

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 473/08

(45) 공고일자 1985년02월 13일

(11) 공고번호 85-000033

(21) 출원번호	특1981-0000246	(65) 공개번호	특1983-0005225
(22) 출원일자	1981년01월28일	(43) 공개일자	1983년08월03일
(30) 우선권주장	8003212 1980년01월31일 영국(GB)		
(71) 출원인	라로슈 나바론 소시에테 아노님 클라우마리 프랑스공화국 푸티오시 워 장 조레 20(우편번호 : 92800)		

(72) 발명자	코레 파비르 프랑스공화국 노일리 수르 세이느시 아베뉴드 브레빌 21(우편번호 : 92) 앙리 핀하스 프랑스공화국 파리시 워 트루포 39(우편번호 : 75) 시이지 베란저 프랑스공화국 브레티그니 수르 오르제시 알레 데스 세드르 12(우편번호 : 91220) 장-클라우 파스칼 프랑스공화국 카상시 알레 데스 호데스 브루이르 11-15(우편번호 : 94240)
(74) 대리인	김영무, 장수길

심사관 : 최규팔 (책자공보 제1034호)

(54) 테오필린의 피페라진 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

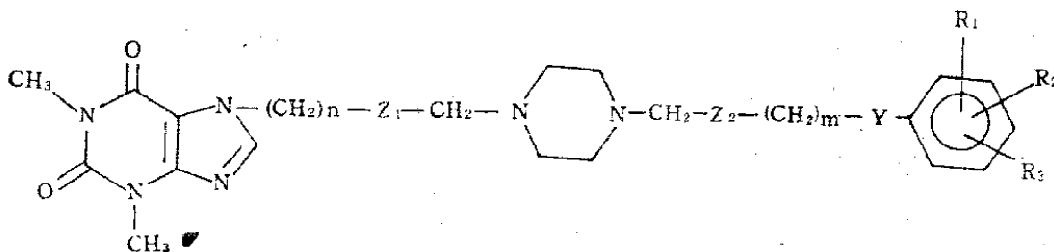
테오필린의 피페라진 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 호흡기 및 알레르기 질환치료에 유효한 테오필린의 피페라진 유도체의 제조방법에 관한 것이다.

테오필린 그 자체는 심장자극제 및 평활근 이완제로서 잘 알려져 있다. 치환체를 갖는 피페라진을 첨가시키면, 광범위한 약리학적 활성을 나타내며, 이것은 천식, 건초열 및 예컨대 일반감기와 같은 기타 호흡기 질환의 증상 치료에 유효한 목적 화합물이 생성된다.

본 발명은 다음 일반식(1)의 신규한 화합물 및 그의 약리학적으로 허용되는 산부가염류의 제조방법에 관한 것이다.



(1)

상기 일반식에서,

Z₁ 및 Z₂는 각각 CH₂, CHOB(여기서, B는 수소 및 알카노일 중에서 선정됨) 및 C=O 중에서 선정되고,

Y는 산소 또는 황이고,

n 은 0-4의 정수이지만, Z_1 이 CHOB일 경우에는 0이 될 수 없고,

m 은 0-4의 정수이지만, Z_2 가 CHOB일 경우에는 0이 될 수 없으며,

R_1 , R_2 및 R_3 은 각 수소, 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이다.

본 발명은 테오필린 함유 부분을 페닐 함유 부분과 보조경로에서 반응시켜서 하나의 부분에 결합된 피페라진이 다른 성분으로 부터의 이탈기를 치환시킴으로써 이들 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 명세서에서 사용되는 각 용어를 정의하면 다음과 같다.

"알킬"은 탄소 원자수가 1-6개인 족쇄 또는 직쇄의 포화 탄화수소, 예컨대, 메틸, 에틸, 프로필, tert-부틸, n-헥산 등 등을 의미한다.

"알콕시"는 $-OR$ 기(여기서, R는 전술한 알킬이다)를 의미한다.

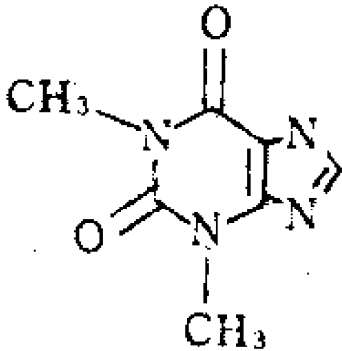
"알카노일"은 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -CR \end{array}$ 기(여기서, R는 전술한 알킬이다)를 의미한다.

"할로겐"은 클로로, 브로모 또는 요오드를 의미한다.

"약리학적으로 허용 가능한 산부가염"은 유리염기의 생물학적 효능과 특성을 지닌 염을 의미하는 것으로서, 이러한 염류는 생물학적으로나 또는 달리 불필요한 것들은 아니며, 또 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등의 무기산, 그리고 초산, 프로피온산, 글리콜산, 피루빈산, 옥살산, 말산, 말론산, 호박산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 글산, 안식향산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등의 유기산으로 형성되는 것들이다.

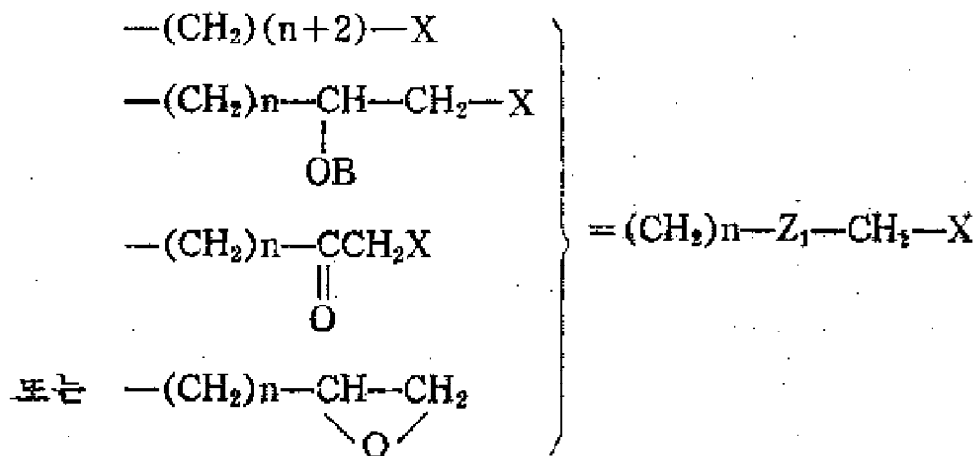
다음의 반응 기구 1 및 2는 피페라진 환을 통하여 일반식(1)의 화합물의 2개의 반분을 결합시키기 위한 보조 공정이다.

