(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 213/24
C07D 237/08
A61K 31/34

(45) 공고일자 1996년01월03일
(11) 공고번호 특1996-0000074

(21) 출원번호	특1987-0014758	(65) 공개번호	특1988-0007411
(22) 출원일자	1987년12월23일	(43) 공개일자	1988년08월27일

(30) 우선권주장 946,749 1986년12월24일 미국(US)
(71) 출원인 알러겐, 인크. 제임스 엠. 케나지
미합중국 캘리포니아주 어빈 듀폰트 드라이브 2525

(72) 발명자 로산타 에이. 에스. 찬드 라라트나
미합중국 캘리포니아주 엘 토로, 애쉬우드 23015

(74) 대리인 황주명

심사관 : 정진수 (책자공보 제4264호)

(54) 레틴산 유사 활성을 갖는 에티닐헤테로방향족 산 및 이를 함유한 약제학적 조성물

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

레틴산 유사 활성을 갖는 에티닐헤테로방향족 산 및 이를 함유한 약제학적 조성물

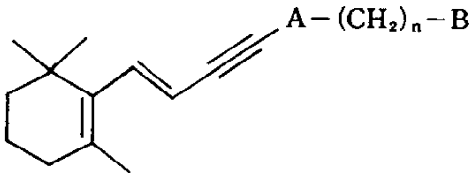
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 레티노이드-유사 활성을 갖는 신규한 화합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 레틴산에서 산-함유 말단 단위로부터 3개의 올레핀 단위가 에티닐헤테로 방향족-함유 작용기에 의해 치환된 화합물에 관한 것이다. 이와 같은 레틴산 구조의 변형체는 레티노이드 산-유사 활성을 가진다.

일본특허 제56-123903호에 기술된 살선층 화합물은 2-(2-((1,1-디메틸)-디메틸실릴)옥시)에틸-알파-(4-(2,6,6-트리메틸-1-사이클로헥센-1-일)-부텐-1-이닐)-1-사이클로펜텐-1-메탄올이다. 이 화합물은 본원에 기재된 화합물의 1-(2',6',6'-트리메틸-사이클로헥스-1'-에닐)-부트-1-엔-3-인 잔기를 갖는다. 그러나 이 잔기는 일본 특허와 본원 사이의 유일한 유사점일 뿐이다. 이와같은 화합물은 본 발명의 대상이 아니다.

본 발명은 일반식(I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다 :

[화학식 1]



$$A-(CH_2)_n-B \qquad (I)$$

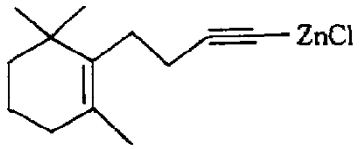
상기식에서, A는 피리딜, 푸릴, 티에닐, 피라다지닐, 피리미디닐 도는 피라지닐이고 ; n은 0 내지 5이며 ; B는 H, -COOH 및 이의 에스테르, 아미드 및 제약학적으로 허용되는 염, -CHO 및 이의 아세탈 유도체, $-COR_1$ 및 이의 케틸 유도체(여기서 R_1 은 $-(CH_2)_nCH_3$ (여기서, n은 상기 정의한 바와같다)이다), 또는 $-CH_2OH$ 및 이의 에테르 및 아실 에스테르 유도체이다.

두번 째 관점에 있어서, 본 발명은 여드름, 다리에르 병, 건설, 어린선, 습진, 아포피성 피부병 및 상피암과 같은 피부병을 치료하기 위한 일반식(I) 화합물의 용도에 관한 것이다. 이들 화합물은 또한 관절질환 및 기타 면역학적 장(예, 홍반성 난창)의 치료, 상처 치유의 촉진 및 건안 증후군의 치료에 유용하다.

본 발명은 또한 제약학적으로 허용되는 부형제와 혼합되어 있는 일반식(I) 화합물을 함유하는 약제에 관한 것이다.

또 다른 관점에서, 본 발명은 일반식(II)의 화합물을 $Pd(PQ_3)_4$(Q는 페닐이다) 또는 이의 유사한 착화합물의 존재하에 일반식(III)의 화합물과 반응시켜 일반식(I)에 상응하는 화합물을 제조하고 ; 또는 n이 0 내지 4이고 A가 헤테로사이클인 상기 일반식(I)의 화합물을 동족체화하거나 ; 일반식(I)의 산을 산 또는 산염으로 전환시키거나 ; 일반식(I)의 산을 에스테르로 전환시키거나 ; 일반식(I)의 산을 아미드로 전환시키거나 ; 산을 알콜 또는 알데히드로 환원시키거나 ; 알콜을 에테르 또는 에스테르로 전환시키거나 ; 알콜을 알데히드로 산화시키거나 ; 알데히드를 아세탈로 전환시키거나 ; 케톤을 케탈로 전환시킴을 특징으로 하여 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 2]



(II)

$$X-A-(CH_2)_n-B$$

(III)

상기식에서 X는 할로겐, 바람직하게는 I이고 ; A는 피리딜, 푸릴, 티에닐, 피리다지닐, 피리미디닐, 또는 피라지닐이며 ; n은 상기 정의한 바와같고 ; B는 H이거나, 보호된 산, 알콜,알데히드 또는 케톤이다.

본원에 사용된 용어 '에스테르'는 유기화학에서 전통적으로 사용되었던 용어의 정의 범위내에서 속하는 모든 화합물을 의미하고 포함한다. 에스테르에는 유기 에스테르 및 무기 에스테르가 포함된다. B가 -COOH일때, 이 용어는 알콜 또는 티오알콜로 그 작용기를 처리하여 유도된 생성물을 포함한다. B가 $-CH_2OH$인 화합물에서 에스테르가 유도될 경우, 이 용어는 인산-기본된 산 및 황-기본딘 산과 같은 에스테르를 형성할 수 있는 유기산에서 유도된 화합물, 또는 R이 모든 치환된 또는 비치환된 지방족, 방향족, 헤테로 방향족 또는 지환족 그룹인 일반식 $-CH_2OCOR$의 화합물을 포함한다.

