용해되고, 이들의 유리 염기 형태와 비교하여 일반적으로 고 융점을 갖는다.

“약제학적으로 허용되는 염기성 부가염”이라는 표현은 일반식(1a), (1b), (11a) 및 (11b)로 나타낸 화합물 또는 이들 중간체의 특정한 무독성 유기 또는 무기 염기성 부가염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예로는 알칼리 금속 또는 알카리 토금속 하이드록사이드, 예를 들면, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 또는 수산화바륨; 암모니아; 및 지방족, 지환족 또는 방향족 유기 아민, 예를 들면, 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린을 포함한다. 일염기성 염 또는 이염기성 염 중의 어느 것이든 이들 화합물과 함께 형성될 수 있다.

일반식(1a), (1b), (11a) 및 (11b)의 모든 화합물은 키랄 중심을 함유하므로 광학 이성체로서 존재할 수 있다. 이들 화합물 또는 이들 중간체에 대한 어떠한 언급도 라세믹 혼합물이나 또는 개개의 광학 이성체를 의미하는 것으로 해석되어야 한다. 특수한 광학 이성체는 당해 분야에서 공지된 기술에 의해서, 예를 들면, 키랄 정지 상에서의 크로마토그래피 또는 키랄 염 형성을 통해 용해시킨 다음 선택적 결정화에 의한 분리에 의해서 분리하고 회수할 수 있다. 달리는 출발 물질로서 특정한 광학 이성체를 이용하여 최종 생성물로서 상응하는 이성체를 제조한다.

일반식(1a)의 화합물은 X 및 Y 치환체에 의해 나타낸 바와 같이 4 위치 및 6 위치에서 치환된다. X 및 Y는 동일한 치환제 또는 상이한 치환제를 나타낼 수 있다. 일반식(1b)의 화합물은 X 및 Y 치환체에 의해 나타낸 바와 같이 4 위치 및 6 위치에서 치환된다. X 및 Y는 동일한 치환제 또는 상이한 치환제를 나타낼 수 있다.

일반식(1a)에 포함되는 화합물의 예는 다음을 포함한다 :

4-브로모-6-플루오로트립토판;

- 4-브로모-6-클로로트립토판;
- 4-에틸-6-브로모트립토판;
- 4,6-디브로모트립토판;
- 4-6-디클로로트립토판.

일반식(1b)에 포함되는 화합물의 예는 다음을 포함한다:

- 4,6-디클로로키누레닌;
- 4-플루오로-6-브로모-키누레닌;
- 4-클로로-6-브로모키누레닌;
- 4,6-디브로모-키누레닌;
- 6-에틸-4-브로모키누레닌.

일반식(11a)에 포함되는 화합물의 예는 다음을 포함한다:

- 6-클로로-트립토판;
- 6-플루오로-트립토판.

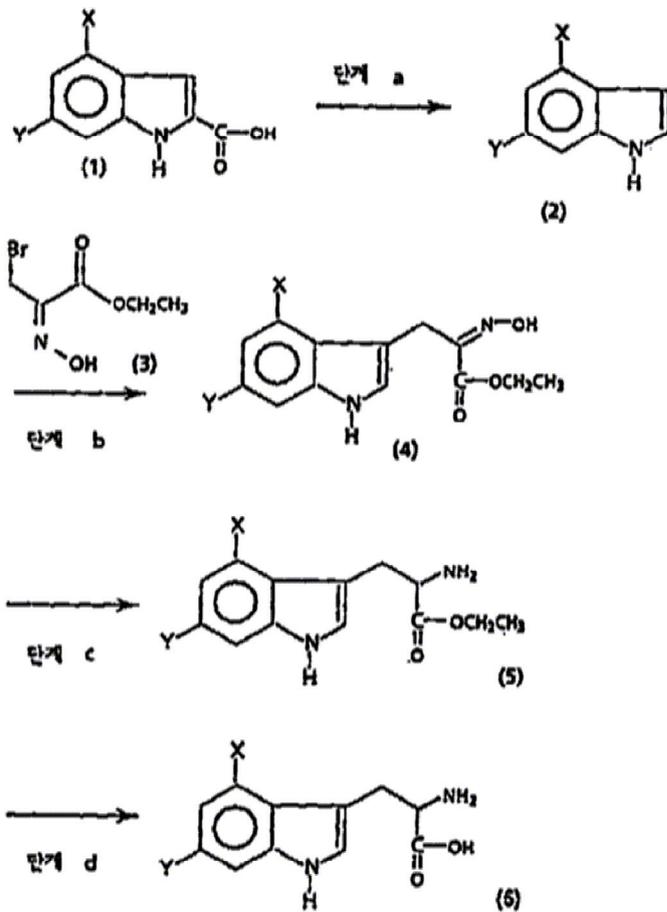
일반식(11b)에 포함되는 화합물의 예는 다음을 포함한다:

- 4-클로로-키누레닌;
- 4-플루오로-키누레닌.

일반식(1a)의 트립토판 또는 일반식(1b)의 키누레닌에서 X 및 Y는 각각 할로겐 원자인 것이 바람직하다.

일반식(1a)의 화합물은 당해 분야의 숙련가들에게 익히 공지되고 인식된 기술 및 공정을 이용하여 제조할 수 있다. 이들 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 방법은 반응도식 A에 나타내었다. 반응도식 A에서, 달리 나타내지 않는 한 모든 치환제는 앞에서 정의한 바와 같다.

[반응도식 A]



반응도식 A는 일반식(1a)의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 도식을 제공한다.

단계 a에서는, 일반식(1)의 적합한 4,6-치환된 인돌-2-카복실산을 탈카복실화시켜 일반식(2)의 상응하는

4,5-치환된 인돌을 수득한다.

예를 들면, 일반식(1)의 적합한 4,6-치환된 인돌-2-카복실산을 촉매량의 구리와 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 퀴놀린과 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 1 내지 5시간 동안 200 내지 220°C의 온도 범위에서 교반한다. 일반식(2)의 4,6-치환된 인돌은 당해 분야에 공지된 추출 방법에 의해 반응 영역으로부터 회수한다. 이는 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 정제할 수 있다.

단계 b에서는, 일반식(2)의 적합한 4,6-치환된 인돌을 에틸 3-브로모-2-하이드록시이미노프로파노에이트(3)로 알킬화하여 일반식(4)의 에틸-2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-치환된-3-인돌릴)프로파노에이트를 수득한다.

예를 들면, 일반식(2)의 적합한 4,6-치환된 인돌을 1몰 당량의 에틸 3-브로모-2-하이드록시이미노프로파노에이트(3) 및 탄산칼슘과 같은 적합한 염기 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 메틸렌 클로라이드와 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 10 내지 50시간 동안 교반한다. 일반식(4)의 에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-치환된-3-인돌린)프로파노에이트를 당해 분야에서 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다. 이는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제할 수 있다.

단계 c에서는, 일반식(4)의 적합한 에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-치환된-3-인돌릴)프로파노에이트의 하이드록시이미노 작용기를 환원시켜 일반식(5)의 4,6-치환된 트립토판에틸 에스테르를 수득한다.

예를 들면, 일반식(4)의 적합한 에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-치환된-3-인돌릴)프로파노에이트를 아연 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 아세트산과 같은 적합한 산성 용매중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 10 내지 100시간 동안 교반시킨다. 일반식(5)의 4,6-치환된 트립토판 에틸에스테르는 당해 분야에 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다. 이것은 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제할 수 있다.

단계 d에서는, 일반식(5)의 적합한 4,6-치환된 트립토판 에틸 에스테르의 에틸 에스테르 작용기를 제거하여 일반식(6)의 상응하는 4,6-치환된 트립토판을 수득한다.

일반식(6)의 트립토판의 정제를 용이하게하기 위해서, 일반식(5)의 적합한 4,6-치환된 트립토판 에틸 에스테르의 아미노 작용기를 이의 카보벤질옥시 유도체로서 우선 보호시킨다.

예를 들면, 일반식(5)의 적합한 4,6-치환된 트립토판 에틸 에스테르를 몰 당량의 벤질 클로로포르메이트와 약간의 물 과량의 트리에틸아민과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 메틸렌 클로라이드와 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 5 내지 24시간 동안 교반한다. 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시 에틸 에스테르는 당해 분야에 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제할 수 있다.

적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시 에틸 에스테르의 에틸 에스테르 작용기를 제거하여 중간체 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시를 수득한다.

예를 들면, 적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시 에틸 에스테르를 수산화리튬과 같은 적합한 염기 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 테트라하이드로푸란/물과 같은 적합한 용매 혼합물중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 1 내지 5시간 동안 교반시킨다. 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시는 당해 분야에 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다. 이는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제할 수 있다.

적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시 에틸 에스테르의 에틸 에스테르 작용기를 제거하여 중간체 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시를 수득한다.

예를 들면, 적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시 에틸 에스테르를 수산화리튬과 같은 적합한 염기 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 테트라하이드로푸란/물과 같은 적합한 용매 혼합물중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 1 내지 5시간 동안 교반시킨다. 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시는 당해 분야에 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다. 이는 실리카 겔 크로마토그래피에 의해서 정제할 수 있다.

적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시-카보닐의 카보벤질옥시 작용기를 제거하여 일반식(6)의 4,6-치환된 트립토판을 수득한다.

예를 들면, 적합한 중간체인 4,6-치환된 트립토판-카보벤질옥시를 트리메틸실릴 요오다이드의 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 클로로포름과 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물은 통상적으로 실온에서 1 내지 5시간 동안 교반한다. 일반식(6)의 4,6-치환된 트립토판을 당해 분야에 공지된 추출 방법으로 반응 영역으로부터 회수한다.

