

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 495/04

(45) 공고일자 1987년02월 16일
(11) 공고번호 87-000207

(21) 출원번호	특1983-0002587	(65) 공개번호	특1984-0005147
(22) 출원일자	1983년06월 10일	(43) 공개일자	1984년11월03일
(30) 우선권 주장	8210926 1982년06월 16일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	사노피(소시에테 아노님) 미셸드 아스		
	프랑스공화국(우편번호 75008) 파리시, 아베뉴 조오지 5, 40번지		

(72) 발명자 다니엘 프레엘
프랑스공화국(우편번호 31400), 룰루즈, 아베뉴 프로페쇼 세, 술라, 아
프로비존망 52-7, 바, 세, 레지당스 그랑 라미에
진 피에르 마페랑
프랑스공화국(우편번호 31120) 포르테/가론느, 뤼뒤꼬르-프랑-포미에, 5
에릭 발레
프랑스공화국(우편번호 31170), 투르네포일, 세앵 뒤 라멜레-몽디-253
(74) 대리인 김명신

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1253호)

(54) 티에노-피리디논 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

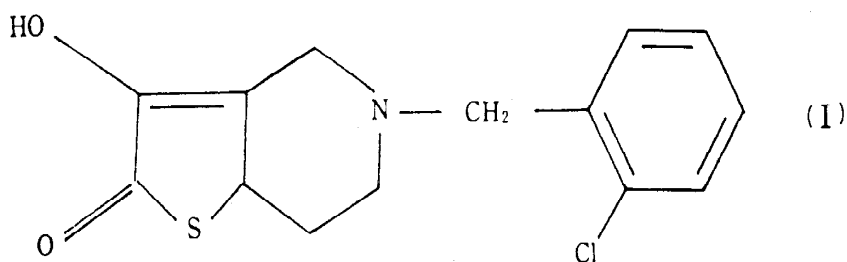
명세서

[발명의 명칭]

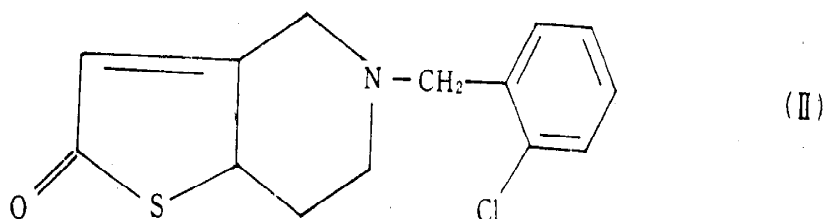
티에노-피리디논 유도체의 제조방법

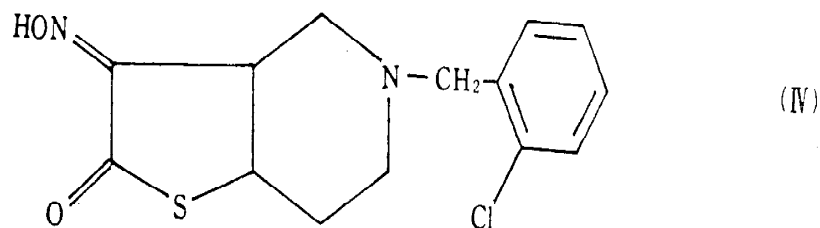
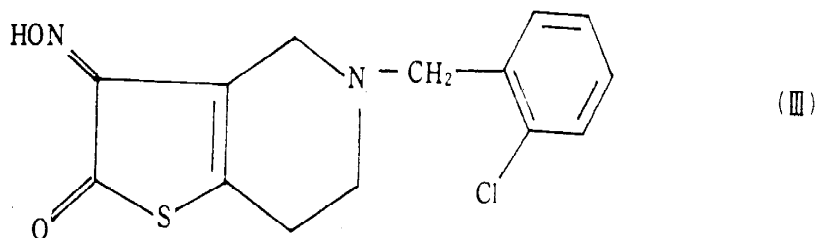
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 인간 및 가축에의 약으로 유용한 다음 구조식(I)을 갖는 신규 5,6,7,7a-테트라하이드로-4H-티에노(3,2-C) 피리딘-2-온 유도체 및 그의 제약적으로 허용되는 유기 및 무기산 부가염의 제조 방법에 관한 것이다.



