

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 263/58

(45) 공고일자 1991년01월25일
(11) 공고번호 특1991-0000416

(21) 출원번호	특1983-0005578	(65) 공개번호	특1984-0006633
(22) 출원일자	1983년11월25일	(43) 공개일자	1984년12월01일
(30) 우선권주장	19812 1982년11월25일 프랑스(FR)		
(71) 출원인	리옹 라보라 또 와레-세르 에스.아. 장 미셸 바르네리아 프랑스공화국 63203 리옹 루프 드 마르싸		
(72) 발명자	다니엘 앙리 깨냐르 프랑스공화국 에프 63400 상 말리에레 44 아벤뉴 장-조레 아빠흐뜨멍 79베 샤를르 레스빠놀 프랑스공화국 59130 랑베르싸르 115 아벤뉴 빠스되르 다니엘 레지르 프랑스공화국 59147 공드꾸르 20 뤼 드 베르덩 노베르 뷔시 프랑스공화국 63410 망자 루베이라 르 부께		
(74) 대리인	나영환		

심사관 : 정진수 (책자공보 제2166호)

(54) 벤족사졸리논 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

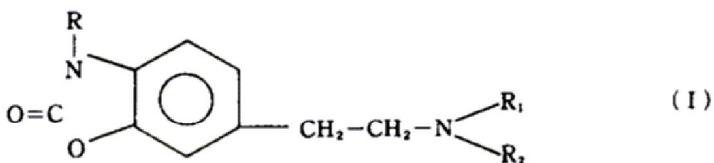
명세서

[발명의 명칭]

벤족사졸리논 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 2-아미노에틸사슬로 -위치가 치환된 신규의 벤족사졸리논 유도체, 특히 하기 일반식(I)의 화합물 및 그것의 약학적 허용염에 관한 것이다.



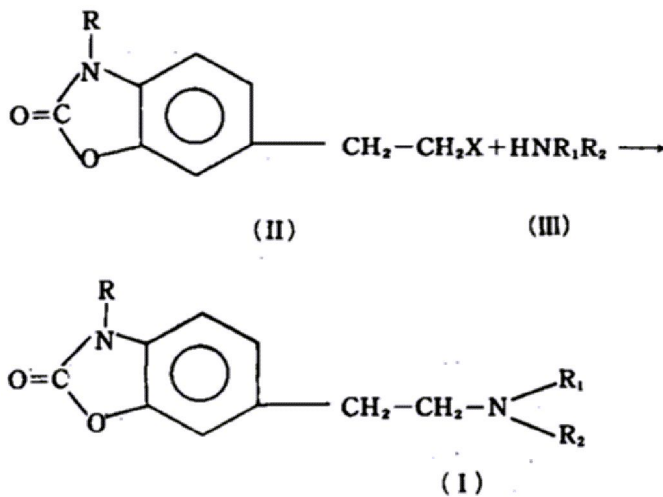
상기식중, R은 수소 또는 저급알킬라디칼이고, R₁ 및 R₂는 각각 수소 저급알킬, 시클로알킬 또는 벤질이거나 질소 원자와 결합된 헤테로시클릭라디칼인데 예컨대 모르폴리노, 4-(피리미딘-2-일)-피페라지닐 또는 4-페닐 피페라지닐인데, 페닐 라디칼은 할로겐, 저급 알콕시 내지 트리플루오로메틸로 임의적으로 치환된 것이다.

일반식(I)의 화합물은 CNS-활성을 가지며 특히 수면작용을 갖는다. 또한, R₁ 및 R₂가 수소인 일반식(I)의 화합물은 심장 기능부전증의 치료에 사용될 수 있다.

따라서 본 발명은 약학적 제조에 활성 성분으로 일반식(I)의 화합물을 사용하는 것에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 상기 화합물의 제조방법에 관한 것인데, 하기 반응식에 따라 HNR₁R₂ 아민을 적합하게 R

로 치환된 6-(2-할로겐에틸)-벤족사졸리논과 축합시키는 것을 특징으로 한다.



