

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 209/42

(45) 공고일자 1999년03월20일

(11) 등록번호 특0178281

(24) 등록일자 1998년11월21일

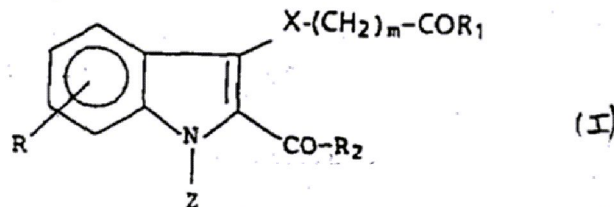
(21) 출원번호	특 1992-702634	(65) 공개번호	특 1993-700438
(22) 출원일자	1992년 10월 24일	(43) 공개일자	1993년 03월 15일
번역문제출일자	1992년 10월 24일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 91/02179	(87) 국제공개번호	W0 91/16307
(86) 국제출원일자	1991년 03월 28일	(87) 국제공개일자	1991년 10월 31일
(81) 지정국	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스 국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 핀란드 헝가리 일본 대한민국 노르웨이		
(30) 우선권주장	7/514,074 1990년 04월 25일 미국(US)		
(73) 특허권자	메렐 다우 파마슈티칼즈 인코포레이티드 스티븐 엘. 네스비트 미합중국 오하이오 45215-6300 신시내티 피.오.박스 156300 이스트 갈브레 이스 로오드 2110		
(72) 발명자	프란세스코 지. 살리투로 미합중국 오하이오 45014 페어필드 크리스탈 드라이브 5385 브루스 엠. 바론		
(74) 대리인	미합중국 오하이오 45215 신시내티 이스트 밀즈 애비뉴 36 이병호, 최달용		

심사관 : 민만호

(54) 3-인돌릴 티오아세테이트 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 NMAD 길항제인 일반식(1)의 3-인돌릴 티오아세테이트 유도체 및 약제학적으로 허용되는 이



의 부가염에 관한 것이다.

상기식에서, Z는 H, C₁₋₄ 알킬, 페닐, 치환된 페닐 또는 페닐 환이 임의로 치환될 수 있는 알킬페닐 치환체이고; X는 S, SO 또는 SO₂ 이고; m은 1내지 4의 정수이고; R은 수소, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, OH, NO₂ 또는 CN이고; R₁ 및 R₂ 는 각각 독립적으로 -OH, -OR₃, -NR₄, R₅, -OCH₂OR₃ 또는 -O-(CH₂)_n-NR₆R₇(여기서, n은 1내지 4의 정수이고, R₃은 C₁₋₄ 알킬, 페닐, 치환된 페닐 또는 페닐 환이 임의로 치환될 수 있는 알킬페닐 치환체이고; R₄ 및 R₅ 는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이거나, R₆ 및 R₇은 인접한 질소원자와 함께 피페리디노, 모르폴리노 또는 피롤리디노 그룹을 형성한다)이다.

명세서

[발명의 명칭]

3-인돌릴 티오아세테이트 유도체 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

본 발명은 NMAD 길항제로서 유용한 신규 부류의 3-인돌릴 티오아세테이트 유도체에 관한 것이다. 본 발명의 다른 양태는 간질, 발작 등과 같은 많은 질병상태 치료에 있어서의 당해 화합물의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 당해 화합물을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

그린마이어(Greenmyre)는 글루타메이트가 신경계 내의 다중 수용체 세부유형에서 활성인 신경전달 물질이라고 기술하고 있다[참조: Arch Neurol-Vol 43, Oct. 1986]. 과도한 글루타민성 전달은 발작, 간질 및 알츠하이머와 같은 질병에서 신경 독성과 관련된다. 글루타메이트와 관련된 수용체 세부유형의 하나는 N-메틸-D-아스파레이트(NMDA) 수용체 복합체이다.

로빈슨(Robinson) 등은 NMDA 수용체 복합체 및 흥분성 신경전달에서 이의 역할을 기술하고 있다[참조: FASEB J. 1:446-455; 1987]. 3개 이상의 다른 수용체가 글루타메이트인 주요 신경전달물질과 이의 복합체의 흥분성 효과를 조정한다. 글루타메이트에 의한 수용체 복합체의 활성화로 칼슘 이온이 유입되는 이온 채널의 개방을 야기한다. 이러한 수용체 복합체가 글리신 존재하에 활성화되는 경우에, 이온 채널은 더 큰 빈도수로 개방된다.

휴트너(Huettner)는 인돌-2-카복실산이 글리신에 의한 NMDA 수용체 복합체의 상승작용을 경쟁적으로 억제한다고 기술하고 있다[참조: Science, 243:1611-1613, 1989].

인돌환의 5-위치에서의 치환은 불활성 내지 증가된 효능의 범위에서 NMDA 길항제로서 인돌-2-카복실산의 효능에 대해 중요한 효과를 갖는다. 기타 많은 관련화합물이 시험되었으나 NMDA수용체 복합체에 대해 효능이 없다고 밝혀졌다. 이들에는 인돌린-2-카복실산 및 피롤-2-카복실산이 포함된다.

EP 특허원 제 0 186 367호는 알러지 치료제로서 유용한 3-티오인돌류를 기술하고 있다. 생물학적 특성 차이 이외에도,

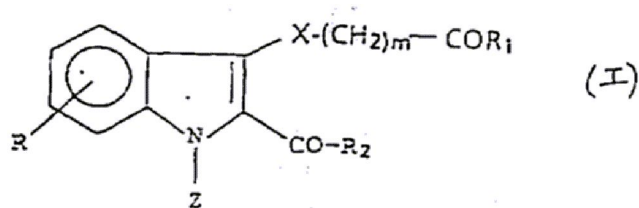
상기 EP 특허원 제 0 186 367호의 인돌의 2위치는 테트라졸 또는 아미노-테트라졸에 의해 치환되는 반면, 본 발명의 화합물은 2위치에서 이러한 치환제를 갖지 않는다.

EP 특허원 제 0 275 687호는 류코트리엔 생억제제로서 유용한 1-벤질-3-티오인돌류를 기술하고 있다. 생물학적 특성 차이 이외에도, 본 발명의 화합물은 1위치에서 벤질 잔기에 의해 치환되지 않는다.