상기 화합물은 비대칭 탄소원자의 존재로 인하여 두종의 에탄티오머 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명은 상기 두종의 에탄티오머 및 그들의 혼합물을 포함한다. 본 발명에 따른 구조식(I)의 화합물의 제조방법은, 다음 구조식(II)의 화합물을 니트로소화 하고, 얻어진 다음 구조식(III)의 케토-옥심을 수소첨가한 다음, 얻어진 다음 구조식(IV)의 수소첨가 화합물을 산처리하여 상기 구조식(I)의 소망하는 유도체를 얻는 것으로 구성되어 있다.





본 발명의 화합물의 제조에 있어서 출발물질인 상기 구조식(III)의 화합물은 본 출원인에 의하여 출원된 프랑스 특허 출원제80 25 274호에 그 제조방법과 함께 기술되어 있다. 구조식(III)의 화합물, 즉 5-(2-클로로-벤질)-3-(하이드록시이미노)-4,5,6,7-테트라 하이드로-3H-티에노(3,2-C)피리딘-2-온을 제공하는 니트로소화 단계는 불활성 분위기 하에 빙초산에서 구조식(III)의 화합물을 아질산나트륨과 반응 시키므로써 수행된다. 수소 첨가 단계는 과염소산 및 촉매, 바람직하기로는 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 같은 알코올, 또는 수성-알코올성 용매에 용해시킨 목탄 상의 팔라듐의 존재하에서 10℃내지 50℃의 온도에서 수행된다.

산처리하는 구조식(IV)의 화합물을, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올 같은 알코올, 및 1N내지 3N농도의 염화수소산 또는 취화수소산 같은 산으로 구성된 혼합물에 용해시켜 수행한다. 이 단계는 환류 조건하에서 불활성 분위기하에 3시간 내지 6시간 동안 수행된다.

본 발명을 실시예에 의하여 설명하면 다음과 같다.

a) 5-(2-클로로)-3-(하이드록시 이미노)-4,5,6,7-테트라하이드로-3H-티에노(3,2-C)-피리딘 2-온

5-(2-클로로 벤질)-5,6,7,7a-테트라하이드로-4H-티에노(3,2-C)-피리딘-2-온 옥살레이트(25g : 0.0068 몰)를 불활성 분위기 하에서 빙초산(125m^l)에 현탁시킨다음, 반응매체를 0℃내지 5℃로 냉각시킨 후, 물(30m^l)에 용해시킨 아질산나트륨(5g : 0.072몰)을 적가하였다.

얻어진 물질을 실온에서 7시간 동안 방치하였다. 결정을 여별하고, 에테르로 세척하고, 건조시킨 다음 생성물을 물로 재결정시킨 결과 황색결정(융점, 222℃ : 수율 70%)이 얻어졌다.

b) 5-(2-클로로-벤질)-3-(하이드록시 이미노)-3a,4,5,6,7,7a-헥사 하이드로-3H-티에노(3,2-C)-피리딘-2-온

앞에서 얻어진 구조식(III)의 화합물(15g : 0.0376 몰)을 메탄올(900m^l)와 70% 염소산(8m^l)의 혼합물에 용해시키고, 에탄올(100m^l)에 현탁시킨 목탄상의 10% 팔라듐(5g)을 반응매체에 첨가하였다. 반응 매체를 상압(1atm)하에 반응기에서 수소첨가 한다음 6시간 동안 실온에서 방치하였다. 결정을 여별한 후 반응 매체를 증발건조시켰다. 얻어진 잔사를 물에 용해시킨다음 포화 중탄산 나트륨 수용액으로 중화시켰다.

