

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 487/04	(45) 공고일자 2001년11월22일
	(11) 등록번호 10-0304177
	(24) 등록일자 2001년07월19일
(21) 출원번호 10-1995-0704895	(65) 공개번호 특1996-0701877
(22) 출원일자 1995년11월06일	(43) 공개일자 1996년03월28일
번역문제출일자 1995년11월06일	
(86) 국제출원번호 PCT/DK1994/00170	(87) 국제공개번호 WO 1994/26746
(86) 국제출원일자 1994년04월28일	(87) 국제공개일자 1994년11월24일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 캐나다 체코 헝가리 일본 북한 대한민국 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로바키아 우크라이나 중국 라트비아 우즈베키스탄 EA 유라시아특허 : 벨라루스 카자흐스탄 러시아 EP 유럽특허 : 핀란드	
(30) 우선권 주장 0535/93 1993년05월06일 덴마크(DK) 1287/93 1993년11월12일 덴마크(DK)	
(73) 특허권자 노보 노르디스크 에이/에스 한센 핀 베네드, 안네 제헤르, 웨이콥 마리안 느	
(72) 발명자 덴마크 디케이-2880 박스바에르트 노보 알레 포올야콥센 덴마크왕국데카-3550슬랑게툼모래네페이유20아 플레밍엘멜룬트닐센 덴마크왕국데카-2830피룸푸레쇠파크페이유46 로네예페센 덴마크왕국데카-2830피룸말름모세페이유121	
(74) 대리인 이병호	

심사관 : 이유형

(54) (1,2,4)트리아졸로(4,3-A)퀴녹살린화합물, 이의제조방법및이를함유하는약제학적조성물

명세서

[발명의 명칭]

[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린 화합물, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 치료학적으로 활성인 헤테로사이클릭 화합물, 이의 제조방법, 이를 함유하는 약제학적 조성물 및 이를 사용하는 치료방법에 관한 것이다.

특히, 본 발명은 흥분성 아미노산의 기능항진으로 유발된 특정한 전조의 치료에 유용한 신규한 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린 유도체에 관한 것이다.

L-글루탐산, L-아스파르트산 및 밀접하게 관련된 다수의 기타 아미노산은 일반적으로 중추신경계(CNS)에서의 뉴우런을 활성화시키는 능력이 있다. 생화학적, 전기생리학적 및 약리학적 연구는 이러한 사실을 실체화시켰고 산성 아미노산이 포유동물 CNS에서 대다수의 흥분성 뉴우런에 대한 전달자임을 입증하였다.

글루탐산 매개된 신경전달과의 상호작용은 신경학적 및 정신의학적 질병의 치료에서 유용한 해결책으로 여겨진다. 따라서, 흥분성 아미노산의 공지된 길항제에는 강력한 불안 제거 특성(참조: Stephens et al., Psychopharmacology 90, 143-147, 1985), 항경련성 특성(참조: Croucher et al., Science 216, 899-901, 1982) 및 근육 이완 특성(참조: Turski et al., Neurosci. Lett. 53, 321-326, 1985)이 있는 것으로 밝혀졌다.

세포외 흥분성 아미노산의 축적에 이은 뉴우런의 과자극으로 근위축성 측색 경화증, 파킨슨 증후군, 알츠하이머 질병, 헌팅톤 질병, 간질 등의 신경학적 질병에서 관측되는 뉴우런 변성과 뇌 허혈, 산소 결핍증 및 저혈당증 또는 머리 및 뇌 척수 손상의 상태후 관측되는 정신 및 운동 능력의 결함이 설명될 수 있는 것으로 제안되었다(참조: McGeer et al., Nature 263, 517-519, 1976; Simon et al., Science 226, 850-852, 1984; Wieloch, Science 230, 681-683, 1985; Faden et al., Science 244, 798-800, 1989; Turski et al., Nature 349, 414-418, 1991). 기타 가능한 전조는 정신병, 근경강, 구토 및 무통각증이다.

흥분성 아미노산은 시냅스 후부나 시냅스 전부에 위치하는 특정 수용체를 통해 작용한다. 이러한

수용체는 현재 전기생리학적 및 신경화학적 증거를 기초로하여 세 가지 그룹으로 편리하게 세분되어 있다: 1. NMDA(N-메틸-D-아스파테이트) 수용체, 2. AMPA 수용체 및 3. 카이네이트 수용체. L-글루탐산과 L-아스파르산은 이들 세 가지 유형의 모든 흥분성 아미노산 수용체 뿐만 아니라 가능한 한 기타 유형을 활성화시키는 것 같다.

NMDA, AMPA 및 카이네이트 수용체로의 흥분성 아미노산 수용체의 위에서 언급한 분류는 주로 다음의 전기생리학적 조사 결과와 신경화학적 조사 결과를 기초로 한다.

1) N-메틸-D-아스파테이트(NMDA) 수용체는 흥분제 NMDA에 대한 선택성이 높다. 이보텐산, L-호모시스테인, D-글루탐산 및 트랜스-2,3-피페리딘 디카복실산(트랜스-2,3-PDA)은 이들 수용체에 대한 효능제 활성을 강력하게 조절한다. 가장 강력하고 선택적인 길항제는 2-아미노-5-포스포노카복실산의 D-이성체 {예: 2-아미노-5-포스포노-발레르산(D-APV), 3-[(±)-2-카복시-피페라진-4-일]-프로필-1-포스포산(CPP)}인 반면, 장쇄 2-아미노 디카복실산(예: D-2-아미노-아디프산)과 장쇄 디아미노디카복실산(예: 디아미노피멜산)의 D-이성체는 적당한 길항제 활성을 나타낸다. NMDA-유도된 시냅스성 반응은 포유동물 CNS, 특히 척수에서 집중적으로 시험되었고(참조: J. Davies et al., J. Physiol. 297, 621-635, 1979), 이 반응은 Mg^{2+} 에 의해 강력히 억제되는 것으로 밝혀졌다.

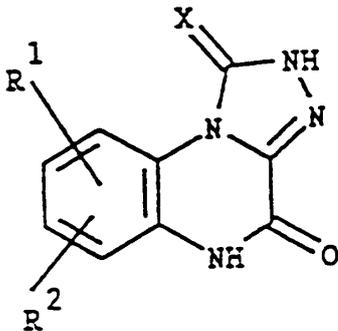
2) AMPA 수용체는 AMPA(2-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산)에 의해 선택적으로 활성화되고, 기타 강력한 효능제는 퀴스쿠알산 및 L-글루탐산이다. 글루탐산 디에틸 에스테르(GDEE)는 선택적이지만, 이의 측면에서 매우 약한 길항제이다. AMPA 수용체는 Mg^{2+} 에 비해 비교적 덜 민감하다.

글루타메이트 방출은 뇌 허혈로 야기되는 뉴우런 사멸에 있어서 주요 역할을 하는 것으로 오랫동안 간주되어 왔다(참조: Benveniste, H. et al., J. Neurochem. 43, 1369-1374, 1984). NMDA 수용체에 의해 유발된 Ca^{2+} 유입은 허혈성 뉴우런 세포 손실에 있어서 중요한 메카니즘인 것으로 익히 공지되어 있다. 비-NMDA 수용체 커플링된 이온전기는 칼슘이 투과할 수 없다. 그러나, CA1 영역내에서 샤프 측지(Scaffar collateral)에 의한 흥분은 비-NMDA 수용체에 의해 발휘되며, 이러한 사실은 허혈 후 기간 동안의 현상에 있어서 중요하다. 최근의 연구에서 선택적인 AMPA 길항제는, 심지어 제관류 후 수시간이 경과한 경우, 들쥐에 있어서 전반적인 허혈시 신경보호 효과를 지니는 것으로 밝혀졌다(참조: Sheardown et al., Science 247, 571-574, 1990).

따라서, AMPA 길항제는 뇌 허혈의 치료에 유용하다.

3) 카이네이트 수용체. 카인산에 대한 흥분 반응은 NMDA-길항제와 GDEE에 의한 길항 작용에 대해 비교적 덜 민감하므로, 카인산이 산성 아미노산 수용체의 제3의 서브클래스(subclass)를 활성화시키는 것으로 제안되었다. 카인산의 특정한 락톤화 유도체는 선택적인 길항제이고(참조: O. Goldberg et al., Neurosci. Lett. 23, 187-191, 1981), 디펩타이드 3-글루타밀-글리신도 카이네이트 수용체에 대해 약간의 선택성을 나타낸다. Mg^{2+} 를 제외한 Ca^{2+} 는 카인산 결합의 강력한 억제제이다.

놀랍게도, 일반식(1)의 신규한 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린 유도체 및 억제학적으로 허용되는 이의 염은 AMPA 수용체에 친화성이 있으며, 당해 화합물을 흥분성 아미노산의 기능항진으로 유발된 다수의 특정한 전조를 치료하는데 유용하도록 하는 당해 형태의 수용체와 관련된 길항제인 것으로 밝혀졌다.



(I)

상기식에서,

R^1 및 R^2 중의 하나는 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C_{1-6} 알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환이거나, 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환과 벤젠, 피리딘, 피리미딘 또는 피라진과 같은 1 또는 2개의 모노사이클릭 환을 포함하고 치환되지 않거나 페닐 또는 C_{1-6} -알킬로 치환된 융합 환 시스템이고,

R^1 및 R^2 중의 다른 하나는 수소, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로겐, NO_2 , NH_2 , CN , CF_3 , COC_{1-6} -알킬 또는 SO_2NR' R'' (여기서, R' 및 R'' 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} -알킬이다)이고,

X는 O 또는 S이다.

본 명세서에서 사용하는 용어 " C_{1-6} -알킬"은 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소쇄(예: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 2-부틸, t-부틸, 3-펜틸, 네오펜틸 또는 n-헥실)이다.

본 명세서에서 사용하는 용어 "C₁₋₆-알콕시"는 에테르 산소로부터 이의 자유원자가 결합을 갖는 에테르 산소를 통하여 연결된 C₁₋₆-알킬 그룹을 포함하는 1가 치환체(예: 메톡시, 에톡시, 프로톡시, 부톡시, 펜톡시)이다.