[발명의 기술]

본 발명에 따라서, 아래 일반식 (I)의 신규 부류의 NMDA 길항제 및 억제학적으로 허용되는 이의 염이 밝혀졌다 :

화학식 1



상기식에서, X는 S, SO 또는 SO₂ 이고; m은 1 내지 4의 정수이고; Z는 H 또는 C₁₋₄알킬이고; R은 수소, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, OH, NO₂ 또는 CN이고; R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 -OH, -OR₃, -NR₄, R₅, -OCH₂OR₃ 또는 -O-(CH₂)_n-NR₆R₇(여기서, n은 1 내지 4의 정수이고, R₃은 C₁₋₄ 알킬, 페닐이거나 또는 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, -CF₃, OCF₃, OH, CN 및 NO₂로 이루어진 그룹으로 부터 각각 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된 페닐 또는 페닐환이 위와 같이 치환되거나 치환되지 않은 알킬페닐 치환체이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이거나, R₆ 및 R₇은 인접한 질소원자와 함께 피페리디노, 모르폴리노 또는 피롤리디노 그룹을 형성한다)이다.

본 명세서에서 사용된

- (a) 용어 할로겐은 불소, 염소 또는 브롬원자를 나타내고;
- (b) 용어 저급 알킬 그룹 및 C₁₋₄ 알킬은 탄소수 1내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, 예를 들어 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 등을 나타내고;
- (c) 용어 저급 알콕시 그룹 및 C₁₋₄ 알콕시는 탄소수 1내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알콕시 그룹, 예를 들어, 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 등을 나타내고;
- (d) 용어 치환된 페닐환은 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, OH, CN 및 NO₂로 이루어진 그룹으로부터 각각 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된 페닐잔기 (C₆H₅)를 나타낸다. 이러한 치환체는 동일하거나 상이할 수 있으며 오르토, 메타 또는 파라 위치 어디에도 존재할 수 있다.
- (e) 용어 알킬페닐 치환체는 p가 1 내지 3의 정수인 -(CH₂)_p-C₆H₅를 나타낸다. 이 페닐환은 위에서 언급한 바와 같이 치환될 수 있다.
- (f) 억제학적으로 허용되는 이의 산 부가염은 산 부가염 또는 염기 부가염을 나타내고;
- (g) 용어 설펜은 SO를 나타내고;
- (h) 용어 설펜사이드는 SO₂를 나타낸다.

억제학적으로 허용되는 염기 부가염은 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 모든 중간체의 무독성 요기 또는 무기 염기 부가염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 염기의 예는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수

산화물(예: 수산화나트륨, 수산화 칼륨, 수산화칼슘, 수산화마그네슘 또는 수산화바륨); 암모니아 및 지방족, 지환족 또는 방향족 유기아민(예: 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린)을 포함한다. 또한 당해 화합물과 일염기염 또는 이염기염을 형성할 수 있다.

약제학적으로 허용되는 산 부가염은 일반식(1)의 화합물 또는 이의 모든 중간체의 무독성 유기 또는 무기산부가염을 의미한다. 적합한 염을 형성하는 무기산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 산금속염(예: 오르토인산일수소 나트륨 및 황산수소칼륨)을 포함한다. 적합한 염을 형성하는 유기산의 예는 모노, 디 및 트리카복실산을 포함하며, 이의 예는 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시 벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산, p-톨루엔설폰산 및 설폰산(예: 메탄 설폰산 및 2-하이드록시에탄 설폰산)을 포함한다. 이러한 염은 수화되거나 실질적으로 무수 형태로 존재할 수 있다.

일반식(1)에 도시된 인돌환은 2위치 및 3위치에서 항상 치환되며 1위치에서는 치환되거나 치환되지 않을 수 있으며 R에 대한 가능한 정의에서 지시한 바와 같이 추가로 치환될 수 있다.

R은 3개 이하의 추가의 치환체를 나타내며 이러한 추가의 치환체는 4, 5, 6 또는 7 위치 어디에서나 위치할 수 있으며 동일하거나 상이할 수 있다. R₁ 및 R₂는 페닐 또는 페닐환이 전술한 바와 같이 치환될 수 있는 알킬페닐 치환체를 함유할 수 있다. 이러한 페닐환상에는 3개 이하의 치환체가 존재할 수 있으며 이들 치환체는 오르토, 메타 또는 파라의 어느 위치에도 존재할 수 있다. 특정 치환체는 치환된 페닐환의 정의에서 기재된 것일 수 있다.

R₁ 및 R₂는 동일하거나 상이한 치환체를 나타낼 수 있다. 또한, R₄ 및 R₅는 동일하거나 상이한 치환체를 나타낼 수 있다. R₆ 및 R₇이 수소 또는 C₁₋₄알킬을 나타내는 경우에 동일하거나 상이한 치환체를 나타낼 수 있다. R₆ 및 R₇이 지시된 질소원자와 함께 헤테로사이클릭환을 형성하는 경우에 헤테로사이클의 질소원자는 항상 인접 알킬렌 그룹에 결합한다.

인돌릴 환의 4위치 및 6위치가 치환되는 것이 바람직하며 이들 치환체가 염소원자같은 할로겐 원자인 것이 또한 바람직하다.

본 발명에 포함되는 화합물의 예는 다음과 같다:

3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시-4, 6-디클로로인돌,

3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시-4, 6-디클로로인돌,

3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시인돌,

3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시인돌,

3-[(카복시메틸)설피닐]-2-카복시인돌,

3-[(카복시메틸)설폰닐]-2-카복시인돌,

3-[(2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐메틸)티오]-2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐-4, 6-디클로로인돌,

