



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

C07D 401/06 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

(11) 공개번호

10-2007-0043965

(43) 공개일자

2007년04월26일

(21) 출원번호 10-2007-7000265

(22) 출원일자 2007년01월04일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월04일

(86) 국제출원번호 PCT/HU2005/000080

(87) 국제공개번호

WO 2006/010967

국제출원일자 2005년07월21일

국제공개일자

2006년02월02일

(30) 우선권주장

P041525

2004년07월29일

헝가리(HU)

(71) 출원인

리히테 게데온 베기에스제티 기아르 알타.

헝가리, 1103 부다페스트, 펄뢰이유티 19-21

(72) 발명자

보르자 이스트반

헝가리 에이치-1186 부다페스트 마르고 티바다르 유타 218.

호바스 실라

헝가리 에이치-1104 부다페스트 카다 유타 139/에이

파르카스 산도르

헝가리 에이치-1103 부다페스트 올라지케트 유타. 42.

나기 조세프

헝가리 에이치-1138 부다페스트 바치 유타 136/에이

콜로크 산도르

헝가리 에이치-1195 부다페스트 나기산도르 조세프 유타 8.

(74) 대리인

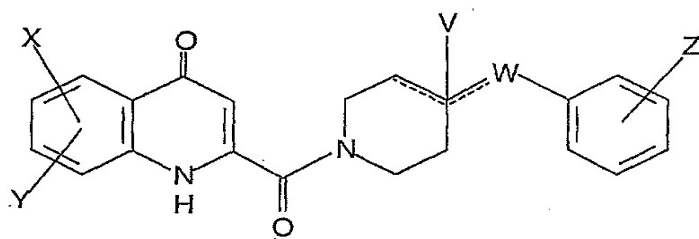
윤석운

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) NR2B 수용체 길항물질인 키뉴렌산 아미드 유도체

(57) 요약

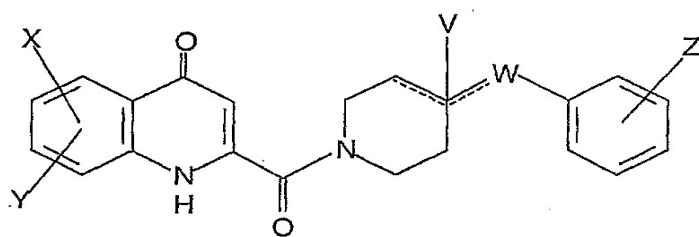
하기 화학식(I)의 신규 키뉴렌산 아미드 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염은 NMDA 수용체의 아주 효과적이고 선택적인 길항물질이며 또한 대부분의 이들 화합물은 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 선택적 길항물질이다:



특허청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 신규 키뉴렌산 아미드 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 원자, 히드록시, 아미노, 경우에 따라 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 치환된 C_1-C_4 알킬술폰아미도, 경우에 따라 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 치환된 C_1-C_4 알카노일아미도, C_1-C_4 알콕시 또는 C_1-C_4 알콕시카르보닐 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y 기는 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 헤테로 원자 및 $-CH=$ 및/또는 $-CH_2-$ 기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

W는 산소원자 뿐만아니라 C_1-C_4 알킬렌, C_2-C_4 알케닐렌, 아미노카르보닐, $-NH-$, $-N(알킬)-$, $-CH_2O-$, $-CH_2S-$, $-CH(OH)-$, $-OCH_2-$ 기이고, 이때 알킬의 의미는 C_1-C_4 알킬 기이고,

점선 결합(\equiv)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, V의 의미는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 C_1-C_4 알킬렌 또는 C_2-C_4 알킬렌 기이면, 점선 결합(\equiv)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 V는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미하며,

Z는 수소 또는 할로젠 원자, C_1-C_4 알킬, C_1-C_4 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 카르복실 기임.

청구항 2.

제 1항에 있어서,

X는 수소원자이고,

Y는 히드록시 또는 벤질옥시 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y 기는 -NH-CO-O- 사슬을 형성하고,

W는 산소 원자 뿐만 아니라 C₁-C₄ 알킬렌, -CH₂O-, -OCH₂- 기이며,

V는 히드록시 기 또는 수소원자이고,

Z는 수소 또는 할로젠 원자이거나, 또는 C₁-C₄ 알킬 기이며, 또

점선 결합(---)은 간단한 C-C 결합을 의미하는 화학식(I)의 화합물.

청구항 3.

제 1항에 있어서,

2-[4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온,

2-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온,

6-히드록시-2-[4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-1H-퀴놀린-4-온,

2-[4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온,

2-(4-벤질옥시-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온,

6-히드록시-2-(4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르보닐)-1H-퀴놀린-4-온,

2-[4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온,

6-히드록시-2-(4-p-톨릴옥시-피페리딘-1-카르보닐)-1H-퀴놀린-4-온,

6-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-1,5-디히드로-옥사졸로[4,5-g]퀴놀린-2,8-디온,

6-히드록시-2-(4-페녹시-피페리딘-1-카르보닐)-1H-퀴놀린-4-온,

2-(4-벤질-4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온 및

2-(4-벤질-4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-7-히드록시-1H-퀴놀린-4-온에 속하는 키누렌산 아마이드 유도체 군으로부터 선택되는 화합물.

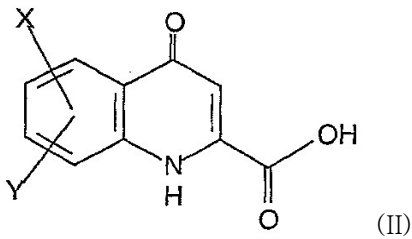
청구항 4.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 키누렌산 아마이드 유도체(식중, X, Y, W, V, Z 및 점선 결합(---)의 의미는 제1항에서 정의한 바와 같음) 또는 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 그의 염 및 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질을 함유하는 약제학적 조성물.

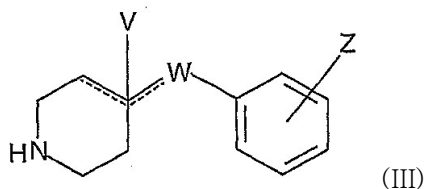
청구항 5.

하기 화학식(II)의 카르복시산 또는 그의 활성 유도체를 하기 화학식(III)의 아민과 반응시킨 다음,

얻어진 화학식(I)의 키누렌산 아미드 유도체(식중, X, Y, W, Z 및 점선 결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음)는 이들 유도체에 공지 방법으로 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 분할하는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환되는 것을 특징으로 하는 화학식(I)의 키누렌산 아미드 유도체(식중, X, Y, W, Z 및 점선 결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음)의 제조방법:



식 중에서, X 및 Y의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음.



식 중에서, Z, V, W 및 점선결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음.