상기식중, X는 할로겐임.

본 반응은 적합한 유기 용매에서 실시되는데, 사용되는 용매는 바람직하게, 디옥산이지만, 클로로포름, 아세토니트릴, 벤젠 또는 알콜 같은 다른 용매도 사용가능하다.

본 반응은 약간 과량의 HNR_1R_2 아민을 사용하여 반응 혼합물을 용매의 환류 온도에서 가열함으로써 바람직하게 수행된다. 냉각후, 형성된 침전물은 수산화나트륨의 요액에서 교환된다. R_1 이 수소인 경우에, 본 발명의 화합물은 용해되며, 산성매질로 변환시킴으로써, 예컨대 이산화탄소 스트림을 버블링함으로써 재 침전된다.

R_1 및 R_2 가 수소인 특성 경우에, 상응하는 화합물은 헥사메틸렌테트라민을 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논과 반응시키고 산성 매질에서 가열시켜 가수분해하거나, 또는 일반식 (I) ($\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$)의 벤질 동족체를 예컨대 pd /활성탄을 촉매로 사용하여 촉매에 의해 수소화시킴으로써 유리하게 산출된다. 후자의 방법은 $\text{R}_1=\text{H}$ 이고 $\text{R}_2=\text{알킬}$ 일 때 모노벤질 동족체(I) ($\text{R}_1=\text{CH}_2\text{-C}_6\text{H}_5$; $\text{R}_2=\text{알킬}$)로부터 출발하여 유리하게 사용될 수 있다.

출발물질로서 사용되는 일반식 (II)의 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논 유도체는 예컨대 대응되는 6-할로게노아세틸 벤족사졸리논을 트리플루오로아세트산의 존재하에 트리에틸실란과 반응시켜 제조될 수 있다.

화합물 (I)의 약학적 허용염은 유기 또는 무기산 예컨대 염산, 브롬산, 아세트산, 말레산, 메탄설폰산, 타르타르산, 푸말산, 시트르산으로부터 유도된다.

R , R_1 및 R_2 의 정의에서 "저급알킬"은 탄소수 1 내지 6개, 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소원자를 지닌 알킬기, 예를 들면 메틸, 에틸, 이소프로필, 프로필, 부틸, 이소부틸 등을 의미한다.

시클로알킬기는 3 내지 7개의 탄소원자를 갖는데, 예컨대 시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로부틸메틸 및 시클로헥실이다.

R_1 및 R_2 의 정의에서 헤테로시클릭 라디칼은 바람직하게는 이중 원자(예 : 질소 또는 산소)를 함유하는 5-원 또는 6-원 헤테로시클릭링이다. 다른 질소가 헤테로시클릭링에 존재할 때 그 질소는 치환될 수 있다. 본 발명에 따른 적합한 헤테로시클릭 라디칼은 모르폴리노, 피페라지닐, 4-(피리미딘-2-일)-피페라지닐 및 4-페닐피페라지닐인데, 상기에서 페닐기는 할로겐, 탄소수 1 내지 알콕시 또는 CF_3 로 치환될 수 있다.

본 발명 화합물의 급성 독성 및 중추신경계 활성을 마우스에게 여러 가지 실험 모델을 이용하여 조사하였다. 본 실험은 하기의 요약된 과정에 따라 실시하였다.

[급성 독성]

평균 체중이 $22 \pm 1\text{g}$ 인 0F, IFFA, CREDO계 수컷 마우스에게 실험 화합물이 함유된 증류수(1/2-1/2) 및 아라비아검의 용액을 체중 20g 당 0.25ml의 비율로 식도에 관을 삽입하여 주입한다. 중독 증세를 관찰하고 24시간후 치사율을 기록한다.