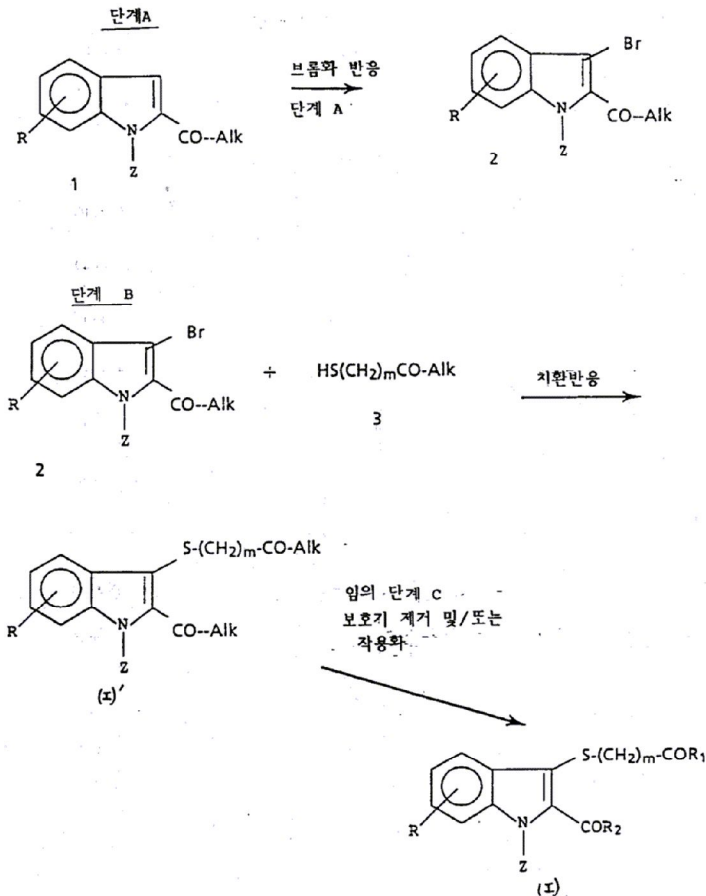
3-[(카복사미도메틸)티오]-2-카복사미도인돌,

3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시-6-플루오로인돌, 및

3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시-4,6-디플루오로인돌.

X가 황인 일반식(1)의 화합물은 당해 분야에서 유사하게 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이들 화합물을 제조하는 한 방법은 아래 반응도식 1에 기술된다:

반응식 1



반응도식 1의 단계 A에서, 적당한 출발물질은 R 및 Z가 일반식(1)에서와 같고 Alk가 직쇄 C_{1-4} 알콕시와 같은 적당한 보호그룹인 일반식(1)의 인돌 유도체이다. 다르게는, R_2 로 나타낸 모든 치환체는 OAr 를 제외하고 이 위치에 존재할 수 있다. 이 화합물을 인돌 환의 3위치에서 브롬 치환체를 도입하는 역할을 하는 단계 A의 브롬화 반응에 적용시킨다. 단계 B에서, 일반식(2)의 3-브로모-인돌을 m이 1내지 4의 정수이고 Alk가 직쇄 C_{1-4} 알콕시와 같은 적당한 보호 그룹이거나 OAr 를 제외하고 R_1 로 나타낸 치환체인 일반식(3)의 알킬 티오아세테이트와 치환반응 시킨다. 치환반응 결과 일반식(1')의 보호된 3-인돌릴티오아세테이트를 수득한다.

최종 생성물에 존재할 R_1 및 R_2 치환체에 따라 단계 C의 보호기 제거 반응 및/또는 에스테르 교환 반응, 아마이드화 등과 같은 작용화 반응을 수행하는 것이 필요할 수 있다. 이러한 반응은 당해 기술분야에서 익히 공지된 방법으로 수행할 수 있다. 다르게는, 분리된 작용화 반응을 수행하기 보다는 R_1 및 R_2 가 최종 생성물에서 목적하는 치환체와 동일한 치환체인 일반식(1)의 인돌 유도체 또는 일반식(3)의 알킬티오아세테이트 유도체를 이용하는 것도 가능하다. 이는 R_1 또는 R_2 가 OAr 인 화합물을 제외하고 모든 화합물에 대해 적합하다. 특히, 이는 R_1 및 R_2 가 상이한 치환체를 나타내는 화합물에 대해 적합하다.

단계 A의 브롬화 반응은 당해 기술분야의 공지된 방법으로 수행할 수 있다. 적합한 출발물질은 R 및 Z가 일반식(1)의 최종 생성물에서 목적하는 바와 동일한 치환체를 나타내는 인돌 유도체이다. 보호 그룹으로서 이용되는 특정 C_{1-4} 알콕시는 최종 생성물에 필수적으로 보유되지는 않기 때문에 중요하지 않다. 이러한 인돌 유도체를 제조하는 방법은 당해 기술분야에 공지되어 있다[참조: Brennan et al.; Heterocycles Vol. 24, page 2879 (1986)].

브롬화 반응은 다음 방법으로 수행할 수 있다. 일반식(1)의 인돌 유도체는 피리딘과 같은 유기 용매 속에서 당량의 피리딘류 퍼브로마이드와 접촉시킨다. 통상적으로 반응은 약 0 내지 약 25°C 에서 약 0.5 내지 약 1시간 동안 수행한다.

일반식(2)의 3-브로모-인돌 유도체는 섬광 크로마토그래피 같은 당해 분야에 공지된 방법으로 반응 혼합물로부터 회수할 수 있다. 이를 에틸 아세테이트/헥산과 같은 용매 시스템으로부터 재결정화에 의해 임의로 정제할 수 있다.

단계 B의 치환반응은 당해 분야에 공지된 방법으로 수행할 수 있다. 단계 A에서 제조된 3-브로모-인돌 유도체를 m의 목적 생성물에서와 같은 일반식(3)의 알킬티오아세테이트 몰과량 및 K_2CO_3 같은 염기와 접촉시킨다. 일반적으로 아세톤 같은 유기 용매 속에서 반응물을 접촉시킨다. 반응물을 약 4내지 약 24

시간 동안 대략 실온 내지 환류 온도에서 함께 교반시킨다. 생성된 일반식(1')의 보호된 3-인돌릴 티오아세테이트를 석광 칼럼 크로마토그래피같은 방법에 의해 회수할 수 있다. 이를 에틸 아세테이트/헥산 같은 용매 시스템으로부터 재결정화하여 임의로 정제할 수 있다.

R_1 및 R_2 위치에서의 바람직한 치환체에 따라, 일반식(1')의 3-인돌릴 티오아세테이트를 보호기 제거 반응 및/또는 작용화 반응에 적용시키는 것이 필요할 수 있다. 단계 C의 보호기 제거 반응은 그 자체가 공지된 가수분해 방법으로 수행할 수 있다. 통상적으로 일반식(1')의 보호된 3-인돌릴티오아세테이트를 염기성 가수분해에 적용시킨다. 화합물을 수산화리튬 등의 무기 염기 2 내지 3몰 과량과 접촉시킨다.

가수분해는 약 25내지 약 50℃의 온도에서 1 내지 5시간 동안 수행한다. 일반식(1)의 목적하는 화합물은 석광 칼럼 크로마토그래피에 의해 반응대로부터 회수하고 에틸 아세테이트/헥산 등의 용매 시스템으로부터 재결정화하여 임의로 정제할 수 있다.