본 명세서에서 사용하는 용어 "5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환"은 하나 이상의 질소 원자를 포함하는 포화 또는 불포화 5 또는 6원 모노사이클릭환(예: 피롤리딘, 피롤리논, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 피라졸리논, 피페리딘, 피페리논, 피롤라지논, 피롤라지논, 2H-피롤라지논, 이미다졸리딘, 피라졸리딘, 트리아졸리딘, 피리딘, 피라지논, 피리미딘, 피리다지논, 모르폴리논, 티오모르폴리논, 이소티아졸리딘, 이소옥사졸리딘, 옥사졸리딘, 옥사디아졸리딘, 티아디아졸리딘, 타이졸리딘)이다.

본 명세서에서 사용하는 용어 "융합 환 시스템"은 직쇄 또는 측쇄 배열의 바람직하게는 2개 또는 3개의 융합 환을 갖는 다수의 환 시스템이다.

5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 바람직한 융합 환 시스템은 인돌리논, 이소인돌리논, 벤즈이미다졸리딘, 인돌리논, 이소인돌리논, 3H-인돌리논, 인돌리논, 인다졸리딘, 푸리논, 4H-퀴놀리논, 이소퀴놀리논, 퀴놀리논, 프탈라지논, 나프티리딘, 퀴놀살리논, 퀴나졸리논, 신놀리논, 프테리딘, 카바졸리딘, 카볼리논, 아크리딘 또는 페나지논이다.

본 발명의 바람직한 양태에 있어서, R¹ 및 R² 중의 하나는 하나 이상의 페닐 및/또는 C₁₋₆-알킬, 바람직하게는 메틸, 에틸, 프로필 또는 이소프로필로 치환된 이미다졸리딘, 트리아졸리딘, 피페리딘, 피페라지논, 모르폴리논, 티오모르폴리논, 벤즈이미다졸리딘 또는 이미다졸리딘이고,

R¹ 및 R² 중의 다른 하나는 수소, C₁₋₆-알킬, 바람직하게는, 메틸, 에틸, 이소프로필, t-부틸, 할로겐, 바람직하게는 Cl 또는 Br, NO₂, CN, 또는 CF₃이다

본 발명의 바람직한 화합물은 다음과 같다 :

7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-(1H-이미다졸-1-일)-8-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-브로모-7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-모르폴리논-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-피페리딘-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드;

8-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-니트로-8-티오모르폴리논[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-모르폴리논-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드;

8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드;

8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-메틸-2-페닐-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드;

7-클로로-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-시아노-8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-시아노-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드;

8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온.

본 발명의 기타 바람직한 화합물은 다음과 같다.

8-(5-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-클로로-7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-시아노-7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-(1H-이미다졸-1-일)-8-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-이미다졸-1-일)-6-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

7-클로로-8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

6-브로모-8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온;

8-(1H-트리아-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온.

본 발명의 화합물은 상이한 토후토머 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 이러한 토후토머 형태를 모두 포함한다.

본 발명의 또다른 양태는 일반식(I)의 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염이다. 이러한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 옥살산, 푸마르산, 타르타르산 등과 같은 무기산 및 유기산으로부터 유도된 것들이다.

본 발명은 또한 위에서 언급한 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 일반식 (I)의 화합물은

a) 일반식(II)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환, 또는 치환되지 않거나 페닐 또는 C₁₋₆-알킬로 치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 융합 환 시스템으로 치환시켜 일반식(III)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 수소화시키거나 환원시켜 일반식(IV)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 알킬 옥살릴할로게나이드와 반응시켜 일반식(V)의 화합물을 형성 시키고, 이 화합물을 질화시켜 일반식(VI)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 폐환시켜 일반식(VII)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 벤질할로게나이드와 반응시켜 일반식(VIII)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 할로겐화시켜 일반식(IX)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 카바제이트와 반응시켜 일반식(X)의 화합물을 형성 시킨 다음, 이 화합물을 가수소분해시켜 일반식(XI)의 화합물을 형성시키고, 열 폐환과 동시에 탈산소화 시키거나 수성 염기성 조건하에 염기성 폐환시킨 다음 후속적으로 탈산소화시켜 일반식(I)의 화합물을 수득하거나,

b) 일반식(XII)의 화합물을 할로겐화시켜 일반식(I)의 화합물을 형성시키거나,

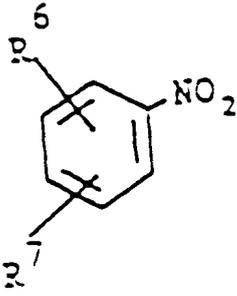
c) 일반식(XII)의 화합물을 질화시켜 일반식(I)의 화합물을 형성시키거나,

d) 일반식(XIII)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환, 또는 치환되지 않거나 페닐 또는 C₁₋₆-알킬로 치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 융합 환 시스템으로 치환시켜 일반식(I)의 화합물을 형성시키거나,

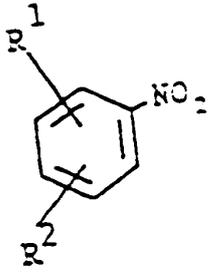
e) 일반식(XIV)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환, 또는 치환되지 않거나 페닐 또는 C₁₋₆-알킬로 치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 융합 환 시스템으로 치환시켜 일반식(XV)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 옥살릴할로게나이드와 반응시켜 일반식(XVI)의 화합물을 형성 시킨 다음, 이 화합물을 폐환시켜 일반식(XVII)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 벤질할로게나이드와 반응시켜 일반식(XVIII)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 할로겐화시켜 일반식(XIX)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 카바제이트와 반응시켜 일반식(XX)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 가수소분해시켜 일반식(XXI)의 화합물을 형성시키고, 열 폐환과 동시에 탈산소화시키거나 수성 염기성 조건하에 염기성 폐환시킨 다음 후속적으로 탈산소화시켜 일반식(I)의 화합물을 수득하거나,

f) 일반식(XIX)의 화합물을 하이드라진 수화물과 반응시켜 일반식(XXII)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 포스겐, 티오포스겐 또는 이들의 반응성 등가물과 반응시켜 일반식(XXIII)의 화합물을 형성

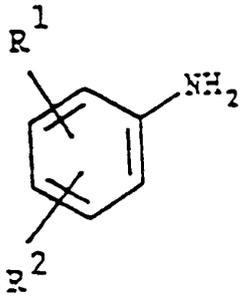
시킨 다음, 이 화합물을 가수분해시키거나 가수소분해시켜 일반식(XXIV)의 화합물 형성시키고, 이를 탈산소화시켜 일반식(I)의 화합물을 형성시킴으로써 제조한다.



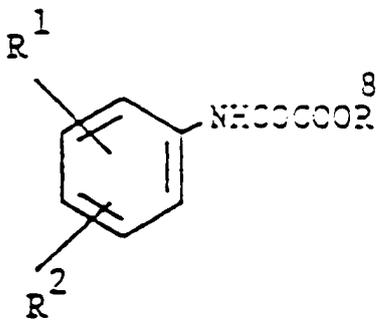
(II)



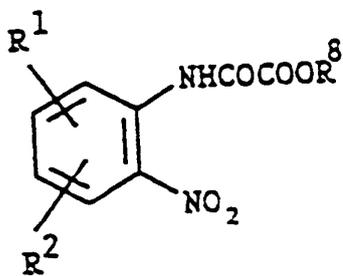
(III)



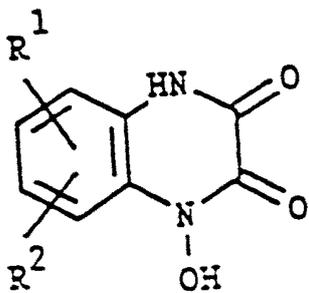
(IV)



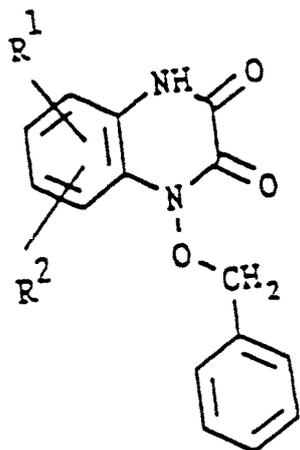
(V)



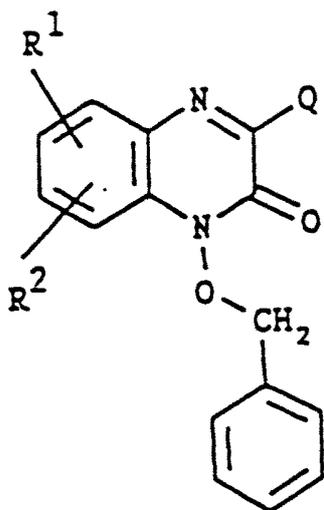
(VI)



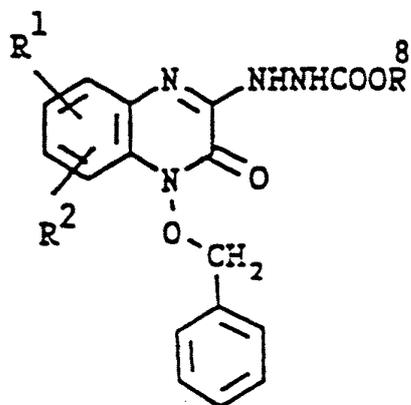
(VII)



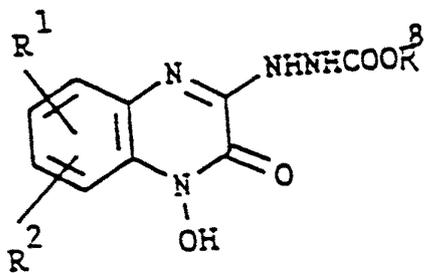
(VIII)