바람직한 에스테르는 탄소원자가 10개 이하인 포화된 지방족 알콜 또는 산, 또는 탄소원자가 5 내지 10개인 환식 또는 포화된 지방족 환식알콜 및 산으로부터 유도된다. 특히 바람직한 지방족 에스테르는 저급 알킬산 및 알콜로부터 유도된 것들이다. 본원에서, 저급알킬은 탄소수가 1 내지 6개인 알킬을 의미한다. 페닐 또는 저급 알킬페닐 에스테르가 또한 바람직하다.

아미드는 유기화학으로 전통적으로 사용되는 용어와 일치되는 의미를 갖는다. 이 경우에 있어서, 아미드는 비치환된 아미드 및 모든 지방족과 방향족의 일치화된 아미드와 이치환된 아미드를 포함한다. 바람직한 아미드는 탄소수가 10개 이상인 포화된 지방족 라디칼, 또는 탄소수가 5 내지 10개인 환식 라디칼 또는 포화된 지방족-환식 라디칼에서 유도된 일 및 이치환된 아미드이다. 특히 바람직한 아미드는 치환된 및 비치화된 저급 알킬 아민에서 유도된 것들이다. 또한 바람직하게는 치환된 및 비치환된 페닐 도는 저급 알킬페닐 아민으로부터 유도된 일치환 및 이치환된 아미드이다. 비치환된 아미드가 또한 바람직하다.

아세탈 및 케탈은 K가 $(-OR)_2$ 인 일반식 -CK의 라디칼을 포함한다. 여기에서 R은 저급알킬이다. 또한, K는 $-OR_1O-$(여기서 R_1은 탄소원자가 2 내지 5개인 직쇄 또는 측쇄의 저급 알킬렌이다)일 수 있다.

염을 형성할 수 있는 작용기, 예를들면 산 또는 아민 작용기를 갖는 본 발명의 모든 화합물에 대해 제약학적으로 허용되는 염을 제조할 수 있다. 제약학적으로 허용되는 염은 모 화합물의 활성을 유지하면서 그것을 투여하는 대상 및 투여 방식에 유해하거나 나쁜 영향을 주지 않는 모든 염이다.

제약학적으로 허용되는 염은 유기 또는 무기산 또는 염기에서 유도될 수 있다. 염은 일가 또는 다가 이온일 수 있다. 특히 유인한 무기 이온은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘이온이다. 유기염은 아민, 특히 일-, 이- 및 삼급 알킬아민 또는 에탄올 아민과 같은 암몬늄염일 수 있다. 또한 염을 카페인, 트로메타민 및 유사한 분자로 형성할 수 있다.

본 발명의 바람직한 화합물은 에티닐 그룹 및 B- 그룹이 피리딘 환의 각각 2 및 5위치(니코틴산 명명법의 6 및 3위치는 피리딘 명명법에서 2 및 5위치와 동일함) 또는 티오펜 그룹의 각각 5 및 2위치에 붙어있고 ; n이 0,1 또는 2이고; B가 -COOH, 알칼리 금속염 또는 유기 아민염, 또는 저급 알킬 에스테르, 또는 $-CH_2OH$ 및 이의 저급 알킬 에스테르인 화합물이다. 더욱 바람직한 화합물은 ; 에틸 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]니코티노에이트 ; 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]니코틴산 ; 에틸 5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]티오펜-2-카복실레이트 ; 및 5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]티오펜-2-카복실산이다.

본 발명의 화합물은 질환 상태, 부위-특수 치료에 대한 요구, 투여 약제의 양, 또는 여러가지 다른 것을 고려하여 전신적 또는 국소적으로 투여될 수 있다.

피부병 치료에 있어서, 일반적으로 국소적으로 약물을 투여하는 것이 바람직하고, 또한 심한 낭포성 여드름의 치료와 같은 특정한 경우에 경구 투여가 사용될 수 있다.

용액, 현탁액, 겔, 연고등과 같은 모든 통상의 제제가 국소 치료에 사용될 수 있다. 그와 같은 국소 제제의 제조는 공지되어 있고, 예를 들면 문헌 [Remington's Pharmaceutical Science, Edition 17, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 예시된 바와같이 제약학적 제제의 기술서에 충분히 설명되어 있다. 국소 적용의 경우, 이러한 화합물을 분말 또는 분무, 특허 연무형태로 투여할

수 있다.

약물을 전신적으로 투여할 경우, 분말, 환, 정제등으로 조제하고, 또는 경구 투여할 경우 엘릭서제로 조제할 수 있다. 정맥내 또는 복강내 투여할 수 있는 용액 또는 현탁액으로 제조한다. 어떤 경우에는, 좌약형태로 이러한 화합물을 제형하는 것이 유용할 수 있다. 또한 피하 축적 또는 근육내 주사의경우, 지속적인 분비 제제로 체형하는 것이 유용할 수 있다.

기타의 약물을 차광 효과를 주면서 피부의 건조를 치료하는 것과 같이 제2의 목적을 위하여 국소 제제에 첨가할 수 있고 ; 피부병 치료, 감염예방, 자극, 염증등의 감소를 위해 기타의 약물을 첨가될 수 있다.

레틴산-유사 화합물에 의한 치료에 저갑한 것으로 알려진 또는 밝혀진 피부병 또는 모든 기타 징후 치료는 치료 유효용량의 하나 이상의 본 발명 화합물을 투여함으로써 효과적일 수 있다. 치료농도는 특수한 질환의 감소에 영향을 미치거나, 그 질환의 개시를 예방하기 위한 예방학적 방법으로 사용될 수 있다. 치료농도는 상태에 따라 다양하고, 어떤 경우에는 치료할 질환의 중증도 및 치료할 환자의 민감도에 따라 다양할 수 있다. 따라서, 최상의 치료농도는 전신적인 실험을 통하여 시간 및 장소에 따라 결정될 수 있다.