일반식(1)에 포함되는 다양한 에스테르 및 아마이드 유도체를 당해 분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

에스테르 유도체를 제조하는 한 방법은 R_1 및 R_2 가 OH인 일반식(1)의 화합물을 황산과 같은 산의 존재하에 목적하는 에스테르에 상응하는 알콜과 접촉시킨다. 에스테르화 반응은 일반적으로 승온에서 수행한다. 일반식(1)의 목적 화합물은 석광 칼럼 크로마토그래피에 의해 반응대로부터 회수하고 에틸 아세테이트/헥산과 같은 용매 시스템으로부터 재결정화하여 임의로 정제할 수 있다.

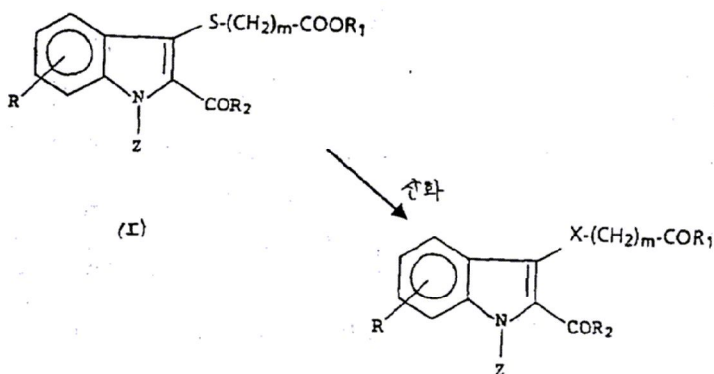
다른 적합한 에스테르화 방법은 R_1 및 R_2 가 OH인 일반식(1)의 화합물을 극성 불활성 용매(예: 디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 아세토니트릴, 아세톤 또는 테트라하이드로푸란) 속에서 디에틸이소프로필아민과 같은 염기와 접촉시켜 비스카복실레이트 염을 형성하는 것이다. 그후, 비스 카복실레이트 염을 목적하는 에스테르에 상응하는 알킬할라이드 2 내지 5당량, 바람직하게는 약 2.5당량과 접촉시켜 약 25℃의 온도에서 16내지 24시간 동안 반응시킨다. 반응 혼합물을 묽은 수성산으로 퀀칭시킨 후 당해 분야에서 공지된 바와 같이 추출 후처리하여 일반식(1)의 디에스테르 화합물을 수득하고, 이를 크로마토그래피 또는 재결정화와 같은 표준 방법으로 정제할 수 있다.

R_1 및 R_2 가 각각 에스테르 작용성인 일반식(1)의 화합물을 취하여 0 내지 100℃의 온도에서 1 내지 48시간 동안 테트라하이드로푸란과 같은 불활성 용매 속에서 과량의 암모니아 또는 모노- 또는 디알킬아민과 접촉시킴으로써 일반식(1)의 화합물에 아마이드를 쉽게 부가할 수 있다. 수득한 일반식(1)의 아마이드 유도체를 당해 분야에 공지된 방법으로 분리하고 정제할 수 있다.

아마이드 또는 에스테르를 제조하는 다른 방법은 R_1 및 R_2 가 -CH인 일반식(1)의 화합물을 티오닐 클로라이드, 옥살릴 클로라이드, 옥시염화인, 오염화인 등의 할로겐화제와 접촉시키는 것을 포함한다. 생성된 이산 할라이드를 과량의 암모니아, 모노알킬아민, 디알킬아민, 지방족 알콜, 방향족 알콜 또는 디알킬아미노 알킬 알콜(예: 디에틸아미노에탄올, 디에틸아미노에탄올)과 임의로 3급 알킬아민과 같은 염기 존재하에 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등의 불활성 용매 속에서 0 내지 25℃의 온도에서 5 내지 16시간 동안 접촉시킨다. 생성된 아마이드 또는 에스테르는 당해 분야에 공지된 방법으로 분리하고 정제할 수 있다.

X가 SO 또는 SO₂인 일반식(1)의 화합물은 당해 분야에 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조할 수 있다. 이들 화합물을 제조하는 한 방법은 아래 반응도식 11에 기술되어 있다:

반응식 2



제1단계는 R, Z, R_1 및 R_2 가 최종 생성물에서 목적하는 바와 동일한 치환체를 나타내고 X가 S를 나타내는 일반식(1)의 화합물을 제조하는 것이다. 이것은 반응도식(1)에 도시된 방법으로 수행할 수 있다. 최종 생성물에서 R_1 또는 R_2 가 -OH를 나타내는 경우, 이들은 산화반응 중에 C₁₋₄ 알콜시와 같은 보호그룹이어야 한다. 이 화합물을 산화반응시켜 황 치환체를 산화를 수행하는 방법에 따라 설폰 또는 설폭사이드 치환체로 전환시킨다. 보호 그룹은 공지된 가수분해 방법으로 제거할 수 있다.

X가 설폰 치환체인 경우, 산화 반응은 일반식(1)의 화합물 중의 하나를 메틸렌 클로라이드와 같은 용매 속에서 m-클로로퍼벤조산과 같은 온화한 산화제 1당량과 접촉시킴으로써 수행된다. 산화반응은 통상 0

내지 25℃의 온도에서 1내지 24시간 동안 수행한다. 산화가 완결된 후, 일반식(1)의 목적 화합물을 추출하여 회수하고 당해 분야에서 공지된 성광 크로마토그래피 또는 재결정화에 의해 정제한다.

X가 설폰사이드 치환체인 경우에는 퍼아세트산과 같은 강한 산화제를 사용한다. 산화반응은 통상 25내지 50℃의 온도에서 1내지 6시간 동안 아세트산과 같은 용매 속에서 수행한다. 다르게는, 산화반응을 m-클로로퍼벤조산(MCPBA)과 같은 온화한 산화제 초과량을 사용하여 수행할 수 있다.

산화제는 통상적으로 2몰 과량 이상으로 존재한다.

일반식(1)의 화합물은 흥분성 아미노산 길항제이다.

당해 화합물은 NMDA 수용체 착체에 대한 흥분성 아미노산 효과를 길항한다. 당해 화합물은 NMDA 수용체 착체와 연관된 스트리킨 불감성 글리신 결합 위치에 우선적으로 결합한다.

당해 화합물은 많은 질병 상태 치료에 효과적이다.

당해 화합물은 경련 치료 특성을 보이며 간질 치료에 효과적이다. 당해 화합물은 그랜드 말 발작, 페티 말 발작, 정신운동 발작, 자율 발작 등의 치료에 유용하다. 당해 화합물의 간질치료 활성을 증명하는 한가지 방법은 퀴놀린산 투여에 의해 야기된 발작을 억제하는 이의 능력에 의해서다.

