

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07F 9/6515

(45) 공고일자 2001년11월14일

(11) 등록번호 10-0297623

(24) 등록일자 2001년05월24일

(21) 출원번호	10-1995-0700619	(65) 공개번호	특 1995-0702997
(22) 출원일자	1995년02월17일	(43) 공개일자	1995년08월23일
번역문제출일자	1995년02월17일		
(86) 국제출원번호	PCT/JP1994/00883	(87) 국제공개번호	WO 1995/00524
(86) 국제출원일자	1994년05월31일	(87) 국제공개일자	1995년01월05일
(81) 지정국	국내특허 : 오스트레일리아 캐나다 중국 일본 대한민국 미국 EP 유럽 특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 사이프러스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴		

(30) 우선권 주장 93-146528 1993년06월17일 일본(JP)

(73) 특허권자 가부시키가이샤 오츠카 세이야쿠 고쥬 오츠카 요시미쯔

일본 도쿠시마켄 나루또시 무야쵸 다테이와아자 구구하라 115

(72) 발명자 구로기야스히사

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸다테이와아자고마이189-5비라세존205

미야따가즈요시

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸사이따아자하마바따미나미58-1라이도비루302
나카무라시즈오

일본국도쿠시마켄나루또시오쓰쵸요시나가71-13

곤또미쓰요시

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸미나미하마아자히가시하마527-1다이아빠레스
나루또602

이와모또다케시

일본국도쿠시마켄고마쓰시마시다우라마찌지까사또83-1겐또빠레스도쿠시마미
나미606

나바지예꼬

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸미나미하마아자비스마에히가시4-4

쓰다요시히꼬

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸고쿠와지마아자마에하마127

이노우에야스히데

일본국도쿠시마켄나루또시무야쵸베자이텐아자하마11-54

가나야준

일본국도쿠시마켄이따노군기따지마쵸나카무라아자히가시비라끼22-7

사또게이고

일본국도쿠시마켄이따노군마쓰시게쵸미쓰호아자미쓰호가이따꾸96-1

(74) 대리인

박해선, 이준구

심사관 : 이순국

(54) 포스폰산디에스테르유도체

명세서

[발명의 명칭]

포스폰산 디에스테르 유도체

[발명의 상세한 설명]

[기술 분야]

본 발명은 신규 포스폰산 디에스테르 유도체에 방법에 관한 것이다.

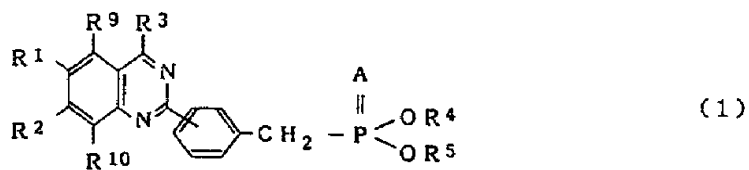
[선행 기술]

본 발명의 포스폰산 디에스테르 유도체는 지금까지 문헌에 기재된 바 없는 신규 화합물이다.

본 발명의 목적은 이후 기재되는 바와 같이 의약품으로 가치있는 화합물을 제공한다.

[발명의 요약]

본 발명은 하기 일반식 (1)의 포스포산 디에스테르 유도체를 제공한다:



[식중, A는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; R¹, R², R⁹ 및 R¹⁰은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알콕시기, 니트로기, 저급알킬기, 할로겐-치환된 저급알킬기 또는 할로겐원자를 나타내고; R³은 페닐기, -B-R⁶(식중, B는 산소원자 또는 황원자를 나타내고, R⁶는 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기, 저급알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타낸다) 또는 -NR⁷R⁸(식중, R⁷ 및 R⁸은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알킬기, 아미노기 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 결합하여 저급알킬렌기를 나타낸다)를 나타내고; R⁴ 및 R⁵은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자 또는 저급알킬기를 나타낸다].