청구항 6.

제 5항에 있어서, 화학식(II)의 카르복시산의 활성 유도체(식중, X 및 Y의 의미는 제 1항에 정의한 바와 같음)를 바람직하게는 염기 존재하에서 화학식(III)의 아민(식중, Z, V, W 및 점선결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음)과 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7.

제 5항에 있어서, 화학식(II)의 카르복시산(식중, X 및 Y의 의미는 제 1항에 정의한 바와 같음)을 디메틸포름아미드 중 트리에틸아민 및 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU) 존재하에서 화학식(III)의 아민(식중, Z, V, W 및 점선결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음)과 반응시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8.

활성성분으로서 유효량의 화학식(I)의 키누렌산 아미드 유도체(식중, X, W, V, Z, Y 및 점선결합(\cdots)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제와 같은 일반적으로 사용되는 조제 물질과 혼합하는 것을 특징으로 하는, NR2B 선택적 NMDA 수용체 길항물질 효과를 갖는 약제학적 조성물의 제조방법.

청구항 9.

유효량의 화학식(I)의 키뉴렌산 아마이드 유도체 (식중, X, W, V, Z, Y 및 점선결합(---)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염을, 그 자체로 또는 약제학에서 흔히 적용되는 담체, 충전물질 등과 조합하여 처리할 포유동물에 투여하는 것을 특징으로 하는, 인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 관련 신경손상, 근위축 측삭경화증, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코시드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키는 방법.

청구항 10.

인간을 비롯한 포유동물에서 뇌 또는 척수의 외상, 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 관련 신경손상, 근위축 측삭경화증, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 남용 약물의 금단 증세, 허혈성 CNS 질병, 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병과 같은 만성 신경퇴행성 질병, 신경통 또는 암 관련된 통증과 같은 통증 및 만성 통증 상태, 간질, 불안, 우울증, 편두통, 정신병, 근육 경련, 다양한 기원의 치매, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환, 녹내장, 천식, 이명, 아미노글리코시드 항생제-유도 청력상실과 같은 질병의 증상을 치료 및 경감시키기 위한 약제를 제조하기 위한 화학식(I)의 키뉴렌산 아마이드 유도체 (식중, X, W, V, Z, Y 및 점선결합(---)의 의미는 제 1항에서 정의한 바와 같음) 또는 그의 광학적 대장체 또는 라세미체 또는 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

명세서

기술분야

본 발명은 NMDA 수용체의 길항물질이거나 또는 그를 제조하기 위한 중간체인 신규한 키뉴렌산 아마이드 유도체에 관한 것이다.

배경기술

N-메틸-D-아스파테이트 (NMDA) 수용체는 뉴런의 세포막에 매립된 리간드관문 양이온 통로이다. NMDA 수용체의 천연 리간드인 글루타메이트에 의한 NMDA 수용체의 과잉활성화는 세포의 칼슘 과잉부하를 초래할 수 있다. 이것은 세포 기능을 변경시켜서 궁극적으로 뉴런의 치사를 초래할 수 있는 세포내 연쇄반응을 촉발한다[TINS, **10**, 299-302 (1987)]. NMDA 수용체의 길항물질은, 중앙 신경계에서 주요 흥분 신경전달물질인 글루타메이트의 과잉 방출을 수반하는 많은 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다.

NMDA 수용체는 적어도 7개의 공지 서브유닛 유전자로 구성된 이질적 어셈블리이다. NR1 서브유닛은 기능적 NMDA 수용체 통로의 필요 성분이다. NR2 서브유닛을 암호화하는 4개 유전자(NR2A-D)가 있다. 다양한 NR2 서브유닛으로 형성된 NMDA 수용체의 CNS에서 공간적 분포 및 약리학적 감도는 상이하다. 최근 NR3A 및 NR3B가 보고되었다. 특히 관심을 받는 것은 제한된 분포(전뇌 및 척수의 아교질에서 최고 밀도)에 기인한 NR2B 서브유닛이다. 이러한 서브타입에 대해 선택적인 화합물은 유용하며 중풍[Stroke, **28**, 2244-2251 (1997)], 외상성 뇌손상[Brain Res., **792**, 291-298 (1998)], 파킨슨 질병[Exp.Neurol., **163**, 239-243 (2000)], 신경통 및 염증통[Neuropharmacology, **38**, 611-623 (1999)]의 동물 모델에서 효과적인 것으로 밝혀졌다. 또한 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입 선택적 길항물질은 NMDA 수용체의 비-선택적 길항물질에 비해 더욱 바람직한 부작용 특성, 즉 현기증, 두통, 환각, 불쾌감 및 인식 및 운동 기능 장애와 같은 정신병 유사 효과를 보유할 것으로 기대된다.

NR2B 서브타입 선택적 NMDA 길항작용은 수용체를 함유하는 NR2B 서브유닛에 특이적으로 결합되거나 NR2B 서브유닛의 다른 자리 입체(allosteric) 조절 부위 상에 작용하는 화합물에 의해 달성될 수 있다. 이 결합 부위는 [¹²⁵I]-

ifenprodil [J. Neurochem., **61**, 120-126 (1993)] 또는 [^3H]-Ro 25,6981 [J. Neurochem., **70**, 2147-2155 (1998)] 과 같은 특정 방사성리간드를 사용한 치환(결합) 연구에 의해 특징화될 수 있다. ifenprodil 은 충분히 특이적이지는 않지만 상기 수용체의 처음으로 공지된 리간드이기 때문에, ifenprodil 결합 부위로 명명되었다.

화학식(I)의 카르복시산 아마이드 유도체의 밀접한 구조 유사체는 상기 문헌으로부터 알려져 있지 않다.

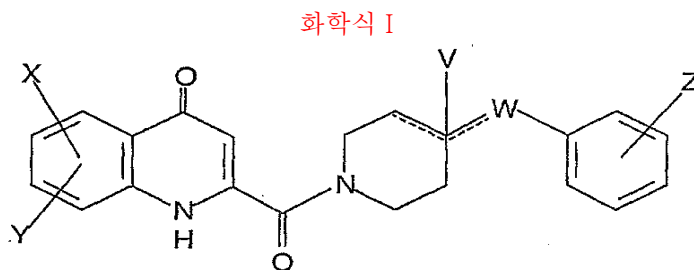
발명의 상세한 설명

발명의 요약

놀랍게도, 본 발명의 화학식(I)의 신규 키뉴렌산 아마이드 유도체는 NMDA 수용체를 함유하는 NR2B 서브유닛의 기능적 길항물질이지만, 이들은 NMDA 수용체를 함유하는 NR2A 서브유닛 상에서는 효과가 없다는 것이 밝혀졌다. 따라서, 이들은 NR2B 서브타입 특이적 NMDA 길항물질인 것으로 믿어진다. 일부 화합물은 경구 투여 후 마우스 통증 모델에서 생체내에서 효과적인 것으로 드러났다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식(I)의 신규 키뉴렌산 아마이드 유도체, 그의 광학적 대장체, 라세미체 및 그의 염에 관한 것이다:



식중에서,

X 및 Y는 독립적으로 수소 원자, 히드록시, 아미노, 경우에 따라 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬술폰아미도, 경우에 따라 할로젠 원자 또는 할로젠 원자들에 의해 치환된 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알카노일아미도, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시 또는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시카르보닐 기이거나, 또는

인접하는 X 및 Y 기는 1 이상의 동일하거나 상이한 부가적 헤테로 원자 및 $-\text{CH}=\text{}$ 및/또는 $-\text{CH}_2-$ 기와 합쳐져서 경우에 따라 치환된 4-7원 호모- 또는 헤테로시클릭 고리, 바람직하게는 모르폴린, 피롤, 피롤리딘, 옥소- 또는 티옥소-피롤리딘, 피라졸, 피라졸리딘, 이미다졸, 이미다졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-이미다졸 또는 이미다졸리딘, 1,4-옥사진, 옥사졸, 옥사졸리딘, 옥소- 또는 티옥소-옥사졸리딘 또는 3-옥소-1,4-옥사진 고리를 형성할 수 있고,

W는 산소원자 뿐만아니라 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌, $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알케닐렌, 아미노카르보닐, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{알킬})-$, $-\text{CH}_2\text{O}-$, $-\text{CH}_2\text{S}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{OCH}_2-$ 기이고, 이때 알킬의 의미는 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬 기이고,

점선 결합(---)이 간단한 C-C 결합을 의미하면, V의 의미는 히드록시 기 또는 수소 원자이거나 또는

W가 $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬렌 또는 $\text{C}_2\text{-C}_4$ 알킬렌 기이면, 점선 결합(---)의 하나는 다른 이중 C-C 결합을 의미할 수 있으며 이 경우 V는 이중결합에 관여하는 전자쌍을 의미하며,

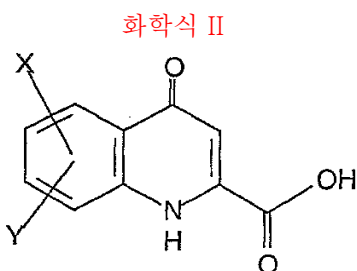
Z는 수소 또는 할로젠 원자, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알킬, $\text{C}_1\text{-C}_4$ 알콕시, 트리플루오로메틸, 히드록시 또는 카르복실 기임.

본 발명의 다른 목적은 화학식(I)의 신규 키누렌산 아미드 유도체의 제조방법, 이들 화합물을 함유하는 의약의 약제학적 제조뿐만 아니라 사람을 비롯한 치료할 포유동물에 유효량의 신규 화학식(I)의 키누렌산 아미드 유도체를 그대로 또는 의약으로 투여하는 것을 포함하는 상기 화합물을 사용한 치료 방법에 관한 것이다.

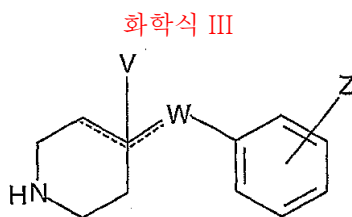
본 발명에 따르면 화학식(I)의 신규 키누렌산 아미드 유도체는 NMDA 수용체의 아주 효과적이고 선택적인 길항물질이며, 이들 화합물의 대부분은 NMDA 수용체의 NR2B 서브타입의 선택적 길항물질이다.

본 발명에 따르면, 화학식(I)의 신규 키누렌산 아미드 유도체는 하기 화학식(II)의 카르복시산 또는 그의 활성 유도체를 하기 화학식(III)의 아민과 반응시킨 다음,

얻어진 화학식(I)의 키누렌산 아미드 유도체(식중, X, Y, W, Z 및 점선 결합(---)의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음)는 이들 유도체에 공지 방법으로 새로운 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 화합물의 염을 형성하거나 및/또는 염으로부터 화합물을 방출시키거나, 및/또는 얻어진 라세미체를 광학 활성 산 또는 염기를 사용하여 분할하는 것에 의해 화학식(I)의 다른 화합물로 전환되는 것에 의해 합성된다:



식 중에서, X 및 Y의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.



식 중에서, Z, V, W 및 점선결합(---)의 의미는 화학식(I)에서 정의한 바와 같음.

화학식(II)의 카르복시산과 화학식(III)의 아민의 반응, 즉 아미드 결합 형성은 바람직하게는 화학식(II)의 카르복시산으로부터 활성 유도체를 제조하고 바람직하게는 염기 존재하에서 화학식(III)의 아민과 반응시키는 것을 포함한다.

카르복시산을 활성 유도체로 전환하는 것은 적합한 용매 중(예컨대 디메틸포름아미드, 아세토니트릴, 염소화된 탄화수소 또는 탄화수소)에서 아미드 결합 형성하는 동안 그 자리에서 실시한다. 활성 유도체는 산 클로라이드(예컨대 카르복시산과 염화 티오닐로부터 제조), 혼합된 무수물(예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 이소부틸 클로로포르메이트로부터 제조), 활성 에스테르(예컨대 염기, 예컨대 트리에틸아민 존재하에서 카르복시산과 히드록시벤조트리아졸 및 디시클로헥실-카르보다이미드 또는 O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트(HBTU)로부터 제조)일 수 있다. 활성 유도체는 실온 내지 0°C 범위에서 제조한다. 화학식(III)의 적합한 아민은 염기로서 또는 무기 산과의 반응으로 생긴 염으로 상기 얻은 용액 또는 현탁액에 부가되므로 아민 방출을 위해 필요한 트리에틸아민과 같은 염기는 반응 혼합물에 별도로 부가된다. 축합반응에 이어 박층 크로마토그래피를 실시한다. 필요한 반응 시간은 6 내지 20시간이다. 반응 혼합물의 처리는 상이한 방법으로 실시할 수 있다.

반응 혼합물이 현탁액이면, 석출물을 여과하고, 적합한 용매로부터 재결정화시켜 순수한 생성물을 얻는다. 결정화가 순수한 생성물을 유도하지 않으면, 칼럼 크로마토그래피를 이용하여 정제할 수 있다. 칼럼 크로마토그래피는 Kieselgel 60을 흡착제로 하고 상이한 용매 계, 예컨대 톨루엔/메탄올, 클로로포름/메탄올 또는 톨루엔/아세톤을 용리액으로 사용하여 실시한다. 반응 혼합물이 아실화의 말기에 용액이면, 농축시키고 그 잔류물을 결정화하거나 상기 기재한 바와 같은 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 생성물의 구조는 IR, NMR 및 질량 분광계로 측정한다.