본 시험은 다음 방법으로 수행할 수 있다.

10마리의 마우스를 포함하는 한 그룹에 생리적 식염수 5μl중의 시험 화합물 100μg을 뇌실내로 투여한다. 동일한 수의 마우스를 포함하는 제2 대조 그룹에게는 대조물로서 동일 부피의 생리적 식염수만을 투여한다. 대략 5분후에, 두 그룹에 생리적 식염수 5μl중의 퀴놀린산 7.7μg을 뇌실내로 투여한다. 그후 동물들을 15분 동안 간대성-강직성 발작 신호를 관찰한다. 대조 그룹은 시험 그룹보다 통계적으로 더 높은 비율의 간대성-강직성 발작을 보인다.

본 발명의 화합물의 간질치료 활성을 증명하는 다른 방법은 DBA/2 마우스에서 청각원성 경련을 억제하는 이의 활성으로 나타내진다. 본 실험은 다음 방법으로 수행한다.

통상적으로 수컷 DBA/2J의 청각원성이 되기쉬운 마우스로부터의 6 내지 8마리의 한 그룹에 시험 화합물을 약 0.01 내지 100μg투여한다. 시험 화합물을 뇌의 측실로 뇌안으로 투여한다.

제2 마우스 그룹은 동일 경로로 동일 부피의 생리적 식염수를 대조용으로 투여한다. 5분후에 마우스를 개별적으로 유리병에 넣고 30초 동안 110 데시벨로 음향 자극시킨다. 음향에 노출되는 동안 발작 활성 신호에 대해 각각의 마우스를 관찰한다. 대조 그룹은 시험 화합물을 투여받은 그룹보다 발작 빈도가 통계적으로 더 많다.

일반식(1)의 화합물은 CNS내에 함유된 신경조직이 허혈성, 저산소성 또는 저혈당성 증상에 노출되거나 물리적 손상의 결과인 손상을 방지하거나 최소화하는데 유용하다. 상기 증상의 대표적인 예는 발작, 뇌혈관 우발증상, 과인슐린증, 심장박동 정지, 물리적 손상, 익사(drownings), 질식 및 신생아 산소 결핍성 손상을 포함한다. 당해 화합물이 환자가 겪는 CNS 손상을 효과적으로 최소화하기위해 저산소성, 허혈성 또는 저혈당성 상태가 시작된지 24시간내에 환자에게 투여해야 한다.

당해 화합물은 허팅톤 질병, 알츠하이머 질병, 노인성 치매, 글루타르산성 산혈증 유형 1, 다경색 치매 및 조절되지 않은 발작과 관련된 뉴로날 손상과 같은 신경변성 질병의 치료에 또한 유용하다. 이러한 상태를 겪는 환자에게 당해 화합물을 투여하면 환자가 더 이상 신경변성을 겪는 것을 방지하는 작용을 하거나 신경변성이 일어나는 빈도를 감소시킬 것이다.

당해 분야의 전문가에게 명백한 바와 같이, 질병, 또는 산소 또는 당의 결핍의 결과로서 이미 발생한 CNS 손상은 교정되지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 용어 치료는 추가의 손상을 방지하거나 추가의 손상이 발생하는 빈도수를 완화시키는 화합물의 능력을 의미한다.

본 발명의 화합물은 불안해소 효과가 있으며 따라서 불안치료에 유용하다. 이러한 불안 해소 특성은 래트새끼에서 불안 발성을 억제하는 능력으로 나타낼 수 있다. 본 실험은 래트새끼를 깔짚으로부터 꺼낼 때 초음파를 발생하는 현상을 기본으로 한다. 불안해소제는 이러한 발성을 차단하는 것으로 밝혀졌다. 불안해소제에 대한 단순한 단순한 방법에 의한 래트 새끼에서의 불안 발성에 관한 시험 방법은 가드너(Gardner, C.R.)가 기술하고 있다[참조: J. Pharmacol. Methods, 14: 181-187 (1985) 및 Insel et al. Rat pup ultrasonic isolation calls: Possible mediation by the benzodiazepine receptor complex. Pharmacol. Biochem. Behav., 24: 1263-1267 (1986)].

본 발명의 화합물은 진통 효과가 있으며 고통을 제어하는데 유용하다.

이러한 치료 특성을 나타내기 위해, NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산 효과를 억제하기에 충분한 양으로 화합물을 투여한다. 길항 효과를 나타내는 용량범위는 치료될 특정 질병, 환자 질병의 중증도, 환자, 투여될 특정 화합물, 투여경로 및 환자내의 기타 장애 질병 상태의 존재 등에 크게 좌우될 수 있다. 통상적으로 당해 화합물은 전술한 질병 또는 상태에 대해 약 0.1 내지 약 50mg/kg/day의 용량 범위에서 치료 효과를 보인다. 매일 반복적인 투여가 바람직하며 상술한 상태에 따라 변화된다.

본 발명의 화합물은 다양한 투여 경로로 투여할 수 있다.

경구로 투여하는 경우에 효과적이다. 당해 화합물은 비경구로, 즉 피하, 정맥내, 근육내, 복강내 또는 뇌내로 투여할 수 있다.

약제학적 조성물은 당해 분야에서 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 통상적으로 당해 화합물의 길항적 양을 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합한다.

경구 투여용으로, 당해 화합물을 캡슐제, 환제, 정제, 로젠지, 용융제, 분제, 현탁제 또는 유제 등의 고

체 또는 액체 제제로 제형화할 수 있다. 고체 단위 투여 형태는, 예를 들어, 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제(락토즈, 슈크로즈 및 옥수수전분)를 함유하는 통상의 젤라틴 유형의 캡슐제일 수 있거나 서방성 제제일 수 있다.

다른 양태에서, 일반식(1)의 화합물을 결합제(예: 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴), 붕해제(예: 감자전분 또는 알긴산), 및 윤활제(예: 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트)와 배합하여 락토즈, 슈크로즈 및 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 기제로 정제화할 수 있다. 액체 제제는 당해 분야에서 공지된 바와 같은 현탁제, 감미제, 향미제 및 방부제를 또한 함유할 수 있는 수성 또는 비수성의 약제학적으로 허용되는 용매중에 활성 성분을 용해시켜 제조할 수 있다.

비경구 투여용으로, 당해 화합물을 생리학적으로 허용되는 약제학적 담체에 용해시키고 용액 또는 현탁액으로서 투여한다.

