(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 215/28

(11) 공개번호 특1997-0065522
(43) 공개일자 1997년10월13일

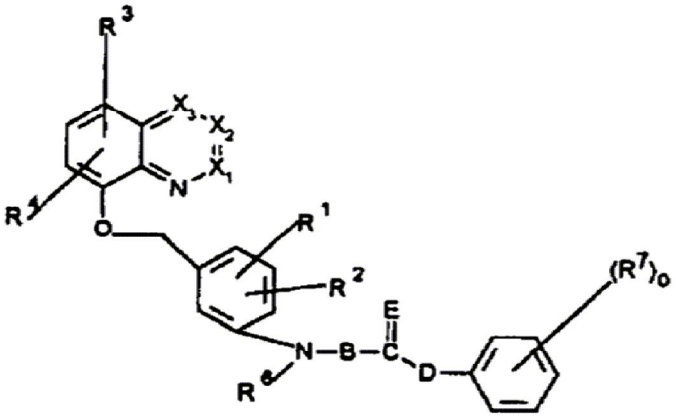
(21) 출원번호 특1997-0008899
(22) 출원일자 1996년03월19일
(30) 우선권주장 19610784.9 1996년03월19일 독일(DE)
(71) 출원인 훽스트 아크티엔게젤샤프트 야코비, 루츠 위르겐
독일연방공화국 데-65926 프랑크푸르트 암 마인
(72) 발명자 바그너 아달베르트
독일연방공화국 86368 게르스토펜 한스-피셔-슈트라쎄 4
하이치 홀거
독일연방공화국 55252 마인츠-카슈텔 카슈텔룸슈트라쎄 52
뵐켄 게르하르트
독일연방공화국 65843 슐츠바흐 퓨타르케라드벡 15
비르트 클라우스
독일연방공화국 65830 크리프텔 로베르트-슈만-링 104
쉘켄스 베른바르트
독일연방공화국 65779 켈크하임 휠데를린슈트라쎄 62
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) 플루오로알킬- 및 플루오로알콕시-치환된 헤테로사이클릭 브라디키닌 길항제, 이의 제조방법 및 이의용도

요약

본 발명은 브라디키닌 길항작용을 가지는 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 및 플루오로알콕시 유도체, 및 생리학적으로 허용되는 이의 염 및 이의 제조방법을 기술한 것이다.



(1)

상기 식에서, X_1내지 X_3은 N또는 CR^5이고, R^1 및 R^2는 H 또는 할로겐이고, R^3 및 R^4는 H, 할로겐, 알킬 또는 알케닐이고, R^5는 H, 할로겐, (치환된)알킬, O-R^6,S-R^6, NH^6, (치환된)아릴, (치환된)아릴-알킬,-C(O)-OR^6 또는 -C(O)-H이고, R^6 및 R^8은 H, 알킬, 알케닐 또는 아릴-알킬이고, R^7은 (치환된)알킬또는 (치환된)알콕시이고, B는 아미노카복실산이고, D는 알켄디일, 알칸디일 또는 $-(CH_2)_n-Y_p-(CH_2)_m-$이고, E는 산소 또는 황이고, Y는 산소, 황 또는 NR^8이고, n 및 m은 0 내지 3의 수이고, o는 1 내지 3의 수이고, p는 0 또는 1이다.

명세서

[발명의 명칭]

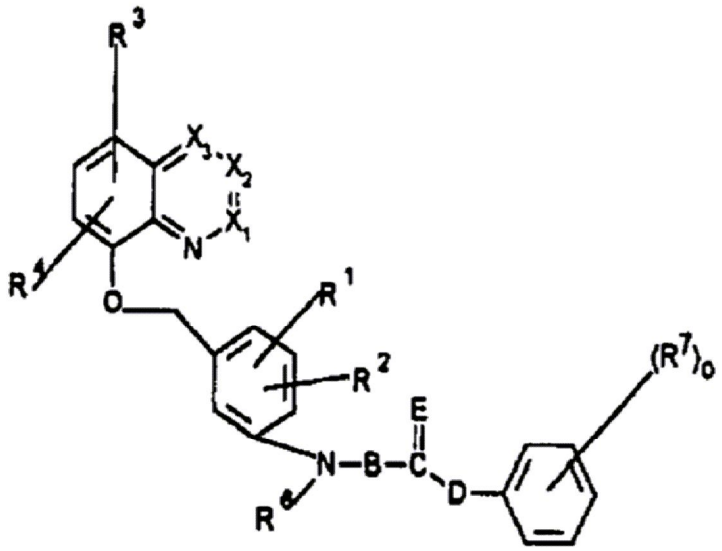
플루오로알킬-및 플루오로알콕시-치환된 헤테로사이클릭 브라디키닌 길항제, 이의 제조방법 및 이의 용도