제조방법으로 독립적으로 얻어진 화학식(I)의 키뉴렌산 아마이드 유도체는 이들 유도체에 공지 방법으로 다른 치환기를 도입하거나 및/또는 기존의 치환기를 변형하거나 제거하거나 및/또는 산을 사용하여 염을 형성하거나 및/또는 얻어진 산 부가 염으로부터 염기 처리에 의해 화학식(I)의 카르복시산 아마이드 유도체를 방출시키거나 및/또는 화학식(I)의 유리 키뉴렌산 아마이드 유도체를 염기 처리에 의해 염으로 전환시키는 것에 의해 화학식(I)의 다른 키뉴렌산 아마이드 유도체로 전환될 수 있다.

예컨대 X, Y 및 Z에서 의미하는 메톡시 및 벤질옥시 기로부터 메틸 및 벤질 기를 분해하면 페놀 유도체를 초래한다. 벤질 기의 제거는 예컨대 촉매적 수소화반응에 의해 또는 아세트산 용액 중의 브롬화수소에 의해 실시할 수 있으며, 메틸 기의 분해는 디클로로메탄 용액 중의 삼브롬화 붕소를 사용하여 실시할 수 있다. 페놀성 히드록시 기를 함유하는 화학식(I)의 키뉴렌산 아마이드 유도체는 상이한 아실화제에 의해 아실옥시 기로 전환될 수 있다. 이 반응은 염소화된 탄화수소 중, 실온에서 산 클로라이드 또는 산 무수물을 아실화제로 사용하여 염기(예컨대 트리에틸아민 또는 탄산나트륨) 존재하에서 실시한다. 아미노 기를 함유하는 화학식(I)의 키뉴렌산 아마이드 유도체는 페놀성 히드록시 기의 아실화에 기재된 바와 같은 상이한 아실화제 또는 술폰화제를 사용하여 아실아미도 또는 술폰아미도 유도체로 전환될 수 있다. 유리 히드록시 기는 염기 존재하에서 산 무수물 또는 산 할로젠화물에 의해 에스테르화될 수 있다.

화학식(II)의 카르복시산 및 화학식(III)의 2급 아민은 시중에서 구입할 수 있거나 또는 상이한 공지 방법으로 합성될 수 있다. 일부 시중에서 구입할 수 없는 화학식(II)의 카르복시산 및 화학식(III)의 2급 아민의 합성은 실시예에 기재되어 있다.

실험 순서

제조합 NMDA 수용체의 발현

본 발명의 화합물의 NR2B 선택성을 증명하기 위해, 본 발명자들은 NR1/NR2A 또는 NR1/NR2B의 서브유닛 조합을 사용하여 안정하게 제조합 NMDA 수용체를 발현하는 세포주 상에서 시험하였다. 유도성 포유류 발현 벡터에 서브클로닝된 인간 NR1-3 및 NR2A 또는 랫트 NR1a 및 NR2B 서브유닛의 cDNA를 NMDA 수용체를 갖지 않는 HEK 293 세포에 양이온 지질-매개 형질감염법[Biotechniques, **22**, 982-987. (1997); Neurochemistry International, **43**, 19-29. (2003)]을 이용하여 도입하였다. 네오마이신 및 히그로마이신에 대한 내성을 이용하여, 벡터와 모노클로날 세포주들을 모두 보유하는 클론이 NMDA 노출에 최고 반응을 내는 클론으로부터 확립되었는지 스크리닝하였다. 형광 칼슘 측정에서 NMDA 유발 세포질 칼슘 상승에 대한 억제 작용에 대해 각 화합물을 시험하였다. 유발제를 도입한지 48 내지 72시간 후에 연구를 실시하였다. 세포독성을 방지하기 위하여 도입하는 동안 케타민(50 μ M)을 존재시켰다.

플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 세포내 칼슘 농도를 측정함으로써 제조합 NMDA 수용체를 발현하는 HEK 세포 상에서 화합물의 기능적 NMDA 길항물질 효능의 평가

NMDA 수용체는 흥분성 칼슘 이온에 투과성으로 되는 것이 알려져 있기 때문에, NMDA 수용체 활성화의 정도 및 기능적 길항물질에 의한 그의 억제는 세포에 작용물질(NMDA)을 적용한 이후 세포내 칼슘 농도의 증가를 측정함으로써 특징화될 수 있다. 랫트와 인간 NMDA 수용체 사이에는 아주 강한 서열 상동성(NR1, NR2A 및 NR2B 서브유닛에 대하여 99, 95, 97%)이 있기 때문에, 이들의 약리학적 감도의 차이는 미미한 것으로 믿어진다. 따라서, (클로닝된 또는 천연) 랫트 NMDA 수용체를 사용하여 얻은 결과는 인간에 대해서도 추정(extrapolated)될 수 있다.

세포내 칼슘 측정은 NR1a 및 NR2B 또는 NR2A NMDA 수용체 서브유닛을 발현하는 HEK293 세포 상에서 실시한다. 세포를 표준 96-웰 마이크로플레이트에 플레이팅하고 그 배양물을 95% 공기-5% CO₂ 분위기, 37°C에서 시험하기 전까지 유지시킨다.

측정 전에 세포에 형광성 Ca²⁺-민감성 염료인 Fluo-4/AM (2-2.5 μ M)를 부하시켰다. 측정하는 동안 사용된 용액(140 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 5 mM HEPES [4-(2-히드록시에틸)-1-피페라진에탄-술폰산], 5 mM HEPES-Na, 20 mM 글루코오스, 10 μ M 클리신, pH = 7.4)으로 세포를 2회 세척함으로써 부하를 중지시켰다. 이어 상기 용액에 용해된 시험 화합물(90 μ l/웰)을 부가하였다. 세포내 칼슘 측정은 플레이트 판독기 형광측정계를 이용하여 실시하였다. Fluo-4-형광의 증가는 세포내 칼슘 농도가 200 μ M NMDA의 적용에 의해 유발됨을 보여준다. 시험 화합물의 억제 효능은 상이한 농도의 화합물의 존재하에서 칼슘 상승의 감소를 측정함으로써 평가하였다.

단일 농도에서 화합물의 억제 효능은 NMDA 반응의 억제 %로서 나타내었다. NR1a/NR2B 발현 세포의 경우 농도 억제 곡선을 생성하였다. 시그모이달(Sigmoidal) 농도-억제 곡선은 상기 데이터에 들어맞으며 IC_{50} 값은 화합물에 의해 유발된 최대 억제의 1/2을 생성하는 농도로서 측정되었다. 평균 IC_{50} 값은 적어도 3개의 독립적인 실험으로부터 유도된다. NR1-3/NR2A 발현 세포의 경우 본 발명의 화합물 및 참조 화합물에 의한 세포내 칼슘 농도의 NMDA 길항물질 유도된 상승은 10 및 15 μM 농도에서 시험하였다.