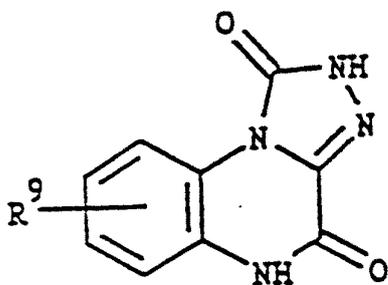
(IX)



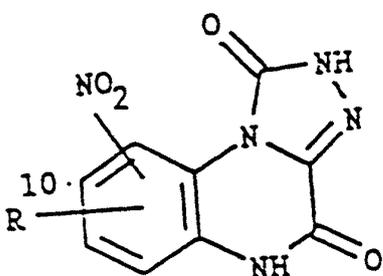
(X)



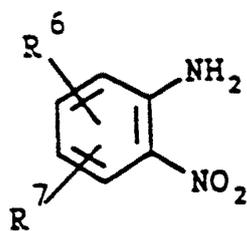
(XI)



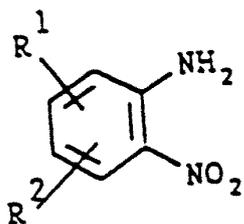
(XII)



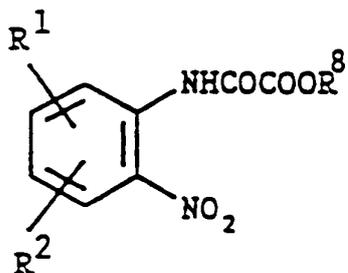
(XIII)



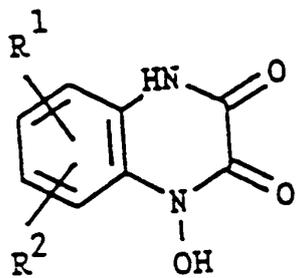
(XIV)



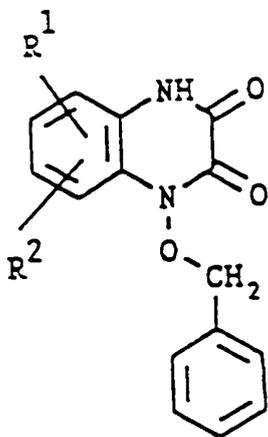
(XV)



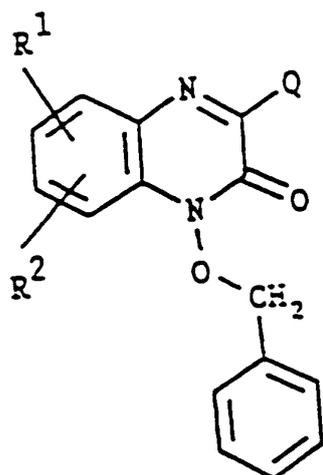
(XVI)



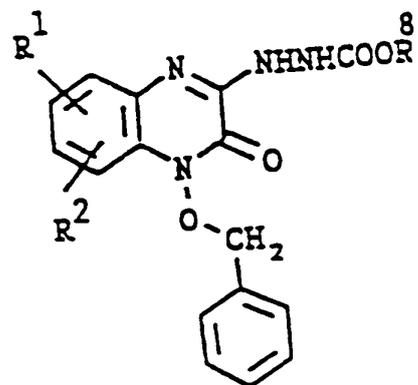
(XVII)



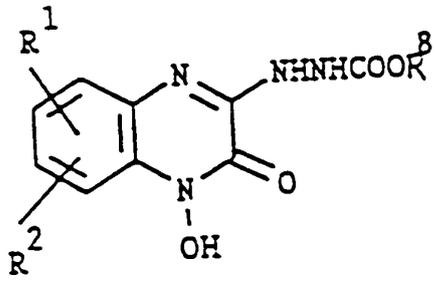
(XVIII)



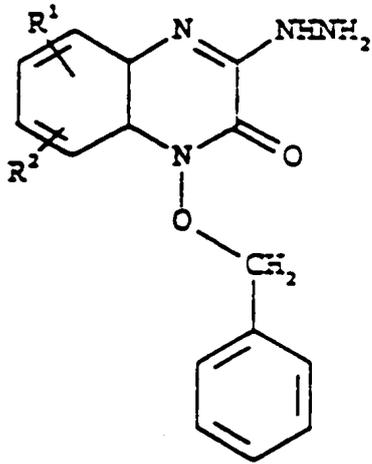
(XIX)



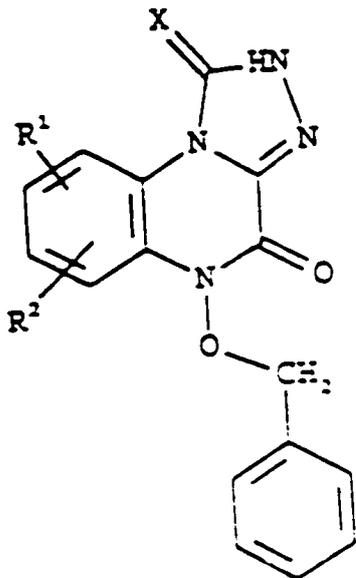
(XX)



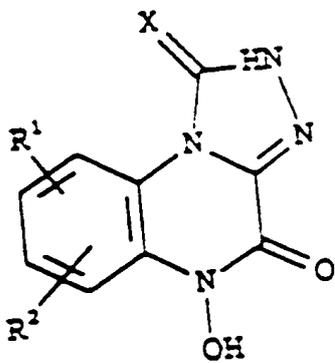
(XXI)



(XXII)



(XXIII)



(XXIV)

상기식에서,

R^1, R^2 및 X는 일반식(1)에서 정의한 바와 같고,

R^6 및 R^7 중의 하나는 할로겐 또는 C_{1-6} -알콕시이며,

R^6 및 R^7 중의 다른 하나는 수소, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로겐, NO_2 , NH_2 , CN , CF_3 , COC_{1-6} -알킬 또는 $SO_2NR'R''$ (R' 및 R'' 는 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} -알킬이다)이고,

Q는 Br, Cl 또는 I이며,

R^8 은 C_{1-6} -알킬이고,

R^9 은 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C_{1-6} -알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환, 또는 치환되지 않거나 페닐 또는 C_{1-6} -알킬로 치환된 5원 또는 6원 질소 함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 융합 환 시스템이며,

R^{10} 은 할로겐 또는 C_{1-6} -알콕시이다.

약제학적으로 허용되는 염은 일반식(1)의 화합물을 적절한 산으로 처리함으로써 표준 과정으로 제조할 수 있다.

제조방법이 본 명세서에 기재되어 있지 않은 출발 물질은 공지된 화합물이거나 공지된 화합물의 제조방법과 유사하게 또는 공지된 방법과 유사하게 제조될 수 있는 화합물이다.

흥분성 아미노산 수용체의 하나 이상의 상이한 형태에 대한 특정한 물질의 친화도는 간단한 결합 시험에서 연구할 수 있다. 필수적으로, 당해 방법은 각각의 선택된 방사표지된 리간드와 조사될 각각의 특수 물질을 수용체가 함유된 뇌 균질물과 함께 항온처리함을 포함한다. 균질물에 결합된 방사 활성을 측정하고 비특이적 결합을 제거함으로써 수용체 점유를 측정할 수 있다.

AMPA 수용체 결합은 방사 리간드로서 3H -AMPA를 사용하여 연구할 수 있다.

글루타메이트 수용체 상호작용의 제2 효과에 있어서 글루탐산 동족체의 영향은 닭 망막내의 확산 저하 현상을 이용하여 시험관 내에서 연구할 수 있다. 이러한 실험은 시험 물질의 효능(효능제/길항제)에 대한 정보를 제공할 것이다. 이것은 수용체에 대한 화합물의 친화도에 대한 정보만을 제공하는 결합 연구와는 대조적이다.

본 발명의 화합물의 약리학적 특성은 AMPA형 수용체로부터 방사 활성적으로 표지된 2-아미노-3-하이드록시-5-메틸-4-이소옥사졸프로피온산(AMPA)을 대체시키는 이들의 능력을 측정함으로써 입증할 수 있다. 당해 화합물의 길항 특성은 닭 망막 내에서 퀴스쿠알산에 의해 자극받은 확산 저하를 길항하는 이들의 능력으로 입증된다.

당해 화합물의 대체 활성은 3H -AMPA의 특이적 결합을 50% 대체시키는 농도(μM)를 나타내는 IC_{50} 값을 측정하여 나타낼 수 있다.

길항 작용은 닭 망막 내에서 퀴스쿠알산에 의해 자극받은 확산 저하의 50% 최대 억제를 수득하는 농도를 나타내는 IC_{50} 값을 측정하여 측정한다.

3H -AMPA 결합 (시험 1)

트리스-HCl(30mM), $CaCl_2$ (2.5mM) 및 KSCN(100mM) pH 7.1 중의 해동시킨 랫트의 대뇌 피질 막 균질물 500 μl 를 0°C에서 30분 동안 3H -AMPA(5nM의 최종 농도) 25 μl , 시험 화합물 및 완충액과 함께 항온처리한다. 비특이적 결합은 L-글루탐산(600 μM 의 최종 농도)과 함께 항온처리하여 측정한다. 결합 반응은 빙냉 완충액 5ml를 가한 후, 왓먼(Whatman) GF/C 유리 섬유 필터로 여과하고 빙냉 완충액 5ml로 2회 세척함으로써 종결시킨다. 결합 방사 활성은 신틸레이션 계측기로 측정한다. IC_{50} 은 4개 이상의 시험 화합물의 농도를 힐(Hill) 분석법으로 측정한다.

확산 저하 (시험 2)

병아리(3 내지 10일생)를 단두하여 안구를 적출시키고, 적도면을 따라 절개한다. 전안방(前眼房)과 유리체를 제거한 후, 각각의 후안방(後眼房)을 조성(mM)이 다음과 같은 생리학적 염수 용액(P.S.S)을 포함하는 작은 페트리 디쉬내에 둔다: NaCl(100), KCl(6.0), $CaCl_2$ (1.0), $MgSO_4$ (1.0), $NaHCO_3$ (30), NaH_2PO_4 (1.0), 글루코즈(20).