반응도식 A에 사용된 출발 물질들은 당해 분야의 숙련자들이 용이하게 입수할 수 있는 것이다. 예를 들면, 특정한 4,6-치환된 인돌-2-카복실산은 문헌[참조: J. Med. Chem. 33 2944-46 1990]에 기술되어 있다.

다음 실시예들은 반응도식 A에 기술된 통상의 합성법들을 제시한다. 이들 실시예는 단지 설명적인 것으로 이해되어야 하며 어떤 식으로든지 본 발명의 영역을 제한하려는 것은 아니다. 본 발명에서 사용된 바와 같이, 다음 용어들은 하기와 같은 의미를 나타낸다: “g”는 그램; “mmol”는 밀리몰; “ml”는 밀리리터를 나타내고; “bp”는 비점; “°C”는 섭씨 온도; “mmHg”는 수은의 밀리미터; “μl”은 마이크로리터; “μg”은 마이크로그램; 및 “μM”은 마이크로몰을 나타낸다.

[실시예 1]

DL-4,6-디클로로트립토판

단계 a : 4,6-디클로로인돌

퀴놀린(25ml)에 4,6-디클로로-인돌-2-카복실산(1.0g, 4.35mmol)을 용해시킨다. 구리 분말(100mg)을 첨가하고 3시간 동안 220°C로 가열한다. 생성된 흑색 용액을 냉각된 진한 염산(300ml)에 붓고 에틸 에테르(500ml)로 추출한다. 여과해서, 1M 염산(2×200ml) 및 물(100ml)로 세척하여 건조(MgSO₄)시킨다. 진공하에서 용매를 증발시켜 갈색 오일(0.76g)을 수득한다. 실리카 겔 크로마토그래피(17% 에틸 아세테이트/헥산)함으로써 정제하여 황갈색 오일(0.66g, 81%)로서 표제 화합물을 수득한다.

¹H NMR(CDC1₃/TMS): 6.56-6.59ppm(1H, m), 7.10-7.13ppm(2H, m), 7.16-7.18ppm(1H,

m), ¹³C NMR(CDC1₃). ppm: 101.48, 110.16, 120.24, 125.77, 125.94, 126.54,

122.79, 106.54.

단계 b: 에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-디클로로-3-인돌릴)프로파노에이트

4,6-디클로로인돌(5.9g, 31.72mmol), 탄산칼륨(1.81g, 47.6mmol) 및 무수메틸렌 클로라이드(200ml)를 혼합한다. 교반시키고 메틸렌 클로라이드(75ml)중에 에틸 3-브로모-2-(하이드록시이미노)프로파노에이트(7.00g 33.3mmol)의 용액을 가한다. 질소 대기하에서 48시간 동안 교반한다. 이 용액을 메틸렌 클로라이드(100ml)에 용해시켜서 물(300ml), 포화 탄산수소나트륨(200ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 갈색 고체를 수득한다. 실리카 겔 크로마토그래피(클로로포름 중의 1 내지 3% 아세톤)로 정제하여 표제 화합물을 황색 고체(7.00g, 소비된 출발 물질을 기본으로 하여 99%)로서 수득한다. 재결정화(디에틸 에테르/헥산)시켜 표제 화합물을 백색 결정(4.0g, 56%)으로서 수득한다: 용점 175 내지 176°C

¹H NMR(DMSO-d₆/TMS): 1.19ppm(3H, t), 4.15ppm(2H, q), 4.15ppm(2H, s),

6.95ppm(1H, s), 7.10ppm(1H, d), 7.40ppm(1H, d), 11.3ppm(1H, bs), 12.35(1H,

s).

C₁₃H₁₂Cl₂N₂O₂에 대한 원소분석:

계산치: C.49.54; H.3.84; N.8.89:

실측치: C.49.30; H.3.78; N.8.62

단계 c : DL-4,6-디클로로트립토판 에틸 에스테르

에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-디클로로-3-인돌릴)프로파노에이트(1.10g, 3.65mmol)을 아세트산(200ml)에 용해시키고 활성 아연 분말(1.25g 19.2mmol)을 가한다. 실온에서 72시간 동안 교반한다. 아세트산을 진공하에서 증발시켜서 백색 오일을 수득한다. 백색 오일을 에틸 아세테이트(200ml)에 용해시키고 포화 탄산수소나트륨(500ml)으로 처리한다. 생성된 백색 침전물을 여과시키면서 유기 상을 분리한다. 포화 탄산수소나트륨(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시켜 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물로서 황갈색 오일(1.02g, 98%)을 수득한다.

¹H NMR(CDC1₃/TMS): 1.25ppm(3H, t), 1.9ppm(2H, bs), 3.05ppm(1H, m), 3.55ppm(1H,

m), 3.9ppm(1H, m), 4.15(2H, q), 7.05ppm(1H, s), 7.05ppm(1H, d), 7.19ppm(1H,

d), 8.70ppm(1H, bs).

단계 d : DL-4,6-디클로로트립토판

DL-4,6-디클로로트립토판 에틸 에스테르(2.37g, 7.90mmol)와 피리딘(100ml)을 혼합한다. 벤질 클로로포름에이트(2.89g, 16.98mmol)을 가하고 12시간 동안 교반한다. 에틸 아세테이트로 희석시키고, 1M 염산(2×200ml) 및 염수(2×200ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 이 용매를 진공하에서 증발시켜 황색 오일(3.24g)을 수득한다. 재결정화(헥산/에틸 아세테이트)함으로써 정제시켜 DL-4,6-디클로로트립토판-벤

질옥시카보닐 에틸 에스테르를 백색 침상물(2.37g, 70%)로서 수득한다: 융점 151 내지 153℃

^1H NMR(CDCl_3/TMS): 1.20ppm(3H, t), 3.35ppm(1H, m), 3.60ppm(1H, dd),
4.15ppm(2H, q), 4.75ppm(1H, m), 5.00ppm(2H, s), 5.35ppm(1H, d), 7.00ppm(1H,
s), 7.13ppm(1H, d), 7.3ppm(6H, m), 8.10ppm(1H, bs).

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_4$ 에 대한 원소분석:

계산치: C.57.94; H.4.63; N.6.44:

실측치: C.57.58; H.4.33; N.6.35.

1 : 1 테트라하이드로푸란/물(100ml) 중에서 DL-4,6-디클로로트립토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르(2.10g, 4.88mmol)를 혼합하고 수산화리튬 일수화물(615mg, 14.6mmol)을 가한다. 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 1M 염산(200ml)에 붓고 에틸 아세테이트(200ml)로 추출한다. 건조(MgSO_4)시키고 진공하에서 용매를 증발시켜 DL-4,6-디클로로트립토판-벤질옥시카보닐을 황각색 고무(1.90mg, 100%)로서 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3/TMS): 3.35ppm(1H, m), 3.65ppm(1H, dd), 4.75ppm(1H, m),
5.05ppm(2H, s), 5.45ppm(1H, s), 7.00ppm(1H, s), 7.13ppm(1H, d), 7.3ppm(6H,
m), 8.35ppm(1H, bs).

클로로포름(100ml)에 DL-4,6-디클로로트립토판-벤질옥시카보닐(1.99g, 4.88mmol)을 용해시키고 트리메틸실릴 요오다이드(4.88g, 24.4mmol)을 가한다. 실온에서 0.5시간 동안 교반시키고, 메탄올로 급냉시키고 이 용매를 진공하에서 증발시켜 보라색 오일을 수득한다. 이 잔사를 DL-4,6-디티오프레아를 소량 함유하는 이 소프르파놀(200ml)에 용해시킨다. 생성된 담황색 용액을 프로필렌 옥사이드(1.45g, 25mmol)로 중화시켜서 백색 고체(1.15g, 86%)를 수득한다.

FTIR(KBr) cm^{-1} : 3418(NH), 3033(COOH), 1616(C=O), 1586-1479(방향족 C=C), ^1H
NMR($\text{CDCl}_3/\text{TFA}/\text{TMS}$): 3.25ppm(1H, dd), 4.13ppm(1H, dd), 4.8ppm(1H, m),
7.15ppm(1H, d), 7.2ppm(1H, s), 7.35ppm(1H, d), 8.5ppm(1H, bs), ^{13}C
NMR(CDCl_3/TFA) ppm: 27.2, 55.4, 106.5, 110.9, 121.7, 122.0, 125.5, 126.9,
129.5, 138.2, 170.25, MS(m/z): 273(M+, 100%), 255, 237, 227.

$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot 1/5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C.47.92; H.3.44; N.10.16:

실측치: C.47.96; H.3.84; N.9.97.

[실시예 2]

DL-4,6-디브로모트립토판

단계 a : 4,6-디브로모인돌

쿠놀린(25ml)에 5.7-디브로모-인돌-2-카복실산(1.39g, 4.35mmol)을 용해시킨다. 구리 분말(100mg)을 가하고 3시간 동안 220℃로 가열한다. 생성된 흑색 용액을 냉각된 진한 염산(300ml)로 붓고 에틸 에테르(500ml)로 추출시킨다. 여과해서, 1M 염산(2×200ml) 및 물(100ml)로 세척하여 건조(MgSO_4)시킨다. 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 수득한다.