화합물의 생물학적 활성

NR1a/NR2B 형질감염된 세포에서 측정된 IC_{50} 값 및 NR1a/NR2A 형질감염된 세포 중, 15 μM 농도에서 % 억제는 본 발명의 화합물의 선택된 예에 대하여 표 1에 수록하였다. 대조를 위하여, 가장 강력한 것으로 공지된 참조 화합물에 대한 데이터를 측정하고 표 2에 나타낸다.

본 발명의 화합물은 NR1-3/NR2A 형질감염된 세포 중의 기능적 NMDA 길항특성 시험에서 15 μM 미만의 IC_{50} 값을 나타내며, NR1/NR2A 형질감염된 세포 상에서 상기 농도에서는 불활성이다. 따라서 본 발명의 화합물 및 억제학적 조성물은 NR2B 서브타입 특이적 NMDA 길항물질이다. 이러한 화합물의 일부는 공지된 참조 화합물에 비하여 훨씬 강력한 효능을 갖는다(표 1 참조).

[표 1]

NR1a/NR2B 또는 NR1-3/NR2A 서브유닛을 발현하는 세포상에서
형광측정법으로 측정된 화합물의 NMDA 길항물질 활성

실시예의 화합물	NR1a/NR2B		NR1-3/NR2A	
	IC_{50} [nM]	n	15 μM 에서 억제 %	n
2	3.7	3	7.0	1
1	4.0	2	-0.9	1
3	3.8	2	-2.4	1
5	21.5	2	5.7	1
6	8.9	2	14.0	1
4	1.9	2	-5.1	1
7	5.1	2	5.1	1
8	3.3	2	-3.5	1
9	5.6	2	-2.1	1
10	28.0	2	0.2	1

[표 2]

NR1a/NR2B 또는 NR1-3/NR2A 서브유닛을 발현하는 세포상에서
형광측정법으로 측정된 참조 화합물의 NMDA 길항물질 활성

참조 화합물의 표시	NR1a/NR2B		NR1-3/NR2A	
	IC ₅₀ [nM]	n	10 μ M 에서 억제%	n
CI-1041	8.4	4	21.0	1
Co-101244	4.8	3	-8.7	1
EMD 95885	48	1	0.1	1
CP 101,606	30	3	2.5	1
Ro 25,6981	57	4	1.0	1
ifenprodil	459	5	-2.7	1
MK-801	43	3	IC ₅₀ =386 nM	2

참조 화합물은 다음과 같다:

CI-1041: 6-{2-[4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-일]-에탄술폰닐}-3H-벤조옥사졸-2-온

Co 101244: 1-[2-(4-히드록시페녹시)에틸]-4-히드록시-4-(4-메틸벤질)피페리딘

EMD 95885: 6-[3-(4-플루오로벤질)피페리딘-1-일]프로피오닐]-2,3-디히드로-벤조옥사졸-2-온

CP-101,606: (1S,2S)-1-(4-히드록시페닐)-2-(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)-1-프로판올

Co-111103: 1-[2-(4-히드록시페녹시)에틸]-4-(4-플루오로벤질)피페리딘

Ro 256981: R-(R*,S*)-1-(4-히드록시페닐)-2-메틸-3-[4-(페닐메틸)피페리딘-1-일]-1-프로판올.

Ifenprodil: 에리쓰로-2-(4-벤질피페리디노)-1-(4-히드록시페닐)-1-프로판올

MK-801: (+)-5-메틸-10,11-디히드로-5H-디벤조[a,d]시클로헵텐-5,10-이민.

생체내에서 효능을 측정하기 위한 마우스 포르말린 시험

희석된 포르말린을 랫트나 마우스의 뒷발에 주사하면 시간 경과에 따라 손상된 발을 핥거나 물어뜯는 것에 의해 2상 통증(biphasic pain)-관련된 행동을 유발하는 것으로 알려져 있다. 제2 상은 일반적으로 포르말린 주사한지 15-60분 간격으로 검출된 통증 관련된 형태로 정의된다. NMDA 수용체가 포르말린 주사에 대한 반응의 제2 상에 관여하는 것으로 알려져 있으며 이러한 행동 반응은 NMDA 수용체의 차단에 민감하다[Dickenson, A. and Besson J. -M. (Editors): Chapter 1, pp.6-7: Animal models of Analgesia; and Chapter 8, pp.180-183: Mechanism of Central Hypersensitivity: Excitatory Amino Acid Mechanism and Their Control - In Pharmacology of Pain. Springer-Verlag (Berlin) 1997.] 따라서, 본 발명자들은 생체내에서 화합물의 효능을 특징화하기 위하여 포르말린 시험의 제2 상을 이용하였다. 반응의 제2 상의 억제는 화학적으로 유도된 영구적 통증에 대한 진통 효과를 나타내는 것으로 간주된다[Hunker, S., et al.: Formalin Test in Mice, a Useful Technique for Evaluating Mild Analgesics, Journal of Neuroscience Methods, 14 (1985) 69-76.]

웅성 알비노 찰스 리버 NMRI 마우스(20-25 g)를 사용하였다. 실험하기 전에 약 16시간 동안 고형 식품은 제거시키지만, 동물은 20% 글루코오스 용액에는 자유로이 접근할 수 있다. 이들 동물을 유리 실린더(cc 15 cm 직경)에서 1시간 동안 순

화기간을 거친 후, 관찰을 용이하게 하기 위하여 뒷편에 거울이 배치된 동일 실린더로 옮겼다. 시험 물질을 5% 트윈-80 (10 ml/kg 체중)에 현탁시키고, 포르말린 주사(0.9% 염수 중의 1% 포르말린 20 μ l)를 우측 뒷발의 척수 표면에 피하 주사하기 전에 15분간에 걸쳐 경구적으로 급식시켰다. 포르말린 주사한지 20 내지 25분 후 주사된 발을 핏거나 물어뜯는데 걸린 시간을 측정하였다. ED₅₀ 값을 측정하기 위하여, 다양한 투여량(적어도 5가지)의 시험 물질을 5마리의 마우스군에 제공하고 그 결과는 같은 날에 부형제 대조군에 대하여 핏는데 걸린 시간의 % 억제로서 나타내었다. ED₅₀ 값(즉, 50% 억제를 얻는데 필요한 투여량)은 볼츠만의 시그모이달 곡선 추정으로 산출하였다. 본 발명의 화합물 및 참조 화합물의 선택된 예에 대한 ED₅₀ 값을 표 3에 수록한다.