상기 일반식 (1)에 관련된 각각의 기들은 하기의 예시된 종류를 포함한다.

저급알킬기는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 직쇄- 또는 측쇄-저급알킬기를 포함한다.

시클로알킬기는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 시클로옥틸 등을 포함한다.

저급알콕시기는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시 등을 포함한다.

페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기는 벤질, α-페네틸, β-페네틸, 3-페닐프로필, 4-페닐부틸, 5-페닐펜틸, 6-페닐헥실, 2-브로모벤질, 2-플루오로벤질, 2-클로로벤질, 2-요오도벤질, 3-브로모벤질, 3-플루오로벤질, 3-클로로벤질, 3-요오도벤질, 4-브로모벤질, 4-플루오로벤질, 4-클로로벤질, 4-요오도벤질, 4-브로모-3-플루오로벤질, 4-브로모-2-플루오로벤질, 3-브로모-4-플루오로벤질, 2-브로모-4-플루오로벤질, 4-브로모-3-클로로벤질, 4-브로모-2-클로로벤질, 3-브로모-4-클로로벤질, 2-브로모-4-클로로벤질, 4-브로모-3-요오도벤질, 4-브로모-2-요오도벤질, 3-브로모-4-요오도벤질, 2-브로모-4-요오도벤질, 4-브로모-3-플루오로-α-페네틸, 4-브로모-3-플루오로-β-페네틸, 3-(4-브로모-3-플루오로페닐)프로필, 4-(4-브로모-2-플루오로페닐)부틸, 5-(4-브로모-3-플루오로페닐)펜틸, 6-(4-브로모-2-플루오로페닐)헥실 등을 포함한다.

펜옥시(저급)알킬기는 펜옥시메틸, 2-펜옥시에틸, 3-펜옥시프로필, 4-펜옥시부틸, 5-펜옥시펜틸, 6-펜옥시헥실 등을 포함한다.

저급알킬렌기는 메틸렌, 에틸렌, 트리메틸렌, 테트라메틸렌, 펜타메틸렌, 헥사메틸렌 등을 포함한다.

할로겐-치환된 저급알킬기는 클로로메틸, 브로모메틸, 플루오로메틸, 요오도메틸, 디클로로메틸, 디브로모메틸, 디플루오로메틸, 디요오도메틸, 트리클로로메틸, 트리브로모메틸, 트리플루오로메틸, 트리요오도메틸, 2,2-디플루오로메틸, 2,2,2-트리플루오로메틸, 3-브로모프로필, 4,4-디클로로부틸, 5,5,5-트리플루오로펜틸, 6-요오도헥실 등을 포함한다.

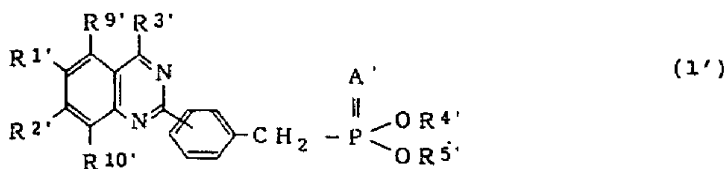
저급 알콕시카르보닐(저급)알킬기는 메톡시카르보닐메틸, 에톡시카르보닐메틸, 프로폭시카르보닐메틸, 부톡시카르보닐메틸, 펜틸옥시카르보닐메틸, 헥실옥시카르보닐메틸, 1-(메톡시카르보닐)에틸, 2-(메톡시카르보닐)에틸, 3-(메톡시카르보닐)프로필, 4-(메톡시카르보닐)부틸, 5-(메톡시카르보닐)펜틸, 6-(메톡시카르보닐)헥실, 1-(에톡시카르보닐)에틸, 2-(에톡시카르보닐)에틸, 3-(에톡시카르보닐)프로필, 4-(에톡시카르보닐)부틸, 5-(에톡시카르보닐)펜틸, 6-(에톡시카르보닐)헥실 등을 포함한다.