적합한 약제학적 담체의 예는 물, 생리적 식염수, 덱스트로즈 용액, 프럭토즈 용액, 에탄올, 또는 동물성, 식물성 또는 합성 오일이다. 또한, 약제학적 담체는 당해 분야에서 공지된 바와 같은 방부제, 완충제 등을 함유할 수 있다. 당해 화합물을 뇌내로 투여하는 경우에 당해 분야에 공지된 바와 같은 뇌척수액 중에 용해시킬 수 있다.

본 명세서에서 사용되는

(a) 용어 환자는 기니아피그, 마우스, 래트, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬치 및 인간 등의 온혈동물을 의미하고;

(b) 용어 치료는 환자의 질병 진행을 경감시키고, 완화시키거나 서행시키는 화합물의 능력을 나타내고;

(c) 용어 신경변성은 특정 질병 상태의 특징적인 방식으로 발생하며 뇌손상을 유도하는 신경 세포 집단의 진행성 사멸 및 소멸을 의미한다.

일반식(1)의 화합물은 당해 분야에서 공지된 바와 같이 환자의 혈청, 소변 등 내에서 당해 화합물의 농도를 결정하기 위하여 어떠한 불활성 담체와도 혼합될 수 있으며 실험실 검정에 이용될 수 있다.

신경변성 질병은 통상적으로 NMDA 수용체 손실과 관련된다. 따라서, 일반식(1)의 화합물은 신경변성 질환의 진단으로 의사를 보조하기 위한 진단 과정에서 이용될 수 있다.

환자가 NMDA 수용체 수의 감소 및 이의 손실이 발생하는 속도를 측정하기 위해 본 화합물을 동위 원소같이 당해 분야에 공지된 영상제(imaging agent)로 라벨링하여 환자에게 투여할 수 있다.

[실시예 1]

본 실시예의 목적은 반응도식 1에서 일반식(1)의 인돌출발물질 중의 하나를 제조하는 한가지 방법을 설명하기 위한 것이다. 당해 분야에 공지된 다른 방법도 또한 적합하다.

[에틸 피루베이트의 3,5-디클로로페닐하이드라존]

3,5-디클로로페닐하이드라진 HCl(28.9g, 135mmol)을 무수에탄올(250ml)에 용해시킨다. 에틸 피루베이트(15.72g, 14.8ml, 135mmol)를 가하고 진한 황산(2.5ml)을 가한다. 이를 아르곤하실온에서 1시간 동안 교반한 후 TLC(CH₂Cl₂)는 출발물질이 없음을 나타낸다.

진공하에 용매를 진공하에 증발시켜 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 중탄산나트륨 포화 용액으로 세척한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후 농축시켜 에틸 피루베이트의 3,5-디클로로페닐하이드라존(41.7g)을 백색 고체로서 수득한다. 이를 추가의 정제 없이 사용한다. E 및 Z 이성체

¹H NMR (CDCl₃, 90MHz) 이성체 A, δ 11.9 (b, 1H), 7.0 (d,

2H), 6.8 (d, 1H), 4.2 (q, 2H), 2.1 (s, 3H), 1.3 (t, 3H);

이성체 B, δ 7.9 (b, 1H), 7.2-6.8(m, 3H), 4.3 (q, 2H), 2.1

(s, 3H), 1.4 (t, 3H).

모두를 수득한다.

[2-카르복시에틸-4,6-디클로로인돌]

폴리인산(530g)을 에틸 피루베이트의 3,5-디클로로페닐하이드라존(41.7g)에 가하고 이를 기계적으로 교반하면서 아르곤하에 95°C의 오일욕에서 밤새 가열한다. 반응물을 실온으로 냉각한 후 얼음에 붓는다. 생성된 현탁액을 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 중탄산나트륨 포화 용액, 염화나트륨 포화 용액으로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 흑색고체(88.2g)를 수득한다.

고체를 에탄올(800ml)에 현탁시키고 진한 황산(2ml)를 가한 후 아르곤하에 실온에서 밤새 교반한다. 용매를 제거하고 잔사를 에틸 아세테이트에 용해시키고 물, 중탄산나트륨 포화 용액 및 염화나트륨 포화 용액으로 세척한다. 유기층을 황산나트륨으로 건조시키고 농축하여 갈색 고체(29.8g)를 수득한다.

고체를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 황색 고체(9.27g)를 수득하고 두번째로 황색 고체 6.14g을 수득한다.

고체를 모으고 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 연황색 침상 고체(8.86g)를 수득한다: 융점 183° 내지 183.5°C; 3,5-디클로로페닐 하이드라진 ●HCl로부터 25%

IR (KBr) 3406, 3314, 1698, 1568, 1324, 1244, 1214, 840, 770

cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz), δ 12.4 (b, 1H), 7.5

(s, 1H), 7.3 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 4.4 (q, 2H, $J = 7$ Hz),

1.4 (t, 3H, $J = 7$ Hz); ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 160.6,

137.6, 129.2, 129.1, 126.9, 124.3, 120.0, 111.4, 105.3,

61.0, 14.2; MS (CI/ CH_4) m/z 258 ($M + H$) $^+$.

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 51.19; H, 3.51; N, 5.43.

수율: 실측치: C, 51.38; H, 3.42; N, 5.53.

[실시예 2]

본 실시예의 목적은 반응도식 1의 브롬화 반응 중의 하나를 설명하기 위한 것이다.

[3-브로모-2-카복시에틸-4,6-디클로로인돌]

출발 인돌 에스테르 2-카복시에틸-4,6-디클로로인돌(4.5g; 17mmol)을 피리딘(4.4ml/mmol)에 용해시키고 아르곤하에 얼음/물욕으로 냉각한다. 피리딘(5.5ml/mmol)중 피리딘 브로마이드 퍼브로마이드(1.05eq.)를 적가하면 용액이 적변하고 백색 침전물이 생성된다. 첨가가 완결된 후 빙수를 반응물에 가한다. 이를 디에틸 에테르(2X)로 추출하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시켜 백색고체를 수득한다.

농축하면 분석적으로 순수한 고체 (4.0g)가 결정화된다. 모액으로부터 백색 고체로서 3-브로모-2-카복시에틸-4,6-디클로로인돌을 추가로 1.91g 수득한다.