단계 b : 에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-디브로모-3-인돌릴)프로파노에이트

4,6-디브로모인돌(2.09g, 7.58mmol), 탄산칼륨(1.57g, 11.4mmol) 및 무수 메틸렌 클로라이드(30ml)를 혼합한다. 교반시키고 메틸렌 클로라이드(20ml)중에 에틸 3-브로모-2-하이드록시이미노프로파노에이트(1.59g, 7.58mmol)의 용액을 가한다. 질소 대기하에서 48시

간 동안 교반시킨다. 이 용액을 에틸 아세테이트에 용해시키고 물(100ml), 포화 탄산수소나트륨(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

단계 c : DL-4,6-디브로모트립토판 에틸 에스테르

에틸 2-(하이드록시이미노)-3-(4,6-디브로모-3-인돌릴)프로파노에이트(1.47g, 3.65mmol)을 아세트산(200ml)에 용해시키고 활성 아연 분말(1.25g, 19.2mmol)을 가한다. 실온에서 72시간 동안 교반한다. 아세트산을 진공하에서 증발시키고 에틸 아세테이트(200ml)에 용해시킨다. 포화 탄산수소나트륨(500ml)으로 처리한다. 생성된 백색 침전물을 여과하여 유기 상을 분리한다. 포화 탄산수소나트륨(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 진공하에서 용매를 증발시킴으로써 표제 화합물을 수득한다.

단계 : d-DL-4,6-디브로모트립토판

DL-4,6-디브로모트립토판 에틸 에스테르(1.20g, 3.07mmol), 트리에틸아민(341mg, 3.38mmol) 및 메틸렌 클로라이드(500ml)를 혼합한다. 벤질 클로로포르메이트(692mg, 4.06mmol)를 가하고 12시간 동안 교반한다. 메틸 클로라이드로 희석시키고, 1M 염산(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 진공하에서 이 용매를 증발시켜서 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 DL-4,6-디브로모트립토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르를 수득한다.

DL-4,6-디브로모트립토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르(440mg, 0.84mmol)를 1 : 1 테트라하이드로푸란/물(50ml)중에서 혼합하고 수산화리튬 일수화물(106mg, 2.52mmol)을 첨가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한다. 1M 염산(150ml)에 붓고 에틸 아세테이트(200ml)로 추출한다. 건조(MgSO₄)시키고 진공하에서 용매를 증발시켜 DL-4,6-디브로모트립토판-벤질옥시카보닐을 수득한다.

DL-4,6-디브로모트립토판-벤질옥시카보닐(407mg, 0.82mmol)을 클로로포름(50ml)에 용해시키고 트리메틸 실릴 요오다이드(656mg, 3.28mmol)을 가한다. 실온에서 1.5시간 동안 교반하고, 소량의 DL-디티오테이톨을 함유하는 이소프로판올(50ml)에 생성된 보라색 용액을 붓는다. 프로필렌 옥사이드로 중화시켜서 백색 반고체를 수득한다. 이 혼합물을 1M 염산(200ml)에 용해시키고, 목탄으로 처리하여 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 진공하에서 물을 증발시킨다. 이 고체를 메탄올(50ml)에 용해시키고 프로필렌 옥사이드로 중화시킨다. 에틸 에테르를 첨가하고 여과하여 표제 화합물을 수득한다.

실시에 1 및 2에 기술된 과정에서 유사하게 다음 화합물을 제조할 수 있다:

4-브로모-6-플루오로트립토판;

4-브로모-6-클로로트립토판;

4-에틸-6-브로모트립토판.

일반식(1b)의 화합물은 당해 분야의 숙련자에게 이미 공지되고 인식된 기술 및 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성방법은 반응도식 B에 나타내었다. 반응도식 B에서, 달리 나타내지 않는 한, 모든 치환제는 앞에서 정의한 바와 같다.

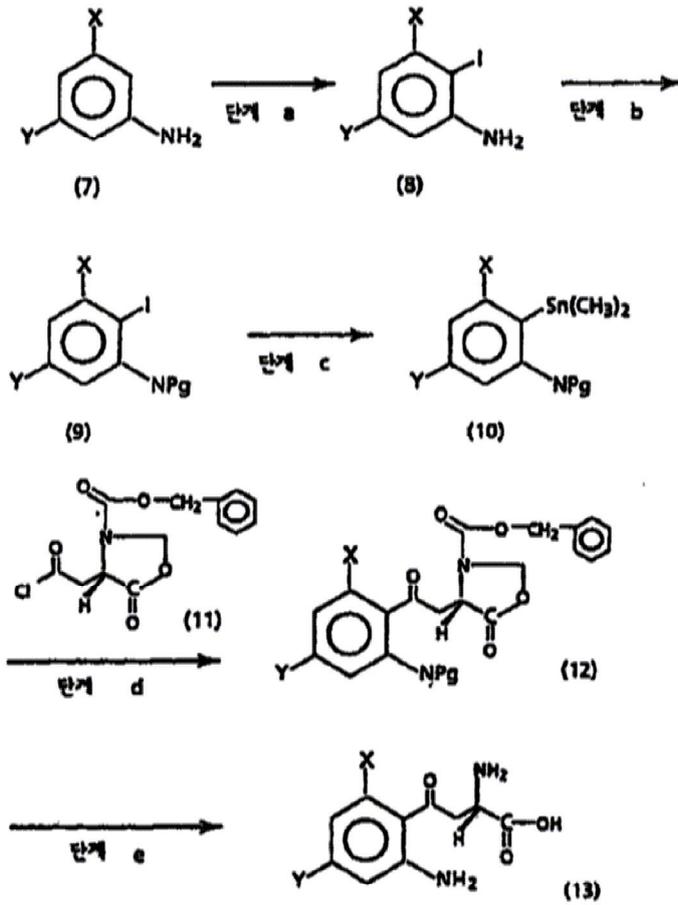
반응도식 B는 일반식(1b)의 화합물을 제조하기 위한 일반적인 합성 도식을 제공한다.

단계 a에서는, 일반식(7)의 적합한 3,5-이치환된 아닐린을 요오드화하여 일반식(8)의 상응하는 2-요오드-3,5-이치환된-아닐린을 수득한다.

예를 들면, 일반식(7)의 적합한 3,5-이치환된 아닐린을 N-요오도숙신아미드와 같은 적합한 요오드화제 1몰 당량과 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 아세트산/메틸렌 클로라이드와 같은 적합한 산성 유기 용매 속에서 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 실온에서 차광하여 5 내지 24시간 동안 함께 교반한다. 일반식(8)의 2-요오드-2,5-이치환된-아닐린을 당해 분야에 공지된 추출 방법에 의해 반응 영역으로부터 회수한다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피함으로써 정제할 수 있다.

또한, 일반식(8)의 적합한 2-요오드-3,5-이치환된-아닐린을 적합한 2,4-이치환된-b-니트로아닐린으로부터 제조할 수 있다.

[반응도식 B]



첫째로, 적합한 2,4-이치환된-6-니트로아닐린을, 예를 들면, 50% 황산, 아질산나트륨 및 요오드화칼륨을 사용하여 당해 분야에 공지된 방법으로 요오드화하여 상응하는 2-요오드-3,5-이치환된-니트로벤젠을 수득한다.

둘째로, 적합한 2-요오드-3,5-이치환된-니트로벤젠의 니트로 작용기를 당해 분야에 공지된, 예를 들면, 염화주석(II) 이수화물로 환원시켜서 일반식(8)의 상응하는 2-요오도-3,5-이치환된-아닐린을 수득한다.

단계 b에서, 일반식(8)의 적합한 2-요오도-3,5-이치환된-아닐린을 보호시켜 일반식(9)의 N-보호된-3,5-이치환된-2-요오도아닐린을 수득한다. 적합한 보호 그룹을 선택하여 사용하는 것은 당해 분야의 숙련가들에게 잘 공지되어 있고 문헌[참조: "Protective Groups in Organic Synthesis", Theodora W. Greene, Wiley(1981)]에 기재되어 있다.

단계 c에서, 일반식(9)의 적합한 N-보호된-3,5-이치환된-2-요오도아닐린을 일반식(10)의 상응하는 N-보호된-3,5-이치환된-2-(트리메틸스탄닐)아닐린으로 전환시킨다.

예를 들면, 일반식(9)의 적합한 N-보호된-3,5-이치환된-2-요오도아닐린을 헥사메틸디틴과 같은 적합한 스타닐화제의 몰 과량, N-메틸모르폴린 또는 수소화나트륨과 같은 비친핵성 염기의 몰 과량, 트리스(디벤질리덴아세톤)디팔라듐(0) 또는 Pd(CN)₂Cl₂와 같은 백금(0) 시약의 촉매량과 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 톨루엔과 같은 적합한 유기 용매 중에서 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 10 내지 45시간 동안 40 내지 80°C의 온도에서 교반시킨다. 일반식(10)의 N-보호된-3,5-이치환된-2-(트리메틸스탄닐)아닐린을 반응 영역으로부터 회수하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제한다.

단계 d에서, 일반식(10)의 적합한 N-보호된-3,5-이치환된-2-(트리메틸스탄닐)아닐린을 (S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘아세틸 클로라이드(11)와 반응시켜 일반식(12)의 상응하는 N-보호된-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-3-일]에틸]-3,5-이치환된-아닐린을 수득한다.

예를 들면, 일반식(10)의 N-보호된-3,5-이치환된-2-(트리메틸스탄닐)아닐린을 (S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘아세틸 클로라이드(11) 1몰 당량과 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 톨루엔과 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 1 내지 5시간 동안 실온 내지 60°C의 온도에서 교반한다. 일반식(12)의 N-보호된-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-이치환된-아닐린을 반응 영역으로부터 회수하여 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시킨다.