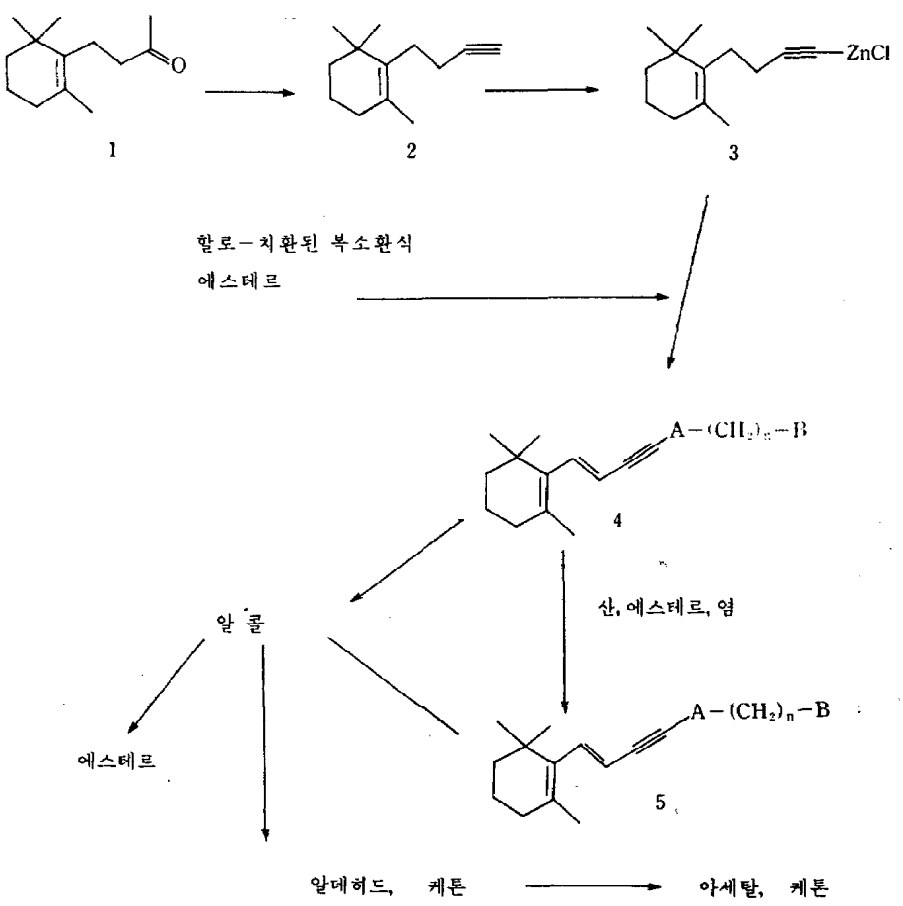
예컨데 여드름 또는 기타 그와 같은 피부병의 치료에서 조제물 ml당 0.01 내지 1.0mg을 함유하는 제제가 치료 유효농도가 될 것으로 예상된다. 전신적으로 투여할 경우, 0.01 내지 5mg/체중 kg/1일의 양이 치료학적으로 유효한 결과를 낳게 될 것이다.

본 발명 화합물의 레틴산 유사 활성은 오르니틴 디카복실라제에 대한 레틴산의 효과를 포함하여 레틴산활성의 통상적인 측정을 통하여 확인됐다. 레틴산과 세포증식의 감소간의 상관관계에 대한 최초의 연구는 베르마와 보우트엘에 의해 수행되었다[Verma & Boutwell, Cancer Research, 1977, 37, 2196-2201]. 이 참고문헌은 오르니틴 디카복실라제(ODC) 활성이 폴리아민 생합성전에 증가했음을 기재하고 있다. 폴리아민 합성의 증가는 세포증식과 상관 또는 연관될 수 있다는 것은 다른 문헌에서 확립된 바 있다. 따라서, ODC활성이 억제될 경우, 세포의 과다증식이 조절될 수 있다. ODC 활성증가의 원인이 알려지지 않았을지라도, 12-O-테트라데카노일포르볼-13-아세테이트(TPA)가 ODC 활성을 유도하는 것으로 알려져 있다. 레틴산은 TPA에 의한 이러한 ODC 활성의 유도를 억제한다. 본 발명 화합물은 또한 본래 문헌[Cancer Res. : 1662-1670, 1975]에 설명되어 있는 공정에 따른 분석법으로 입증된 바와같이 ODC의 TPA 유도를 억제한다.

본 발명의 화합물은 다수의 상이한 화학합성 경로에 의하여 제조될 수 있다. 본 발명을 예시하기 위해, 일반식(I)에 대표적인 특정 화합물을 얻는데 사용된 일련의 공정을 도식 I에 기재한다. 본원에 기재된 조건은 일반식(I)에 의하여 표시되는 모든 화합물에 대하여 일반화될 수 있는 특정 양태라는 것을 합성 화학자는 용이하게 알 수 있을 것이다.

반응도식 I는 일반식(I) 화합물을 제조하는 일반적인 공정을 나타낸 것이다.

[반응식 1]



이 도식에서, '할로-치환된 복소환식 에스테르'에서 할로는 Br, Cl 또는 I일 수 있지만, Br 및 I가 바람직하다. A와 B 및 n은 앞에서 일반식(I)의 치환체를 위해 정의한 것과 동일한 의미를 갖는다.

일반적으로 언급하면, 아세틸렌의 작용기는 일반식(I)의 케톤을 강염기 및 디알킬 클로로포스페이트로 처리한 다음 다시 염기로 처리하여 첨가한다. 이어서, 아세틸렌 그룹을 중금속염, 즉 ZnCl 염으로 전환시켜서 방향족환에 아세틸렌 작용기의 첨가를 완성할 수 있다. 이 ZnCl염의 염기적 성질때문에 B그룹의 산성적 특성은 최소화되어야 한다. 산, 알콜, 알데히드 및 케톤을 유도체화하는 것은 반응수율을 최대화하는데 요구된다. 선행 단계 후, 알킬 쇄 $-(CH_2)_n-$를 늘릴 필요가 있을 경우, 이것은 안트-에이스테르트(Arndt-Eistert) 반응과 같은 동족화 반응으로 수행할 수 있다.