카르복시(저급)알킬기는 카르복시메틸, 1-카르복시에틸, 2-카르복시에틸, 1-카르복시프로필, 2-카르복시프로필, 3-카르복시프로필, 1-카르복시부틸, 2-카르복시부틸, 3-카르복시부틸, 4-카르복시부틸, 카르복시-t-부틸, 4-카르복시펜틸, 5-카르복시펜틸, 6-카르복시헥실등을 포함한다.

저급알케닐기는 에테닐, 1-프로페닐, 2-프로페닐, 2-메틸-2-프로페닐, 1-부테닐, 2-부테닐, 3-부테닐, 1-펜테닐, 2-펜테닐, 3-펜테닐, 4-펜테닐, 1-헥세닐, 2-헥세닐, 3-헥세닐, 4-헥세닐, 5-헥세닐 등을 포함한다.

할로겐원자는 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 포함한다.

본 발명에 따른 식 (1)의 포스포산 디에스테르 유도체 중, 하기 식 (1')이 적합하다 :



[식중, A'는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; R^{1'}은 수소원자, 저급알콕시기, 니트로기, 또는 할로겐원자를 나타내고; R^{2'}은 수소원자, 저급알콕시기, 저급알킬기, 할로겐-치환된 저급알킬기 또는 할로겐원자를 나타내고; R^{3'}은 페닐기, -O-R^{6'}(식중, R^{6'}은 식 (1)에 정의된 바와 같다), -S-R^{6'}(식중, R^{6'}은 수소원자, 저급알킬기 또는 페닐기를 나타낸다) 또는 -NR^{7'}R^{8'}(식중, R^{7'} 및 R^{8'}은 식 (1)에 정의된 바와 같다)를 나타내고; R^{4'}은 저급알킬기를 나타내고; R^{5'}은 수소원자 또는 저급 알킬기는 나타내고; R^{9'}은 수소원자 또는 할로겐원자를 나타내고; 및 R^{10'}은 수소원자 또는 저급알콕시기를 나타낸다].

본 발명에 따른 식 (1)의 포스포산 디에스테르 유도체는 탁월한 저지질혈증, 혈관억제성 및 저혈당 활성을 갖고, 과지질혈증, 고혈압, 당뇨병 등에 대한 치료제로서 유용하다. 보다 구체적으로, 유도체는 과콜레스테롤혈증, 과트리글리세리드혈증, 과인지질혈증 및 과유리지방산혈증과 같은 각종 질병 (과지질혈 질병), 고혈압 및 당뇨병을 치료 및 예방할 수 있다.

과지질혈증 등에 대한 치료제의 활성성분으로서 본 발명의 바람직한 유도체의 예로는 식 (1')의 유도체 [식중, R^{1'} 및 R^{2'}는 각각 저급알콕시기를 나타내고; R^{3'}은 -O-R^{6'}(식중, R^{6'}은 상기 정의된 바와 같다); A'는 산소원자를 나타내고; R^{4'} 및 R^{5'}는 각각 저급알킬기를 나타낸다]이다.

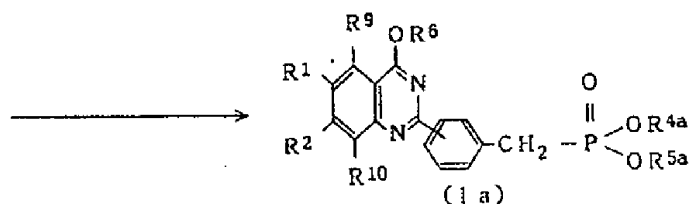
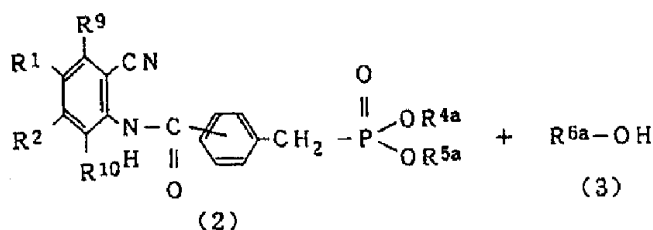
상기 유도체의 예로는 또한 식 (1')의 유도체 식중, R^{9'} 및 R^{10'}는 각각 수소원자를 나타내고; 및 R^{3'}은 히드록시기, 저급알콕시기, 페닐(저급)알콕시기 또는 저급알케닐콕시기를 나타낸다]를 포함한다.