단계 e에서, 일반식(12)의 N-보호된-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-이치환된-아닐린을 탈보호시켜 일반식(13)의 4,6-이치환된-키누레닌을 수득한다.

예를 들면, 일반식(12)의 적합한 N-보호된-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-이치환된-아닐린을 트리메틸실릴 요오다이드의 1몰 과량과 접촉시킨다. 반응물을 통상적

으로 클로로포름과 같은 적합한 유기 용매중에서 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 실온에서 1 내지 5시간 동안 교반한다. 일반식(13)의 4,6-이치환된-키누레닌을 반응 영역으로부터 당해 분야에서 공지된 추출 방법으로 회수한다.

또한, 이들 화합물을 연속해서 TFA로 탈보호시켜 Boc 그룹을 제거하고, NaOH 중에서 디에스테르화하고 TMSI로 CBZ 그룹을 제거한다.

반응도식 B에 사용하기 위한 출발 물질을 당해 분야의 숙련가들이 쉽게 구입할 수 있다. 예를 들면, (S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘아세틸 클로라이드(11)는 문헌[참조: J. Org. Chem. 53 6138-39 1988]에 기술되어 있다.

다음 실시예들은 반응도식 B에 기술된 바와 같은 전형적인 합성법을 제시한다. 이들 실시예들은 단지 설명하기 위한 것 뿐이며 어느 경우든 본 발명의 영역을 제한하려는 것은 아니다.

[실시예 3]

L-4,6-디클로로키누레닌

단계 a : 2-요오도-3,5-디클로로아닐린

3,5-디클로로아닐린(10g, 61.5mmol)을 1 : 1 아세트산/메틸렌 클로라이드(200ml)에 용해시킨다. N-요오도숙신이미드(16.9g, 61.5mmol)를 고체로서 첨가하고 실온에서 자광하여 8시간 동안 교반한다. 이 용액을 포화 탄산수소나트륨(200ml)에 붓고 메틸렌 클로라이드(100ml)로 추출한다. 포화 탄산수소나트륨(200ml)으로 세척하고, 건조(MgSO₄)하여 용매를 진공하에서 증발시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜서 표제 화합물(8.1g 45%)을 수득한다: 융점 61 내지 63°C.

¹H NMR(CDCl₃) 4.4ppm(2H, bs), 6.70ppm(1H, d), 6.88ppm(1H, d), ¹³C NMR(CDCl₃)

ppm: 85.77, 111.75, 118.47, 135.21, 139.78, 149.48.

C₆H₄Cl₂IN에 대한 원소분석:

계산치: C.25.03; H.1.40; N.4.87;

실측치: C.25.33; H.1.36; N.4.87.

단계 b : N-(t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-요오도아닐린

2-요오도-3,5-디클로로아닐린(11.67g, 40.5mmol), 디-3급-부티디카보네이트(44g, 203mmol) 및 디메틸아미노피리딘 촉매량을 혼합한다. 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(200ml)에 용해시키고, 1M 염산(200ml), 포화 염화나트륨(100ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)한다. 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(비스-t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-요오도아닐린을 백색 고체(17.4g, 87%)로서 수득한다: 융점 131 내지 132°C.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) 1.45ppm(18H, s), 7.11ppm(1H, d), 7.41ppm(1H, d), ¹³C

NMR(CDCl₃) ppm: 27.87, 83.22, 103.18, 127.31, 128.07, 134.66, 140.08, 144.80.

149.63.

C₁₆H₂₀Cl₂INO₄에 대한 원소분석:

계산치: C.39.37; H.4.13; N.2.87;

실측치: C.39.37; H.4.20; N.3.12.

N-(비스-t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-요오도아닐린(17.39g, 35.64mmol), 탄산칼륨(6.4g, 46mmol) 및 에탄올(200ml)을 혼합한다. 5시간 동안 가열시키고, 물(200ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(150ml)로 추출하여 건조(MgSO₄)시킨다. 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피(10 : 1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(12.56g, 91%)로서 수득한다; 융점 64 내지 65°C.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) 1.60ppm(9H, s), 7.1ppm(1H, bs), 7.19ppm(1H, d), 8.12ppm(1H,

d).

단계 c : N-(t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-(트리메틸스탄닐)아닐린

수소화나트륨(광유 중 60% 현탄액 413mg, 10.32mmol) 및 1-메틸-2-피롤리디논(5ml)을 혼합한다. 아르곤 대기하에 두고 0°C로 냉각시킨다. 1-메틸-2-피롤리디논(5ml)중에 N-(t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-요오도아닐린(3.33g, 8.60mmol)의 용액을 가한다. 0°C에서 15분 동안 교반시킨 다음, 실온에서 30분 동안 교반시킨다. 0°C로 냉각시키고 핵사메틸디틴(6.7g, 21mmol)을 가한 다음 Pd(CN)₂Cl₂(223mg)을 가한다. 5분 동안 교반하고, 생성된 검은색 용액을 디에틸 에테르(100ml)로 희석시켜 셀라이트 여과 조제의 층을 통과시킨다. 이 용액을 포화염화나트륨(2×100ml) 및 물(100ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피(14 : 1 핵산/에틸 아세테이트)로 정제시켜 표제 화합물을 백색 결정성 고체(2.20g, 60%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC₁₃/TMS) 0.50ppm(9H, s), 1.51ppm(9H, s), 6.75ppm(1H, bs), 7.05ppm(1H,

d), 7.70ppm(1H, d).

단계 d : N-(t-부톡시카보닐)-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-디클로로아닐린

(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘아세틸클로라이드(1.85g, 6.21mmol), 분말화된 4Å 분자체(4g) 및 톨루엔(50ml)을 혼합한다. 아르곤 대기하에서 1시간 동안 교반한다. 톨루엔(50ml)중에 N-(t-부톡시카보닐)-3,5-디클로로-2-(트리메틸스탄닐)아닐린(2.20g, 5.18mmol)의 용액을 첨가한 다음 Pd(CN)₂Cl₂(134mg)을 가한다. 1.5시간 동안 80°C로 가열하고, 냉각하여 실리카 겔 크로마토그래피(3 : 1 핵산/에틸 아세테이트)로 직접 정제하여 표제 화합물을 무색오일(1.42g, 53%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC₁₃/TMS) 1.50ppm(9H, s), 3.50ppm(1H, dd), 3.8-4.1ppm(1H, m),

4.5ppm(1H, bs), 5.25ppm(2H, dd), 5.35ppm(1H, dd), 5.5-5.7ppm(1H, bs),

7.05ppm(1H, bs), 7.45ppm(5H, s), 7.85ppm(1H, d), 8.15ppm(1H, d)

단계 e : L-4,6-디클로로키누레닌

N-(t-부톡시카보닐)-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-디클로로아닐린(700mg, 1.34mmol)을 메틸렌 클로라이드(50ml)에 용해시키고 트리플루오로아세트산(20ml)으로 처리한다. 3시간 동안 교반하고 포화 탄산수소나트륨(100ml)에 붓고 메틸렌 클로라이드(100ml)로 추출한다. 포화탄산수소나트륨(100ml) 및 포화 염화나트륨(100ml)으로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피(3 : 1 핵산/에틸아세테이트)로 정제하여 2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-디클로로아닐린을 담황색 오일(380mg, 67%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC₁₃/TMS) 3.60ppm(1H, dd), 4.0-4.3ppm(1H, m), 4.45ppm(1H, bs)

4.9-5.3ppm(2H, bs), 5.25ppm(2H, dd), 5.45ppm(1H, dd), 5.6ppm(1H, bs),

6.55ppm(1H, d), 6.70ppm(1H, d), 7.45ppm(5H, s).

2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3,5-디클로로아닐린(380mg, 0.90mmol)을 메탄올(10ml)에 용해시키고 1N 수산화나트륨(0.99ml, 0.99mmol)으로 처리한다. 6시간 동안 교반하고 1M 염산(100ml)에 붓고 에틸 아세테이트(100ml)로 추출한다. 건조(MgSO₄)시키고 이 용매를 진공하에서 증발시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피(클로로포름 중의 1 내지 5% 메탄올)로 정제하여 N-(벤질옥시카보닐)-L-4,6-디클로로키누레닌을 황색 오일(157mg, 43%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC₁₃/TMS) 3.65ppm(2H, dd), 4.80ppm(1H, m), 5.15ppm(2H, dd), 5.9ppm(1H,

d), 6.0-6.2ppm(2H, bs), 6.50ppm(1H, d), 6.70ppm(1H, d), 7.35ppm(5H, s).

N-(벤질옥시카보닐)-L-4,6-디클로로키누레닌(157mg, 0.43mmol)을 클로로포름(30ml)에 용해시키고 트리메틸실릴 요오다이드(426mg, 2.13mmol)를 가한다. 아르곤 대기하에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올로 급냉시키고 용매를 진공하에서 증발시킨다. 생성된 적색 오일을 DL-디티오프레이스를 미량 함유하는 이소프로판올(10ml)에 용해시킨다. 생성된 담황색 용액을 프로필렌 옥사이드(122mg, 2.13mmol)로 처리하여 표제 화합물을 황색 고체로서 수득한다. 디에틸 에테르(500ml)로 세척하고 60°C에서 1mmHg하에 건조시켜

표제 화합물(67mg, 57%)을 수득한다.