당해 용액을 100% O_2 로 포화시키고 26°C의 온도에서 유지시킨다.

안구를 우선 표준 P.S.S에서 15내지 30분 동안 항온처리한 다음, 퀴스쿠알레이트(1 $\mu g/ml$)를 함유하는 P.S.S로 이동시킨다. 이 "자극 용액"에서 S.D.는 일반적으로 망막의 가장자리로부터 자발적으로 개시되고, 안구에 의해 쉽게 관측될 수 있다. 각각의 안구내에서 S.D.가 개시되는 데 걸리는 시간을 측정한다.

표준 P.S.S에서 15분 동안 추가로 항온처리한 다음, 안구를 시험 화합물이 함유된 표준 P.S.S에 이동시키고 15분 동안 항온처리한다. 이후, 안구를 동일한 농도의 시험 화합물을 함유하는 "자극 용액"에 이동시킨다. 각각의 안구내에서 S.D.가 개시되는 데 걸리는 시간을 다시 측정한다. 그런 후, 안구를 표준

P.S.S에 다시 두고, 15분 후에 S.D.가 개시되는데 걸리는 시간을 다시 측정하여 특정 약물 효과로부터의 회복 정도를 평가한다.

S.D.가 개시되는 데 걸리는 시간이 대조군이 개시되는 데 걸리는 시간보다 30초 이상 증가된 경우, S.D.가 100% 억제되는 것으로 간주한다. 따라서, 약물 효과는 주어진 투여량에 대해 수득한 최대 반응 %로서 나타낸다. 따라서, 시험 값은 50%의 최대 억제를 수득하는(IC₅₀) 시험 물질의 농도(μ M)로서 언급될 수 있다. 본 발명의 일부 화합물을 시험함으로써 수득한 시험 결과를 아래 표 1에 나타낸다.

[표 1]

	시험-1	시험 2
실시에 화합물	IC ₅₀ (μ M)	IC ₅₀ (μ M)
1	0.18	3.9
2	1.7	4.8

본 발명의 화합물을 함유하는 조성물의 약제학적 제제는 사람 또는 동물에게 경구, 직장 또는 비경구 경로로 투여될 수 있다.

활성 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 유효량은 치료가 요구되는 포유동물의 상태의 특징과 중증도 및 체중과 같은 일반적인 요인에 따라 결정될 수 있다.

통상적인 부형제는 활성 화합물과 유해하게 반응하지 않는 비경구 또는 장 적용에 적합한 생리학적으로 허용되는 유기 담체 물질 또는 무기 담체 물질이다.

이러한 담체의 예는 물, 염 용액, 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리하이드록시 에톡시화 피마자 오일, 젤라틴, 락토즈, 아밀로즈, 마그네슘 스테아레이트, 활석, 실리산, 지방산 모노글리세라이드, 지방산 디글리세라이드, 펜타에리트리톨 지방산 에스테르, 하이드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈이다.

약제학적 제제는 멸균되고, 경우에 따라, 활성 물질과 유해하게 반응하지 않는 윤활제, 방부제, 안정화제, 습윤화제, 유화제, 삼투압에 영향을 미치는 염, 완충액 및/또는 착색 물질 등과 같은 보조제와 혼합될 수 있다.

주사 용액 또는 현탁액, 바람직하게는 폴리하이드록시화 피마자 오일에 용해된 활성 화합물과의 수용액이 비경구 투여용으로 특히 적합하다.

앰플제는 편리한 단위 투여량 형태이다.

정제, 당의제, 또는 활석 및/또는 담체 또는 결합제 등을 함유하는 캡셀제는 경구 투여용으로 특히 적합하다. 담체는 바람직하게는 락토즈 및/또는 옥수수 전분 및/또는 감자 전분이다.

시럽제, 엘릭서제 등이 이러한 경우에 사용될 수 있는데, 단맛이 첨가된 비히클이 사용되거나 이를 사용하는 것이 바람직하다.

일반적으로, 본 발명의 화합물은 단위 투여량당 활성 성분 10 내지 200mg을 약제학적으로 허용되는 담체 속에 이와 함께 포함하는 단위 투여량 형태로 조제한다.

본 발명에 따르는 당해 화합물의 투여량은 환자(예: 사람)에게 약물로서 투여되는 경우, 1 내지 500mg/일(예: 투여량당 약 100mg)이다.

통상적인 정제 기술로 제조될 수 있는 전형적인 정제는 다음의 성분을 함유한다.

코어:

활성 화합물(유리 화합물 또는 이의 염으로서)	100mg
콜로이드성 이산화규소(Aerosil [®])	1.5mg
미세결정성 셀룰로오스(Avicel [®])	70mg
개질된 셀룰로오스 겜(Ac-Di-Sol [®])	7.5mg
마그네슘 스테아레이트	1mg

피복:

HPMC	약 9mg
*마이와셋(Mywacett) [®] 9-40T	약 0.9mg

* 필름 피복용 가소제로서 사용되는 아실화된 모노글리세라이드.

알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염을 형성하는 본 발명의 유리 화합물은 이러한 염 형태로 사용될 수 있다. 이러한 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 당해 화합물을 등량 또는 과량의 선택된 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속(예: 수산화물)과 반응시키고, 염이 통상적인 방식(예: 증발)으로 침전되거나

회수될 수 있는 중성 용매의 존재하에 종종 그리고 적당하게 혼합하여 형성시킨다. 본 발명의 화합물의 투여는 종종 약제학적으로 허용되는 수용성 알칼리 금속 또는 이의 알칼리 토금속 염 형태와, 약제학적으로 허용되는 액체 또는 고체 담체 또는 희석제와 함께 존재하는 약제학적 조성물 형태의 경구내, 직장내 또는 비경구내 투여가 바람직하다.

통상적인 보조제, 담체 또는 희석제와 함께, 본 발명의 화합물은 약제학적 조성물의 형태 및 이의 단위 투여량 형태내에 존재할 수 있으며, 모든 경구용은 정제 또는 종전된 캡셀제와 같은 고체, 또는 액체, 현탁제, 유제, 엘릭서제와 같은 액체 또는 이것이 종전된 캡셀제 형태; 직장 투여용 좌제 형태 또는 비경구용(피하 주사 포함) 멸균 주사 용액 형태로서 사용될 수 있다. 이러한 약제학적 조성물 및 이의 단위 투여량 형태는 추가의 활성 화합물의 존재 또는 부재하에, 또는 통상적인 비율로 통상적인 성분을 함유할 수 있으며, 이러한 단위 투여량 형태는 의도된 사용될 1일 투여량 범위와 동량의 활성 성분의 적합한 AMPA 갈항 유효량을 함유할 수 있다. 따라서, 정제당 활성 성분 10 내지 200mg 또는 정의된 50mg 이상을 함유하는 정제는 적합한 대표적인 단위 투여량 형태이다.

대부분 유리한 치료 지표를 나타냄과 동시에 높은 AMPA 길항 활성도 및 이들의 낮은 독성으로 인하여, 본 발명의 화합물은 AMPA 수용체 상태에 있어서의 변화에 민감한 전조(예: 경화증, 파킨슨 증후군, 알쯔하이머 질병, 헌팅톤 질병, 간질, 허혈, 산소 결핍증, 저혈당증, 머리 및 뇌척수 손상 후 관측되는 결손, 정신병, 근경강, 구토 및 무통각증)의 치료, 제거, 완화 또는 회복이 요구되는 개체(예: 즉 살아 있는 동물체)에 종종 바람직하게는 이의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염의 형태로서, 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 동시에 또는 함께, 특히 바람직하게는 이의 약제학적 조성물 형태로서, 경구, 직장내 또는 비경구(피하 주사 포함) 경로에 의해 유효량을 투여할 수 있다.

적합한 투여량 범위는 일반적으로 정확한 투여 방식, 투여 형태, 투여가 결정되는 전조, 환자, 환자의 체중, 주치의 또는 담당 수의사의 선호도 및 경험에 따라, 1일당 10 내지 200mg, 바람직하게는 50 내지 100mg, 특히 70 내지 100mg이다.

이러한 치료 방법은 이것이 요구되는 개체에 있어서의 흥분 신경 전달자의 기능항진 및 특히 AMPA 수용체에 의해 유발되거나 이와 관련된 치료로서 기술될 수 있는데, 이는 본 발명의 AMPA 길항 화합물의 신경학적 유효량 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 전조의 치료가 요구되는 개체에게 투여하는 단계를 포함한다.

게다가, 본 발명은 흥분 신경 전달자의 기능항진 및 특히 AMPA 수용체에 의해 유발되거나 이와 관련된 전조의 치료가 필요한 환자에 있어서 이를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명의 화합물의 용도에 관한 것이다.

이제 다음 실시예를 참조하여 본 발명을 더욱 상세히 설명할 것이다.