5.91g; 수율 100%; 융점 228

내지 228.5 °C; IR (KBr) 3302, 1676, 1612, 1556, 1510, 1424,

1250, 838, 776 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 Hz) δ 12.7 (b, 1H),

7.5 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 4.4 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz); 1.4 (t,

3H, $J = 7.1$ Hz), ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 159.6, 137.0,

129.7, 127.1, 126.2, 122.2, 120.7, 111.9, 93.8, 61.2, 14.2;

MS (CI/ CH_4) m/z 336 ($M + H$) $^+$;

$\text{C}_{11}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{NO}_2$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 39.20; H, 2.39; N, 4.16.

실측치: C, 39.20; H, 2.38; N, 4.36.

[실시예 3]

본 실시예의 목적은 반응도식 1의 치환반응 중의 하나를 설명하기 위한 것이다.

[3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌]

출발 브로모 인돌 에스테르 3-브로모-2-카복시에틸-4,6-디클로로인돌(3.0g; 8.9mmol), 에틸-2-머캅토아세테이트(1.75eq.) 및 탄산칼륨(1.75eq.)을 아세톤(20ml/mmol)중에 혼합하고 TLC가 더 이상의 출발물질이 존재하지 않음을 나타낼때까지 아르곤하에 환류시킨다. 반응물을 실온으로 냉각하고 용매를 진공하에 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르에 용해시키고 물로 세척한다. 수성층을 디에틸 에테르로 추출한다. 모든 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축하여 백색 고체를 수득한다.

백색 고체를 실리카 겔 성광 칼럼상에 위치시키고 20% EtOAc/헥산으로 용출한다. 정제된 생성물을 헥산/에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 분석적으로 순수한 결정으로서 3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-

카브에톡시-4,6-디클로로인돌을 수득한다. 1.1g; 수율 33%(회수된 출발물질을 기준으로 67%); 융점 152.5내지 153℃;

IR (KBr) 3262, 2982, 1718, 1704,

1504, 1408, 1302, 1284, 1270, 1214, 1194, 1172, 1130, 1052,

1028, 834 cm^{-1} ; ^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz) δ 10.1 (b, 1H),

7.1 (s, 1H), 6.8 (s, 1H), 4.4 (q, 2H, $J = 7.1$ Hz), 4.2 (q,

2H, $J = 7.1$ Hz), 3.6 (s, 2H), 1.5 (t, 3H, $J = 7.1$ Hz), 1.3

(t, 3H, $J = 7.1$ Hz); ^{13}C NMR (CDCl_3 , 75 MHz) δ 171.2, 160.1,

136.5, 130.8, 130.7, 128.2, 124.4, 123.5, 110.8, 110.3,

61.7, 61.6, 39.1, 14.2, 14.0; MS (CI/ CH_4) m/z 176 ($M + H$) $^+$;

$\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 47.88; H, 4.02; N, 3.72.

실측치: C, 47.81; H, 4.03; N, 3.62.

[실시예 4]

본 실시예는 반응도식 I에서의 보호기 제거반응 중의 하나를 설명하기 위한 것이다.

[3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시-4,6-디클로로인돌]

출발 디에스테르 3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌(1.0g; 2.7mmol)을 물:테트라하이드로푸란의 1:1 혼합물(5ml/mmol)에 현탁시킨다. 수산화리튬(3eq.)을 가하고 반응물을 아르곤하에 실온에서 밤새 교반한다. 반응물을 에틸 아세테이트 및 물로 희석한다. 층을 분리하고 수성층을 진한 염산으로 산성화한다. 이를 에틸 아세테이트로 추출하고 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시켜 백색 고체를 수득한다. 이를 에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 3-[(카복시메틸)티오]-2-카

0.51g; 수율 60%; 융점 152.5 내지 153 °C; IR (KBr) 3258, 3160,

1740, 1724, 1614, 1506, 1402, 1368, 1338, 1272, 1240, 1180,

840 cm^{-1} ; ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$, 300 MHz) δ 13.0 (b, 2H), 12.6

(s, 1H), 7.5 (s, 1H), 7.3 (s, 1H), 3.6 (s, 2H); ^{13}C NMR

($\text{DMSO}-d_6$, 75 MHz) δ 170.5, 161.3, 137.0, 132.7, 128.9,

127.6, 124.1, 122.1, 111.7, 108.9, 39.4; MS (CI/ CH_4) m/z

320 ($M + H$) $^+$, 302, 274, 262, 244;

$\text{C}_{11}\text{H}_7\text{Cl}_2\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 41.27; H, 2.20; N, 4.38.

실측치: C, 40.93; H, 1.88; N, 4.16.

복시-4,6-디클로로인돌을 수득한다.

[실시예 5]

본 실시예는 3-브로모-2-카브에톡시인돌의 제조방법을 설명한다.

이 화합물은 실시예 11에서 기술된 방법을 사용하여 2-카브에톡시인돌(1.16g, 11.4mmol)로부터 제조한다. 에틸아세테이트/헥산으로부터 재결정화하여 무색 침상 고체로서 3-브로모-2-카브에톡시인돌(2.6g,

용점 150 내지 152 °C; NMR (CDCl₃) δ 9.15 (넓은 다중선, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 4.48 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.46 (t, J = 7.0 Hz/3H).

C₁₁H₁₀BrNO₂에 대한 원소분석:

계산치: C, 49.28; H, 3.76; N, 5.22.

80%)을 수득한다. 실측치: C, 49.39; H, 3.79; N, 5.08.

[실시예 6]

[3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시인돌]

이 화합물은 실시예 III에 기술된 방법을 사용하여 3-브로모-2-카브에톡시인돌로부터 0.5g; 수율 17%

IR (KBr) 3274, 2980, 1705, 1516, 1412, 1374, 1366, 1324,

1306, 1290, 1252, 1232, 1222, 1132, 1058, 1032, 744 cm⁻¹;

¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) δ 9.2 (b, 1H), 7.9 (d, 1H, J = 8Hz),

제조한다.

7.4-7.2 (m, 3H), 4.5 (q, 2H, J = 7.1 Hz), 4.0 (q, 2H, J =

7.2 Hz); 3.6 (s, 2H), 1.5 (t, 3H, J = 7.1 Hz), 1.1 (t, 3H,

J = 7.2 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz) δ 170.0, 160.8,

135.1, 130.6, 128.7, 126.1, 121.4, 121.3, 111.9, 111.7,

61.4, 61.2, 38.0, 14.3, 13.8; MS (CI/CH₄) m/z 308 (M + H)⁺;

C₁₅H₁₇NO₄S에 대한 원소분석:

계산치: C, 58.61; H, 5.58; N, 4.56.

실측치: C, 58.25; H, 5.55; N, 4.31.

[실시예 7]

본 실시예는 3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시인돌의 제조방법을 설명한다.