^1H NMR(DMSO- d_6 /TMS) 2.90ppm(1H, dd), 3.20ppm(1H, dd), 4.85ppm(1H, dd),
6.6ppm(1H, d), 6.65ppm(1H, d), 6.7ppm(2H, s), 7.5-8.0ppm(3H, bs); MS(FAB) m/e
277(M+H, 100), 260(5), 188(15).

[실시예 4]

4-프로오로-6-브로모-키누레닌

단계 a : 2-요오도-3-브로모-5-플루오로아닐린

4-플루오로-2-니트로아닐린(15.6g, 0.1mmol)을 물(400ml)에 혼합하고 48% 염산(1kg)을 가한다. 교반시키면서 브롬(16g, 0.1mol)을 가하고 1시간 동안 교반한다. 2L로 희석시켜 7°C로 냉각한다. 여과하고, 물로 세척하고 건조시켜 4-플루오로-2-브로모-6-니트로아닐린을 수득한다.

4-플루오로-2-브로모-6-니트로아닐린(15.5g, 66.0mmol) 및 50% 황산(200ml)을 혼합하고 0 내지 5°C로 냉각시킨다. 물(50ml)중의 아질산나트륨 용액(6.0g, 86.4mmol)을 적가한다. 30분 동안 교반하고 고체 요오드화칼륨(29g, 173mmol)을 가한다. 생성물을 에틸 아세테이트(300ml)에서 용해시키고, 포화 탄산수소나트륨($2 \times 200\text{ml}$), 포화 나트륨 메타비설파이트($2 \times 200\text{ml}$) 및 물(200ml)로 세척한다. 건조(MgSO_4)시키고, 용매를 진공하에서 증발시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 1-요오도-2-니트로-4-플루오로-6-브로모벤젠을 황색 결정성 고체(17.81g, 76%)로서 수득한다: 용점 75 내지 76°C.

^1H NMR(CDCl_3 /TMS) 7.35ppm(1H, dd), 7.65ppm(1H, dd); ^{13}C NMR(CDCl_3)ppm: 111.23,
111.58, 122.98, 123.31, 133.82, 133.94.

$\text{C}_6\text{H}_2\text{BrFINO}_2$ 에 대한 원소분석:

계산치: C.20.83; H.0.58; N.4.05;

실측치: C.21.02; H.0.74; N.4.24.

1-요오도-2-니트로-4-플루오로-6-브로모벤젠(5.0g, 14.46mmol)을 염화주석(II) 이수화물(12g, 58mmol)로 환류 에탄올(150ml)중에서 처리한다. 환류하에 24시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트(200ml) 및 포화 탄산수소나트륨(500ml)의 혼합물에 붓는다. 여과하고 여액을 포화 탄산수소나트륨(200ml) 및 물(200ml)로 세척한다. 건조(MgSO_4)시키고, 용매를 진공하에서 증발시켜 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 회백색 고체(3.45g, 76%)로서 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3 /TMS) 4.5ppm(2H, bs), 6.45ppm(1H, dd), 7.85ppm(1H, dd).

단계 b : N-(t-부톡시카보닐)-3-브로모-5-플루오로-2-요오도아닐린

2-요오도-3-브로모-5-플루오로아닐린(3.00g, 9.5mmol), 디-3급-부틸디카모네이드(4.15g, 19mmol) 및 디메틸아미노피리딘 촉매량을 혼합한다. 실온에서 4시간 동안 교반하고, 에틸 아세테이트에 용해시키고, 1M 염산 및 포화 염화나트륨으로 세척하여 건조(MgSO_4)시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 N-(비스-t-부톡시카보닐)-3-브로모-5-플루오로-2-요오도아닐린을 백색 고체(4.36g, 90%)로서 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3 /TMS) 1.45ppm(18H, s), 6.95ppm(1H, dd), 7.40ppm(1H, dd).

N-(비스-t-부톡시카보닐)-3-디로모-5-플루오로-2-요오도아닐린(4.00g, 7.75mmol), 탄산칼륨(10mmol) 및 에탄올(50ml)을 혼합한다. 5시간 동안 가열하고, 물(40ml)에 붓고, 에틸 아세테이트(40ml)로 추출하여 건조(MgSO_4)시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(2.66g, 83%)로서 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3 /TMS) 1.55ppm(9H, s), 7.15ppm(1H, dd), 7.20ppm(1H, bs),
7.95ppm(1H, dd).

단계 c : N-(t-부톡시카보닐)-3-브로모-5-플루오로-2-(트리메틸스탄닐)아닐린

수소화나트륨(광유 중의 60% 현탁액 317mg, 7.9mmol) 및 1-메틸-2-피롤리디논(5ml)을 혼합한다. 아르곤 대기하에 두고 0°C로 냉각시킨다. 1-메틸-2-피롤리디논(50ml) 중의 N-(t-부톡시카보닐)-3-브로모-5-플루오로-2-요오도아닐린의 용액(2.5g, 6.10mmol)을 가한다. 0°C에서 15분 동안 교반시킨 다음, 30분 동안

실온에서 교반시킨다. 0°C로 냉각시키고 핵사메틸디틴(9.8g, 30mmol)을 가한 다음 Pd(CN)₂Cl₂(223mg)을 가한다. 5분 동안 교반시키고 생성된 검은색 용액을 디에틸에테르(100ml)로 희석시켜서 셀라이트 여과 조제의 층을 통과시킨다. 이 용액을 포화 염화나트륨(2×100ml) 및 물(100ml)로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜서 표제 화합물을 백색 고체(1.5g, 54%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC1₃/TMS) 0.50ppm(9H, s), 1.50ppm(9H, s), 6.80ppm(1H, bs), 7.00ppm(1H,

dd), 7.65ppm(1H, dd)

단계 d : N-(t-부톡시카보닐)-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3-브로모-5-플루오로아닐린

(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘아세틸클로라이드(946g, 3.18mmol), 분말화된 4A 분자 제(4g) 및 톨루엔(50ml)을 혼합한다. 아르곤 대기하에서 1시간 동안 교반한다. 톨루엔(50ml) 중의 N-(t-부톡시카보닐)-3-브로모-5-플루오로-2-(트리메틸스탄닐)아닐린(1.44g, 3.18mmol)의 용액을 가한 다음 Pd(CN)₂Cl₂(134mg)을 가한다. 1.5시간 동안 80°C로 가열하고, 냉각하여 곧바로 실리카 겔 크로마토그래피(3 : 1 헥산/에틸 아세테이트)로 정제하여 표제 화합물을 백색 결정성 고체(123mg, 7%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDC1₃/TMS) 1.55ppm(9H, s), 3.45-4.25ppm(2H, m), 4.45ppm(1H, bs),

5.20ppm(2H, m), 5.4-5.6ppm(2H, m), 7.00ppm(1H, m), 7.35-7.45ppm(6H, bs),

7.90ppm(1H, m).

단계 e : L-6-브로모-4-플루오로키누레닌

메틸렌 클로라이드(50ml)에 N-(t-부톡시카보닐)-2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3-브로모-5-플루오로아닐린(1.34mmol)을 용해시키고 트리플루오로아세트산(20ml)으로 처리한다. 3시간 동안 교반하고 포화 탄산수소나트륨(100ml)에 붓고 메틸렌 클로라이드(100ml)으로 세척하고 건조(MgSO₄)시킨다. 이 용액을 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피(3 : 1 헥산/에틸아세테이트)로 정제하여 2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3-브로모-5-플루오로아닐린을 수득한다.

2-[1-옥소-2-[(S)-3-(벤질옥시카보닐)-5-옥소-4-옥사졸리딘-2-일]에틸]-3-브로모-5-플루오로아닐린(0.90mmol)을 메탄올(10ml)에 용해시키고 1N 수산화나트륨(0.99ml, 0.99mmol)으로 처리한다. 6시간 동안 교반하고, 1M 염산(100ml)에 붓고 에틸 아세테이트(100ml)로 추출시킨다. 건조(MgSO₄)시키고 이 용매를 진공하에서 증발시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피(클로로포름 중의 1 내지 5% 메탄올)로 정제하여 N-(벤질옥시카보닐)-L-6-브로모-4-플루오로키누레닌을 수득한다.

N-(벤질옥시카보닐)-L-6-브로모-4-플루오로키누레닌(0.43mmol)을 클로로포름(30ml)에 용해시키고 트리메틸실릴 요오다이드(426mg, 2.13mmol)을 가한다. 아르곤 대기하에서 1시간 동안 교반하고, 메탄올로 급냉시키고 이 용매를 진공하에서 증발시킨다. 생성된 잔사를 DL-디티오트레이톨을 미량 함유하는 이소프로판올(10ml)에 용해시킨다. 이 용액을 프로필렌 옥사이드(122mg, 2.13mmol)로 처리하여 표제 화합물을 수득한다.

실시에 3 및 4에 기술된 방법과 유사하게 다음 화합물들을 제조할 수 있다.

6-브로모-4-클로로키누레닌;

6-브로모-4-브로모키누레닌;

6-에틸-4-브로모키누레닌.

일반식(1b)의 화합물을 제조하기 위한 또 다른 합성 공정을 반응도식 C에 나타내었다. 반응도식 C에서, 달리 나타내지 않는 한, 모든 치환제는 앞에서 정의한 바와 같다.