본 발명의 상기 바람직한 유도체의 구체적인 예로는 하기 화합물 (1)-(6)을 포함한다. 그중, 본 발명의 가장 바람직한 예로는 화합물 (3) 및 (4)이고, 이는 탁월한 약리학적 효과를 나타낸다.

- (1) 디에틸 4-(4-히드록시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트,
- (2) 디이소프로필 4-(4-히드록시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트,
- (3) 디에틸 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트,
- (4) 디이소프로필 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트,
- (5) 디에틸 4-(4-벤질옥시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트, 및
- (6) 디에틸 4-(4-알릴옥시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트.

본 발명에 따른 식 (1)의 포스포산 디에스테르 유도체는 몇 가지 다른 방법으로 생성될 수 있다. 몇가지 예시적인 방법으로는 이후 반응도로서 명시된다.

[반응도-1]



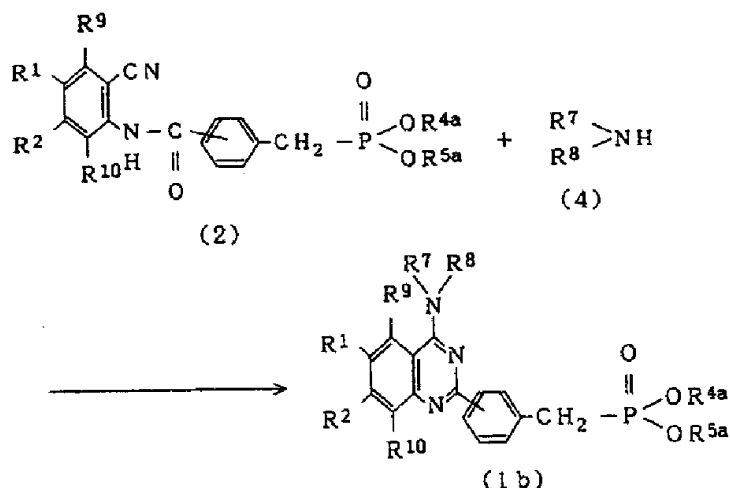
[식중, R¹, R², R⁶, R⁹ 및 R¹⁰은 상기 정의된 바와 같고; R^{6a}는 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원소를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기 또는

저급 알케닐기를 나타내고; R^{4a} 및 R^{5a} 는 동일하거나 상이하며 각각 저급알킬기를 나타낸다].

반응도-1에 명시된 방법에 따라, 본 발명의 화합물 (1a)는 p-톨루엔술폰산, 벤젠술폰산, 염화암모늄 및 캄포술폰산과 같은 산촉매제의 존재하에, 용매를 사용하지 않거나 또는 벤젠, 테트라히드로푸란(THF) 및 톨루엔과 같은 비활성 용매중에서 화합물 (2)를 알콜 (3)으로 반응시켜 제조될 수 있다. 알콜 (3)은 일반적으로 화합물 (2)에 대해서 동물 내지 초과과된 비율로 사용된다. 산촉매제의 양은 일반적으로 화합물 (2)의 몰당 약 0.3~1 몰이다. 반응은 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~20 시간 동안 수행될 수 있다.

화합물 (1a)는 식 (1a)의 화합물 [식중, $R^6=H$] 및 식 (1a)의 화합물 [식중, $R^6=R^{6a} (\neq H)$]의 혼합물로서 수득될 수 있다. 화합물은 이후 기재될 통상적인 분리법 및 정제방법으로 용이하게 분리될 수 있다.