실시예 1

a. 4-(1H-이미다졸-1-일)-니트로벤젠

N,N-디메틸포름아미드 250ml 중의 4-플루오로니트로벤젠(25g; ~0.18mol)의 용액에 이미다졸(50g; ~0.74mol)을 가한다. 당해 반응 혼합물을 140°C에서 2시간 동안 교반 후, 빙수에 부어 표제 화합물을 침전물로서 수득한다. 수율 : 32g(~94%), 융점 : 199-202°C.

b. 4-(1H-이미다졸-1-일)-아닐린

에틸 아세테이트 500ml와 에탄올 500ml와의 혼합물 중의 4-(1H-이미다졸-1-일)-니트로벤젠(20g; ~0.11mol)의 용액을 촉매로서 5% Pd-C 0.5g을 사용하여 파르(Parr) 수소화 장치 속에서 28.12kPa(40psi)와 25°C에서 수소화시킨다. 당해 반응 혼합물을 진공하에 여과, 증발시켜 표제 화합물(14g)을 결정으로서 수득한다. 융점 : 142-144°C.

c. 1-에톡살릴아미노-4-(1H-이미다졸-1-일)-벤젠

무수 테트라하이드로푸란 400ml 중의 4-(1H-이미다졸-1-일)-아닐린(14g; ~88.2mmol)의 용액에 무수 트리에틸아민(14.0ml; ~102mmol)을 가한다. 에톡살릴 클로라이드(11.2ml; 100mmol)를 적가하고, 반응 혼합물 2시간 동안 교반한다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물과 함께 교반하여 표제 화합물(19.2g; 85%)을 수득한다. 융점 : 177-180°C.

d. 2-에톡살릴아미노-5-(1H-이미다졸-1-일)-니트로벤젠

1-에톡살릴아미노-4-(1H-이미다졸-1-일)-벤젠(16g; 61.8mmol)을 0°C에서 질산(d=1.52) 100ml에서 서서히 가한다. 0°C에서 1시간 동안 계속 교반한 후, 반응 혼합물을 빙수에 부어 표제 화합물(18g; 80%)을 질산염으로서 수득한다. 융점 : 180°C(분해).

e. 6-(1H-이미다졸-1-일)-4-4하이드록시퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온

에틸 아세테이트 500ml와 에탄올 500ml 중의 (질산염으로서) 2-에톡살릴아미노-5-(1H-이미다졸-1-일)-니트로벤젠(18g; ~49mmol)의 용액을 촉매로서 5% Pd-C 1g을 사용하여 파르 수소화 장치 속에서 28.12kPa(40psi)에서 수소화시킨다.

침전된 생성물과 촉매를 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척한다. 여과 케이크를 5% 수성 수산화 칼륨으로 수회 세척한다. 여액을 4N 염산으로 중화(pH ~6)시켜 표제 화합물(11g; 92%)을 수득한다. 융점 : 300°C(분해).

f. 4-벤질옥시-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온

1M 인산이수소칼륨 완충액(pH 7.4) 500ml 중의 6-(1H-이미다졸-1-일)-4-4하이드록시퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온(10.4g; 42.6mmol)의 용액에 에탄올 500ml을 가한 다음, 벤질브로마이드 15.0ml(~126mmol)을 가한다. 25°C에서 밤새 계속 교반한다. 침전물을 여과하고, 에탄올로 세척하여 표제

화합물(9.8g; 69%)을 수득한다. 용점 : 230℃(분해).

g. 4-벤질옥시-2-클로로-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온

톨루엔(57ml; 118mmol) 중의 20% 포스겐의 용액을 0℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 200ml 중의 4-벤질옥시-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온(9.2g; 27.5mmol)의 교반 용액에 가한다. 당해 혼합물을 25℃에서 밤새 교반한 후, 진공하에 증발시킨다. 잔사를 빙수와 함께 교반하고, pH가 약 6으로 될때까지 4N 수산화나트륨을 가하여 표제 화합물(9.5g; 98%)을 침전물로서 수득한다. 용점 : 140℃(분해).

h. 4-벤질옥시-2-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온

아세트니트릴 500ml 중의 4-벤질옥시-2-클로로-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온(9.4g; ~27.6mmol)의 용액에 에틸 카바제이트(28g; ~270mmol)를 가한다. 당해 반응 혼합물을 밤새 환류시킨다. 실온으로 냉각시켜 표제 화합물(11.1g; 99%)을 침전물로서 수득한다. 용점 : 197-199℃.

i. 2-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-4-하이드록시-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온

N,N-디메틸포름아미드 200ml와 물 100ml와의 혼합물 중의 4-벤질옥시-2-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온(10.9g; ~25.9mmol)의 용액을 촉매로서 5% Pd-C 1g을 사용하여 대기압과 실온에서 수소화한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 잔사를 아세톤과 함께 교반하여 표제 화합물(7.9g; 92%)을 수득한다. 용점 : 216-218℃(분해).

i. 7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온;

무수 N,N-디메틸포름아미드 250ml 중의 2-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-4-하이드록시-6-(1H-이미다졸-1-일)-퀴녹살린-3(4H)-온(7.8g; ~23.6mmol)의 용액에 트리페닐포스핀(18.5g; ~70.6mmol)을 가한다. 당해 혼합물을 140℃에서 밤새 계속 교반한 다음, 진공하에 증발시킨다. 잔사를 디클로로메탄과 함께 교반하여 표제 화합물(5.7g; 90%)을 수득한다. 용점 : >300℃.

¹H-NMR(DMSO-d₆) : δ 12.5 (2H, 브로드 s), 8.6 (1H, d, J=9.2Hz), 8.15 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.5 (1H, dd, J=9.2Hz 및 2.5Hz), 7.35 (1H, d, J=2.5Hz) 7.15 (1H, s).

실시예 2

7-(1H-이미다졸-1-일)-8-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 1에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : >300℃(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.8 (2H, 브로드 s), 8.95 (1H, s) 7.85 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.25 (1H, s), 7.10 (1H, s).

실시예 3

8-브로모-7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H, 5H)-디온

진한 황산(95-97%) 7.5ml 중의 7-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온 0.94g(~3.5mmol)의 용액에 우선 황산은 1.22g(~3.9mmol)을 가한 다음, 브롬 0.2ml(~3.9mmol)을 가한다. 24℃에서 48시간 동안 계속 교반한다. 브롬화은으로부터 반응 혼합물을 여과한 후, 빙수 40ml에 붓는다. 침전물을 여과하여 조약한 생성물을 수득한다. 물속의 조약한 생성물 용액에 pH가 6으로 되도록 4N 수산화나트륨을 가하여 표제 화합물(0.42g; 35%)을 침전물로서 수득한다. 용점 : >300℃(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.0 (1H, 브로드 s), 12.0 (1H, 브로드 s), 8.75 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.10 (1H, s).

실시예 4

a. 4-아미노-2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-니트로벤조트리플루오라이드

무수 N,N-디메틸포름아미드 50ml 중의 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드 20.0g(~83mmol)의 용액에 2-메틸이미다졸 30g(~370mmol)을 가하고, 180℃에서 30시간 동안 계속 교반한다. 당해 반응 혼합물을 물 400ml에 부어 표제 화합물(14.7g; 62%)을 수득한다. 용점 : 222-225℃.

b. 4-에톡살릴아미노-2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-니트로벤조트리플루오라이드

무수 피리딘 200ml 중의 4-아미노-2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-니트로벤조트리플루오라이드 14.5g(~50.7mmol)의 용액에 에톡살릴 클로라이드 11.3ml(~102mmol)를 적가하고, 실온에서 밤새 계속 교반한다. 당해 반응 혼합물을 여과하고, 여액을 증발시켜 표제 화합물(19g)을 조약한 오일로서 수득한다.

c. 1-하이드록시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴녹살린 -2,3(1H,4H)-디온

96% 에탄올 500ml 중의 조약한 4-에톡살릴아미노-2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-5-니트로벤조트리플루오라이드 19g의 용액을 촉매로서 5% Pd-C 2g을 사용하여 파르 수소화 장치 속에서 28.12kPa(40psi)에서 수소화한다. 촉매와 침전된 생성물을 여과하고, 에탄올로 세척한다. 필터 케이크를 1N 수성 수산화칼륨으로 수회 세척한다. 합한 수성 여액에 pH가 4로 되도록 4N 염산을 가하여 표제 화합물(9.5g; 58%)을 수득한다. 용점 : >300℃.

d. 1-벤질옥시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴녹살린-2,3(1H,4H)-디온

에탄올 80ml와 1M 인산이수소칼륨 완충액(pH 7.4) 80ml와의 혼합물 중의 1-하이드록시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온 5.3g(~16.3mmol)의 용액에 벤질브로마이드 2.1ml(17.7mmol)을 가한다. 25℃에서 1시간 동안 계속 교반한다. 침전물을 여과하고, 물과 소량의 얼음으로 냉각시킨 에탄올로 세척하여 표제 화합물(5.2g; 78%)을 수득한다. 융점 : 156℃(분해).

e. 1-벤질옥시-3-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2(1H)-온

톨루엔(18.5ml; 35.7mmol) 중의 20% 포스겐의 용액을 25℃에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 75ml 중의 1-벤질옥시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온 4.85g(~11.7mmol)의 교반 용액에 적가한다. 당해 혼합물을 25℃에서 방배 교반한 다음, 진공하에 증발시켜 3-클로로 유도체를 오일로서 수득한다. 아세토니트릴 75ml 중의 조약한 생성물의 용액에 에틸 카바제이트 14.5g(~140mmol)을 가한다. 당해 반응 혼합물을 3시간 동안 환류시킨다. 빙욕에서 냉각시켜 표제 화합물(2.0g; 35%)을 침전물로서 수득한다. 융점 : 232℃(분해).

f. 3-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-1-하이드록시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2(1H)-온

에탄올 100ml와 N,N-디메틸포름아미드 50ml와의 혼합물 중의 1-벤질옥시-3-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2(1H)-온 1.4g(~2.8mmol)의 용액을 촉매로서 5% Pd-C 0.15g을 사용하여 대기압에서 수소화한다. 촉매를 여과하여 제거하고, 여액을 진공하에 증발시켜 표제 화합물(1g)을 조약한 생성물로서 수득한다.

g. 8-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

무수 N,N-디메틸포름아미드 50ml 중의 조약한 3-(2-에톡시카보닐하이드라지노)-1-하이드록시-6-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸퀴놀살린-2(1H)-온 1g의 용액에 트리페닐포스핀 1.05g(~4.0mmol)을 가한다. 130℃에서 17시간 동안 계속 교반한 다음, 진공하에 증발시킨다. 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 용리액; 10% 메탄올을 함유하는 디클로로메탄)로 표제 화합물(0.7g; 75%)을 수득한다. 융점 : 375℃(분해).