[자발적 운동성]

상기처럼 처리된 4마리 마우스군의 운동수를 세기 위하여 적외선 비임이 관통하는 코리더(Corridor)에 마우스를 넣는다. 20분후, 운동수를 합하고 그 결과를 부형제(아라비아검/증류수)만을 투여한 대조군과 비교하여 변화 백분율로 표시한다.

[수면작용]

마우스에게 복강내로 아라비아검 및 실험 화합물 12.5mg/kg이 포함된 0.154M NaCl 용액(1/2-1/2)으로 구

성된 용액을 체중 20g당 0.25ml 투여하고, "수면유도시간"(동물을 배면와위 자세로 놓은 후 정자세로 반향하지 못하는데 소요되는 시간 및 "수면시간"(상기 반향의 소실 지속 시간)을 기록한다. 본 실험의 경우, 펜토바르비탈을 대조물질로 50mg/kg의 용량으로 투여한다.

그 결과를 기록하여 하기표(Ⅰ)에 수록한다.

[표 Ⅰ]

화합물 번호 *)	측정 LD 50(mg/kg)	자발적 운동성		수면 작용	
		용량 (mg/kg)	변화율 %	수면 유도시간 (분)	수면시간 (분)
3	1000	50	-97.5		
4	1200	12.5	-11.9		
7	1200	50	-69.9		
8	1000	25	-93.5		
9	600	6.25	-93.2	18±7.5	46.2±15
10	1000	6.25	-99.3	18.2±4.3	86±15
12	1200	50	-28		
15	1200	50	-23.2		
16	600	50	-34.4		
17	480	25	-62.8		
18	1000	6.25	-98.8	26.9±6	132±25
19	1000	6.25	-97	15.1±2	78±16
펜토바르비탈				9.5±2.2	48±7

*) 표Ⅱ 참조

이 결과는 본 발명의 화합물이 항정신 활성 특히 강력한 수면 작용을(참고 : 화합물 10, 18 및 19의 활성) 갖음을 나타낸다.

본 발명의 화합물 및 치료에 허용되는 이것의 염은 사람의 수면 장애의 치료 및 성격이나 행동 장애의 치료에 상당히 바람직하게 사용된다.

R₁ 및 R₂가 모두 수소인 일반식(Ⅰ)의 화합물은 상기 언급된 활성 형태외에도 심기능 부전의 치료에도 특히 유용한 효과를 갖는다. 후자의 활성은 다이트만 및 스니더의 Arch. Int. Pharmacodyn 250, 65(1981)에 기술된 방법을 이용하여 실험되었다.

개를 마취시킨후 인공 호흡하게 개를 좌심실 압력, dp/dt 맥스, 좌심실 수축의 진폭, 대동맥 용량, 심박동수 및 동맥 혈압의 연속 측정 장치의 일부분에 연결한다.

심기능 부전을 펜토바르비탈을 20mg/체중 kg/1분의 용량으로 정맥으로 투여하여 dp/dt 맥스가 50% 감소할 때까지 유도한 후, 펜토바르비탈을 0.4mg/kg/min의 용량으로 계속 투여한다. 이런 심기능부전 효과가 시작된지 10분후 실험 화합물을 투여한다.

실험 화합물을 초기에 정맥 투여하면 본 발명의 화합물은 대조 화합물보다 10배나 적은 용량으로도 혈액 동력학적 변수의 동일한 변화를 나타냄을 알아냈다. 이후 본 실험용 화합물을 심이지장내로 반복 투여했다. 도파민 및 도부타민을 100mg/kg의 용량으로 심이지장내로 투여하고 본 발명 화합물을 1mg/kg의 용량으로 투여한다.

20분후 대조 화합물은 혈액 동력학적 변수의 어떤 변화도 나타내지 않는다. 반면, R₁ 및 R₂가 수소인 본 발명의 화합물(화합물 번호 2 및 15)은 강한 양성 변력효과, 대동맥 용량의 증가 및 서맥의 회복 및 펜토바르비탈로 유도된 저혈압을 나타낸다. 이런 점에서, 번호 2는 특히 그 효과가 최소한 60분간 유용하게 지속된다.