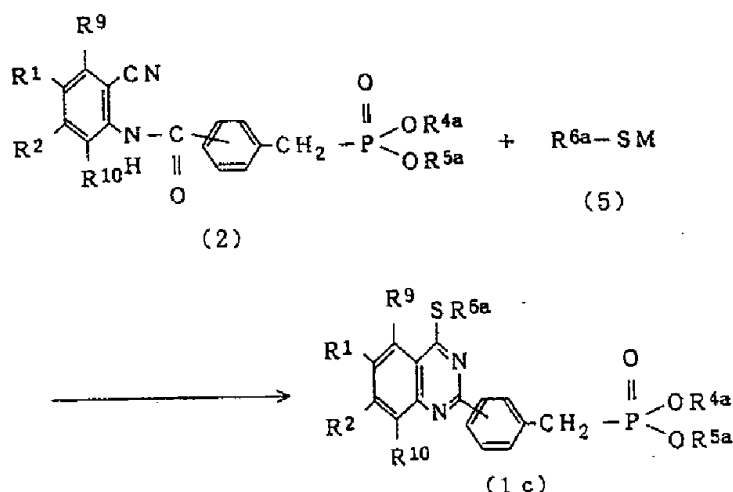
[반응도-2]



[식중, $R^1, R^2, R^{4a}, R^{5a}, R^7, R^8, R^9$ 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다].

반응도-2에 명시된 방법에 따라, 본 발명의 화합물 (1b)는 용매를 사용하지 않거나 또는 벤젠, 크실렌, THF, 1,4-디옥산 및 톨루엔과 같은 비활성 용매중에 아민 (4)과 화합물 (2)를 반응시켜 제조될 수 있다. 아민 (4)는 포스포산 디에스테르 유도체 (2)에 대해 동물 내지 적게 초과된 비율로 사용됨이 바람직하다. 아민 (4)로서, 40~70% 아민 수용액을 또한 사용할 수 있다. 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~20 시간 동안 반응을 수행한다.

[반응도-3]

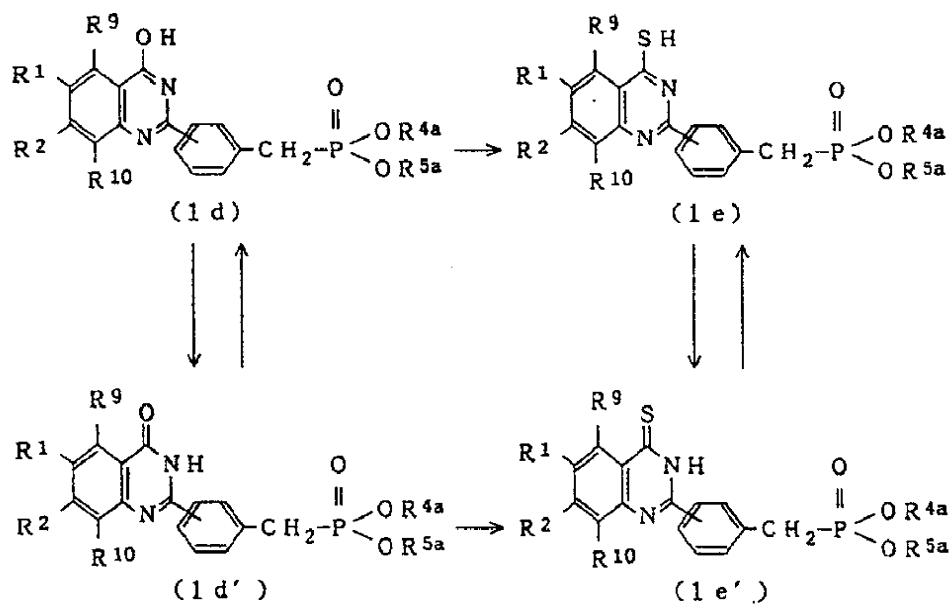


[식중, $R^1, R^2, R^{4a}, R^{5a}, R^{6a}, R^9$ 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같고; 및 M은 수소원자 또는 알칼리 금속 원자를 나타낸다].