이들 반응기구와 특허청구의 범위에 있어서, "The"라는 기호는 아래 기재된 바와같이, 이미다졸 질소에서 결합이 이루어질 테오필린 핵을 나타내는 것이다.

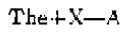


"X"는 할로겐 원자, 즉 클로로, 브로모 또는 요오드인데, 각 X는 이 군 중에서 별도로 선정되는 것이며,

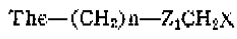
"A"는 다음 군 중에서 선택된 부분이다.



위 식에서, n 은 일반식(II), (V) 및 (1)의 화합물에서의 값을 갖는데, 이들 화합물에 관한 대응하는 한정치를 갖는다.

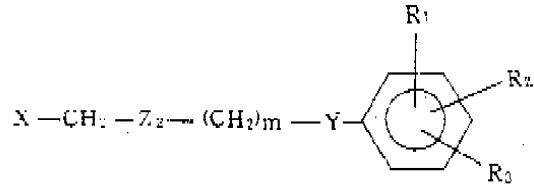


↓ (a)



(IIa)

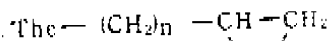
또는



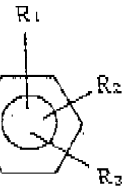
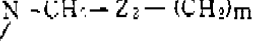
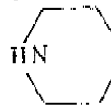
(IV)



(b)



(IIb)

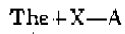


(III)

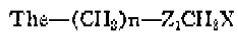
(c)

(I)

반응기구 1

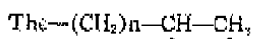


↓ (a)

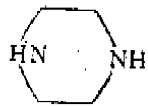


(IIa)

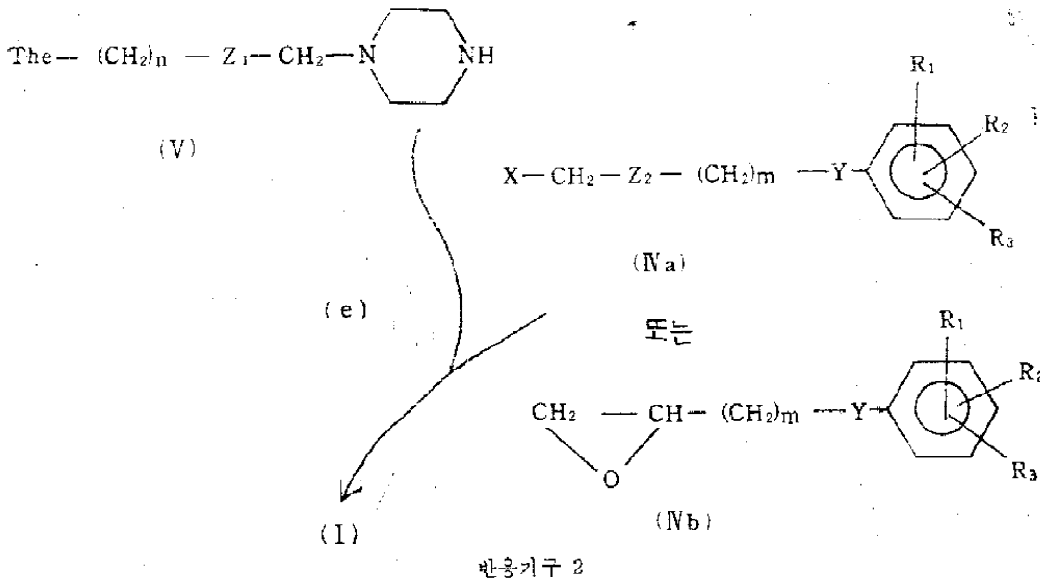
또는



(IIb)



(d)



상기 반응기구들에서, 화합물 및 중간체 화합물들의 단리와 정제는 적당한 분리법 또는 정제법, 예컨대 여과, 추출, 결정화, 컬럼크로마토그래피, 박층 크로마토그래피 또는 후층 크로마토그래피 또는 이들 방법을 혼용하여 행할 수 있다. 적당한 분리 및 단리 방법은 다음 각 실시예에 예시하였다. 그러나, 다른 대등한 분리 또는 단리 방법 역시 이용될 수 있다.

염 생성물은 또한 공지의 방법으로 단리시킬 수 있다. 예컨대, 반응 혼합물은 증발건조시킬 수가 있으며, 염은 공지의 방법에 의해 더 정제시킬 수 있다. Z_1 및 Z_2 가 CH_3O , 즉 키랄 중심이 최소한 1개 이상인 본 발명의 혼합물은 광학 활성제 또는 라세미 혼합물의 어느 형태로나 제조할 수 있다. 달리 지적하지 않는 한, 본 명세서에 기재한 모든 화합물은 라세미체이다. 그러나, 본 발명의 범위는 라세미체에만 한정되는 것이 아니며, 이들 각 화합물의 광학 이성체까지도 포함하는 것이다.