수성상을 디클로로 메탄으로 추출하고, 유기상을 무수 황산 나트륨 상에서 건조시킨 다음 증발건조시켰다. 오일 잔사를 실리카(용리제 : 톨루엔-에틸아세테이트 1 : 1)상에서 컬럼 크로마토그래피하여 정제하였다. 옥살레이트에 의하여 최종 정제를 수행한 결과 베이지 색결정(융점, 200℃ : 수율, 65%)이 얻어졌다.

c). 5-(2-클로로-벤질)-3-하이드록시-5,6,7,7a테트라하이드로-4H-티에노(3,2-C)-피리딘-2-온

전술한 단계에서 얻어진 구조식(IV)의 화합물(10.4g : 0.0334 몰)을 이소프로필 알코올(250m^l) 및 2N염산(45m^l)의 혼합물에 용해시키고, 얻어진 용액을 불활성 분위기하에서 4시간 동안 환류시킨 다음 증발 건조시키고, 잔사를 포화중탄산나트륨 수용액에 취하였다. 수성상을 디클로로메탄으로 추출하고, 유기상을 무수황산나트륨상에서 건조시킨 다음 증발건조시켰다. 얻어진 오일 잔사를 실리카상(용리제 : 톨루엔-에틸아세테이트 1 : 1)을 통하여 여과하여 정제시킨 결과 염기가 베이지색 결정(융점, 121℃ : 수율, 81%)으로서 얻어졌다. 상이한 염을 종래의 방법에 따라 제조하였다. 즉 헤미 옥살레이트 : 크림색 결정(융점, 170℃)(이소프로필 알코올-아세토니트릴로부터 재결정) 질산염 : 핑크색 결정(융점, 181℃)(이소프로판올-메탄올로부터 재결정) 하이드로클로라이드 : 베이지색 결정(융점, 139℃)(이소프로판올로부터 재결정)

또한 본 발명은 유효성분으로서 구조식(I)의 유도체 또는 그의 제약적으로 허용되는 무기 또는 유기 산부가염을 함유하며 항-혈소판 응집작용 및 항-혈전증 작용을 갖는 치료용 조성물을 포함한다. 급성, 만성, 아-만성 및 지연독성에 관한 독물학적 조사를 행한결과 본 발명의 유도체는 내성이 양호하고 저독성이라는 것이 입증되었다. 새앙쥐, 쥐 및 토끼에 대하여 본 발명의 유도체를 경구 또는 복강내 투여하여 시험한 결과 수행된 여러가지 실험을 통하여 국소 및 전신반응, 규칙적으로 행한 생물학적 제어하에서의 불안, 및 육안또는 현미경적 상해를 결코 일으키지 않았다. 계약적인 연구결

과 본 발명의 화합물의 항-혈소판 응집작용 및 항-혈전증 작용이 입증되었다.

1. 항-혈소판 응집 작용

이 시험은 본 발명의 화합물 100mg을 3일동안 48시간, 24시간 및 2시간에서 쥐에 경구투여하여 행하였다. 0시간에서, 레나우드(Renaud) 기술에 따라, 마취 시킨동물의 경정맥으로부터 4ml의 혈액시료를 채취 하였다. 응집 측정에 사용되는 것은 구연산염처리한 혈액이다.

a). A.D.P.-유발된 혈소판 응집의 측정

2ml의 구연산염 처리한 혈액을 자기봉이 구비된 자기 교반기에 설치한 소형 비이커에 신속히 주입 하였다. 2-3초 동안 교반 한후, ml 당 0.66μg의 아데노신-디포스페이트(A.D.P.)를 함유하는 0.4ml의 용액을 비이커에 주입하였다. 5초 동안 교반한 후 0.5ml의 혈액시료 두개를 취하여 제1시료는 0.5ml의 EDTA-포르말데히드 용액과 혼합시키고, 제2시료는 단지 0.5ml의 EDTA 용액과 혼합시켰다. EDTA-포르말데히드를 첨가하는 목적은 혈액을 안정화시켜 응집을 고정시키는데 있는 반면에, EDTA는 모든 혈소판 응집체를 분리시킨다.