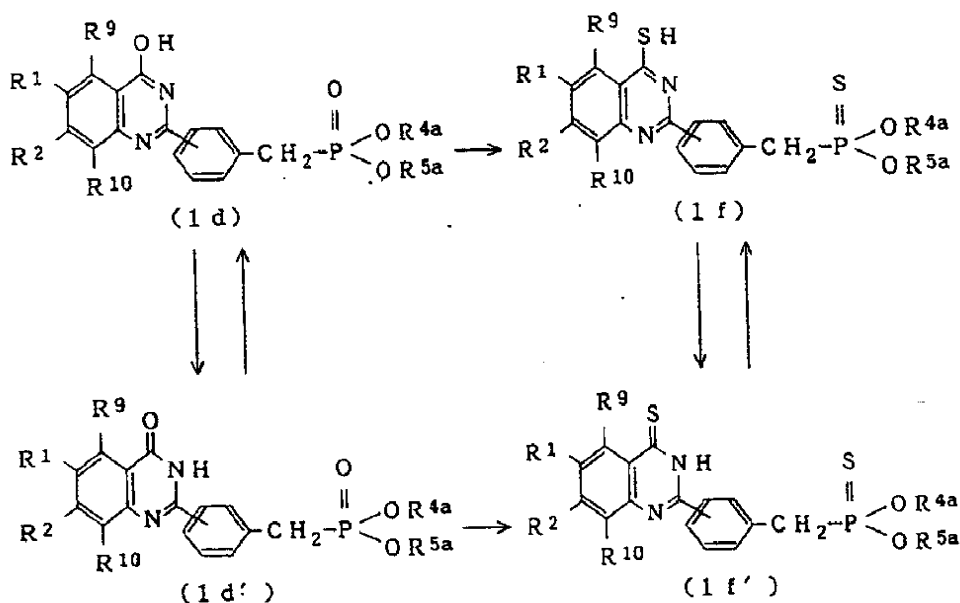
반응도-3에 명시된 바에 따라, 화합물 (2)는 벤젠, 크실렌, THF, 1,4-디옥산 및 톨루엔과 같은 비활성 용매중에 수산화나트륨, 수산화칼륨 및 수산화나트륨과 같은 알칼리의 존재하에서 화합물 (2)와 티올 (5)를 반응시켜 본 발명의 화합물 (1c)로 전환될 수 있다. 티올 (5)는 화합물 (2)에 대해 동물 내지 초과

된 비율로 사용됨이 바람직하다. 알칼리는 화합물 (2)에 대해 동물 내지 적게 초과된 비율로 사용됨이 바람직하다. 상기 반응에서, 티올 (5)로서, 1~30% 알칼리금속염 수용액이 또한 사용될 수 있다. 반응을 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~30 시간 동안 수행한다.

[반응도-4]



[반응도-4']