일반식(I)의 화합물은 베타-아이오논(Beta-Ionone)의 이름으로 알드리히 케미칼 캄파니에서 시판하고 있다. 케톤은 리튬 디이소프로필아미드(LDA) 또는 유사한 염기에 의하여 불활성 대기하에 환산온도에서 3중 결합으로 전환된다. 그 반응은 디알킬에테르 또는 환식 에테르, 예컨데, 테트라 하이드로푸란, 피란등과 같은 에테르-형용매에서 수행된다.

더욱 특히, 리튬 디이소프로필아미드는 동일 반응계내에서 테트라 하이드로푸란과 같은 무수 용매에서 디이소프로필아민을 혼합한 다음, 불활성 대기하에 -70 내지 -50℃의 온도로 냉각시켜 생성한다. 이어서 적절한 용매중의 n-부틸리튬과 같은 알킬 리튬화합물의 동일한 몰량을 환원온도에서 첨가하고 적절한 시간동안 혼합하여 리튬 디이소프로필아미드(LDA)를 형성시킨다. 일반식(I)의 케톤(적어도 10% 몰 과량)을 반응 용매에 용해시켜서, 그 용액을 LDA 혼합물의 온도까지 냉각시키고, 그 용액에 첨가한다. 짧은 시간동안 혼합한 후, 그 용액을 디알킬 클로로포스페이트 바람직하게는 디에틸크로로 포스페이트로 약 20% 몰과량으로 처리한다. 이어서 반응용액을 서서히 실온까지 상승시킨다. 이어서, 이 반응용액을 동일 반응계내에서 무수 용매를 사용하여 불활성 대기, 바람직하게는 아르곤하에, 환원온도(-78℃)에서 제조된 제2의 리튬 디이소프로필아미드 용액에 첨가한다. 그 후, 반응 혼합물을 다시 실온까지 가온하여, 바람직하게는 10시간 내지 20시간 동안, 가장 바람직하게는 약 15시간 동안 교반한다. 이어서 그 용액을 산성화시켜서 생성물을 통상적인 분리 방법으로 수거하였다.

일반식(3) 화합물은 모든 물 및 산소를 제거한 조건하에 제조한다. 디알킬 에테르와 같은 무수 에테르-형 용매, 또는 푸란 또는 피란, 특히 테트라하이드로푸란과같은 환식 에테르가 용매로서 사용될 수 있다. 일반식(2)의 용액을 먼저 아르곤 또는 질소와 같은 불황성 대기하에 제조하고, 이어서 n-부틸 리튬과 같은 강염기(약 10%몰 과량)를 첨가한다. 이 반응은 -10℃ 내지 +10℃의 환원온도, 바람직하게는 약 0℃에서 시작한다. 그 반응 혼합물을 짧은 시간, 30분 내지 2시간 동안 교반한 다음, 반응 용매에 용해시킨 약 10% 몰 과량의 융합된 염화아연으로 처리한다. 이 혼합물을 약 출발온도에서 추가로 1 내지 3시간 동안 교반한 다음, 온도를 10 내지 40분 동안 약 주변온도까지 증가시킨다.

할로-치환된 복소환식 에스테르는 이의 상응하는 산으로부터 제조하는데, 할로겐은 Cl, Br 또는 I이다. 이들 피리딜, 푸릴, 티에틸 및 디아지닐 산은 모두 화학약품 제조업자로부터 구입가능하거나 공개된 방법으로 제조할 수 있다. 에스테르화는 티오닐 클로라이드의 존재하에 적절한 알콜용액에 산을 환류시키거나, 디사이클로헥실 카보디이미드 및 디메틸아미노피리딘의 존재하에 산과 알콜을 반응시키며 달성한다. 에스테르는 통상의 방법으로 회수하고 정제한다. 기타의 통상적인 방법도 에스테르화를 완성하기 위해 이용할 수 있다.

일반식(4) 화합물을 형성하기 위해,알킬 할로푸라노에이트, 또는 티오펜, 피리딘 또는 몇가지 디아진 이성체의 상응하는 알킬 할로 에스테르를 무수 용매에 용해시킨다. 에스테르는 화합물(3)의 출발량에 근접하는 몰량으로 사용된다. 이 용액을 약 -10℃ 내지 +10℃의 온도하에서 반응 용매중의 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐(반응물과 비교하여 약 5 내지 10% 몰 농도량)의 현탁액에 첨가시킨다. 이 혼합물을 짧은 시간, 약 15분 동안 교반한다. 이어서, 혼합물이 제조된 화합물에 별도로 제조된 화합물(3), 즉 염화아연염을 첨가하는데, 첨가는 약 실온에서 수행된다. 이 용액을 약 15시간 내지 25시간 동안 실온에서 교반한다. 이어서 반응을 산으로 중지시키고, 생성물을 분리하고 통상의 방법으로 정제하여 일반식(4)의 화합물을 얻는다.

일반식(4)의 에스테르를 취하여, 그것을 비누화시키고 생성된 산을 취하여 그것을 연속적으로 안트-에인스테르트(Arndt-Einstert) 동족화시키면 n이 1 내지 5인 일반식(5)의 화합물이 수득된다. 이어서 이들 산을 할로-치환된 복소환식 산을 에스테르화시키기 위해 상기된 공정에 의하여 일반식(I)의 에스테르로 전환시킬 수 있다.

아미드는 본 기술 분야에 공지된 모든 적절한 아미드화 방법으로 형성할 수 있다. 이 경우에, 이와 같은 화합물을 제조하는 한가지 방법은 먼저 산 염화물을 제조하고, 그 화합물을 수산화 암모늄으로 처리하는 것이다. 예를 들면, 에스테르를 약 1/2시간 동안 실온에서 에탄올성 KOH(약 10%몰 과량)와 같은 알콜성 염기로 처리한다. 용매를 제거하고 잔사를 에테르와 같은 유기용매에 넣어 디알킬 포름아미드로 처리하고, 이어서 10배 과량의 옥사릴 염화물로 처리한다. 이 반응은 모두 약 -10℃ 내지 +10℃의 환산온도에서 수행한다. 이어서 마지막으로 언급한 용액을 1 내지 4시간, 바람직하게는 2시간 동안 상기 환산온도에서 교반한다. 용매를 제거하여 잔류물을 수득하고, 벤젠과 같은 불활성 용매에 넣어 약 0℃로 냉각시키고 진한 수산화암모늄으로 처리한다. 생성된 혼합물을 1 내지 4시간 동안 환산온도에서 교반한다. 그 생성물은 통상의 방법으로 회수한다.