상기 양 혼합물을 10분동안 방치한 다음 5분동안 저속 원심분리 하여 적혈구를 분리한후, 표면에 떠오르는 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)을 제거하여 희석시킨 다음 혈소판수를 계산하였다.

응집 수준을 다음 비율에 따라 측정하였다. 즉

$$\frac{\text{EDTA-포르말데히드에서의 혈소판수}}{\text{EDTA에서의 혈소판수}} \times 100 = \text{응집하지 않은 혈소판(\%)}$$

상기 비율이 100에 가까우면 가까울수록 혈소판 응집에 대한 시험물질의 억제효과가 그만큼 더크다.

따라서 본 발명의 화합물로 처리한 그룹(5마리의 쥐)에서 얻어진 백분율은 44 ± 13 이고, 반면에 대조 그룹(5마리의 쥐)에서 백분율은 6 ± 2 임이 측정되었다.

b). 콜라겐-유발된 혈소판 응집의 측정

0.5ml의 구연산염 처리한 혈액을 ml 당 10μg의 콜라겐을 함유하는 0.10ml의 용액에 첨가하였다. 일정한 교반하에 매체를 유지하면서 혈소판수를 계속하여 계산하였다. 시간이 경과함에 따라 유리 혈소판의 수의 감소가 계속하였으며 기울기가 응집의 초기속도를 나타내는 곡선을 그리는 것이 가능 하였다.

본 발명의 화합물로 처리한 그룹(5마리의 쥐)에 있어서 초기 응집속도는 2.33 ± 1.18 인 반면에, 처리하지 않은 그룹(5마리의 쥐)에 있어서는 12.44 ± 2.65 였다. 혈소판 응집에 대한 억제작용을 출혈시간에 대한 본발명의 화합물의 작용과 관련하여 조사하였다. 사용된 방법은 엘. 스탈라, 엠. 비. 도나리 앤드지. 데 개타노트롬, 레스 1975, 7, 709-716 (L. STELLA, M.B.DONATI and G. de GAETANO, Thromb. Res., 1975, 7, 709-716)에 따른 방법이다.

이 실험은 kg당 5%의 아라비아 고무 수용액 10ml에 현탁시킨 본 발명의 화합물 200mg으로 65시간, 41시간 및 17시간 전에 경구투여한 쥐에서 행하였다. 펜토바르비탈로 마취시킨후, 꼬리를 끝으로부터 5mm절단하였다. 혈액을 15초 간격으로 주의깊게 두드렸으며, 상처에 접촉하지 않도록 주의하였다. 출혈이 1분간 중지되었을 때 지혈이 되었다. 출혈시간은 초로 표시하였으며 1,200초(20분)를 초과하는 시간은 더이상 계산하지 않았다. 이와같이 하여 측정한 결과 아라비아고무만을 투여한 대조용에 있어서 평균 출혈시간은 390초였으며, 반면에 처리한 동물에 있어서는 1,200초를 초과 하였다.

2. 항-혈전증 작용

이 작용은 두 방법에 따라 조사하였다.

a) 명주실에 의한 실험적 혈전증 방법

본 조사의 원리는 테루히고 우메추 및 카주코 산내(TERUHIKO UMETSU and KAZUKO SANAI) (THROMB. HAEMOST., 39, 1, 1978)에 의하여 기술된 체외순환에 의한 실험적 혈전증 방법에 따른 것이다. 복강내 펜토바르비탈 주사에 의하여 마취시킨 쥐의 좌측 결정맥 및 우측 경동맥을 떼어내었다.

동맥-정맥 측로는 하나의 중앙카테테르 및 두개의 측방 카테테르로 구성되어 있으며, 백색의 천연 명주실을 중앙부에 도입하고 혈류를 20분동안 복원하였다. 고정시켜 혈류를 차단한후, 실을 서서히 제거한 다음 즉시 무게를 달았다.