필요하다면, 이들 화합물은 공지의 분할법, 예컨대 이들 화합물을 광학 활성산과 반응시켜 생선시킨 편좌우 이성체 염의 분리(예를 들면, 분별 결정화)에 의하여 이들의 광학 대장체로 분할시킬 수도 있다. 이러한 광학 활성산의 예로서는 캄포르-10-술폰산, 2-브로모-캄포르-10- π -술폰산, 캄포르산, 멘톡시초산, 타르타르산, 말산, 디아세틸타르타르산, 피롤리딘-5-카르복실산 등의 광학활성형이다. 이어서, 분리시킨 순수한 편좌우 이성체 염은 표준법에 따라 개열시켜서 화합물(I)의 각각의 광학 이성체를 얻는다.

반응기구 1 및 2는, 일반적으로 소정의 축쇄를 갖는 할로겐화물로 테오필린을 축합시키는 단계(a)의 공정을 포함한다. 반응은 예컨대 알칸올 수용액, 순수한 극성 알코올, 극성 케톤 또는 물과 같은 극성용매, 적합하기로는 이소프로판올 수용액의 존재하에 수산화나트륨 또는 수산화칼륨 또는 탄산나트륨이나 탄산칼륨과 같은 염기성 촉매, 적합하기로는 수산화칼륨을 사용하여 수행한다. 이 반응은 약 $70^\circ - 120^\circ\text{C}$ 의 고온, 가장 적합하기로는 용매의 환류 온도에서 행한다. 축쇄를 가진 할로겐화물(즉, 일반식 X-A의 화합물)의 수배의 과잉몰량, 적합하기로는 2-3배의 과량이 사용된다.

화합물(IV)는 유럽 특허출원 제79/400,214.7호에 기재되어 있다. 이들 화합물은 화합물(IIa) 및 (IIb)의 제조에 관한 단계(a)에 기재한 것과 유사한 방법으로 제조하는 것이지만, 테오필린 대신에 적절한 페놀 또는 티오펜올을 사용한다. 전술한 바와같이, 반응은 극성 용매 중에서 고온에서 염기성 촉매를 사용하여, 그리고, 이와 유사하게는 기질 페놀 또는 티오펜올에 대하여 과잉 몰량의 화합물 X-A를 사용하여 행한다.

화합물(III)을 얻기 위한 화합물(IV)와 피페라진과의 축합(단계(b), 반응기구 1)과 화합물(V)를 얻기 위한 화합물(II)와 피페라진과의 축합(단계(d), 반응기구 2)은 유사한 방법으로 행한다. 각 경우에, 과량의 피페라진(약 1.5-4배, 적합하기로는 2-3배 과잉 몰량)을 메틸 에틸 케톤(MEK), 물, 에탄올 등의 극성용매, 적합하기로는 알코올, 물과 같은 극성용매 존재하에 할로겐화물과 함께 환류 온도로 가열시킨다. 반응 시간은 약 12-36시간, 적합하기로는 약 20-25시간이다. 단계(a)에 관하여 전술한 바와같이, 염기성 촉매, 이 경우에 수산화나트륨 촉매를 사용하는 것이 적합하다. 이어서, 생성된 피페라진 부가물은 이 기술분야에 숙련된 사람들에게 알려진 공지의 방법으로 단리시킨다.

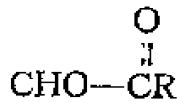
반응기구 1의 단계(c) 및 반응기구 2의 단계(e)로 나타난 축합 반응은 각각, 그리고 전술한 단계들과 유사하다. 반응 조건들은 용매, 촉매, 시간 및 온도에 관하여 이미 설명한 조건들과 거의 같다. 그러나, 분자중 2개의 말단기를 갖는 거의 동몰량의 반응물질들이 사용된다.

이들 반응 기구는 본 발명의 모든 화합물을 제조하기 위한 방법을 나타내고 있다. 그러나, 그 밖에도 Z_1 또는 Z_2 가 C=O인 화합물(I)은 메탄올 수용액과 같은 극성 용매 중에서 금속 수소화물, 예컨대 KBH_4 또는 NaBH_4 를 사용하여 화합물(I)의 대응하는 알코올로 환원시킬 수 있다. 이 환원 반응은 선택된 용매중에서 기질 카르보닐을 용해시키고, 반응이 완결될 때까지 교반시키면서 상기 수소화물의 과잉량(용매에 의한 부반응에 따른 과잉량)을 소량씩 분할하여 첨가시킴으로써 행한다. 온도는 약 $0^\circ - 25^\circ\text{C}$, 적합하기로는 $4^\circ - 15^\circ\text{C}$ 로 유지시킨다.

이와는 달리, Z_1 또는 Z_2 가 CHOH 인 화합물(I)은 적당하고 온화한 조건하에서 산화시켜 대응하는 카

르보닐을 얻을 수 있다. 적당한 산화제의 예로서는, 묽은 중성 과망간산염 또는 크롬산, 적합하기로는 과망간산염이 있다. 기질 알코올은 알코올, MEK 또는 알코올-물과 같은 극성 용매중에 용해시키고, 산화제용액은 반응이 완결될 때까지 첨가시킨다. 거의 화학량론적인 양의 산화제가 필요하다. 반응 온도는 약 5° -30°C, 적합하기로는 15° -20°C이다.

또한, Z₁ 또는 Z₂가 CHOH인 화합물(1)은 에스테르화시켜서 알카노일 유도체로 전환시킬 수 있다. 이 반응은 삼급 아민 용매, 예컨대 피리딘 중에서 화합물(1)을 적당한 카르복실산 무수물 또는 염화물의 과잉 몰량으로 가열시켜 행한다. 반응 온도는 약 20° -90°C, 적합하기로는 15° -30°C로 유지시킨다.



이와는 달리, Z₁, 또는 Z₂가 CHO-CR 인 화합물(1)은 이 기술분야에 숙련된 사람들에게 잘 알려진 공지의 방법으로 가수분해시켜서 대응하는 알코올을 얻는다. 즉, 에스테르는 가수분해가 완결될 때까지 산성 또는 염기성 촉매를 사용하여 수용액 중에서 가열시킨다.