본 건은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 및 플루오로알콕시 유도체 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염.



(1)

상기 식에서, X_1 내지 X_3은 동일하거나 상이하고 N 또는 CR^5이고, R^1 및 R^2는 동일하거나 상이하고 H 또는 할로겐이고, R^3 및 R^4는 동일하거나 상이하고 H, 할로겐, (C_1-C_5)-알킬 또는 (C_2-C_5)-알케닐이고, R^5는 H, 할로겐, (C_1-C_6)-알킬, O-R^6, S-R^6, NHR^6, (C_6-C_{12})-아릴, (C_6-C_{12})-아릴-(C_1-C_3)-알킬, -C(O)-OR^6 또는 -(O)-H이고, 여기서 (C_1-C_6)-알킬, (C_6-C_{12})-아릴-(C_1-C_3)-알킬은 OR^6, SR^6, NO_2, CN, NHR^6 또는 할로겐과 같은 하나 이상의 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있고 R^6 및 R^8은 동일하거나 상이하고 H, (C_1-C_5)-알킬, (C_3-C_5)-알케닐 또는 (C_6-C_{12})-아릴-(C_1-C_3)-알킬이고, R^7은 (C_1-C_5)-알킬 또는 (C_1-C_5)-알콕시이고, 여기서 각각 수소는 부분적으로 또는 모두 브롬 또는 염소에 의해 치환되고, B는 아미노카복실산이고, D는 (C_2-C_5)-알켄디일, (C_1-C_5)-알칸디일 또는 $-(CH_2)_n-Y_p-(CH_2)_m-$이고, E는 O 또는 S이고, Y는 O,S또는 NR^8이고, n 및 m은 동일하거나 상이하고 0 내지 3의 수이고, o는 1 내지 3의 수이고, p는 0 또는 1의 수이다.

청구항 2

제1항에 있어서, X_1 내지 X_3이 CR^5이고, R^3 및R^4가 동일하거나 상이하고, H, (C_1-C_3)-알킬 또는 (C_3-C_5)-알케닐이고, R^5가 H, (C_1-C_6)-알킬, O-R^6, NHR^6, (C_6-C_{12})-아릴-(C_1-C_3)-알킬, -C(O)-OR^6또는 -C(O)-H인 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 또는 플루오로알콕시 유도체.

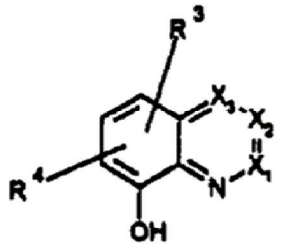
청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, B가 로이신, 이소로이신, 발린, 알라닌, 메티오닌, 글리신, 세린, 아미노프로피온산 또는 아미노부티르산이고, R^7이 CF_3이고, o가 1 내지 2인 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 또는 플루오로알콕시 유도체

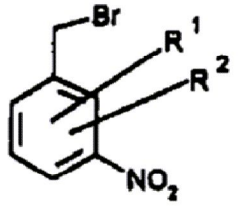
청구항 4

(a) 화학식(2)의 화합물을 불활성 용매내에서 Cs_2CO_3 또는 K_2CO_3를 사용하여 탈양성자시킨 다음, 이를 실온에서 화학식(3)의 화합물과 반응시키고; (b) 이로써 수득된 화학식(4)의 화합물을 전이금속 할라이드의 보조로 환원시켜 화학식(5)의 화합물을 수득하고; (c) 화학식(5)의 화합물을 B의 활성화되고, 적합하게 보호된 아미노카복실산 유도체(B-Prot)와 불활성 용매내에서 반응시키고, 필요한 경우 DMAP(디메틸아미노피리딘)를 첨가시킴으로써 화학식(6)의 화합물을 수득하고; (d)화학식(6)의 화합물을 불활성 용매내에서 알칼리금속 수소화물, 알칼리 금속 카보네이트 또는 알콕사이드로 작용시킨 다음, R^6이 화학식(1)