축축한 명주실의 평균 중량율을 미리 측정해 놓았다. 처리는 5%의 아라비아 고무 용액(10ml/kg)에 현탁시킨 본 발명의 화합물(200mg/kg)을 경구투여에 의하여 축로를 통하여 혈류 개시 48시간, 24시간 및 2시간 전에 수행하였으며, 대조용은 5%의 아라비아 고무 용액으로만 투여하였다. 이와같이 하여 10마리의 쥐 두 그룹에 있어서 평균 혈전 중량은 대조용 동물의 경우 38.62 ± 1.18 mg이었고, 처리 동물의 경우 25.00 ± 6.42 mg이었음이 측정되었다. (-35%)

b). 금속 헬릭스를 사용하는 정맥 혈전증 방법.

본 방법은 프리드만과 그의 동료(FRIEDMAN and CO-Workers) (Am. J. PHYSIOL., 1960, 199, 770-774)에 의한 방법에 따른 것이다. 금속 헬릭스(치과 의사에 의하여 사용되는 페이스트 중전장치)를

크기를 작게한 다음, 5%의 아라비아 고무 수용액(10mℓ/kg)에 현탁시킨시험 화합물(200mg/kg)을 경구로 48시간, 24시간 및 2시간 전에 투여한 쥐의 하측 대정맥에 삽입하였다. 5시간후, 상기 금속 헬릭스를 이것이 보지되는 혈전과 함께 제거하여, 여과지와 함께 연속 가볍게 두드려서 정교하게 건조시킨 다음 칭량하였다. 그 다음 혈전을 금속 헬릭스로부터 제거한후, 금속헬릭스를 다시 건조시켜서 칭량하였다.

이와같이하여 평균 혈전 중량이 다음과 같이 상이하게 얻어졌다.

즉 아라비아고무만으로 투여한 대조용 쥐(10 마리)의 경우 $3.4 \pm 0.4\text{mg}$ 이었고, 본 발명의 유효 성분으로 처리한 쥐(10마리)의 경우 $2.1 \pm 0.3\text{mg}$ 이었다(-36%) 상기 보고된 독물 학적연구 및 제약적 연구 결과로부터 알 수 있는 바와같이, 본 발명의 화합물은 저독성이며 내성이 우수할 뿐만 아니라 항-혈소판 응집 작용과 항-혈전증 작용이 우수하여 인간 및 가축의 치료 목적에 매우 유용한 화합물임이 입증되었다.

본 발명의 치료용조성물은 경 구투여를 위하여 정제, 당의정, 캡슐, 점적약, 과립 또는 시럽으로서 제형화할 수 있으며, 또한 직장 투여를 위하여 좌약으로서 제형화할 수 있음은 물론, 비구투여를 위하여 주사용액으로서 제형화할 수 있다. 각 투약단위는 본 발명의 화합물을 0.010g내지 0.500g함유하는 것이 바람직하며, 1일 투여량은 환자의 연령 및 치료 상태의 정도에 따라 0.025g내지 1.50g범위이다. 본 발명의 유효성분의 제약적 제제형태를 예시하면 다음과 같다.

1. 정제

유효성분..... 0.15g

부 형 제 : 락토스, 전분, 아라비아고무 스테아린산마그네슘

2. 당의정

유효성분..... 0.100g

부 형 제 : 폴리비돈-부형제, 젤라틴, 스테아린산, 옥수수전분, 락토스, 백색설탕, 아라비아고무, 타르트라진, 뉴코신(new coccine)