화합물(1)의 염류는 0° 내지 100°C의 온도에서 대응하는 유리 염기를 적당한 산 또는 산염과 반응시켜서 제조한다. 이와는 달리, 유리염기는 0° -100°C에서 대응하는 산부가염을 적당한 알칼리제, 예컨대, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨과 반응시켜 제조할 수 있다.

본 발명의 방법에서 설명한 경로를 통하여 합성한 화합물(1)의 생성물은 유리 염기 또는 임의의 염류중에서 선택된 형태로 필요에 따라 적당히 전환시킬 수 있는데, 그러한 염류로서는 약리학적으로 허용되는 산부가염이 있지만, 여기에만 한정되는 것은 아니다.

본 발명의 화합물중 적합한 화합물은 n 및 m이 0, 1 또는 2이고, Z₁ 및 Z₂가 CHOB 또는 CH₂이고, R₁, R₂ 및 R₃중 최소한 하나가 수소인 화합물 및 약리학적으로 허용되는 그의 산부가염류이다.

더 적합한 화합물은 Z₁ 및 Z₂가 각각 CH₂ 또는 CHOH이고, R₁, R₂ 및 R₃ 중 적어도 2개가 수소인 화합물이다. 이들 중에서 적합한 것은 n 및 m이 모두 1인 화합물이다.

가장 적합한 화합물은 n 및 m이 모두 1과 같고, Z₁ 및 Z₂가 CHOH 또는 CH₂이며, R₁, R₂ 및 R₃ 이 모두 수소인 화합물(1) 및 그의 약리학적으로 허용되는 산부가염이다. 전술한 것중 특히 바람직한 것은 Y가 황인 화합물이다.

본 발명의 용도에 투여방법에 대하여 설명하면 다음과 같다.

본 발명의 화합물은 항히스타민제로서 특히 효과적이다. 이들은 쥐(랫트)에 있어서의 아나필락틱 충격(anaphylactic shock) 방지, 구니에아 돼지(guinea pigs)에 있어서의 기관지 확장, 쥐(랫트)에 있어서의 스트레스에 대한 근육 수축 방지 및 구니에아 돼지에 있어서의 단심증 효과에 있어서의 활성을 비롯한 활성에 관련된 각종 시험으로 히스타민 결항 효과가 있는 것으로 증명되었다. 그러므로, 이들 화합물은, 제한적인 것은 아니지만, 천식, 건초열 및 일반 감기를 비롯한 포유동물에 있어서 기관지 질환과 알레르기 질환의 치료에 유효하다.

본 명세서에 기재한 유효 화합물과 그의 염류의 투여는 충혈을 경감시키거나 알레르기 또는 다른 호흡기 질환을 억제하는 항히스타민제 투여를 위한 허용되는 임의의 방식으로 행할 수 있다. 이러한 방식으로서의 경구, 비경구 및 기타 조직 또는 에어로졸 투여형이 있다. 목적하는 방식에 따라, 조성물의 형태는 고체, 반고체 또는 액체 투여형, 예컨대 정제, 좌약, 환제, 캡슐제, 산제, 액제, 현탁제 등으로 할 수 있는데, 정밀 투여량의 1회 투여에 적합한 단위 투여형으로 하는 것이 좋다. 이 조성물은 공지의 약리학적 담체 또는 부형제 및 일반식(1)의 유효 성분 또는 그의 약리학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있으며, 또한 그외에도 기타 약제, 약리제, 담체, 보조약 등을 포함시킬 수도 있다.

물론, 투여된 유효 성분 화합물의 양은 치료될 객체, 증상의 정도, 투여 방식 및 의사의 처방에 좌우될 것이다. 그러나, 유효투여량은 1일 0.1-500 μ g/kg, 적합하기로는 1일 5-100 μ g/kg의 범위이다. 평균 체중이 70kg인 사람에 대해서는 1일 7 μ g내지 35mg 또는 바람직하게는 1일 35 μ g내지 7mg이다.

대표적인 약제는 유효성분 0.01%-95중량%와 1종 이상의 허용되는 비독성 담체를 그 잔량으로 포함한다. 유효 성분의 양은 투여형 및 투여방식에 따라 달라지게 된다.

고체 조성물에 있어서, 공지의 비독성 고체담체의 예로서는 제약등급의 만니톨, 락토오스, 스타아치, 스테아르산마그네슘, 나트륨사카린, 활석, 셀룰로오스, 글루코오스, 숙크로오스, 탄산마그네슘등이 사용될 수 있다. 전술한 유효성분 화합물은, 예를들면 폴리알킬렌글리콜, 예컨대 프로필렌글리콜을 담체로 사용하여 좌약으로 제제하여도 좋다. 액체형의 약리학상 투여가능한 조성물은 전술한 유효 성분화합물과 보조약을 담체, 예컨대 물, 식염수, 텍스트로오스 수용액, 글리세롤, 에탄올 등에 용해, 분산, 등의 방법으로 용액제 또는 현탁제로 제제함으로써 제조할 수 있다. 필요에 따라, 이 제약 조성물은 습윤제 또는 유화제, pH완충제등의 비독성 보조 물질, 예컨대 초산나트륨, 노라우트산소르비탄, 올레산트리에탄올아민등을 소량 함유하여도 좋다. 그러한 투여형의 실질적인 제조방법은 공지된 것이며, 이 분야에 숙련된 사람들에게 자명하다(예컨대, 펜실바니아주 이스턴시맥 퍼블리싱 컴퍼니 간행의 "Remington's Pharmaceutical Sciences," 1975년, 제15판을 참조). 투여할 조성물 또는 제제형은 치료될 객체의 증상을 경감시키는데 유효한 양으로 유효성분 화합물이 함유되어야 한다.