¹H-NMR (DMOS-d₆) : δ 13.0 (2H, 브로드 s), 8.45 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.20 (1H, s), 6.95 (1H, s), 2.05 (3H, s). MS (m/e): 350 (M⁺, 100%)

실시예 5

8-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로-[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 4-메틸이미다졸로부터 표제 화합물을 수득한다. 융점 : 350℃(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.5 (2H, 브로드 s), 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.10 (1H, s), 2.20 (3H, s). MS (m/e): 350 (M⁺, 100%)

실시예 6

8-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : 320℃(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.31 (1H, 브로드 s), 12.1 (1H, 브로드 s), 8.50 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.10 (1H, s), MS (m/e): 336 (M⁺, 100%)

실시예 7

8-모르폴리노-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 모르폴린으로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : > 300℃.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.0 (1H, 브로드 s), 12.0 (브로드 s), 8.75 (1H, s), 7.50 (1H, s), 3.70 (4H, m), 2.80 (4H, m), MS (m/e): 355 (M⁺, 70%)

실시예 8

8-피페리디노-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : > 300℃(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.0 (2H, 브로드 s), 8.75 (1H, s), 7.50 (1H, s), 2.80 (4H, m), 1.65 (4H, m), 1.55 (2H, m).

실시예 9

8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 1-메틸피페라진으로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : > 300°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.0 (2H, 브로드 s), 8.65 (1H, s), 7.50 (1H, s), 2.70 (4H, m), 2.45 (4H, m), 2.30 (3H, m).

실시예 10

a. 8-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 2,4-디메틸이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : > 300°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.02 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 6.91 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 12.15 (br.s, 1H), 13.15 (br.s, 1H). MS (m/e): 364 (M⁺, 100%)

b. 8-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드

위의 실시예 10a에서 제조한 유리 염기를 0°C에서 1시간 동안 37% 염산과 함께 교반한다. 침전된 하이드로클로라이드를 여과하여 분리시키고, 아세톤으로 세척한다. 물로부터 재결정화하여 순수한 표제 화합물을 수득한다. 융점 : >275°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.30 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 7.59 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 12.42 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

실시예 11

a. 8-플루오로[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

불소가 질소 함유 헤테로사이클릭 환으로 대체되지 않는 것을 제외하고는, 실시예 1에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 5-플루오로-2-니트로아닐린으로부터 표제 화합물을 제조한다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.0 (1H, s), 11.9 (1H, s), 8.3 (1H, dd), 7.2 (2H, m)

b. 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

진한 황산(95-97%) 15ml 중의 8-플루오로[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온 2.51g(~11.4mmol)의 용액에 질산칼륨 1.27g(12.6mmol)을 가한다. 25°C에서 30분 동안 계속 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 부어 표제 화합물(2.0g; 66%)을 침전물로서 수득한다.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 13.2 (1H, s), 12.0 (1H, s), 8.5 (1H, d), 8.0 (1H, d)

c. 8-(1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

무수 N,N-디메틸포름아미드 10ml 중의 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로 [4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온 0.5g(~1.89mmol)의 용액에 이미다졸(~5.9mmol) 0.4g을 가한다. 반응 혼합물을 120°C에서 2시간 동안 교반한다. 진공하에 증발시켜 표제 화합물을 오일로서 수득하고, 이를 물과 함께 교반하여 고화시킨다. 수율: 0.34g(58%), 융점: >300°C(분해).

¹H-NMR(DMSO-d₆ + D₂O) : δ 8.60 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.45 (1H, s), 7.15 (1H, s).

실시예 12

7-니트로-8-티오모르폴리노[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온과 티오모르폴린으로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : 230°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.9 (1H, 브로드 s), 12.0 (1H, 브로드 s), 8.45 (1H, s), 7.75 (1H, s), 3.25 (4H, t), 2.80 (4H, t).

실시예 13

8-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1,4(2H,5H)-디온과 4-페닐이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 융점 : 365°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.8 (2H, 브로드 s), 8.70 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.0 (1H, s), 7.95 (2H, d), 7.8(2H, d), 7.4 (2H, t), 7.3 (1H, t).

실시예 14

8-모르폴리노-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온과 모르폴린으로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 250°C(분해).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 12.4 (2H, 브로드 s), 8.45 (1H, s), 7.75 (1H, s), 3.7 (4H, t), 2.95 (4H, t).

실시예 15

8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온과 2-이소프로필이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 240°C(분해).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 12.75 (2H, 브로드 s), 8.55 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.20 (1H, d), 6.95 (1H, d), 2.65 (1H, m), 1.10 (6H, d).

실시예 16

8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온과 2-n-프로필이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 260°C(분해).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 13.3 (1H, s), 12.3 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.25 (1H, d), 7.00 (1H, d), 2.35 (2H, t), 1.55 (2H, q), 0.85 (3H, t).

실시예 17

8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 11에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 8-플루오로-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온과 벤즈이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : > 300°C(분해).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 12.7 (2H, 브로드 s), 8.70 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.80 (1H, m), 7.30 (4H, m).

실시예 18

a. 2,4-디플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드

2,4-디클로로-5-니트로벤조트리플루오라이드 100g과 불화칼륨 89.5g과의 혼합물을 증발기에서 톨루엔을 사용하여 공비증발시켜 건조시킨다. 이어서, 무수 N,N-디메틸포름아미드 200ml를 가하고, 혼합물을 질소하에 150°C에서 약 12시간 동안 가열한다. 물 300ml와 에틸 아세테이트 200ml를 냉각된 혼합물에 가한다. 당해 용액을 무기 잔사로부터 경사여과한 다음, 에틸 아세테이트로 세척한다. 합한 유기 상을 염수 100ml와 물 100ml로 3회 세척하고, 최종적으로 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 여과된 용액을 증발 건조시킨다. 조악한 오일을 증발시켜 표제 화합물을 62g(70%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : δ 7.25 (t, 1H), 8.49 (t, 1H).

b. 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드

2,4-디플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드 61g(269mmol)을 빙옥에서 교반하면서 25% 수산화 암모늄 500ml에 적가한다. 당해 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고, 여과한다. 침전물을 물로 세척하고 건조시켜 표제 화합물을 55.5g(92%) 수득한다. 용점 : 139-141°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 6.97 (d, 1H), 8.1 (br.s, 2H), 8.30 (d, 1H).

c. 8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온, 하이드로클로라이드

실시예 10에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 2-에틸-4-메틸이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 281-283°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 1.22 (t, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.55-2.72 (m, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 12.48 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).

실시예 19

8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드

실시예 10에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 2-n-프로필이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : > 300°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 0.86 (t, 3H), 1.55-1.79 (m, 2H), 2.65 (t, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.91 (br.s, 1H), 8.82 (s, 1H), 12.44 (s, 1H), 13.30 (s, 1H).

실시예 20

8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 2-이소프로필이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 340°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 12.70 (2H, 브로드 s), 8.50 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.15 (1H, d), 6.95 (1H, d), 2.55 (1H, m), 1.15 (3H, d), 1.10 (3H, d).

실시예 21

8-(4-메틸-2-페틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드

실시예 10에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조트리플루오라이드와 4-메틸-2-페틸이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 296°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 2.43 (s, 3H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.77 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 12.41 (s, 1H), 13.28 (s, 1H).

실시예 22

7-클로로-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

생성물을 유리 염기로서 분리하는 것을 제외하고는, 실시예 18에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 1,2,4-트리클로로-5-니트로벤젠과 2-에틸-4-메틸이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : 273-275°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.09 (t, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.36 (q, 2H), 6.87 (br.s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.49 (s, 1H).

실시예 23

a. 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조니트릴

2,4-디플루오로-5-니트로벤조니트릴 20g(108mmol)을 25% 수산화암모늄 200ml에 가하고 당해 혼합물을 실온에서 90분 동안 교반한다. 황색 침전물을 여과하여 분리시키고, 물과 소량의 차가운 에탄올로 세척하여 표제 화합물을 18.8g(96%) 수득한다. 용점 : 197-199°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 6.90 (d, 1H), 8.27 (br.s, 2H), 8.62 (d, 1H).

b. 7-시아노-8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온

실시예 4에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조니트릴과 이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : >300°C.

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 7.18 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 12.25 (br.s, 1H), 13.20 (br.s, 1H). IR (KBr): 2233cm⁻¹ (CN).

실시예 24

7-시아노-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드

실시예 10에서 기술한 방법과 유사한 방법으로 4-아미노-2-플루오로-5-니트로벤조니트릴과 2-에틸-4-메틸이미다졸로부터 표제 화합물을 제조한다. 용점 : > 270°C(분해).

¹H-NMR (DMSO-d₆) : δ 1.25 (t, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.7 (q, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 12.50 (s, 1H), 13.3 (s, 1H).

실시예 25

a. 1-벤질옥시-3-클로로-6-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오메틸퀴놀살린-2(1H)-온

톨루엔(50ml, 96mmol) 중의 20% 포스겐의 용액을 실온에서 무수 N,N-디메틸포름아미드 100ml 중의 1-벤질-6-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오메틸퀴놀살린-2,3(1H,4H)-디온 12.1g(30mmol)의 교반 용액에 적가한다. 당해 혼합물은 실온에서 방해 교반하고, 탄산수소나트륨 16g(190mmol)을 조심스럽게 가하여 중화시킨다. 10분 후, 당해 혼합물을 물 500ml에 부어넣는다. 경유(200ml)를 격렬히 교반하면서 가하고, 형성된 고체를 여과하여 분리시킨다. 생성물을 물과 에테르로 세척하고, 진공하에 건조시켜 조악한 표제 화합물을 11.0g(87%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 5.37 (s, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.4-7.65 (m, 5H), 7.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.15 (s, 1H).

b. 1-벤질옥시-3-하이드라지노-6-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오메틸퀴놀살린-2(1H)-온

하이드라진 수화물(2.7ml, 55mmol)을 0°C에서 교반하면서 디클로로메탄 100ml 중의 1-벤질옥시-3-클로로-6-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오메틸퀴놀살린-2(1H)-온 5.9g(14mmol)의 용액에 가한다. 1시간 후, 당해 혼합물을 증발, 건조시키고, 잔사를 물로 연마한 다음, 건조시켜 조약한 표제 화합물을 5.3g(90%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 5.32 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.3-7.6 (m, 8H), 7.79 (s, 1H).