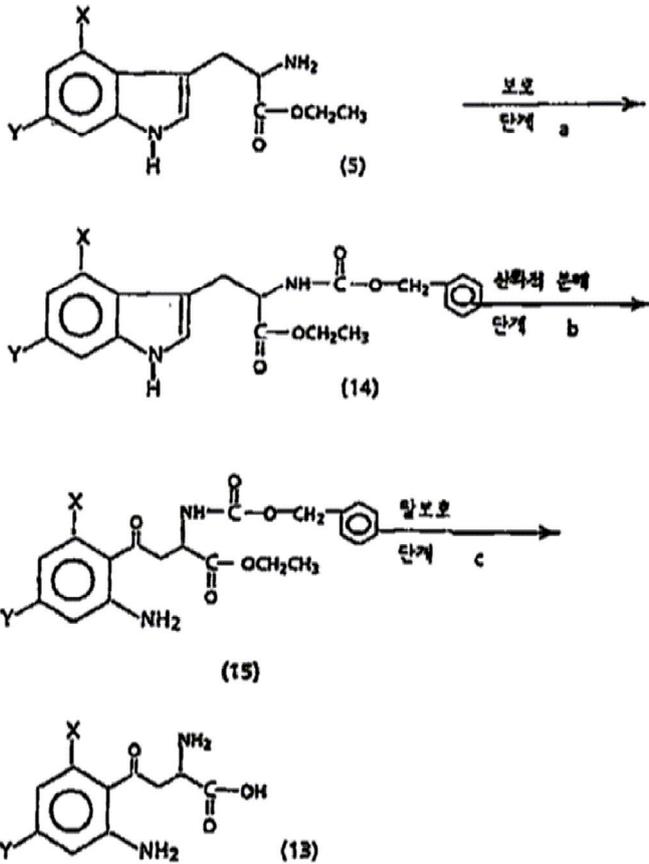
반응도식 C는 일반식(1b)의 화합물을 제조하기 위한 다른 합성 공정을 제공한다.

단계 a에서, 일반식(5)의 적합한 4,6-치환된 트립토판 에틸 에스테르를 보호시켜 반응도식 A, 단계 d에 이미 기술된 일반식(14)의 4,6-치환된 -트립토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르를 수득한다.

단계 b에서, 일반식(14)의 적합한 4,6-치환된 트립토판-벤질카보닐 에틸 에스테르를 산화적으로 분해시켜 일반식(15)의 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된 -키누레닌 에틸 에스테르를 수득한다.

예를 들면, 일반식(14)의 적합한 4,6-치환된 트립토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르를 4-t-부틸 요오디벤젠과 같은 산화제의 물 과량과 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 클로로벤젠과 같은 적합한 유기 용매에 접촉시킨다. 반응물을 통상적으로 2 내지 24시간 동안 실온 내지 환류 온도의 범위에서 교반한다. 일반식(15)의 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된 -키누레닌 에틸 에스테르를 용매를 증발시킴에 의해 반응 영역으로부터 회수한다. 이것을 실리카 겔 크로마토그래피로 정제할 수 있다.

[반응도식 C]



달리는, 일반식(14)의 적합한 4,6-이치환된 트립토판-벤질카보닐 에틸 에스테르를 당해 분야에 공지된 바와같이 오존으로 산화분해시켜 중간체인 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된-N-포르밀-키누레닌을 수득한다. 이어서, 중간체인 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된-N-포르밀-키누레닌의 N-포르밀 작용기를 산 가수분해로 제거시켜 일반식(15)의 상응하는 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된-키누레닌 에틸 에스테르를 수득한다.

단계 c에서, 일반식(15)의 적합한 N-(벤질옥시카보닐)-3,5-이치환된-키누레닌 에틸 에스테르의 보호 그룹을 제거하여 반응도식 A, 단계 d에 이미 기술된 일반식(13)의 상응하는 3,5-이치환된-키누레닌을 수득한다.

반응도식 C에서 사용하기 위한 출발물질은 당해 분야의 전문가가 쉽게 구입할 수 있다. 예를 들면, 4-t-부틸 요오딜벤젠은 문헌[참조: J. Chem. Soc., Chem. Commun. 1887-88]에 기술되어 있다.

다음 실시예들은 반응도식 C에 기술된 전형적 합성법을 나타낸다. 이들 실시예들은 단지 설명을 위한 것이며 어느 경우든 본 발명의 영역을 제한하려는 것은 아니다.

[실시예 5]

[4,6-디브로모키누레닌]

단계 a: N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모트립토판 에틸 에스테르

DL-4,6-디브로모트립토판 에틸 에스테르(1.20g, 3.07mmol), 트리에틸아민(341mg, 3.38mmol) 및 메틸렌 클로라이드(50ml)를 혼합한다. 벤질 클로로포름에이트(682mg, 4.06mmol)를 가하고 12시간 동안 교반한다. 메틸렌 클로라이드로 희석시키고, 1M 염산(100ml) 및 염수(100ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)하고 이 용매를 진공하에서 증발시키고 실리카 겔 크로마토그래피로 정제시켜 표제 화합물을 수득한다.

단계 b: N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌 에틸 에스테르

N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모트립토판 에틸 에스테르(1.05g, 2mmol)를 클로로벤젠(8ml)에 용해시키고 4-t-부틸 요오딜벤젠(876g, 3mmol)와 혼합한다. 4시간 동안 환류시키고 이 용매를 진공하에서 증발시킨다. 실리카 겔 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 수득한다.

단계 c: 4,6-디브로모키누레닌

N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌 에틸 에스테르(444g, 0.84mmol)를 1:1 테트라하이드로푸란/물(50ml)에 혼합하고 수산화리튬 일수화물(106mg, 2.52mmol)을 가한다. 실온에서 2시간 동안 교반한다. 1M 염산(150ml)에 붓고 에틸 아세테이트(200ml)로 추출시킨다. 건조(MgSO₄)시키고 이 용매를 진공하에서 증발시켜 N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌을 수득한다.

N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌(410mg, 0.82mmol)을 클로로포름(50ml)에 용해시키고 트리메틸실릴 요오다이드(656mg, 3.28mmol)을 가한다. 실온에서 1.5시간 동안 교반하고 생성된 보라색 용액을 DL-디티오프레이트를 미량을 함유하는 이소프로판올(50ml)에 붓는다. 프로필렌 옥사이드로 중화시켜 백색 반고체를 수득한다. 이 혼합물을 1M 염산(200ml)에 용해시키고, 목탄으로 처리하고 메틸렌 클로라이드로 세척한다. 물을 진공하에서 증발시켜 백색 고체를 수득한다. 이 백색 고체를 메탄올(50ml)에 용해시키고 프로필렌 옥사이드로 중화시킨다. 에틸 에테르를 가하고 여과하여 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 6]

[4,6-디브로모키누레닌(실시예 3 참조)]

단계 b: N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌 에틸 에스테르

DN-4,6-디클로로트리토판-벤질옥시카보닐 에틸 에스테르(1.90g, 4.42mmol)를 메탄올(200ml)에 용해시키고, -78°C로 냉각시키고 청색이 관찰될 때(약 3 내지 5분)까지 오존으로 처리한다. 질소 가스로 세정하고 디메틸설파이드(10ml)로 급냉시킨다. 이 용매를 진공하에서 증발시키고, 디에틸 에테르에 용해시키고 물(2×150ml) 및 염수(200ml)로 세척한다. 건조(MgSO₄)시키고 이 용매를 진공하에서 증발시켜 N-(포름일)-2-[메틸-4-옥소-2-(벤질옥시카보닐아미노)부티레이트-4-일]-3,5-디클로로아닐린을 황갈색 오일(1.98g, 96%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) 1.25ppm(3H, t), 3.55ppm(2H, d), 4.25ppm(2H, q), 5.80ppm(1H,

m), 5.15ppm(2H, s), 5.80ppm(1H, bs), 7.19ppm(1H, d), 7.35ppm(5H, s),

8.30ppm(1H, d), 8.40ppm(1H, s), 8.75ppm(1H, bs).

N-(포름일)-2-[에틸-4-옥소-2-(벤질옥시카보닐아미노)부티레이트-4-일]-3,5-디클로로아닐린(1.94g, 4.15mmol)을 메탄올(200ml)에 용해시키고 4N 염산/디옥산(8.3mmol)으로 처리한다. 1시간 동안 교반하고, 포화 탄산수소나트륨(200ml)에 붓고 에틸 아세테이트(150ml)로 추출한다. 건조(MgSO₄)시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 표제 화합물을 황색 오일(1.82g, 100%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) 1.35ppm(3H, t), 3.65ppm(2H, dd), 4.25ppm(2H, q), 4.70ppm(1H,

m), 5.15ppm(4H, bs), 5.80ppm(1H, d), 6.55ppm(1H, d), 6.70ppm(1H, d),

7.35ppm(5H, s).

단계 c: 4,6-디클로로키누레닌

N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌 에틸 에스테르(1.82g, 4.14mmol)를 테트라하이드로푸란/물의 1:1 혼합물(100ml)에 용해시킨다. 수산화리튬 일수화물(522mg, 12.4mmol)로 처리하고 70°C에서 4시간 동안 가온한다. 1M 염산(100ml)에 붓고 에틸 아세테이트(150ml)로 추출시킨다. 건조(MgSO₄)시키고 용매를 진공하에서 증발시켜 N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디클로로키누레닌을 황색 발포체(1.52g, 89%)로서 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃/TMS) 3.50-3.80ppm(2H, dd), 4.80ppm(1H, m), 5.15ppm(2H, bs),

6.0ppm(1H, d), 6.55ppm(1H, d), 6.70ppm(1H, d), 7.00ppm(3H, bs), 7.35ppm(5H,

s).