경구 투여를 위한 비독성 제약 조성물은 제약등급 만니톨, 락토오스, 스타아치, 스테아르산마그네슘, 나트륨 사카린, 활석, 셀룰로오스, 글루코오스, 숙크로오스, 탄산마그네슘 등과 같은 통상적으로 사용되는 임의의 부형제를 혼합시켜 제제한다. 그러한 조성물은 용액제,

현탁제, 정제, 환제, 캡슐제, 산제, 지속 경감제 등의 제형으로 제제할 수 있다. 이러한 조성물은 유효 성분을 10%~95%, 적합하기로는 25%~70%로 함유시킬 수 있다.

비경구투여는 일반적으로 피하 주사, 근육내 주사 또는 정맥내주사를 특징으로 하는 것이다. 주사제는 용액제 또는 현탁제, 주사 직전에 액체로 용액 또는 현탁액으로 만들기기에 적합한 고체 또는 유제 등의 공지의 제형으로 제조할 수 있다. 적당한 부형제의 예로서는 물, 식염수, 덱스트로오스, 글리세롤, 에탄올 등이 있다. 또한, 필요하다면, 투여할 약제 조성물은 습윤제나 유화제, pH완충제 등의 비독성, 예컨대 초산나트륨, 모노라우르산 소르비탄, 올레산트리에틸아민 등을 소량함유시켜도 좋다.

피하 투여용으로 근래 고안된 방법은 일정 농도의 투여량이 유지될 수 있도록 완속 경감 또는 지속 경감 조직의 이식법을 사용하고 있다(미합중국 특허 제 3,710,795호를 참조).

좌약, 공지의 결합제 및 담체를 사용한 조직 투여로는, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜 또는 트리글리세리드가 포함된다. 그러한 좌약 제제시 유효성분 함량은 0.5~10%, 바람직하게는 1~2%로 하는 것이 좋다.

에어로졸 투여를 위해서, 유효 성분 화합물은 계면 활성제 및 포사약(抛射藥)과 함께 미세분말 형태로 공급되는 것이 좋다. 유효 성분의 전형적인 함량은 0.01~20중량%, 적합하기로는 0.04~1.0중량%이다.

물론, 계면 활성제는 비독성으로 추진약이 가용성인 것이라야 좋다. 그러한 계면 활성제의 대표적인 예로서는, 탄소 원자수가 6내지 22개인 지방산, 예컨대 카프로산, 옥타노산, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산, 리놀레산, 리놀렌산, 올레오스테아르산 및 올레산과 지방족 다가 알코올 또는 그의 환식 무수물, 예컨대 에틸렌글리콜, 글리세롤, 에리트리톨, 아라비톨, 만니톨, 소르비톨과의 에스테르, 또는 부분 에스테르, 소르비톨에서 유도된 헥시톨 무수물("Span"이라는 상품명으로 시판 중인 소르비탄 에스테르) 및 폴리옥시에틸렌과 이들 에스테르의 폴리옥시프로필렌 유도체가 있다. 혼합 에스테르, 예컨대, 혼합 또는 천연 글리세리드류도 이용될 수 있다. 적합한 계면 활성제는 올레산염 또는 소르비탄, 예컨대 "Arlacel C"(세스퀴 올레산소르비탄), "Span 80"(모노올레산소르비탄) 및 "Span 85"(트리올레산소르비탄)이라는 상품명으로 시판되고 있는 것들이다. 계면 활성제의 함량은 조성물 전체의 0.1~20중량%, 적합하기로는 0.25%~5중량%이다.

이 조성물의 잔량은 통상 포사약이다. 액화 추진약은 주변조건에서 일반적으로 기체이며, 가압 농축시킨다. 적당한 액화 추진약으로서는 탄소 원자수가 최대 5개인 저급 알칸류, 예컨대 부탄 및 프로판, 적합하기로는 플루오로화 또는 플루오르클로로화 알칸류, 예컨대 "프레온"이라는 상품명으로 시판되고 있는 것들이다. 이들의 혼합물도 역사 사용될 수 있다.

에어로졸제를 제조함에 있어서는, 적당한 밸브가 장치된 용기에 미세하게 세분된 유효 성분 및 계면 활성제를 함유하는 적절한 추진약을 충전시킨다. 따라서, 이들 성분은 밸브의 작용으로 방출될 때까지 고압하에 유지된다.

본 발명을 실시예를 들어 상술하면 다음과 같다. 그러나, 본 발명은 이들 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

7-[3-[4-(3-페닐티오-프로필)-1-피페라지닐]-프로필]-테오필린.

A) 7-(3-클로로프로필)-테오필린(단계 (a)) ; 화합물(II)의 제조

테오필린 1몰, 1-브로모-3-클로로-프로판 3몰, 이소프로필알코올 600ml 및 물 60ml를 함유하고 충분히 교반시킨 반응 매질을 24시간 동안 환류시킨다. 이어서, 여기에 수산화칼륨(1,2몰)수용액을 서서히 첨가한다.

다음에, 알코올 용매를 제거하고, 생성된 물질을 염화메틸렌으로 추출시켜 수세한 다음, 용매를 증발제거시키고, 생성물을 메탄올로 재결정시킨다. 융점 : 122°C.

B) 1-(3-페닐티오프로필)-피페라진(과정(b)), 화합물(III)의 제조

(a) 3-페닐티오-1-클로로프로판의 제조 :

물 500ml중에 용해시킨 1.1몰 수산화나트륨의 용액에 티오펜 1몰 및 1-브로모-3-클로로-프로판 2몰을 첨가한다. 이어서, 이 혼합물을 격렬하게 교반시키면서 30시간 환류시킨다. 냉각시킨 후에, 생성물을 염화 메틸렌으로 추출시킨다. 묶은 알칼리액, 이어서 물로 세척시킨 다음, 용매를 진공 증발시킨다. 염소화 유도체를 13mmHg, 138°-140°C에서 증류시킨다.