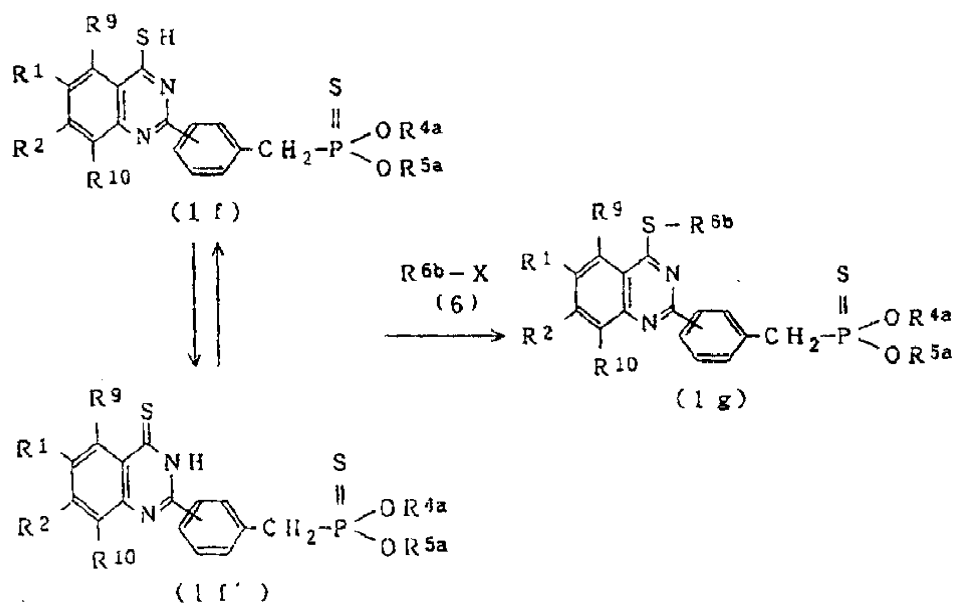
[식중, R^1 , R^2 , R^{4a} , R^{5a} , R^9 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다].

반응도-4에 명시된 바에 따라, 본 발명의 화합물 (1d)는 라웨슨 시약 [2,4-비스(4-메톡시페닐)-1,3-디티아-2,4-디포스페탄-2,4-디설피드] 및 디포스포러스펜타설피드와 같은 황-함유 시약으로 화합물 (1d)를 처리하여 화합물 (1e)로 전환될 수 있다. 반응은 벤젠, 톨루엔, 크실렌 및 아세트니트릴과 같은 비활성용매중에 용매의 환류온도에서 약 5~30 시간 동안 화합물 (1d)에 대해 약 일당량의 황-함유 시약을 사용하여 수행된다.

반응도-4'에 명시된 바에 따라, 본 발명의 화합물 (1d)는 최소한 이당량의 황-함유 시약으로 화합물 (1d)를 처리하여 화합물 (1f)로 전환될 수 있다. 반응 용매 및 반응 조건은 반응도-4의 반응에서 사용된 것과 유사하다.

반응도-4 및 -4'에서의 화합물 (1d), (1e) 및 (1f)는 토후토머(1d'), (1e') 및 (1f')로서 존재할 수 있고, 이는 또한 본 발명의 화합물의 개념에 포함시킨다.

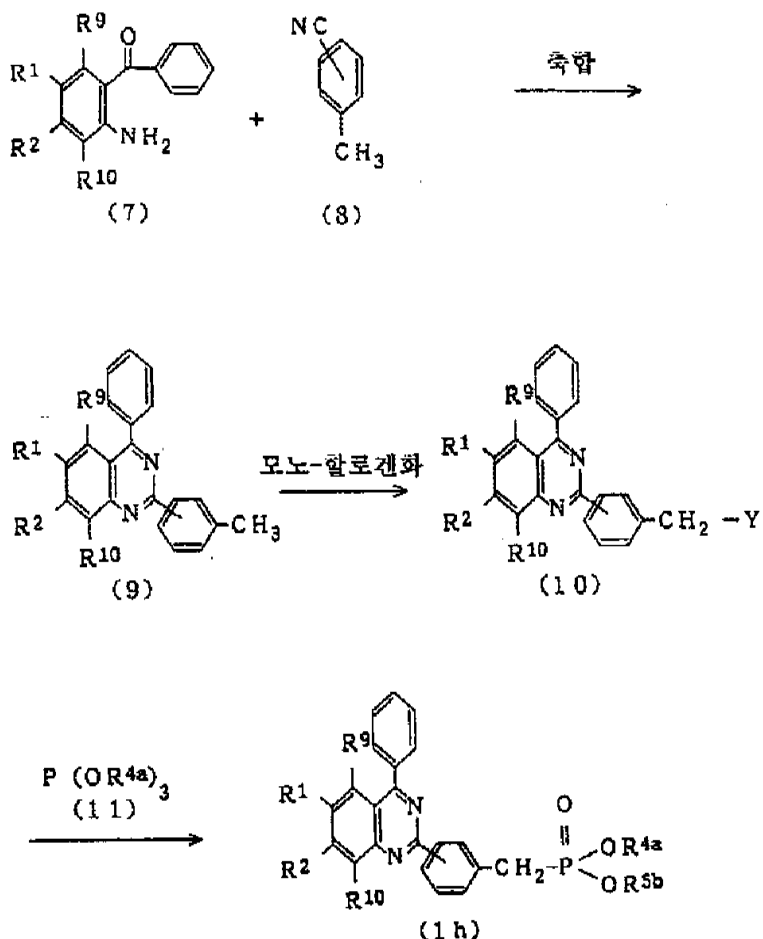
[반응도-5]