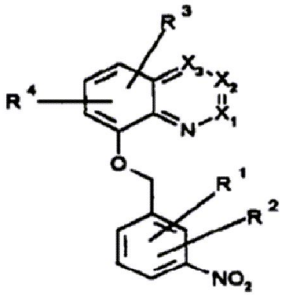
에서 정의한 바와 동일하고 X가 이탈 그룹인 R^6X로 처리함으로써 반응시켜 화학식(7)의 화합물을 수득하고; (e) 화학식(7)의 화합물로부터 보호 그룹 (Prot)을 제거하기 위해, 프탈로일 그룹일 경우에 바람직하게는 실온 내지 비점, 바람직하게는 실온의 온도에서 용매인 알콜 내에서 하이드라진과 반응시켜, 화학식(8)의 화합물을 수득하고; (F_1)화학식(8)의 화합물을 화학식(9)의 활성화 카복실산 유도체와 반응시키거나; (f_2) 화학식(8) 또는 화학식 (10)의 아민 또는 알콜을 우선 이중 활성화 카보닐 화합물과 반응시켜 우레아 또는 우레탄 그룹을 형성시키고, 화학식(8)의 화합물을 화학식(10)의 화합물과 반응시키거나; (f_3) 화학식(8)의 화합물을 적합한 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트와 반응시키고; (g) 필요한 경우, 수득된 화학식(1)의 화합물을 공지된 방법에 의해 생이학적으로 허용되는 이의 염으로 전환시키는 것을 포함하여, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 및 플루오로알콕시 유도체를 제조하는 방법.



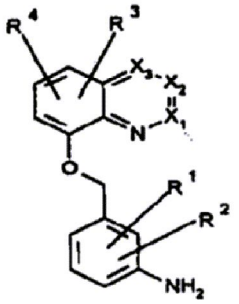
(2)



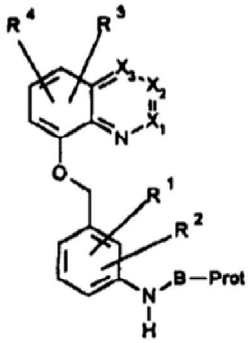
(3)



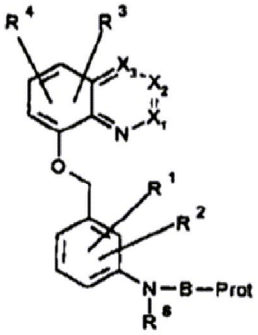
(4)



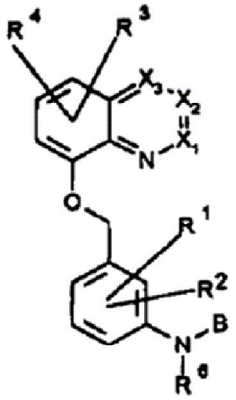
(5)



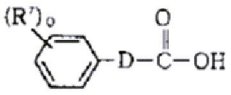
(6)



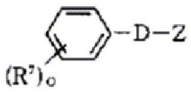
(7)



(8)



(9)



(10)

상기 식에서, X_1, X_2, X_3, R^1, R^2, R^3, R^4, R^6, R^7, B, o및 D는 제1항의 화학식(1)에서 정의한 바와 동일하고, Prot는 아미노 보호 그룹이고, Z는 OH 또는 NH_2이다.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 및 플루오로알콕시 유도체의 치료제로서의 용도.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식(1)의 헤테로사이클릭 플루오로알킬 유도체 및 플루오로알콕시 유도체를 하나 이상 포함하는 치료체.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.