[표 3]

마우스 포르말린 시험에서 선택된 화합물의 ED₅₀

실시에의 화합물	ED ₅₀ (mg/kg p.o.)
2	>20
1	9.5
3	8.9*
4	>20
6	0.46
7	>20
8	8.2
9	>20
참조 화합물의 표시	-
CI-1041	2.4 mg/kg
Co-101,244	p.o. 불활성, 5.9 mg/kg i.p.
EMD 95885	3.7 mg/kg
CP-101,606	>20 mg/kg (s.c. 및 p.o.)
Co-111103	>20 mg/kg
Ro-25,6981	p.o. 불활성, 5.1 mg/kg i.p.

*: 60% 최대 효과에 의한 부분적 억제

NR2B 부위에서 NMDA 길항물질에 의해 유리하게 치료될 수 있는 것으로 최근에 Loftis에 의해 보고된 질병 [Pharmacology & Therapeutics, **97**, 55-85 (2003)]은 정신분열병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병, 저산소증 및 허혈증에 의해 유발된 흥분독성, 발작 장애, 약물 남용, 및 통증, 특히 임의 기관의 신경통증, 염증성 및 내장 통증을 포함한다[Eur. J. Pharmacol., **429**, 71-78 (2001)].

비-선택적 NMDA 길항물질과 비교하여 감소된 부작용 가능성으로 인하여, NR2B 선택적 길항물질은 NMDA 길항물질이 근위축측삭경화증[Neurol.Res., **21**, 309-12 (1999)], 알코올, 아편유사제 또는 코카인의 금단증세[Drug and Alcohol Depend., **59**, 1-15 (2000)], 근육 경련[Neurosci. Lett., **73**, 143-148 (1987)], 다양한 기원의 치매[Expert Opin. Investig. Drugs, **9**, 1397-406 (2000)], 불안, 우울증, 편두통, 저혈당증, 망막의 퇴행성 질환(예컨대 CMV 망막염), 녹내장, 천식, 이명, 청력상실 [Drug News prospect **11**, 523-569 (1998) 및 WO 00/00197 국제 특허출원] 등에 효과적이다.

따라서, 본 발명의 유효량의 화합물은 뇌 또는 척수의 외상, 통증의 아편 치료에 대한 허용 및/또는 의존증, 허용성의 발달, 알코올, 아편유사제 또는 코카인과 같은 약물의 남용 감소 및 금단 증세의 감소, 허혈성 CNS 질병, 만성 신경퇴행성 질병, 예컨대 알츠하이머 질병, 파킨슨 질병, 헌팅톤 질병, 통증 및 만성 통증 상태, 예컨대 신경통의 치료에 유리하게 사용될 수 있다.

본 발명의 화합물뿐만 아니라 이들의 약제학적으로 허용되는 염은 그대로 또는 약제학적 조성물 형태로 적합하게 사용될 수 있다. 이들 조성물(약물)은 고체, 액체 또는 반액체 형태이고 또 이 분야에서 흔히 사용되는 약제학적 보조제 및 조제 물질, 예컨대 담체, 부형제, 희석제, 안정화제, 습윤제 또는 유화제, pH- 및 삼투압 영향제, 향미제 또는 방향제 뿐만 아니라 배합물-증진 또는 배합물-제공 첨가제가 부가될 수 있다.

치료 효과를 발휘하는데 필요한 투여량은 넓은 범위에서 다양할 수 있고 질병의 단계, 치료될 환자의 상태 및 체중뿐만 아니라 활성 성분과 환자의 감수성, 투여 경로 및 매일 치료 회수 등에 따라서 특정 경우에서 각각의 개별 요건에 맞게 선정할 수 있다. 사용될 활성 성분의 실제 투여량은 치료할 환자의 지식에서 숙련된 의사에 의해 안전하게 결정될 수 있다.

본 발명에 따른 활성 성분을 함유하는 약제학적 조성물은 단일 투여 단위에서 0.01 내지 100 mg의 활성성분을 함유한다. 일부 조성물 중의 활성 성분의 양은 상기 정의된 상한 또는 하한을 초과할 수 있다.

약제학적 조성물의 고체 형태는 예컨대 정제, 당의정, 캡셀, 환약 또는 주사에 유용한 동결건조된 분말 앰플일 수 있다. 액체 조성물은 주사될 수 있고 주입될 수 있는 조성물, 유체 의약, 팩킹 유체 및 방울이다. 반액체 조성물은 연고, 발삼, 크림, 웨이킹 혼합물 및 좌약일 수 있다.

간단한 투여를 위하여, 약제학적 조성물이 1회, 또는 수회 또는 1/2, 1/3 또는 1/4로 투여될 수 있는 활성성분을 함유하는 투여 단위를 포함하는 것이 적합하다. 이러한 투여 단위는 예컨대 필요한 양의 활성 성분을 정확하게 투여하기 위하여 정제를 반으로 나누거나 1/4로 나누도록 분말화될 수 있다.

정제는 위를 떠난 후 활성성분 함량 방출이 확실히 되도록 산-용해 층으로 코팅될 수 있다. 이러한 정제는 장용 코팅될 수 있다. 활성성분을 캡셀화하는 것에 의해서도 유사한 효과를 얻을 수 있다.

경구 투여용 약제학적 조성물은 부형제인 락토오스 또는 녹말, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리딘 또는 결합제인 녹말 페이스트 또는 과립제를 함유할 수 있다. 감자 녹말 또는 미세결정성 셀룰로오스는 봉해제로서 부가될 수 있지만, 울트라아밀로펙틴 또는 포름알데히드 카제인도 사용될 수 있다. 활석, 콜로이드성 규산, 스테아린, 스테아르산 칼슘 또는 마그네슘이 접착방지제 및 윤활제로서 사용될 수 있다.

정제는 습윤 과립화에 이어 압축함으로써 제조할 수 있다. 혼합된 활성 성분 및 부형제뿐만 아니라 봉해제의 일부를 적합한 장치 내에서 결합제의 수성, 알코올성 또는 수성 알코올성 용액을 사용하여 과립화하였다. 다른 봉해제, 윤활제 및 접착 방지제를 건조 과립에 부가하고, 그 혼합물을 압축하여 정제를 형성한다. 이 경우 정제는 투여를 용이하게 하기 위해 홈(groove)을 2등분하여 제조할 수 있다.