c. 5-벤질옥시-8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온

무수 테트라하이드로푸란 10ml 중의 티오포스겐(1.1ml, 14mmol)의 용액을 0°C에서 무수 테트라하이드로푸란 100ml와 무수 N,N-디메틸포름아미드 25ml와의 혼합물 중의 1-벤질옥시-3-하이드라지노-6-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오메틸퀴놀살린-2(1H)-온 2.91g(7mmol)의 교반 용액에 적가한다. 당해 혼합물을 0°C에서 2시간 동안 교반하고, 증발 건조시킨다. 고체 잔사를 물 100ml에 현탁시키고, 고체 탄산수소나트륨으로 중화시킨 다음, 여과한다. 에탄올로부터 재결정화하여 표제 화합물을 1.64g(51%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 5.32 (s, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H), 7.72 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

d. 5-하이드록시-8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온

진한 황산 20ml 중의 5-벤질옥시-8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온 1.38g(3mmol)의 용액을 실온에서 20분 동안 교반하고, 빙수 200ml에 부어 넣는다. 고체 수산화나트륨을 0°C에서 조심스럽게 가하여 교반된 혼합물의 pH를 5 내지 6으로 조정한다. 에틸 아세테이트(5x100ml)로 추출하여 표제 화합물을 270mg(25%) 수득한다.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.16 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 10.44 (s, 1H).

e. 8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온

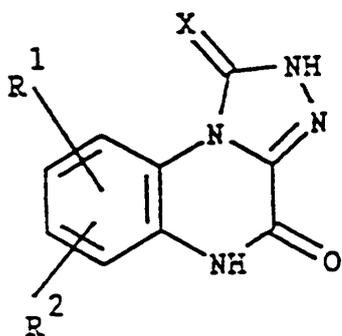
5-하이드록시-8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온 250mg(0.67mmol)과 트리페닐포스핀 360mg(1.37mmol)의 용액을 140°C에서 20시간 동안 교반한다. 당해 용액을 증발 건조시키고, 고체 잔사를 소분획의 차가운 디클로로메탄으로 연마하여 조약한 생성물을 수득한다. 에탄올로부터 재결정화하여 순수한 표제 화합물을 90mg(40%) 수득한다. 융점: >300°C.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : δ 7.14 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 10.38 (s, 1H), 12.4 (브로드 s, 1H), 약 15.5 (매우 브로드 s, 1H).

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)의 퀴놀살린 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.



(1)

상기식에서, R^1 및 R^2 중의 하나는 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C_{1-6} -알킬로 일치환, 이 치환 또는 삼치환된 이미다졸, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라지노, 티오모르폴리노 또는 벤즈이미다졸 환이고, R^1 및 R^2 중의 다른 하나는 수소, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로겐, NO_2 , CN 또는 CF_3 이고, X는 O 또는 S이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 7-(1H-이미다졸-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 7-(1H-이미다졸-1-일)-8-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-브로모-7-(1H-이미다졸-1-일)-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-모르폴리노-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-피페리디노-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(4-메틸피페라진-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(2,4-디메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드; 8-(1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 7-니트로-8-티오모르폴리노[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(4-페닐-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-모르폴리노-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(1H-벤즈이미다졸-1-일)-7-니트로[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드; 8-(2-n-프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드; 8-(2-이소프로필-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 8-(4-메틸-2-페틸-1H-이미다졸-1-일)-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드; 7-클로로-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 7-시아노-8-(1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온; 7-시아노-8-(2-에틸-4-메틸-1H-이미다졸-1-일)[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-1,4(2H,5H)-디온 하이드로클로라이드 또는 8-(1H-이미다졸-1-일)-1-티오옥소-7-트리플루오로메틸[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린-4(5H)-온인 화합물.

청구항 3

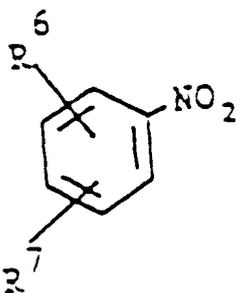
활성 성분으로서의 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제를 포함하는, 흥분성 신경전달자의 기능항진과 관련된 전조 치료용 약제학적 조성물.

청구항 4

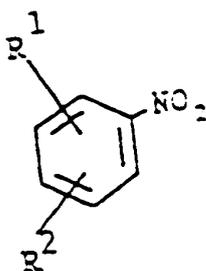
제3항에 있어서, 활성 화합물을 10 내지 200mg 함유하는 단위 투여량 형태의 약제학적 조성물.

청구항 5

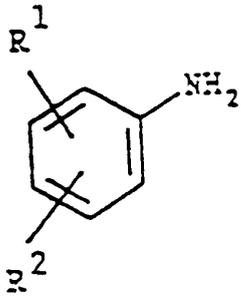
(a) 일반식(II)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 이미다졸, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라지노, 티오모르폴리노 또는 벤즈이미다졸 환으로 치환시켜 일반식(III)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 수소화시키거나 환원시켜 일반식(IV)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 알킬 옥살릴할로게나이드와 반응시켜 일반식(V)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 질화시켜 일반식(VI)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 폐환시켜 일반식(VII)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 벤질할로게나이드와 반응시켜 일반식(VIII)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 할로겐화시켜 일반식(IX)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 카바제이트와 반응시켜 일반식(X)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 가수소분해시켜 일반식(XI)의 화합물을 형성시키고, 열 폐환과 동시에 탈산소화시키거나 수성 염기성 조건하에 염기성 폐환시킨 다음 후속적으로 탈산소화시켜 일반식(I)의 화합물을 수득함을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.



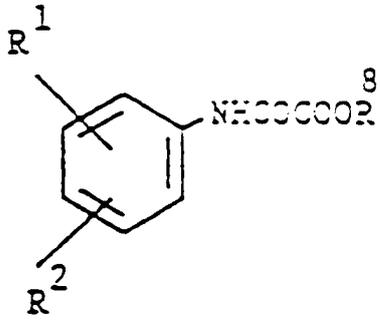
(II)



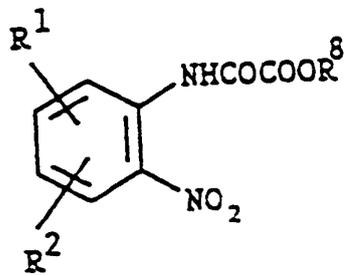
(III)



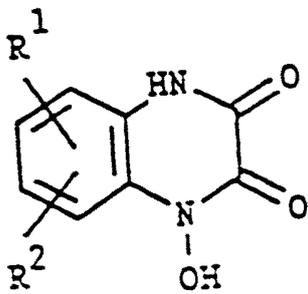
(IV)



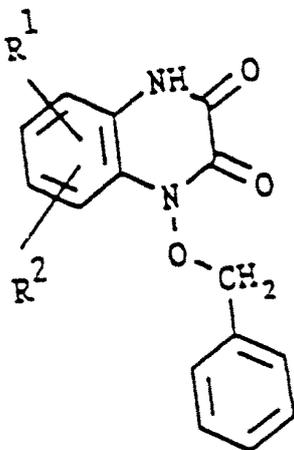
(V)



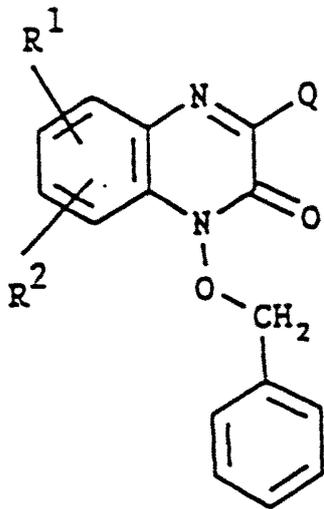
(VI)



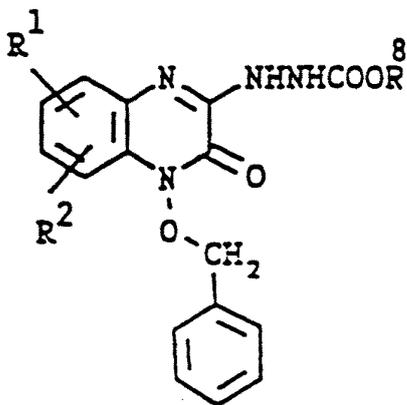
(VII)



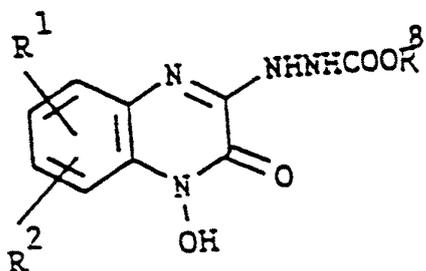
(VIII)



(IX)



(X)



(XI)

상기식에서, R^1 및 R^2 는 제1항에 정의된 바와 같고, R^6 및 R^7 중의 하나는 할로겐 또는 C_{1-6} -알콕시이며, R^6 및 R^7 중의 하나는 수소, C_{1-6} -알킬, C_{1-6} -알콕시, 할로겐, NO_2 , CN 또는 CF_3 이고, R^8 은 C_{1-6} -알킬이다.

청구항 6

제5항에 있어서, 알킬 옥살릴할로게나이드가 에틸 옥살릴클로라이드인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 알킬 카바제이트가 에틸 카바제이트인 방법.

청구항 8

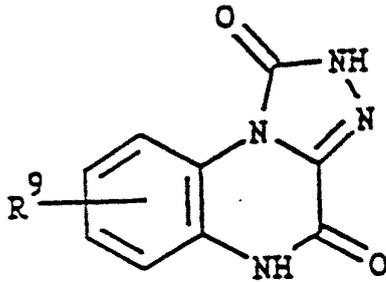
제3항에 있어서, 전조가 대뇌 허혈과 관련되는 약제학적 조성물.

청구항 9

제3항에 있어서, 전조가 파킨슨 증후군과 관련되는 약제학적 조성물.

청구항 10

(b) 일반식(XII)의 화합물 할로겐화시켜 일반식(I)의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 제1항 또는 제4항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.