3. 캡슐

유효성분..... 0.250g

부 형 제 : 옥수수전분, 스테아린산마그네슘, 무수황산칼슘

4. 주사용액

유효성분..... 0.100g

등장용매..... 5mℓ가 되게

5. 좌약

유효성분..... 0.150g

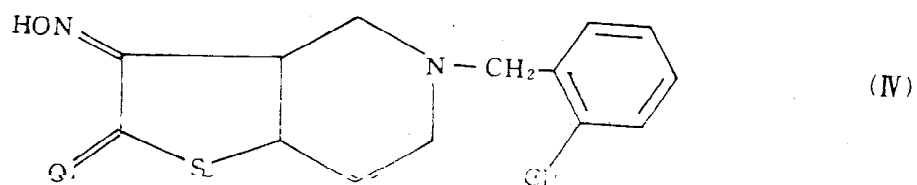
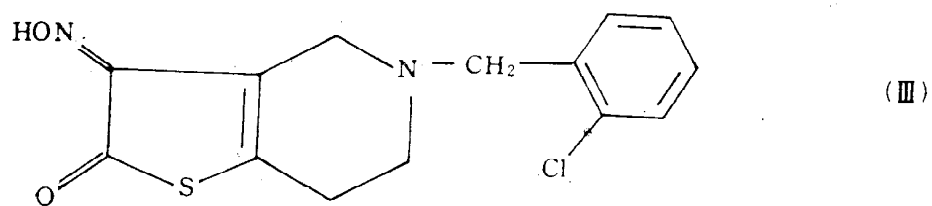
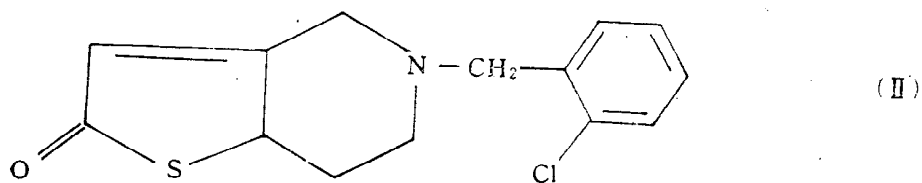
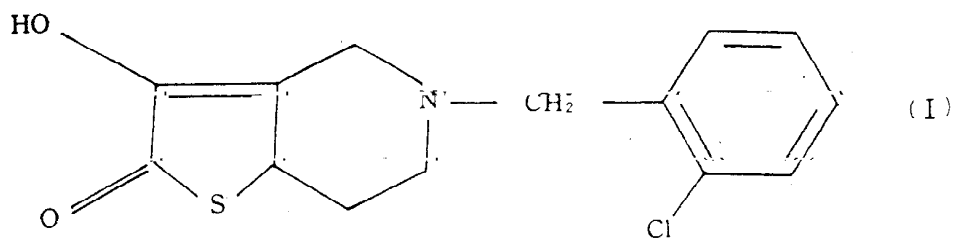
부 형 제 : 반 합성 트리글리세라이드

항-혈소판 응집작용 및 항혈전증 작용에 비추어, 본 발명의 화합물은 혈전 색전증 질병과 같은 혈소판 응집의 병변을 유발하는 질병의 예방 및 치료에 이용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

다음 구조식(II)의 화합물을 니트로소화시켜 얻어진 다음 구조식(III)의 케토-옥심을 수소 첨가시킨 다음, 얻어진 다음 구조식(IV)의 수소 첨가 유도체를 산처리시키는 것으로 구성된 다음 구조식(I)의 5,6,7,7a-테트라하이드로-4H-티에노(3,2-C)피리딘-2-온유도체 및 그의 제약적으로 허용되는 무기 또는 유기산 부가염을 제조하는 방법.



청구항 2

제1항에 있어서, 니트로소화를 불활성 분위기하에 빙초산 매질에서 아질산나트륨으로 수행함을 특징으로 하는 상기 구조식(I)의 화합물의 제조방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 수소 첨가를 촉매 및 과염소산의 존재하에 수행함을 특징으로 하는 상기 구조식(I)의 화합물을 제조하는 방법.

청구항 4

제2항에 있어서 산처리를 불활성 분위기하에 환류조건하에서 2N농도의 염산으로 수행함을 특징으로 하는 상기 구조식(I)의 화합물의 제조방법.