정제는 활성성분 및 적합한 보조제의 혼합물을 직접 압축하여 제조할 수 있다. 이 경우, 정제는 약제학적 분야에서 흔히 사용되는 첨가제, 예컨대 안정화제, 향미제, 착색제, 예컨대 당, 셀룰로오스 유도체(메틸- 또는 에틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 등), 폴리비닐 피롤리돈, 인산 칼슘, 탄산 칼슘, 식품 착색제, 식품용 술, 방향제, 산화철 색소 등을 사용하여 코팅될 수 있다. 캡셀인 경우 활성성분과 보조제의 혼합물은 캡셀에 충전된다.

액체 경구 조성물, 예컨대 현탁액, 시럽, 엘릭서는 물, 글리콜, 오일, 알코올, 색소 및 향미제를 사용하여 제조할 수 있다.

직장 투여의 경우 조성물은 좌약 또는 관장제로 제형화된다. 좌약은 활성성분 이외에 담체, 소위 아덱스 프로(adepts pro) 좌약을 함유할 수 있다. 담체는 식물 오일, 예컨대 수소화된 식물오일, C₁₂-C₁₈ 지방산의 트리글리세리드(바람직하게는 담체는 상표명 Witepsol로 입수할 수 있다)일 수 있다. 활성 성분을 용융된 아덱스 프로 좌약등과 균일하게 혼합하고 좌약을 성형한다.

비경구 투여의 경우, 조성물은 주사액으로 제형화된다. 주사액을 제조하기 위하여, 활성성분을 증류수 및/또는 상이한 유기 용매, 예컨대 글리콜에테르에 상기 경우 용해화제, 예컨대 폴리옥시에틸렌소르비탄-모노라우레이트, -모노올레레이트

또는 모노스테아레이트 (Tween 20, Tween 60, Tween 80) 존재하에서 용해시킨다. 이 주사액은 상이한 보조제, 예컨대 보존제, 예컨대 에틸렌디아민 테트라아세테이트 뿐만 아니라 pH 조절제 및 완충액 그리고 상기 경우 국소적 진통제, 예컨대 리도카인을 함유할 수 있다. 본 발명의 활성 성분을 함유하는 주사액은 애플에 여과되기 전에 여과되며 여과후 멸균된다.

활성성분이 흡습성이면, 동결건조에 의해 안정화될 수 있다.

이하의 실시예는 비제한적으로 본 발명을 상세하게 설명한다.

실시예

실시예 1

2-[4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

0.5 g(2.4 밀리몰)의 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산[J.Med.Chem., **17**, 685-690. (1974)], 0.75ml (5.4 밀리몰)의 트리에틸아민, 0.6 g(2.6 밀리몰)의 4-(4-플루오로-벤질)-피페리딘 히드로클로라이드 [J. Med., Chem., **35**, 4903. (1992)], 1.0 g(2.6 밀리몰)의 HBTU [O-벤조트리아졸-1-일-N,N,N',N'-테트라메틸우로늄 헥사플루오로포스페이트 (Advanced Chem. Tech.)] 및 15 ml의 디메틸포름아미드의 혼합물을 실온에서 24시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 농축시키고 그 잔류물은 Kieselgel 60(머크 제조)을 흡착제로 하고 또 톨루엔: 메탄올 = 4:1을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.18 g(19%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 190°C(디에틸에테르).

실시예 2

2-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

실시예 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-벤질-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 127°C(디에틸에테르).

실시예 3

6-히드록시-2-[4-(4-메틸-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-1H-퀴놀린-4-온

실시예 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-(4-메틸벤질)-피페리딘 [J. Org. Chem., **64**, 3763.(1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 152°C(디에틸에테르).

실시예 4

2-[4-(4-클로로-벤질)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

실시예 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-(4-클로로-벤질)-피페리딘 (C.A. **77**, 34266 w)으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 194°C(디에틸에테르).

실시예 5

2-(4-벤질옥시-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

실시예 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-벤질옥시-피페리딘 [Tetrahedron Lett., **36**, 3465. (1995)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 103°C(디에틸에테르).

실시예 6

6-히드록시-2-(4-페녹시메틸-피페리딘-1-카르보닐)-1H-퀴놀린-4-온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-페녹시-메틸-피페리딘 [DE 254 999 (1977)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 130℃(디에틸에테르).

실시예 7

2-[4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

a) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르

아르곤 하에서, 80 ml의 디메틸포름아미드 중에 10.0 g (49.7 밀리몰)의 4-히드록시-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르 [Bioorg. Med. Chem. Lett. **10**, 2815.(2000)]의 교반되는 용액에 3.0 g(60%, 75 밀리몰)의 수소화나트륨을 추가하였다. 이 반응 혼합물을 40℃에서 1시간 동안 교반한 다음 20 ml의 디메틸포름아미드 중의 5.3 ml (49.7 밀리몰)의 1-클로로-4-플루오로-벤젠 (알드리히 제조)을 20℃에서 적가하였다. 이 반응 혼합물을 80℃에서 4시간 동안 교반한 다음 20℃로 냉각시키고, 1 ml의 에탄올을 적가하고 100 ml의 물에 부은 다음 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기 층을 황산 나트륨 상에서 건조시키고 농축시켰다. 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)을 흡착제로 하고 또 에틸 아세테이트를 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 11.07 g(75.5%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 오일.

b) 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘 히드로클로라이드

에틸 아세테이트 중의 2.5 M 염산의 150 ml 용액에 11.07 g(37.5 밀리몰)의 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르복시산 tert-부틸 에스테르를 추가하였다. 이 반응 혼합물을 20℃에서 3시간 동안 교반한 다음 50 ml로 농축시켰다. 석출된 결정을 여과하고, 에틸 아세테이트로 세척하여 7.0 g(75.2 %)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 194-196℃.

c) 2-[4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘-1-카르보닐]-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온 (45

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-(4-클로로-페녹시)-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 91℃(디에틸에테르).

실시예 8

6-히드록시-2-(4-p-톨릴옥시)-피페리딘-1-카르보닐]-1H-퀴놀린-4-온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-p-톨릴옥시-피페리딘 [J. Med. Chem., **21**, 309. (1978)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 258-260℃(디에틸에테르).