알콜은 상응하는 산을 티오닐 클로라이드 또는 다른 방법을 사용하여 [J. March, Advanced Organic Chemistry, 2nd Edition, MaGraw-Hill Book Company] 산 염화물로 전환시킨 다음, 산 염화물을 나트륨 보로하이드라이드[J. March의 상기 문헌 pg. 1124]로 환원시켜서 상응하는 알콜을 수득한다. 또한, 에스테르는 환산온도에서 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시킬 수 있다. 이들 알콜을 적절한 알킬 할라이드로 윌리암손 반응 조건으로[March의 상기 문헌 pg. 357] 알킬화시켜 상응하는 에테르를 수득한다.

알데히드는 염화 메틸렌중의 피리디늄 디크로메이트[Corey, E. J., Schmidt, G., Tet. Lett., 399, 1979] 또는 염화메틸렌중의 디메틸 설폭사이드/옥사릴클로라이드[Omura, K., Swern, D. Tetrahedron, 1978, 34, 1651]와 같은 약한 산화제를 사용하여 상응하는 일차 알콜로부터 제조할 수 있다.

케톤은 알데히드를 알킬 그리그나드 시약 또는 이와 유사한 시약으로 처리한 다음 산화시켜서 적절한 알데히드로부터 제조할 수 있다.

아세탈 또는 케탈은 문헌[March의 상기문헌 pg. 810]에 기재된 방법으로 상응하는 알데히드 또는 케톤으로부터 제조할 수 있다.

B가 $-CH_3$ 인 화합물은 바람직하게는 할로겐이 I이 상응하는 할로-복소환식 화합물로부터 제조한다. 이 할로 복소환식 화합물을 반응 도식 I 및 더욱 상세하게는 실시예 3에 기재된 바와 같이 에티닐 염화아연 화합물과 반응시킨다. B가 $-CH_3$ 인 할로-치환된 복소환식 화합물을 상업적으로 구입가능하거나 문헌의 방법으로 제조할 수 있다. 다음 실시예들은 본 발명을 예시하기 위한 것이며, 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.

[실시예 1]

1-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)부트-1-엔-3-인

무수 테트라하이드로푸란 200ml 중의 디이소프로필아민 12.17g(129.27밀리몰)의 용액을 아르곤하에 - 78℃까지 냉각시키고, 헥산중의 1.6M(120밀리몰) n-부틸리튬의 용액 75ml로 주사기를 통하여 적가 처리하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 약 -78℃에서 교반시킨 다음, 무수 테트라하이드로푸란 20ml중의 β-아이오논(1) 21.99g(114.35밀리몰)의 냉각된(-78℃) 용액으로 카뉼레를 통하여 처리하였다. 이 혼합물을 1시간 동안 약 -78℃에서 교반시키고, 디에틸 클로포스페이트 21.73g(125.93밀리몰)으로 적가 처리하고 2시간 이상 동안 실온으로 가온시켰다. 이어서 이 용액을 무수 테트라하이드로푸란 150ml 중의 다이소프로필아민 26.57g(262.57밀리몰) 및 헥산중의 1.6M(262.4밀리몰) n-부틸리튬 164ml를 0.5시간 동안 -78℃에서 아르곤하에 교반시켜 제조한 리튬 디이소프로필아미드 용액에 카뉼레로 옮겼다. 그 혼합물을 실온까지 가온하고, 15시간 동안 교반하여 3N HCl 250ml로 산성화하고 펜탄으로 추출하였다. 그 유기 추출물을 1N HCl, 물, 포화된 $NaHCO_3$ 및 포화된 NaCl로 세척하고 건조($MgSO_4$)시켰다. 생성물을 농축시켜 쿠겔로르 증류시켜서(50℃ ; 0.1mm) 무식 오일로서 표제 호합물을 수득하였다. PMR($CDCl_3$) : δ 1.0($2CH_3$, s), 1.45(2H, m), 1.65(CH_3,s), 1.92(2H,m), 2.85(1H,d,J-3Hz), 5.35(1H,dd,J-16Hz,3Hz), 6.6(1H,d,J-16Hz).

[실시예 2]

에틸 6-크로로니코티노에이트

염화메틸렌 200ml중의 6-클로로니코닌산 15.75g(0.1몰), 에타놀 6.9g(0.15몰), 디사이클로헥실카보이미드 22.7g(0.11몰) 및 디메틸 아미노피리딘 3.7g의 혼합물을 2시간 동안 환류하에 가열하였다. 혼합물을 냉각하여 진공에서 용매를 제거하고, 잔사를 섬광 크로마토그라피시켜서 저융점의 백색 고체로서 표제화합물 16.7g을 수득하였다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.44(3H,t,J-6.2Hz), 4.44(2H,q,J-4.4Hz), 7.44(1H,d,J-8.1Hz), 8.27(1H,dd,J-8.1Hz,3Hz), 9.02(1H,d,J-3Hz).