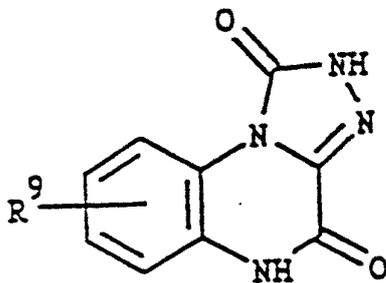


(XII)

상기식에서, R⁹는 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 일치환, 이치환 또는 삼치환된 이미다졸, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라지노, 티오모르폴리노 또는 벤즈이미다졸 환이다.

청구항 11

(c) 일반식(XII)의 화합물 질화시켜 일반식(1)의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.

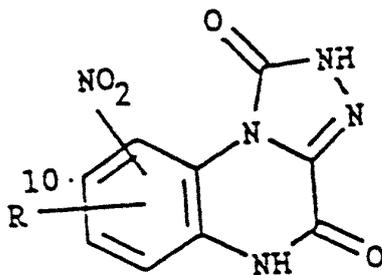


(XII)

상기식에서, R⁹는 제17항에 정의된 바와 같다.

청구항 12

(d) 일반식(XIII)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 치환된 이미다졸, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라지노, 티오모르폴리노 또는 벤즈이미다졸 환으로 치환시켜 일반식(1)의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.

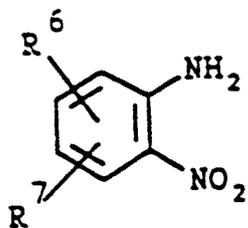


(XIII)

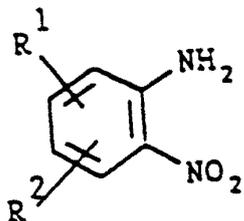
상기식에서, R¹⁰는 할로겐 C₁₋₆-알콕시이다.

청구항 13

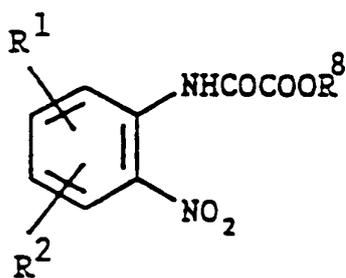
(e) 일반식(XIV)의 화합물을 치환되지 않거나 하나 이상의 페닐 및 C₁₋₆-알킬로 치환된 이미다졸, 모르폴리노, 피페리디노, 피페라지노, 티오모르폴리노 또는 벤즈이미다졸 환으로 치환시켜 일반식(XV)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 옥살릴할로게나이드와 반응시켜 일반식(XVI)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 폐환시켜 일반식(XVII)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 벤질할로게나이드와 반응시켜 일반식(XVIII)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 할로겐화시켜 일반식(XIX)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 알킬 카바제이트와 반응시켜 일반식(XX)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 가수소분해시켜 일반식(XXI)의 화합물을 형성시키고, 열 폐환과 동시에 탈산소화시키거나 수소 염기성 조건하에 염기성 폐환시킨 다음 후속적으로 탈산소화시켜 일반식(1)의 화합물을 수득함을 포함하는 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.



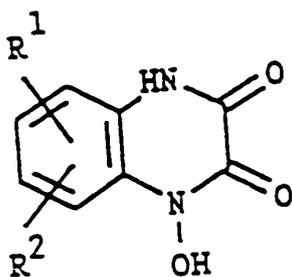
(XIV)



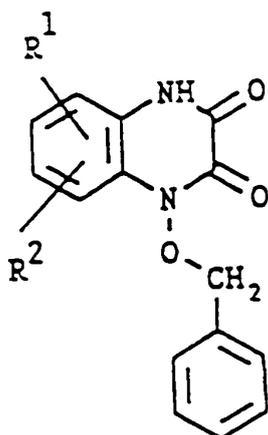
(XV)



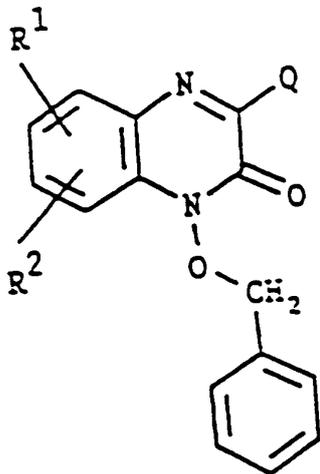
(XVI)



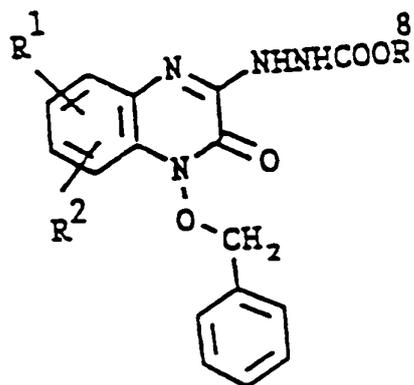
(XVII)



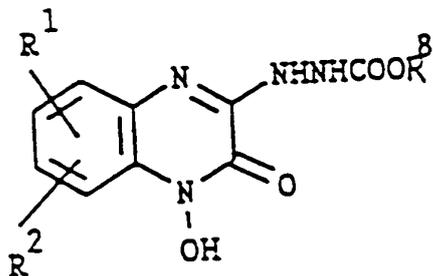
(XVIII)



(XIX)



(XX)



(XXI)

상기식에서, R^1 및 R^2 는 제1항에서 정의된 바와 같고, R^6 , R^7 및 R^8 은 제5항에서 정의된 바와 같으며, Q는 Br, Cl 또는 I이다.

청구항 14

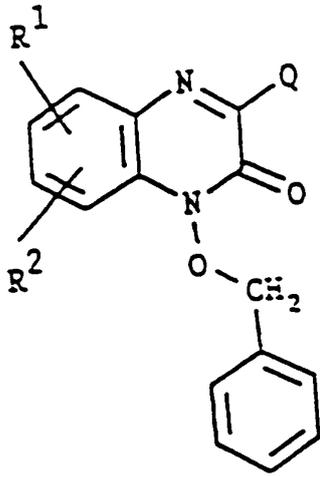
제13항에 있어서, 알킬 옥살릴할로게나이드가 에틸 옥살릴클로라이드인 방법.

청구항 15

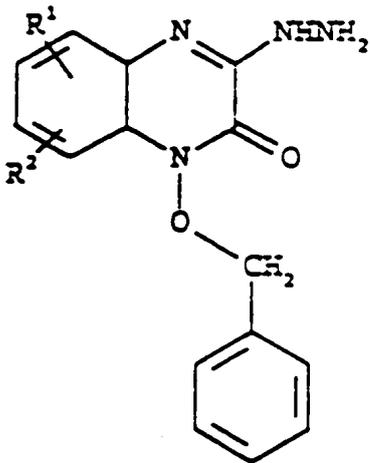
제13항에 있어서, 알킬 카바제이트가 에틸 카바제이트인 방법.

청구항 16

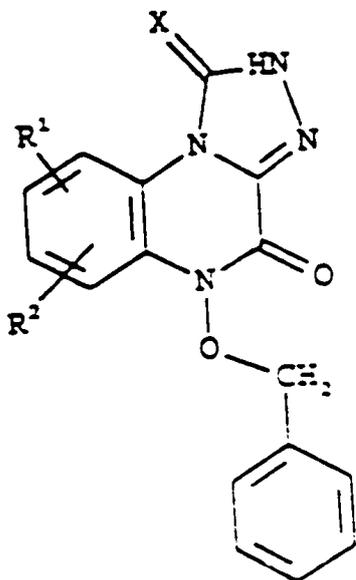
(f) 일반식(XIX)의 화합물을 하이드라진 수화물과 반응시켜 일반식(XXI)의 화합물을 형성시키고, 이 화합물을 포스겐, 티오포스겐 또는 이의 반응성 등가물과 반응시켜 일반식(XXIII)의 화합물을 형성시킨 다음, 이 화합물을 가수분해시키거나 가수소분해시켜 일반식(XXIV)의 화합물 형성시키고, 이를 탈산소화시켜 일반식(1)의 화합물을 형성시킴을 포함하는, 제1항 또는 제2항에 따르는 화합물을 제조하는 방법.



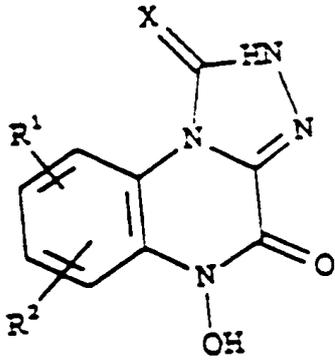
(XIX)



(XXI)



(XXIII)

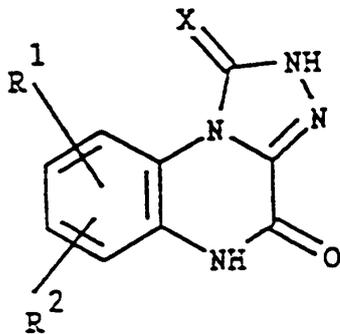


(XXIV)

상기식에서, R^1 , R^2 및 X는 제1항에서 정의된 바와 같고, Q는 Br, Cl 또는 I이다.

요약

하기 일반식(I)의 [1,2,4]트리아졸로[4,3-a]퀴놀살린 유도체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염은 AMPA 수용체에 대한 친화성을 지니며 이를 CNS 증상의 치료, 특히 흥분성 아미노산의 기능항진으로 인해 유발된 다수의 특정 전조의 치료시 유용하도록 하는 AMPA 수용체 유형과 관련된 길항제이다.



(I)

상기식에서,

R^1 및 R^2 중의 하나는 치환되거나 비치환된 5- 또는 6원의 질소-함유 헤테로사이클릭 환이거나, 치환되거나 비치환된 5- 또는 6원의 질소-함유 헤테로사이클릭 환을 포함하는 융합 환 시스템이고;

R^1 및 R^2 중 다른 하나는 수소, 알킬, 알콕시, 할로겐, NO_2 , NH_2 , CN, CF_3 , COC_{1-6} -알킬 또는 SO_2NR' (여기서, R' 및 R'' 는 독립적으로 수소 또는 알킬이다)이고;

X는 O 또는 S이다.