N-(벤질옥시카보닐)-4,6-디브로모키누레닌(1.52g, 3.70mmol)을 클로로포름(100ml)에 용해시키고 트리메틸실릴 요오다이드(3.7mg, 18.5mmol)를 가한다. 실온에서 아르곤 대기하에 1시간 동안 교반시키고 메탄올로 급냉시키고 용매를 진공하에서 증발시킨다. 생성된 적색 오일을 DL-디티오프레이트 소량을 함유하는 이소프로판올(10ml)에 용해시킨다. 생성된 연황색 용액을 프로필렌 옥사이드(1.0g, 18.5mmol)로 중화시켜 황색 고체를 수득한다. 디에틸 에테르(500ml)로 세척하고 60°C에서 1mmHg 하에 건조시켜 표제

화합물 (870mg, 85%)을 수득한다.

^1H NMR(DMSO- d_6 /TMS) 2.90ppm(1H, dd), 3.15-3.25ppm(1H, m), 3.85ppm(1H, dd),

6.60ppm(1H, d), 6.70ppm(1H, d), 6.75ppm(2H, s), 7.6-7.9ppm(3H, bs); MS(FAB)

m/e 277(M+H, 100), 260(15), 188(55); HRMS(FAB)

$\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2$ 에 대한 원소분석:

계산치: M+H 277.01467.

실측치: M+H 277.0160.

일반식 (11a) 및 (11b)의 화합물은 당해 분야에 공지되어 있다. 이들 화합물의 제조방법도 당해 분야에 공지되어 있다.

앞에서 나타난 바와 같이, 일반식 (1a), (1b), (11c) 및 (11b)의 화합물(이후에는, “화합물”이라고 함)은 NMDA 수용체 복합체에서 흥분성 아미노산의 작용을 길항한다. 이러한 길항 효과는 신생 랫트 뇌 조직에서 NMDA 자극된 사이클릭 GMP 축적을 예방할 수 있는 능력으로 입증될 수 있다. 이 실험은 신생 랫트 뇌 조직의 샘플을 NMDA 효능제에 노출시켰을 경우, 이 조직내의 사이클릭 GMP 농도가 증가하는 현상을 기초로 한다. NMDA 길항제는 사이클릭 GMP 농도의 증가를 억제하거나 감소시킨다. 이 실험은 문헌[참조: Baron et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. Vol 250 page 162(1989)]에 기술된 유사한 방법으로 수행할 수 있다.

화합물은 항경련성을 나타내고 간질의 치료에 유용하다. 이들은 대발작, 소발작, 정신운동 발작 및 자율 발작(autonomic seizure)의 치료에 유용하다. 이들의 항간질성을 증명하는 한 가지 방법은 퀴놀린산, NMDA 효능제의 투여로 생긴 발작을 억제할 수 있다는 것이다. 이 실험은 다음과 같은 방법으로 수행할 수 있다.

10마리 마우스로 이루어진 1그룹에 뇌실내(intracerebroventricularly)로 염수 $5\mu\text{l}$ 의 용적중 시험 화합물 0.01 내지 $100\mu\text{g}$ 을 투여한다. 10마리 마우스로 이루어진 그룹에 뇌실내로 염수 $5\mu\text{l}$ 의 용적중 퀴놀린산 $7.7\mu\text{g}$ 을 투여한다. 동물들을 15분 동안 만성 강직성 발작의 징후를 관찰한다. 대조군 그룹은 시험 그룹보다 통계상 더 많은 만성 강직성 발작율을 가지게 될 것이다.

화합물은 CNS 내에 함유된 신경 조직이 허혈성, 저산소성, 또는 저혈당상태 또는 육체적 외상의 결과로 생긴 손상을 예방하거나 최소화하는데 유용하다. 이러한 상태의 대표적인 예로는 발작(stroke), 뇌혈관성 사고, 과인슐린혈증, 심박동정지, 육체적 외상, 익사, 질식 및 신생아 산소결핍성 외상을 포함한다. 이들 화합물이 환자가 겪게 되는 CNS 손상을 효과적으로 최소화하도록 하기 위해선 저산소성, 허혈성 또는 저혈당성 상태를 일으키게 될 환자에게 이런 상태 시작부터 24시간내에 이들 화합물을 투여해야만 한다.

또한, 이들 화합물들은 신경변성 질환, 예를 들면, 헌팅턴씨 병(Huntington's disease), 알츠하이머씨 병(Alzheimer's disease), 노인성 치매, 글루타르 산혈증 유형 1, 파킨슨씨 병, 다중경색성 치매 및 비 조절성 발작과 연관된 신경 손상의 치료에 유용하다. 이러한 상태의 경향이 있는 환자에게 이들 화합물을 투여하면 환자가 더 많은 주가의 신경변성을 경험하는 것을 예방하거나 신경변성이 발생하는 속도를 감소시키는데 공헌할 것이다.

당해 분야의 숙련가들에게 명백한 바와 같이, 이러한 화합물은 질병이나, 산소 또는 당의 결핍의 결과로서 이미 발생한 어떠한 CNS 손상을 치료할 수는 없다. 본 출원에 사용된, “치료”란 용어는 화합물이 더 많은 손상을 예방하거나 또 다른 손상이 생기는 속도를 지연시킬 수 있음을 의미하는 것이다.

이들 화합물은 불안방지 효과를 나타내므로 불안의 치료에 유용하다. 이들 화합물들은 또한 진통 효과도 있어서 통증을 조절하는데 유용하다. 이들 화합물들은 마약성 진통제 예를 들면, 모르핀, 데메롤 등과 함께 동시에 투여할 수 있다. 필요한 마약의 용량을 감소시키는 것 외에도, 이들 화합물들은 환자의 마약의 약리학적 효과에 대한 내성이 발생하는 비율을 감소시킨다. 또한 이러한 동시 투여는 환자가 마약에 중독되는 것을 예방하는데 도움이 될 것이다. 이들 화합물은 또한 편두통의 치료에도 효과적이다. 이들 화합물은 예방학적으로 사용되거나 편두통과 관련된 질환을 경감하는데 사용할 수 있다.

이들 화합물의 치료적 특성을 나타내기 위해, 이들 화합물은 NMDA 수용체 복합체에서 흥분성 아미노산이 갖는 효과를 억제하기에 충분한 양으로 투여될 필요가 있다. 당해 화합물이 이러한 길항작용 효과를 억제시키는 용량 범위는 치료해야 할 특정 질병, 환자의 질환의 중증도, 환자, 투여되는 특정 화합물, 투여 경로 및 환자에게 존재하는 기타의 잠복 질환 상태에 따라 광범위하게 변할 수 있다. 통상적으로, 이들 화합물은 위에서 기술한 질환 또는 상태에 대해 약 0.1mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 용량 범위에서 이들의 치료학적 효과를 나타낸다. 매일 반복적으로 투여하는 것이 바람직할 수 있으며 위에서 기술한 대략적인 조건에 따라 변할 수 있다.

프로베네시드가 본 발명의 흥분성 아미노산 길항제의 치료학적 활성을 상승시킬 것이라는 것을 발견하였다. 따라서, 이들 화합물은 프로베네시드를 동시에 투여받는 환자에게 있어 더 낮은 용량 및 오랜 시간 동안 치료학적 효과를 나타내게 될 것이다. 프로베네시드가 이들 화합물 작용을 상승시키는 메카니즘은 충분히 이해되지는 않지만, 프로베네시드가 이들 화합물이 중추신경계로부터 제거되는 비율 뿐만 아니라

신장에 의한 배출율도 감소시키는 것으로 여겨진다. 프로베네시드는 CNS 및 순환계 모두에서 이들 화합물의 유효 농도를 증가시킨다.

프로베네시드는 당해 분야에 공지되어 있다. 이것은 베네미드®(Benemid)란 상표명으로 머트 샵 앤드 돔(Meck Sharp and Dohme) 뿐만 아니라 기타 많은 곳에서 시판되고 있다. 프로베네시드는 요산뇨증이고 통풍의 치료에 사용된다. 프로베네시드는 신소관 수송 억제제이고 페니실린의 혈장 농도를 증가시키는데 사용된다. 프로베네시드의 약리학에 대해서는 문헌[참조: the 45th edition of the Physicians Desk reference on page 1379]에 상세히 기재되어 있다. 프로베네시드는 현재 정제로 시판되고 있다. 프로베네시드의 나트륨 염은 용이하게 물에 용해될 수 있으며, 당해 분야의 숙련가들에게 공지된 기술을 이용하여 이들 염으로부터 주사가 가능한 용량을 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 위에서 기술한 질환 또는 상태를 치료하기 위해 프로베네시드와 동시에 투여할 수 있다. 이들 화합물의 치료 효과를 상승시키는데 요구되는 프로베네시드의 양은 투여될 특정 화합물, 환자 및 환자에게 존재하는 기타의 질환 상태에 따라 광범위하게 변화될 수 있다. 그러나, 통상적으로는, 프로베네시드는 1일에 0.5 내지 3g의 용량으로 투여할 수 있다. 매일 반복해서 투여하는 것이 바람직하고 상기에 설명된 상태에 따라 변화시킬 수 있다. 프로베네시드는 통상적으로 하루에 2회 내지 4회 투여한다.

프로베네시드를 동시에 투여하면, 흥분성 아미노산 길항제의 용량 범위는 2 내지 10의 인자에 의해 더 낮게 조정될 수 있다. 또한, 일반식 (I) 또는 (II)의 화합물들은 수득된 더 높은 치료학적 농도로 인한 증진된 효과를 수득하기 위해서 동일 용량 범위로 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물들은 다양한 경로로 투여할 수 있다. 이들은 경구 투여하는 경우 효과적이다. 이들 화합물들은 또는 비경구(즉, 피하, 정맥내, 근육내, 복강내 또는 협막내)로 투여할 수 있다.