[실시예 3]

에틸 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐] 니코티노에이트

이 방법에 사용된 반응 용기는 진공하에 불꽃으로 태워서 건조하고, 모든 작업을 산소-유리 아르곤 또는 질소대기에서 수행하였다. 무수 테트라하이드로푸란 4ml중의 실시예 1의 화합물 620.7mg(3.5614밀리몰)의 용액에 0℃에서 헥산중의 1.6M(3.56밀리몰) n-부틸리튬 2.25ml의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 10분간 0℃에서 헥산중의 1.6M(3.56밀리몰) n-부틸리튬 2.25ml의 용액을 적가하였다. 이 혼합물을 10분간 0℃에서 및 10분간 실온에서 교반하고, 0℃까지 다시 냉각시켰다. 이것에, 무수 테트라하이드로푸란 4ml 중의 용융된 염화아연 500mg(3.6689밀리몰)의 용액을 0℃에서 1시간 동안 교반하고 실온에서 10분간 교반하면서 카뉼레를 통하여 첨가하였다. 무수 테트라하이드로푸란 4ml중의 에틸 6-클로로니코티노에이트 664mg(3.5774밀리몰)의 용액을 무수 테트라하이드로푸란 6ml 중의 테트라키스(트리페닐포스핀) 팔라듐 430mg(0.3721밀리몰)의 현탁액에 카뉼레로 옮겨서 10분간 교반하였다. 이어서 이 혼합물을 알키닐 아연 용액으로 카뉼레를 통하여 처리하고, 생성된 혼합물을 실온에서 60시간 동안 교반하였다. 물을 첨가(100ml)하여 그 생성물을 3×100ml 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을 모아서 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조($MgSO_4$)하고 농축시켜 갈색 오일을 수득하였다. 이 오일을 섬광 크로마토그라피(실리카겔 ; 헥산 중의 10% 에틸 아세테이트)로 정제한 다음, 고압 액체 크로마토그라피(수분 6000 ; 파르티실 M-9 10/50 ; 헥산중의 5% 에틸 아세테이트)로 정제하여 연황색 오일로서 표제 화합물을 수득하였다.

PMR($CDCl_3$) ; δ 1.06($2CH_3$, s), 1.42(3H,t,J-7Hz), 1.46(2H,m), 1.62(2H,m), 1.78(CH_3,s), 2.05(2H,m), 4.42(2H,t,J-7Hz), 5.75(1H,d,J-16.5Hz), 6.89(1H,d,J-16.5Hz), 7.48(1H,d,J-7.8Hz), 8.25(1H,dd,J-7.8-2Hz), 9.15(1H,d,J-2Hz).

유사한 방법으로 진행하되 에틸-6-클로로니코티노에이트를 적절한 할로-치환된 복소환식 에스테르로 대체하여 다음 화합물을 제조할 수 있다 :

에틸 2-[2-(4-(2,6,6-트리에틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)-5-피리디닐]아세테이트 ;

에틸 3-[2-(4-(2,6,6-트리에틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)-5-피리디닐]프로피오네이트 ;

에틸 4-[2-(4-(2,6,6-트리에틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)-5-피리디닐]부타노에이트 ; 및

에틸 5-[2-(4-(2,6,6-트리에틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)-5-피리디닐]펜타노에이트.

[실시예 4]

에틸 5-브로모-2-푸로에이트

순수 에타놀 100ml중의 5-브로모-2-프론산 8.43g(44.14밀리몰)의 교반된 현탁액이 티오닐 염화물 4ml를 첨가하였다. 이 혼합물을 3시간 동안 환류하에 교반하고 18시간 동안 실온에서 교반하였다. 용매를 진공하서 제거하고, 잔류 오일을 물 100ml로 처리하여 에테르 3×75ml로 추출하였다. 에테르 추출물을 모아서 포화된 $NaHCO_3$ 및 포화된 NaCl 용액으로 세척하고, 건조($MgSO_4$)하였다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔류물을 쿠겔로르 증류시켜(60℃ ; 0.4㎜) 무색오일로서 표제 화합물을 수득하였다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.35(3H,t,J-7Hz), 4.37(2H,q,J-7Hz), 6.45(1H,d,J-4Hz), 7.1(1H,d,J-4Hz).

[실시예 5]

에틸 5- 브로모티오펜-2-카복실레이트

5-브로모티오펜-2-카복스알데히드 1.092g(5.7157밀리몰)에 시안화나트륨 1.507g(30.75밀리몰), 에타놀 60ml, 아세트산 602.5mg(1004밀리몰) 및 이산화 마그네슘 10.62g(122.16밀리몰)을 연속적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 24시간 동안 실온에서 교반한 다음, 셀라이트에 통과시켜 여과하고 잔류물을 에테르로 수회 세척하였다. 여액을 모아서 농축시킨 다음, 잔류물을 물속에 집어넣고 에테르 3×75ml로 추출하였다. 에테르 추출물을 모아서 포화된 $NaHCO_3$ 및 포화된 NaCl로 세척하여 건조($MgSO_4$)하고, 진공하에 농축하여 쿠겔로르 증류시켜(70℃ ; 0.1㎜) 연황색의 오일로서 표제 화합물을 수득하였다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.3(3H,t,J-7Hz), 4.35(2H,t,J-7Hz), 7.12(1H,d,J-4Hz), 7.6(1H,d,J-4Hz).

[실시예 6]

에틸 5-[4-(2,6,6-트리메틸-사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-2-푸로에이트.

에틸 5-[4-(2,6,6-트리메틸-사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]티오펜-2-카복실레이트.

실시예 3에 기재된 방법 및 조건을 사용하되, 실시예 4에서 제조된 에틸 5-브로모-2-푸로에이트 또는 실시예 5에서 제조된 에틸 5-브로모-티오펜-2-카복실레이트를 각각 사용하여, 표제 화합물을 제조하였다. 푸로에이트는 다음의 PMR 스펙트럼 특성을 갖는다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.1(6H,s), 1.43(3H,t,J-7.6Hz), 1.52(2H,m), 1.65(2H,m), 1.81(3H,d), 2.1(2H,m), 4.42(2H,q,J-7.6Hz), 5.73(1H,d,J-16.8Hz), 6.66(1H,d,J-3.5Hz), 6.83(1H,d,J-16.8Hz), 7.21(1H,d,J-3.5Hz), 티오펜-2-카복실레이트 화합물은 다음 PMR 스펙트럼 특성을 갖는다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.08(6H,s)(6H,s), 1.39(3H,t,J-7.2Hz), 1.50(2H,m), 1.62(2H,m), 1.79(3H,s), 2.08(2H,m), 4.37(2H,q,J-7.5Hz), 5.72(1H,d,J-16.5Hz), 6.76(1H,d,J-16.5Hz), 7.14(1H,d,J-3.9Hz), 7.67(1H,d,J-3.9Hz).