본 발명의 화합물은 내부로 또는 비경구적으로 투여 가능하다. 유용한 약제학적 부형제와 혼합되어 화합물(Ⅰ)은 투여 방법에 따라 바람직하게 10 내지 50mg의 1일 복용량으로 투여된다.

개시생성물 : 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논의 제조

3-메틸-6-브로모아세틸벤족사졸리논 10.8g(0.04몰) 및 트리플루오로아세트산 45.6g(0.4몰)을 용량 100cm³인 그라운드 유리벽 플라스크에 넣고, 트리에틸실란 10.5g(0.09몰)을 냉각하여 적가 핀널을 통해 적가한다. 반응을 상온에서 교반하면서 15시간 동안 진행시키고, 그 반응 혼합물을 빙수 500cm³에 붓는다. 수득한 침전물을 여과, 세척 및 건조하고 시글로헥산으로 재결정한다. 그 결과 융점이 104.5°-105.5℃인 표제 화합물 9.22g을 산출한다.

화합물 6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논도 해당되는 방법으로 제조했다.

[실시에 1]

[3-메틸-6-(2-[4-(4-플루오로페닐)-피페라진-1-일]-에틸)-벤족사졸리논]

1-(4-플루오로페닐)-피페라진 0.025mol(4.5g)과 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 0.02mol(5.12g)

을 디옥산 50㎤에 미리 용해시킨후 환류 콘덴서가 장착된 100㎤용량의 그라운드 유리 벵 플라스크에 도입하고 혼합물을 교반하면서 환류하여 72시간 동안 가열한다. 냉각후 여과 및 건조시키고, 3% 수산화나트륨 수용액 100㎤를 수득한 침전물에 첨가하고 혼합물을 30분간 교반한다. 여과, 건조시키고 톨루엔으로부터 재결정화시켜 융점 161-164℃를 갖는 표제 산출물 4.6g을 수득했다.

[실시에 2]

[3-메틸-6-(2-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸)-벤족사졸리논]

실시에 1의 방법에 따라 실시하는 반면, 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 5.12g과 1-(2-메톡시페닐)피페라진 4.82g으로부터 출발하여 시클로헥산으로 재결정화한 후 융점이 137-137.5℃인 표제 산출물 4.78g을 수득했다.

[실시에 3]

[6-(2-[4-(2-메톡시페닐)-피페라진-1-일]-에틸)-벤족사졸리논]

1-(2-메톡시페닐)-피페라진 0.025mol (4.82g)과 6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 0.025mol (4.85g)을 디옥산 50㎤에 미리 용해시켜서 환류 콘덴서가 장착된 그라운드 유리 벵 플라스크(용량 : 100㎤)에 도입하고 혼합물을 교반하면서 환류하게 72시간 가열한다. 냉각후, 여과 및 건조시키고 형성된 침전물을 총분량의 3% 수산화나트륨 수용액에 용해시킨다. 이산화탄소 스트림으로 버블시키고 침전물을 여과시킨후, 세척 및 건조시킨다.

톨루엔으로 재결정화시켜 융점이 182-184℃인 표제 산출물 4.7g을 수득했다.

[실시에 4]

[6-(2-[4-(피리미딘-2-일)-피페라진-1-일]-에틸)-벤족사졸리논]

실시에 3의 진행을 따르는 반면, 1-(피리미딘-2-일)-피페라진 4.10g과 6-(2-브로모에틸)-벤족사 졸리논 4.85g으로부터 출발하여 융점이 189-189.5℃인 상기 표제 산출물 4.2g을 수득했다.