(b) 1-(3-페닐티오프로필)피페라진 :

1l의 50%알코올 수용액에 피페라진 3몰, 3-페닐티오-1-클로로프로판 1몰, 10N수산화나트륨 1몰을 첨가한다. 이 혼합물을 교반시키면서 24시간 동안 환류시킨다. 이어서, 에탄올을 증발제거하고, 생성물은 염화메틸렌으로 추출시킨다. 유기층을 물로 충분히 세척시킨 다음, 농축 및 증류시킨다. 비점 : 140°-142°C(0.05mm).

C) 7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-프로필]-테오필린(단계(c)), 화합물(I)의 제조

7-(3-클로로프로필)-테오필린(1몰) 및 1-(3-페닐티오프로필)-피페라진을 50%알코올 수용액 중에서 24시간 동안 환류시킨다. 반응이 종료되면, 수산화나트륨(1몰)을 첨가한다. 이 혼합물을 염화 메틸렌으로 추출시켜 수세한 다음, 용매를 증발 제거하고 잔사를 에탄올 중에서 재결정시킨다.

실시예 3에 기재한 방법으로 이염산염을 제조한다. 융점 : 260°C.

[실시예 2]

7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]-테오필린(단계 (c))

7-(2,3-에폭시프로필)-테오필린(1몰) 및 1-(3-페닐 티오프로필)-피페라진(1몰)함유하는 에탄올(2ℓ)용액을 5시간 동안 환류시킨다. 에탄올을 일부 제거시킨다. 반응 매질의 결정화가 일어난다. 생성된 결정을 흡인여과시켜 에탄올을 사용하여 재결정시킬 수 있다.

실시예 3에 기재한 방법으로 이 염산염을 제조한다. 융점 : 220°C.

[실시예 3]

유리 염기를 염으로 전환시키는 방법.

메탄올 중의 과량의 30%염화수소 용액을 메탄올 20ml에 용해시킨 7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]-테오필린 1.0g의 용액에 첨가시킨다. 침전이 완결될 때까지 디에틸에테르를 첨가시킨다. 생성물인 이염산염을 여별하고 에테르로 세척시킨 다음, 공기 건조 및 재결정화시킨다. 융점 : 260°C.

이와 유사한 방법으로, 유기 염기 형태의 일반식(1)의 화합물 전체를 적절한 산, 예컨대 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산, 초산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말론산, 호박산, 말산, 알레산, 푸마르산, 타르타르산, 글산, 안식향산, 신암산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산 등으로 처리하여 산부가염으로 전환시킬 수 있다.

[실시예 4]

염을 유리산으로 전환시키는 방법.

7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]테오필린 이염산염 1.0g을 에테르 50 ml에 현탁시킨 것을 염이 완전히 용해될 때까지 과량의 탄산칼륨 용액과 함께 교반시킨다. 이어서, 유기층을 분리시키고, 물로 2회 세척시킨 다음, 황산마그네슘으로 건조시킨 뒤, 증발시켜서, 유리 염기 형태로서의 7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]테오필린을 얻는다.

[실시예 5]

알코올을 에스테르로 전환시키는 방법.

7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]테오필린 1.0g을 피리딘 30ml에 용해시킨다. 여기에, 초산무수물 2ml를 첨가시킨다. 이 혼합물을 실온에서 20시간동안 유지시킨다. 용매를 증발 제거하고, 이어서 에스테르인

7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-아세톡시프로필]테오필린을 이염산염 형태로 공지 방법에 의하여 단리시킨 다음, 재결정화시킨다.

이 실시예의 상시 A)항에서 설명한 방법과 유사한 방법으로, 7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]테오필린으로부터 유도한 것의 n-프로피오닐옥시, i-부틸옥시, n-옥시발레릴 및 n-카프로일옥시발레릴 화합물을 제조한다.

[실시예 6-32]

실시예 1내지 5의 방법에 의하여 일반식(1)의 다른 화합물들도 역시 제조할 수 있다. 이 화합물들의 융점은 다음표와 같다.

[표 1]

실시예	n	Z ₁	m	Y	Z ₂	R ₁	R ₂	R ₃	염의종류	용점
6	1	CH ₂	0	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	265°C
7	1	CH ₃	1	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	260°C
8	0	CH ₂	1	S	CH ₂	H	H	H	2HCl	214°C
9	1	CH ₂	0	O	CH ₂	6-CH ₃	2-CH ₃	H	2HCl	244°C
10	1	CH ₂	1	O	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	246°C
11	1	CH ₂	1	S	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	238°C
12	1	CH ₃	1	O	CH ₂	4-CH ₃	H	H	2HCl	222°C
13	1	CH ₂	1	S	CH ₂	4-CH ₃	H	H	2HCl	224°C
14	1	CHOH	0	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	182°C
15	1	CHOH	1	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	188°C
16	1	CHOH	1	S	CH ₂	4-CH ₃	H	H	2HCl	200°C
17	1	CHOH	1	O	CH ₂	4-OCH ₃	H	H	2HCl	220°C
18	1	CHOH	1	S	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	205°C
19	1	CHOH	1	O	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	206°C
20	1	CHOH	2	S	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	176°C
21	1	CH ₂	1	O	CH ₂	4-OCH ₃	3-OCH ₃	5-OCH ₃	2HCl	208°C
22	1	CH ₂	2	S	H	CH ₂	H	H	2HCl	228°C
23	1	CH ₂	2	S	H	CH ₂	H	4-Cl	2HCl	226°C
24	1	CH ₂	1	S	CHOH	H	H	H	2HCl	232°C
25	1	CH ₂	2	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	230°C
26	1	CHOH	1	S	CHOH	H	H	H	2HCl	182°C
27	1	CHOH	2	S	CH ₂	H	H	H	2HCl	198°C
28	1	CHOH	2	O	CH ₂	H	H	H	2HCl	208°C
29	4	CH ₂	2	S	CH ₂	H	H	H	2HCl	245°C
30	1	CH ₂	1	S	CH ₂	4-CH ₃	H	H	2HCl	238°C
31	1	CH ₂ OCOCH	1	O	CH ₂	4-Cl	H	H	2HCl	158°C
32	1	CH ₂ OCOCH	1	S	CH ₂	H	H	H	2푸마레이트	158°C

[실시예 33]

약제 조성물

이 실시예에서의 유효 성분은 7-[3-[4-(3-페닐티오프로필)-1-피페라지닐]-2-히드록시프로필]테오필린이다. 물론, 본 발명의 다른 화합물도 사용될 수 있다.