이와 유사한 방법으로 진행하되 에틸티오펜-2-카복실레이트 및 에틸-5-브로모-2-푸로에이트를 적절한 복소환식 에스테르로 대체하여 다음 화합물들을 제조하였다.

에틸 2-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스에닐)-부트-3-엔-1-이닐)푸르-2-일]아세테이트 ;

에틸 3-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)푸르-2-일]프로피오네이트 ;

에틸 4-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)푸르-2-일]부타노에이트 ;

에틸 5-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)푸르-2-일]펜타노에이트 ;

에틸 2-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)티오펜-2-일]아세테이트 ;

에틸 3-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)티오펜-2-일]프로피오네이트 ;

에틸 4-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)티오펜-2-일]부타노에이트 ; 및

에틸 5-[5-(4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐)티오펜-2-일]펜타노에이트.

[실시예 7]

6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]니코틴산

질소가스를 사용 직전에 이 실험에 사용된 용액에 통과시켜 거품을 일으켰다. 에타놀 200ml중의 에틸 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)부트-3-엔-1-이닐]니코티노에이트 53mg(0.1641밀리몰)의 교반된 용액에 에타놀 및 물중의 KOH의 1.86M(0.2459밀리몰)용액 132ml을 질소하에 첨가하였다. 3시간 동안 실온에서 교반시킨 후, 용매를 진공하에 제거하고 잔류물을 물 1ml로 처리하여 2×1ml부의 에테르로 추출하였다. 이어서 수층을 50% 아세트산 수용액으로 산성화시켜 에테르 3×2ml로 추출하였다. 에테르 추출물을 모아서 건조($MgSO_4$)하고, 진공하에 농축시켜 연황색의 분말로서 표제 생성물을 수득하였다.

PMR($CDCl_3$) : δ 1.06(6H,s), 1.48(2H,m), 1.62(2H,m), 1.78(3H,s), 2.05(2H,m), 5.75(1H,d,J-16.4Hz), 6.93(1H,d,J-16.4Hz), 7.55(1H,d,J-8.1Hz), 8.35(1H,dd,J-8.1,2.3Hz), 9.29(1H,d,J-2.3Hz).

이와 유사한 방법으로 진행시켜, 실시예 6에 따라 제조된 에스테르를 상응하는 산으로 전환시킬 수 있다. 예를 들면 :

5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]푸란산 ; 및

5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]티오펜-2-카복실산.

[실시예 8]

2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-하이드록시메틸피리딘

250ml의 3-목 플라스크에 교반기, 적하 깔때기, 질소 주입구 및 온도계를 장치하였다. 그 플라스크내에 무수 디에틸 에테르 30ml중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 379.5mg(10밀리몰) 용액을 채웠다. 그 용액을 질소하에 -65℃까지 냉각시켜서 무수 에테르 15ml중의 에틸 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-니코티노에이트 3.2343g(10밀리몰) 용액을 온도가 -60℃가 넘지 않는 비율로 적가하였다. 그 혼합물을 1시간 동안 -30℃에서 교반한 다음, 과량의 수소화합물을 에틸아세테이트 300mg(3.4밀리몰)를 첨가하여 파괴하였다. 이어서 반응 혼합물을 포화된 염화암모늄 용액 3ml을 첨가하여 가수분해시키고, 온도를 실온까지 상승시켰다. 그후 혼합물을 여과하여 잔류물을 에테르로 세척하였다. 에테르층을 포화된 염화나트륨으로 세척하고, 건조($MgSO_4$)한 다음 진공에서 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그라피로 정제하고 재결정화시켜 표제화합물을 수득하였다.

[실시예 9]

2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-아세톡시메틸피리딘

염화 메틸렌 150ml중의 2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-하이드록시메틸피리딘 2.81g(10밀리몰), 빙초산 600mg(10밀리몰), 디사이클로헥실카보디이미드 2.06g(10밀리몰) 및 4-디메틸아미노피리딘 460mg(3.765밀리몰)의 용액을 실온에서 48시간 동안 교반하였다. 이어서 반응 혼합물을 여과하고, 잔류물을 염화메틸렌 50ml으로 세척하였다. 여액을 진공하

에 농축하고, 잔류물을 크로마토그라피로 정제한 다음 재결정시켜 표제화합물을 수득하였다.

동일한 공정에 의하여, 상기 실시예 3 및 6에서 제조된 모든 산 도는 에스테를 상응하는 일차 알콜 유사체로 전환시킬 수 있다.

[실시예 10]

2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-피리딘-5-카복스알데히드

염화메틸렌 25ml중의 신선하게 증류한 염화 옥살릴 1.396g(11밀리몰)의 용액을 교반시, 온도계, 및 무수관이 연결된 두가지 압력이 동일한 첨가 깔대기가 장치된 4-목 플라스크에 넣었다. 용액을 -60℃로 냉각시킨 다음, 염화메틸렌 5ml중의 디메틸 설폭사이드(칼슘 하이드라이드에서 증류) 1.875g(24밀리몰)의 용액으로 5분 이상 적가처리하였다. 반응 혼합물을 -60℃에서 추가로 10분간 교반하였다. 염화메틸렌 10ml중의 2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-하이드록시메틸피리딘 2.81g(10밀리몰)의 용액을 5분 이상 동안 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 추가로 15분간 교반한 다음, 트리에틸아민 5.06g(50밀리몰)으로 처리하였다. 이어서 냉욕을 제거하고 혼합물을 실온까지 가온하였다. 물 30ml을 혼합물에 첨가하고 추가로 10분간 계속 교반하였다. 그 후 유기층을 분리하고 수층을 염화메틸렌 20ml으로 추출하였다. 이어서 유기층을 모아서 묽은 HCl, 물 및 묽은 Na_2CO_3 용액으로 연속적으로 세척한 다음, 건조($MgSO_4$)하였다. 그후 용액을 여과하고 진공하에 농축하여 잔류물을 크로마토그라피로 정제한 다음 재결정시켜 표제화합물을 수득하였다.