[실시에 5]

[3-메틸-6-(2-아미노에틸)-벤족사졸리논(하이드로클로라이드)]

클로로포름 55㎤에 미리 용해시킨 핵사메틸렌테트라아민 0.04mol (5.60g)과 클로로포름 30㎤에 미리 용해시킨 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 0.03mol (7.7g)을 환류 콘덴서가 장착된 용량이 250㎤인 그라운드 유리 벵 플라스크에 도입하고 혼합물을 교반하면서 환류하여 150시간 가열한다. 여과, 건조후, 침전물을 환류 콘덴서가 장착된 그라운드 유리 벵 플라스크에 도입하고 무수 알콜 150㎤와 진한 염산 30㎤를 첨가했다. 혼합물을 환류하여 2시간 동안 가열시킨후, 용매를 제거하고 잔류물을 무수 알콜로 세척, 건조하고 메탄올로 재결정화시킴으로써 융점이 243℃(분해)인 염산염 형태의 표제 화합물 4.46g을 산출했다.

[실시에 6]

[3-메틸-6-(2-이소프로필아미노에틸)-벤족사졸리논(하이드로브로마이드)]

이소프로필아민 0.2mol (11.82g)과 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 0.02mol (5.12g)을 아세트니트릴 60㎤에 미리 용해시켜서 환류 콘덴서가 장착된 그라운드 유리 벵 플라스크(용량:100㎤)에 도입하고 혼합물을 교반하면서 환류하여 15시간 가열한다. 냉각, 여과, 건조시키고 무수 알콜(95%)로 재결정화시켜 융점이 265℃(분해)인 브롬산염 형태의 표제 화합물 5.36g을 얻는다.

[실시에 7]

[3-메틸-6-[2-(N-벤질-N-메틸아미노)-에틸]-벤족사졸리논]

실시에 6의 진행방법에 따르는 반면, N-벤질-N-메틸아민 0.04mol (4.90g)과 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 0.02mol (5.10g)로부터 출발하고 핵산으로 재결정하여 융점이 72-73℃인 표제 화합물 3.85g을 수득했다.

[실시에 8]

[3-메틸-6-(2-메틸아미노에틸)-벤족사졸리논(하이드로클로라이드)]

용량이 1000㎤인 그라운드 유리 벵 플라스크에 실시에 7에서 제조된 화합물 0.025mol (7.4g)을 메탄올 400㎤에 용해시키고 착콜상의 팔라듐 0.35g을 도입한 후 혼합물을 보통 온도와 압력이 수소 기압하에서 교반시킨다.

수소의 이론적 양이 흡수된 후(10시간에 560㎤, 반응 매질을 이과하고 여과액을 농축시키고 염산으로 산성화시킨다. 침전물을 여과하고 메탄올로부터 재결정화하여 융점이 265℃(분해)이상인 염산염 형태의 표제 화합물 4.55g을 산출했다.

[실시에 9]

[3-메틸-6-(2-디프로필아미노에틸)-벤족사졸리논]

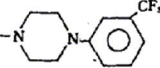

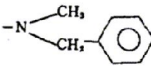
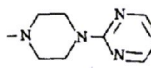
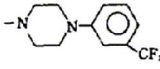
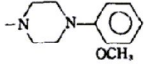
N,N-디프로필아민 2.02g(0.02mol)과 3-메틸-6-(2-브로모에틸)-벤족사졸리논 2.56g(0.01mol)을 디옥산 30㎤에 미리 용해시켜서 환류 콘덴서가 장착된 용량이 100㎤인 그라운드 유리 벵 플라스크에 도입하고, 혼합물을 교반하면서 환류하여 72시간 가열시킨다. 냉각후, 반응 혼합물을 여과하고 여액을 진공하의 물 배드에서 증발시킨다. 잔사를 디에틸 에테르 30㎤로 취하고 용액을 여과한 후 여액을 물로 세척하고 염

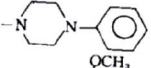
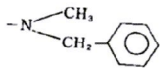
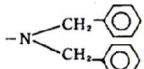
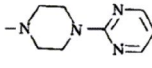
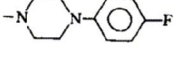
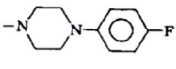

화칼슘으로 탈수시키고 염화 수소 스트림으로 버블화한다.