A. 캡슐제

유효성분	30.0mg	활석	5.0mg
락토오스, 특급	163.0mg	스테아르산마그네슘	2.0mg

B. 주사용 앰플

유효성분	10.0mg	인산일나트륨, 충분한 양의 증류수물	5.0ml
염화타르탈	35.0mg	가하여 pH 5.5-6로 함.	

C. 정제

유효성분	10.0mg	실리카	
락토오스	80.0mg	스타아치	
셀룰로오스	97.5mg	스테아르산마그네슘	

D. 음복용 현탁제

유효성분	200.0mg	폴리옥시에틸렌글리콜 및 충분한량의 물	200.0ml
안식황산	250.0mg		

E. 에어로졸제 I

유효 성분	0.6%	Freon 11	20.0%
Span 85	0.5%	Freon 12/Freon 114(20/80)	78.9%

에어로졸제 II

유효 성분	0.88%	50% Freon 12, 25% Freon 11 및	97.24%
황산 나트륨(무수물), 미분품	0.88%	25% Freon 114로 구성된 추진약	
Span 85	1.00%		

에어로졸제 III

유효 성분	0.50%	30% Freon 11 및 70% Freon W로	99.0%
Span 80	0.50%	구성된 추진약(C)	

에어로졸제 IV

유효 성분	3.0%	Freon 114(디클로로디플루오로에탄)	41.0%
Span 85(트리올레산소르비탄)	1.0%	Freon 12(디클로로디플루오로에탄)	25.0%
Freon 11(트리클로로모노플루오로에탄)	30.0%		

[실시에 34]

아나필락트 길항 작용

체중 250g의 스프레이그 도올리(Sprague Dawley) 암쥐(IFFA CREDO)를 사용하여 시험을 실시한다. 시간 0에서, 이 동물들을 달걀 알부민(1mg, s. c) 및 수산화알루미늄(200mg, s. c) 주사와 동시에 헤모필루스 페르투스(Haemophilus pertussis) 약편(Vaxicoq® PASTEUR 1.5 × 10¹⁰ organisms/0.5ml, 주사 속도 1.5ml/i. p./rat) 주사로 감각시킨다. 14일 경과후에, 이들 쥐를 에테르로 마취시키고, 하행 동맥을 천자하여 혈액 시료를 취한다.

원심 분리 및 희석시킨 후에, 항혈청을 다른 스프레이그 도올리 숫쥐에 피하(0.1ml/i. d) 및 등 부위의 상이한 3개 부위에 주사한다. 24시간 후, 3점의 상이한 등 부위에 히스타민 피하주사(30µg/kg/i. d.)와 동시에 달걀 알부민 5mg 및 에반스 블루(Evan's Blue) 2.5mg를 함유하는 생리 용액의 피하주사(1ml/rat) 30분전에, 시험 물질을 경구 투여하고, 30분경과 후에는 과다량의 에테르 투여에 의하여 이들 동물을 희생시키고, 등가죽(배면피)을 벗겨내고 안쪽으로 구부려 편마.

항원의 영향하에, 앞서의 항혈청(항달걀 알부민)에 대항하는 3개 부위는 에반스 블루의 국부 확산(피하비만세포의 의한 히스타민 방출)에 기인한 청색을 나타낸다. 히스타민의 국부작용에 대응하는 3개의 상이한 부위는 양호한 억제 반응성과 함께 시험물질의 독특한 항히스타민 작용을 나타낸다.

각 점의 표면적으로 다음 공식에 따라 계산한다.

$$L \times l \times \pi / 4$$

위 식에서, L과 l은 각각 타원의 장축과 단축을 나타낸다. 가장 양호한 희석도의 대조 항혈청은 약 100mm²의 표면적에 대응한다. 색의 강도는 다음 규격에 따라 순차적으로 평가한다.

0 : 무색	1.5 : 짙은 청색
0.5 : 극히 연한 청색	2 : 극히 진한 청색
1 : 연한 청색	

본 발명 제품의 아나필락트 길항 작용은 점의 표면적과 그 색의 강도로 얻은 억제율을 평균함으로써 얻어진다.

일반식(1)의 화합물, 상세히 말하자면 실시에 1, 2, 7, 8, 14, 15, 16, 19 및 20의 화합물은 10-50 mg의 1회 투여량으로도 억제를 유발시킨다.

[실시에 35]

기관지 확장 작용

체중 250-300g의 3마리의 유색 구이네아 숫돼지(C. E. R. J. Janvier)를 피검체로 이용한다. 이들 동물을 카르복시에틸(1-2g/kg/i. p)로 마취시킨다. 기관 카눌레(tracheal cannula)를 준비하여 작은 동물용 기관지 펌프에 연결시킨다(Ideal-Palmer형).

이들 동물을 소정의 속도 및 주기로 강제 호흡시킨다.

취입 회로 상의 도선에 전자기 소자(셀)를 설치하고, 이 감응기에 의하여 방출되는 신호는 전위차 기록계에 수성되기에 앞서 압력식 전치 증폭기 및 증폭기로 증폭시킨다. 이들 동물이 일정기간 휴식을

취하게 한 후 기관지 수축제는 정맥(경정맥)내에 투여하고, 쿠레레 마취(curarization)에 의하여 특성의 불수의근(不隨意筋)반응을 예방하기 위한 갈라민 주사($1\text{mg} \times \text{kg}^{-1}/\text{i. v}$)를 주사한다. 기관지 경련이 일정하게 된 후에 대조구의 기관지 경련이 일어날 때까지 경정맥(또는 위) 경로로 반복 투여한다. 경련 유발제는 히스타민($5\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}/\text{i. v}$), 세로토닌($10\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}/\text{i. v}$) 및 영화 아세틸($20\mu\text{g} \times \text{kg}^{-1}/\text{i. v}$)이다.