실시예 8에서 제조된 모든 알콜올 이 방법으로 그의 상응하는 알데히드로 산화시킬 수 있다.

[실시예 11]

2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-(1-하이드로시프로필)피리딘

에테르중의 3M(12밀리몰) 에틸마그네슘 브로마이드 용액 4ml을 자기 교반기, 무수관으로 보호된 환류콘덴서 및 무수관으로 보호된 압력을 동일하게 적가시킨 깔때기가 장치된 3-목플라스크에 넣었다. 그 플라스크를 빙욕에서 냉가시켜 무수 에테르 10ml중의 2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-피리딘-5-카복스알데히드 2.8g(10밀리몰)의 용액을 격렬하게 교반하면서 서서히 첨가하였다. 이어서 냉욕을 제거하고 혼합물을 3시간 동안 환류하에 가열하였다. 그 혼합물을 얼음-염 욕조에서 냉각시키고 포화된 염화암모늄 용액 5ml를 첨가하였다. 혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음 여과하여 잔류물을 10ml의 에테르 2부로 세척하였다. 에테르 용액을 분리하고, 건조($MgSO_4$)하여 에테르를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 크로마토그라피로 정제한 다음 재결정시켜 표제화합물을 수득하였다.

동일한 방법을 사용하되, 상기 언급된 피리딘 화합물을 실시예 10과 같이 제조된 모든 기타의 헤테로 방향족 알데히드를 제2차 알콜로 전환시킬 수 있다.

이와같은 제2차 알콜은 반응물과 거의 동일한 양의 동일 시약을 사용하고 본질적으로 실시예 10에 기재된 동일한 조건을 이용하여 상응하는 케톤으로 전환시킬 수 있다.

[실시예 12]

2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]-5-디메톡시메틸피리딘

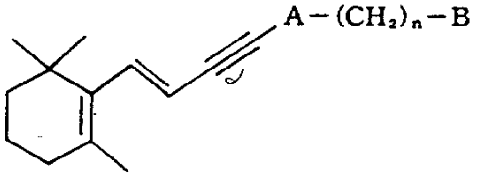
둥근 바닥 플라스크를 무수관으로 보호된 환류 콘넨서하에 딘-스타크(Dean-Stark) 장치에 고정시킨다. 2-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]피리딘-5-카복스알데히드 3.35g(12밀리몰), 무수메탄올 4.80mg(15밀리몰), p-톨루엔 설폰산 일수화물 2mg 및 무수 벤젠 10ml의 혼합물을 플라스크에 넣고 딘-스타크 트랩에 이론적인 양의 물이 모일때까지 혼합물을 질소하에 환류 가열하였다. 그 반응 혼합물을 실온까지 냉각하고 10% 수산화나트륨 용액 5ml 및 5ml의 물 2부로 연속 추출한 다음, 건조($MgSO_4$)하였다. 이어서 용액을 여과하고 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물을 크로마토그라피로 정제한 다음 재결정시켜 표제화합물을 수득하였다.

이와 유사한 방법으로 실시예 10 및 11과 같이 제조된 모든 헤테로방향족 함유 화합물중의 모든 알데히드 또는 케톤을 아세탈 또는 케탈로 전환시킬 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염 :



(I)

상기식에서 A는 피리딜, 푸릴 또는 티에닐이고 ; n은 0 내지 5이며; B는 수소, -COOH 또는 이의 에스테르, 아미드 또는 제약학적으로 허용되는 염, -CHO 또는 이의 아세탈 유도체, $-CH_2OH$ 또는 이의 에테르 또는 아실에스테르 유도체, 또는 $-COR_1$ 또는 이의 케탈 유도체이고, 여기에서 R_1은

$-(CH_2)_nCH_3$(여기서, n은 상기 정의한 바와 같다)이다.

청구항 2

제1항에 있어서, A가 피리딜인 화합물.

청구항 3

제2항에 있어서, B가 -COOH 또는 이의 저급알킬에스테르, -CHO 또는 $-CH_2OH$인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용 되는 염.

청구항 4

제3항에 있어서, 에틸 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]니코티노에이트 또는 6-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]니코틴산인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 5

제1항에 있어서, A가 푸릴인 화합물.

청구항 6

제5항에 있어서, B가 -COOH 또는 이의 에스테르, -CHO 또는 $-CH_2OR$인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 7

제6항에 있어서, 에틸 5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]푸라노에이트 또는 5-[4-(2,6,6-트리메틸-사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]푸란산인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 8

제1항에 있어서, A가 티에닐인 화합물.

청구항 9

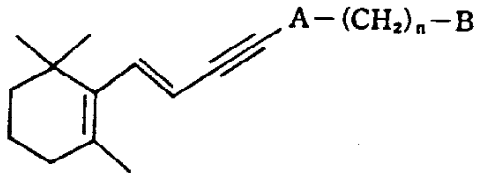
제8항에 있어서, B가 -COOH 또는 이의 에스테르, -CHO 또는 $-CH_2OR$인 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염.

청구항 10

제9항에 있어서, 에틸 또는 5-[4- (2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-엔-1-이닐]티오펜-2-카복실레이트 또는 5-[4-(2,6,6-트리메틸사이클로헥스-1-에닐)-부트-3-앤-1-이닐]티오펜-2-카복실산인 화합물.

청구항 11

제약학적으로 허용되는 부형제와 일반식(I)의 화합물 또는 이의 제약학적으로 허용되는 염을 함유하는, 피부병, 상피암, 관절질환, 면역학적 장애 또는 건안 증후군의 치료, 또는 상처 치유의 촉진을 위한 제약학적 조성물 ;



(I)

상기식에서, A는 피리딜, 푸릴 또는 티에닐이고 ; n은 0 내지 5이며 ; B는 수소, -COOH 및 이의 에스테르, 아미드 및 제약학적으로 허용되는 염, -CHO 및 이의 아세탈 유도체, 또는 $-COR_1$ 및 이의 케탈유도체이며, 여기에서 R_1은 $-(CH_2)_nCH_3$(여기에서 n은 상기 정의한 바와 같다)이다.