약제학적 조성물은 당해 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 통상적으로, 이들 화합물의 길항 작용량을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한다.

경구 투여용으로는, 이들 화합물을 고체 또는 액체 제제, 예를 들면, 캡슐제, 환제, 정제, 로젠지제(lozenge), 용융제(melt), 산제, 현탁제 또는 유제로 제형화할 수 있다. 고체 단위 용량 형은, 예를 들면, 계면활성제, 윤활제, 및 락토오즈, 슈크로즈 및 옥수수 전분과 같은 불활성 충전제를 함유하는 통상적인 젤라틴유형의 캡슐제이거나 서방성 제제일 수 있다.

또 다른 양태로는, 이들 화합물은 통상적인 정제 기재, 예를 들면, 락토오즈, 슈크로오즈 및 옥수수 전분과, 예를 들면, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과 같은 결합제, 예를 들면, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 붕해제, 및 예를 들면, 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제와 혼합하여 타정할 수 있다. 액체 제제는 당해 분야에 공지된 현탁제, 감미제, 향미제 및 방부제를 함유할 수 있는 수성 또는 비수성의 약제학적으로 허용되는 용매에 활성 성분을 용해시킴으로써 제조할 수 있다.

비경구 투여용으로는 이들 화합물을 생리학적으로 허용되는 약제학적 담체에 용해시켜서 액체 또는 현탁제로 투여할 수 있다. 적합한 약제학적 담체의 예로는 물, 염수, 덱스트로오즈 용액, 프록토오즈 용액, 에탄올, 또는 동물성 오일, 식물성 오일 또는 합성 오일이다. 약제학적 담체는 또한 당해 분야에 공지된 방부제 및 완충제를 포함할 수 있다. 이들 화합물을 협막내 투여하는 경우, 이들 화합물은 또한 당해 분야에 공지된 뇌척수액에 용해시킬 수도 있다.

일반식 (Ia), (Ib), (Ic) 또는 (IIb)의 화합물 및 프로베네시드는 2개의 상이한 약제학적 투여 형으로 투여할 수 있다. 또한, 환자의 편의를 증가시키기 위해서, 화합물 및 프로베네시드를 단일 약제학적 용량 형으로 합성할 수 있다. 이들 약제학적 조성물은 위에서 기술한 방법과 유사한 당해 분야에 공지된 기술을 이용하여 제조할 수 있다. 통상적으로 일반식 (I)의 화합물의 길항 작용량 및 프로베네시드의 유효량을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한다.

본 출원에서 사용되는 a) “환자”란 용어는 온혈 동물, 예를 들면, 기니아 피그, 마우스, 랫트, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬지 및 사람을 의미하고, b) “치료”란 용어는 환자의 질환의 경감, 완화 또는 진행을 지연시키거나 이러한 증상의 발생 또는 출현을 예방적으로 방지하는 것을 의미하며, c) “흥분성 아미노산의 작용에 길항한다”라는 표현 및 “흥분성 아미노산 길항제”라는 표현은, 이들 화합물 NMDA 수용체 복합체에서 글루타메이트 또는 글리신이 신경전달을 생성하는 비율을 억제하거나 감소시키는 능력을 의미하고, d) “신경변성”이란 용어는 특정 질환 상태의 특징적 방식으로 발생되거나 뇌손상으로 유발되는 신경 세포의 점진적 사멸 및 소멸을 의미하며, e) “동시 투여”란 표현은 일반식 (Ia), (Ib), (IIa) 또는 (IIb)의 화합물의 길항 작용을 상승시키기에 적합한 시간에 프로베네시드를 투여하는 것을 의미한다. 이것은 동시 투여하거나 적합하지만 상이한 시간에 투여함을 뜻한다. 이러한 적합한 용량 계획을 세우는 것은 당해 분야의 숙련가들에게 명백할 것이다.

화합물들은 또는 불활성 담체와 혼합될 수 있고 당해 분야에 공지된 환자의 혈청 및 뇨 중의 화합물의 농도를 측정하기 위해 실험 분석에서 이용될 수 있다.

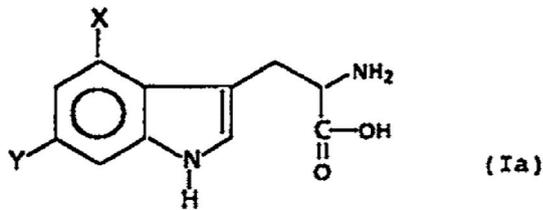
신경변성질환은 통상적으로 NMDA 수용체의 기능장애와 관련이 있다. 따라서, 일반식 (I)의 화합물을 진단 공정에서 사용하여 신경변성 질환을 진단하는 의사에게 도움을 줄 수 있다.

이들 화합물을 당해 분야에 공지된 동위원소와 같은 표시제(imaging agent)로 표시하고 환자에게 투여함으로써 NMDA 수용체의 감소된 수 및 이들 화합물의 소실되는 비율을 측정할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식 (Ia)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염.



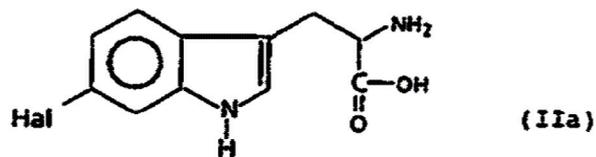
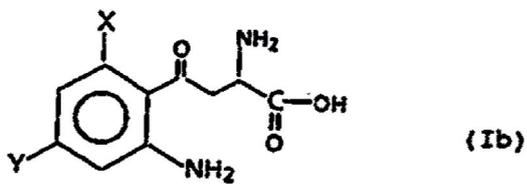
상기식에서, X 및 Y는 각각 독립적으로 Cl, Br, F, CH₃ 및 CH₂CH₃로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환체를 나타낸다.

청구항 2

X 및 Y가 각각 할로겐 원자의 화합물.

청구항 3

활성 성분으로서 일반식 (Ia) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염을 포함하는, NMDA 수용체 복합체에서 흥분성 아미노산의 작용에 길항하는 약제학적 조성물.



상기식에서, X 및 Y는 각각 독립적으로, Cl, Br, F, CH₃ 또는 CH₂CH₃이고, Hal은 할로겐 원자이다.

청구항 4

제3항에 있어서, 간질 치료용 약제학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 신경변성 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 뇌조직에 대한 허혈성 손상, 저산소성 손상 또는 저혈당성 손상 예방용 약제학적 조성물.

청구항 7

제3항에 있어서, 불안 치료용 약제학적 조성물.

청구항 8

제3항에 있어서, 진통 효과 생성용 약제학적 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 편두통 치료용 약제학적 조성물.

청구항 10

약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 제1항에 따른 일반식 (Ia)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, NMDA 수용체 복합체에서 흥분성 아미노산의 작용에 길항하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제3항에 있어서, 길항 작용량의 접촉에 의해 NMDA 수용체 복합체에서 흥분성 아미노산의 작용에 길항하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제10항에 있어서, 간질 치료용 약제학적 조성물.

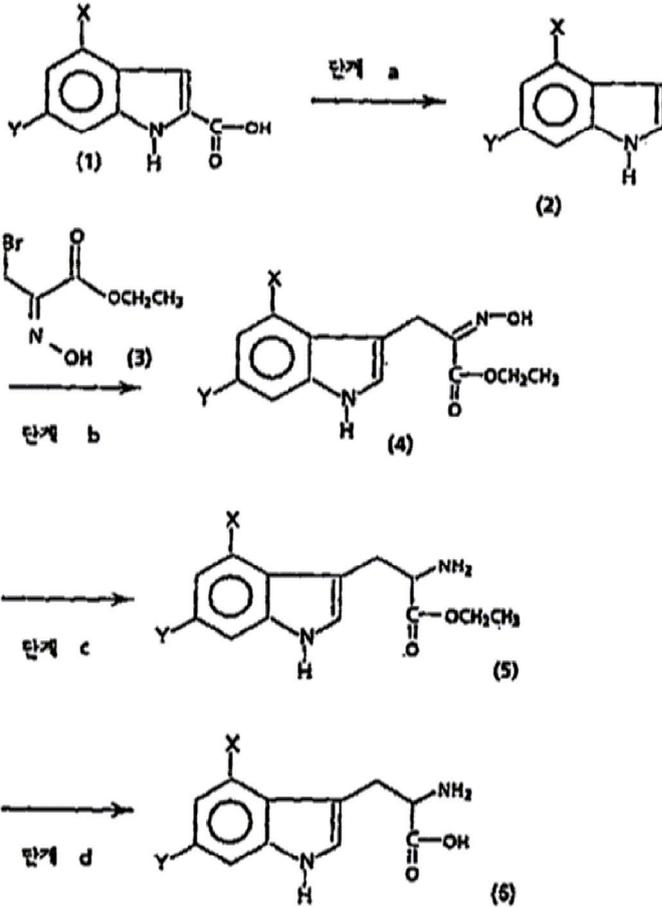
청구항 13

제10항에 있어서, 발작 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

반응도식 A에 나타난 반응을 수행함을 포함하는, 제1항에 따른 일반식 (1a)의 화합물의 제조방법.

[반응도식 A]



상기 반응도식 A에서, X 및 Y는 제1항에서 정의한 바와 같다.