대조구의 기관지 경련의 억제율은 시험 물질의 활성의 척도이다.

일반식(1)은 화합물들, 더욱 상세히 설명하자면 실시예 1, 2, 6, 7, 8, 11, 14, 15, 16, 17 및 18의 화합물은 0.002-2mg의 일회 투여로 히스타민, 영화아세틸 및 세로토닌 등의 기관지 수축제에 대한 보호작용을 나타낸다.

[실시예 36]

근육 수축 이완작용

영화바름 유발 수축과 관련된 시험을 쥐에서 단리시킨 십이지장에 대하여 실시한다. 24시간 단식시킨 체중 300-400g의 스프레이그 도올리 숫쥐를 피검 동물로 사용한다.

이들 동물을 단주시킨 후에, 십이지장 부위(길이 3-4cm)를 취하여 대기압하에 36.5°C 로 항온 유지시킨 타이로드(tyrode)액이 함유된 분리조직 시험관에 투입시킨다. 십이지장의 타단은 등장성 응력 계기에 연결시키고, 최초에 최고 500mg까지 연신시킨다. 일정한 응답이 얻어질 수도 있도록 BaCl_2 투여량(육조 1ml당 약 200ml)을 선택한다.

타이로드액에 용해시킨 시험물질은 조직 수축을 방지하도록 투여량을 증량 첨가한다. 본 발명제품의 효과는 대조 수축의 억제율로 나타낸다.

화합물(1)은 일반적으로 3 내지 60g/ml로 하는 것이 효과적이다.

[실시예 37]

주기 변동 작용

이 시험은 구니에아 돼지로부터 단리시킨 이개(耳介)에 대하여 실시한다. 체중 300-500g의 동물을 단주시킨다. 우방판(右房辦)을 취하여 O_2 95% 및 CO_2 5%를 함유하고 30°C 에서 항온 유지시킨 타이로드액에 투입한다. 이 개를 단리시킨 조직 계기에 연결한다. 이 개는 자발적으로 움직이고(결정성 조직의 보조조정기 세포의 자동성), 맥동은 감지기에 의하여 방출신호로부터 기록되고, 장기(長期)심박계를 경유하여 증폭 및 집적된다. 타이로드액에 용해한 시험물질은 일반적으로 최대 효과가 얻어질 때까지 연속적으로 투여한다.

화합물(1), 더욱 상세히 설명하자면 실시예 1, 2, 6, 7, 8, 9, 14, 15, 16, 17, 18 및 19의 화합물은 주기변동작용이 없으나, 테오필린은 주기 변동 작용(빈박 작용)이 있다.

[실시예 38]

독 성

체중 약 150g인 스프레이그 도올리 숫쥐(IFFA CREDO France)를 피검물질로 사용한다. 시험 전일에 이들 동물을 단식 시킨다.

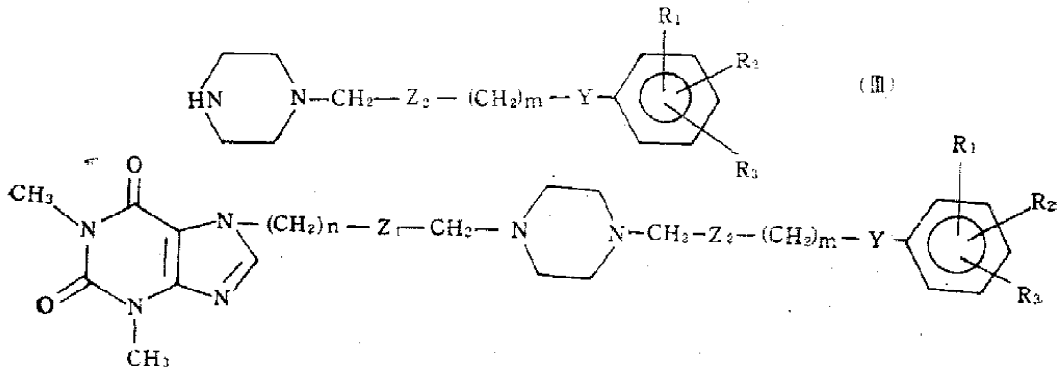
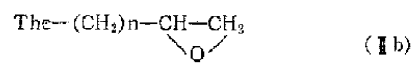
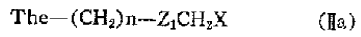
처리일에, 아라비아 고무 3%를 함유하는 고무수에 현탁시킨 본 발명 제품을 이들 쥐에 일회 투여량으로 투여한다. 이어서, 이들 동물을 각각의 단독 쥐장 내에서 관찰하여 본 발명 제품의 독성 작용에 의하여 유발된 장애를 검토한다. 사망율을 14일 동안 기록한다.

화합물(1)의 경구 독성은 쥐에 있어서 500-3000mg/kg이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 일반식(IIa) 또는 (IIb)의 화합물을 다음 일반식(III)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 다음 일반식(1)의 테오필린의 피페라진 유도체 및 그의 약리학적으로 허용되는 산부가염의 제조 방법.



(I)

상기 식에서, Z_1 및 Z_2 는 각각 CH_2 , CHOB (여기서, B는 수소 및 알카노일 중에서 선정됨) 및 C=O 중에서 선정되고, Y는 산소 또는 황이며, n은 0-4의 정수이지만, Z_1 이 CHOB 일 경우에는 0이 될 수 없고, m은 0-4의 정수이지만, Z_2 이 CHOB 일 경우에는 0이 될 수 없으며, R_1 , R_2 및 R_3 는 각각 수소, 할로겐, 히드록시, 트리플루오로메틸, 알킬 또는 알콕시이고, X는 할로겐 원자이며 The는 다음과 같은 테오필린핵을 나타낸다.