이 화합물은 실시예 IV에 기술된 방법을 사용하여 3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시인돌(0.42g, 1.39mmol)로부터 제조한다. 3-[(카복시메틸)티오]-2-카복시인돌 0.25g; 수율 72%; 용점 194 ° 내지 195 °C (분해); IR (KBr) 3408,

3054, 3008, 1706, 1636, 1512, 1440, 1420, 1396, 1322, 1278,

1232, 1138, 740 cm^{-1} ; ^1H NMR (DMSO- d_6 , 300 MHz) δ

12.9 (b, 2H), 12.1 (s, 1H), 7.7 (d, 1H, $J = 8$ Hz), 7.5 (d,

1H, $J = 8.3$ Hz), 7.3 (m, 1H), 7.2 (m, 1H), 3.6 (s, 2H);

^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 75 MHz) δ 170.9, 161.9, 135.5, 129.8,

129.3, 124.9, 120.6, 120.5, 112.8, 109.4, 37.6; MS (CI/ CH_4)

m/z 252 ($M + H$) $^+$, 234, 206, 194; MS (EI) m/z 251 (M^+), 188,

174, 161, 146;

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_4\text{S}$ 에 대한 원소분석:

계산치: C, 52.58; H, 3.61; N, 5.58.

실측치: C, 52.50; H, 3.54; N, 5.49.

[실시예 8]

본 실시예는 반응도식 11의 산화반응 중의 하나를 설명한다.

[3-[(카브에톡시메틸)설피닐]-2-카브에톡시인돌]

3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시인돌을 0°C에서 메틸렌 클로라이드중 m -클로로퍼벤조산(1eq.)으로 처리한다. 반응을 TLC로 모니터링한다. 출발물질이 소모된 후에, 반응 혼합물을 포화 NaHCO_3 및 포화 NaCl 로 세척한다. 유기층을 건조시킨다. 3-[(카브에톡시메틸)설피닐]-2-카브에톡시인돌을 섬광 칼럼 크로마토그래피로 분리한 후 재결정화한다.

[실시예 9]

본 실시예는 설피록사이드 유도체를 제조하기 위한 산화반응 중의 하나를 설명한다.

[3-[(카브에톡시메틸)설피닐]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌]

3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌을 50°C에서 아세트산중 과량의 퍼아세트산과 반응시킨다.

출발물질이 소모된 후에 실시예 VIII에서와 같이 반응물을 후처리하여 3-[(카브에톡시메틸)설피닐]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌을 수득한다.

[실시예 10]

[3-[(2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐메틸)티오]-2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐-4,6-디클로로인돌]

3-[(카브에톡시메틸)티오]-2-카브에톡시-4,6-디클로로인돌을 톨루엔에 용해시키고 과량의 디메틸아미노 에탄올을 가한후 과량의 K_2CO_3 를 가한다. 반응물을 가열환류시킨다. 출발 물질이 소모된 후에 반응물을 EtOAc 로 희석하고 물로 세척하고 건조(MgSO_4)시킨다. 유기층을 진공 중에서 제거하고 잔사를 섬광크로마토그래피로 정제한후 재결정화하여 3-[(2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐메틸)티오]-2-(2-디메틸아미노)에톡시카보닐-4,6-디클로로인돌을 수득한다.

[실시예 11]

[3-[(카복사아미도메틸)티오]-2-카복사아미도인돌]

3-[(카복사아미도메틸)티오]-2-카복사아미도인돌을 THF에 용해시킨다.

이 용액에 트리에틸아민(2eq.) 및 DCC(2eq.)을 가한다.

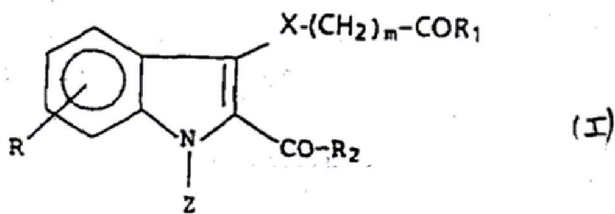
암모니아 기체를 수분 동안 시스템을 통해 버블링시킨다.

반응물을 에틸 아세테이트로 희석하고, 1NHI, 포화 NaHCO_2 및 포화 NaCl 로 세척함으로써 후처리한다. 유기층을 건조(MgSO_4) 시키고 진공 농축한다. 생성물인 3-[(카복사아미도메틸)티오]-2-카복사아미도인돌을 섬광 크로마토그래피 및/또는 재결정화에 의해 정제할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 부가염.



상기식에서, Z는 H 또는 C₁₋₄ 알킬이고; X는 S, SO 또는 SO₂이고; m은 1내지 4의 정수이고; R은 수소, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, OH, NO₂ 또는 CN이고; R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 -OH, -OR₃, -NR₄R₅, -OCH₂OR₃ 또는 -O-(CH₂)_n-NR₆R₇(여기서, n은 1내지 4의 정수이고, R₃은 C₁₋₄ 알킬 또는 페닐이거나, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, CF₃, OCF₃, OH, CN 및 NO₂로 이루어진 그룹으로 부터 독립적으로 선택된 3개 이하의 치환체에 의해 치환된 페닐 또는 페닐 환이 위에서 언급한 바와 같이 치환되거나 치환되지 않을 수 있는 알킬페닐 치환체이고; R₄ 및 R₅는 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬이고; R₆ 및 R₇은 각각 독립적으로 수소 또는 C₁₋₄ 알킬 이거나, R₆ 및 R₇은 인접한 질소원자와 함께 피페리디노, 모르폴리노 또는 피롤리디노 그룹을 형성한다)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R이 4,6-디클로로 치환체인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, X가 황인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, X가 SO인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, X가 SO₂인 화합물.

청구항 6

길항적 양의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, NMDA 수용체 복합체에 대한 흥분성 아미노산 효과를 길항하는데 유용한 약제학적 조성물.

청구항 7

간질 치료량의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, 간질의 치료에 유용한 약제학적 조성물.

청구항 8

유효량의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, 신경 변성 질환의 치료에 유용한 약제학적 조성물.

청구항 9

유효량의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, 뇌조직에 대한 허혈성/저산소성/저혈당성 손상의 방지에 유용한 약제학적 조성물.

청구항 10

불안 해소량의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, 불안의 치료에 유용한 약제학적 조성물.

청구항 11

진통량의 제1항에 따르는 일반식(I)의 화합물과 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합하여 포함하는, 진통에 유용한 약제학적 조성물.