형성된 침전물을 여과 제거하고 에틸 아세테이트로 재결정화 시켜 융점이 150-152℃인 염산염 형태의 표제 화합물 2.23g을 수득했다.

하기표 III에 수록된 특성을 갖는 화합물들은 상기와 동일 공정에 의해 제조될 수 있다.

[표 II]

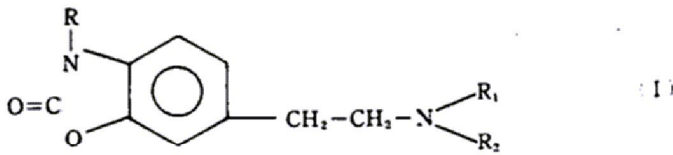
화합물 번호	R	$-N \begin{matrix} R_1 \\ R_2 \end{matrix}$	염	융점 °C
1 (실시예 6)	-CH ₃	$-NH-CH \begin{matrix} CH_2 \\ CH_2 \end{matrix}$	하이드로브로마이드	265 (분해)
2 (실시예 5)	-CH ₃	-NH ₂	하이드로브로마이드	243 (분해)
3	-CH ₃		염기	108.5-109.5
4	-CH ₃		하이드로브로마이드	265
5 (실시예 7)	-CH ₃		염기	72-73
6 (실시예 8)	-CH ₃	-NH-CH ₃	하이드로브로마이드	> 265 (분해)
7	-CH ₃		염기	170.5-171.5
8	-H		염기	146-148
9 (실시예 2)	-CH ₃		염기	137-137.5

10 (실시예 3)	-H		염기	182-184
11	-H		1/2수화물	131-133
12	-H	-NH-CH ₃	하이드로브로마이드	265 (분해)
13	-H	$-NH-CH \begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	하이드로클로라이드	264
14	-H		염기	181-183
15	-H	-NH ₂	하이드로클로라이드	265 (분해)
16	-CH ₃	$-NH-CH \begin{matrix} CH_2 \\ CH_2 \end{matrix}$	하이드로브로마이드	250 (분해)
17 (실시예 4)	-H		염기	189-189.5
18 (실시예 1)	-CH ₃		염기	161-164
19	-H		염기	201-203
20	-CH ₃		염기	156-159
21 (실시예 9)	-CH ₃	$-N \begin{matrix} CH_2-CH_2-CH_3 \\ CH_2-CH_2-CH_3 \end{matrix}$	하이드로클로라이드 3/8 H ₂ O	150-152

(57) 청구의 범위

청구항 1

아민 HNR_1R_2 을 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논과 반응시킴으로써 하기 일반식(1)의 화합물 또는 이것의 약학적 허용염을 제조하는 방법.



상기식중, R은 수소 또는 저급 알킬 라디칼이고, R_1 및 R_2 는 각각 수소, 저급알킬, 시클로알킬 또는 벤질 이거나 또는 여기에 결합된 질소원자와 함께 헤테로시클릭 라디칼을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 사용되는 할로겐 유도체는 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논임을 특징으로 하는 일반식(1)의 화합물의 제조방법.

청구항 3

제1항에 있어서, hexamethylenetetramine은 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논과 반응함을 특징으로 하는 R_1 및 R_2 가 모두 수소인 일반식(1)의 화합물의 제조방법.

청구항 4

제1항에 있어서, diethylamine이 6-(2-할로게노에틸)-벤족사졸리논과 반응한후 환원됨을 특징으로 하는 R_1 및 R_2 가 모두 수소인 일반식(1)의 화합물의 제조방법.