실시예 9

6-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-1.5-디히드로-옥사졸로[4.5-g]-퀴놀린-2.8-디온

a) 2-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일아미노)-부트-2-엔디옥산 디메틸 에스테르

1.0g (6.66 밀리몰)의 6-아미노-3H-벤조옥사졸-2-온 [미국특허 2806853호], 0.9 ml (7.3밀리몰)의 디메틸 아세틸렌 디카르복실레이트 (알드리히 제조) 및 15 ml의 메탄올의 혼합물을 2시간 동안 환류시켰다. 이 반응 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 석출한 결정을 여과하며 메탄올로 세척하여 1.7 g(87%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 172℃.

b) 2.8-디옥소-1,2,5,8-테트라히드로-옥사졸로[4.5-g]퀴놀린-6-카르복시산 메틸 에스테르

10 ml의 비등 Dowtherm (Fluka 제조)의 교반되는 용액에 1.7g (5.8 밀리몰)의 2-(2-옥소-2,3-디히드로-벤조옥사졸-6-일아미노)-부트-2-엔디옥산 디메틸 에스테르를 소량씩 추가하였다. 부가 완료 후 반응 혼합물을 10분간 환류시킨 다음 실온으로 냉각시키고, 석출한 생성물을 여과하고 헥산으로 세척하여 1.16 g(76%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 297℃.

c) 2.8-디옥소-1,2,5,8-테트라히드로-옥사졸로[4.5-g]퀴놀린-6-카르복시산

1.16g (4.4 밀리몰)의 2,8-디옥소-1,2,5,8-테트라히드로-옥사졸로[4,5-g]퀴놀린-6-카르복시산 메틸 에스테르, 40 ml의 메탄올, 10 ml의 물 및 1.25 g(31.2 밀리몰)의 수산화나트륨의 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 감압하에서 메탄올을 증류제거하였다. 이 반응 혼합물을 2M 염산으로 산성화시키고 석출한 결정을 여과하고, 물로 세척하여 0.9 g (82%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: >300℃.

d) 6-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-1,5-디히드로-옥사졸로[4,5-g]퀴놀린-2,8-디온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 2,8-디옥소-1,2,5,8-테트라히드로-옥사졸로[4,5-g]퀴놀린-6-카르복시산 및 4-벤질-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 215℃(디에틸에테르).

실시에 10

6-히드록시-2-(4-페녹시-피페리딘-1-카르보닐)-1H-퀴놀린-4-온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-페녹시-피페리딘 [J Med. Chem., **17**, 1000-1003. (1974)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 270℃(디에틸에테르).

실시에 11

2-(4-벤질-4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-6-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 6-히드록시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 및 4-벤질-피페리딘-4-올 [J Med. Chem., **42**, 2087-2104. (1999)]으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 178℃(디에틸에테르).

실시에 12

2-(4-벤질-4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-7-히드록시-1H-퀴놀린-4-온

a) 2-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-7-벤질옥시-1H-퀴놀린-4-온

실시에 1에 기재된 방법에 따라서 7-벤질옥시-4-옥소-1,4-디히드로-퀴놀린-2-카르복시산 [J Med. Chem., **34**, 1243-1252. (1991)] 및 4-벤질-피페리딘으로부터 표제 화합물을 제조하였다. 융점: 228℃(이소프로판올).

b) 2-(4-벤질-4-히드록시-피페리딘-1-카르보닐)-7-벤질옥시-1H-퀴놀린-4-온

0.5 g(1.1 밀리몰)의 2-(4-벤질-피페리딘-1-카르보닐)-7-벤질옥시-1H-퀴놀린-4-온, 20 ml의 테트라히드로푸란, 20 ml의 메탄올, 0.2 g의 10% Pd/C 촉매의 혼합물을 2시간 동안 수소화시켰다. 촉매는 여과하고 테트라히드로푸란으로 세척한 다음 여액을 농축시켰다. 잔류물을 Kieselgel 60(머크 제조)을 흡착제로 하고 또 톨루엔: 메탄올 = 4:1을 용리제로 사용하는 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 0.32 g(80.7%)의 표제 화합물을 얻었다. 융점: 174℃(디에틸에테르).

실시에 13

약제학적 조성물의 제조

a) 정제:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 15-50%의 락토오스, 15-50%의 감자 녹말, 5-15% 폴리비닐 피롤리돈, 1-5% 활석, 0.01-3% 스테아르산 마그네슘, 1-3% 콜로이드 이산화실리콘 및 2-7% 울트라아밀로펙틴을 혼합한 다음 습식 과립화에 의해 과립화하고 압축하여 정제를 만들었다.

b) 당의정, 필름코팅된 정제:

상기 기재된 방법에 따라 제조한 정제에 장용 막 또는 위-용매 막 또는 당 및 활석의 막으로 구성된 층을 코팅하였다. 당의 정은 벌꿀 및 카누바 왁스의 혼합물로 광택처리된다.

c) 캡셀:

0.01-50%의 화학식(I)의 활성성분, 1-5%의 나트륨 라우릴 술페이트, 15-50% 녹말, 15-50% 락토오스, 1-3% 콜로이드 성 이산화실리콘 및 0.01-3% 스테아르산 마그네슘을 완전히 혼합하고, 그 혼합물을 체질하고 경질 젤라틴 캡셀에 충전시켰다.

d) 현탁액:

성분: 0.01-15%의 화학식(I)의 활성성분, 0.1-2% 수산화 나트륨, 0.1-3% 시트르산, 0.05-0.2% 니파긴(나트륨 메틸 4-히드록시벤조에이트), 0.005-0.02% 니파졸, 0.01-0.5% 카르보폴(폴리아크릴산), 0.1-5% 96% 에탄올, 0.1-1% 향미제, 20-70% 소르비톨 (70% 수용액) 및 30-50% 증류수.

니파긴 및 시트르산이 20 ml의 증류수에 용해된 용액에, 카르보폴을 소량씩 급격히 교반하면서 부가하고, 그 용액을 10-12시간 동안 방치시켰다. 이어 1 ml 증류수 중의 수산화나트륨, 소르비톨의 수용액 및 에탄올성 래즈베리 향을 교반하면서 부가하였다. 여기에 활성성분을 소량씩 부가하고 균질화제를 넣으면서 현탁시켰다. 마지막으로 현탁액을 소망하는 최종 부피로 증류수에 충전시키고 그 현탁 시럽을 콜로이드성 분쇄 장치를 통과시킨다.

e) 좌약:

각 좌약의 경우, 0.01-15%의 화학식(I)의 활성 성분 및 1-20% 락토오스를 완전히 혼합한 다음 50-95% 아덱스 프로 좌약 (예컨대 Witepsol 4)를 용융시키고, 35°C로 냉각시킨 다음 활성 성분 및 락토오스의 혼합물을 균질화제와 혼합하였다. 수득한 혼합물을 냉각 형태로 성형하였다.

f) 동결건조된 분말 앰플 조성물:

만니톨 또는 락토오스의 5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 화학식(I)의 활성 성분의 0.01-5% 용액은 주사용 증류수를 사용하여 제조하며 이 용액을 여과하여 멸균 용액을 얻었다. 이들 2개 용액을 무균 조건하에서 혼합하고 1 ml 부분씩 앰플에 충전시키고, 앰플의 내용물을 냉동건조시키고, 앰플을 질소하에서 밀봉하였다. 앰플의 내용물은 투여하기 전에 멸균수또는 0.9% (생리학적) 멸균 염화나트륨 용액에 용해시켰다.