[식중, R^1 , R^2 , R^{4a} , R^{5a} , R^9 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같고; 및 R^{6b} 는 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 저급 알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타내고; 및 X는 할로겐원자를 나타낸다].

반응도-5에 명시된 바에 따라, 화합물 (1f) 및 (1f')는 벤젠, 톨루엔, 크실렌, THF 및 1,4-디옥산과 같은 비활성용매중에 피리딘, 콜리딘, 루티딘, 트리에틸아민 및 N,N-디에틸아닐린과 같은 염기의 존재하에서 화합물 (1f) 또는 (1f')을 화합물 (6)과 반응시켜 본 발명의 화합물 (1g)로 전환될 수 있다. 화합물 (6)은 화합물 (1f)에 대해 동물 내지 약간 초과된 비율로 바람직하게 사용될 수 있다. 반응은 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~20 시간 동안 수행된다.

[반응도-6]



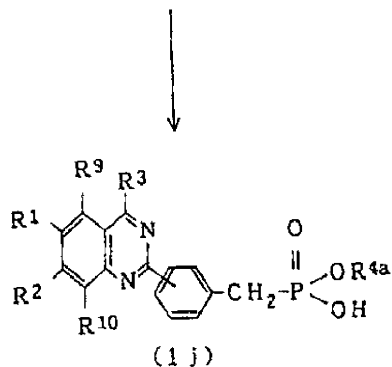
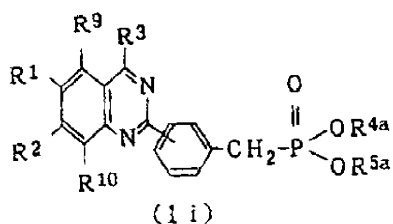
[식중, R^1 , R^2 , R^{4a} , R^9 및 R^{10} 는 상기 정의된 바와 같고; R^{5b} 는 R^{4a} 와 동일하고; 및 Y는 할로겐원소를 나타낸다].

반응도-6에서, 2-아미노벤조페논 유도체 (7) 및 벤조니트릴 유도체 (8)의 축합 반응은 THF, 1,2-디메톡시에탄 및 N,N-디에틸포름아미드 (DMF)와 같은 비활성용매중에 수소화나트륨, 수소화칼륨 및 아미드화나트륨과 같은 강염기의 존재하에 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 0.5~5 시간 동안 수행된다. 벤조니트릴 유도체 (8)은 2-아미노벤조페논 유도체 (7)에 대해 약 동물의 비율로 바람직하게 사용된다. 강염기는 2-아미노벤조페논 유도체 (7)에 대해 동물 내지 약간 초과된 비율로 사용됨이 바람직하다.

화합물 (9)의 모노할로겐화 반응은 벤젠 및 사염화탄소와 같은 비활성용매중 벤조일퍼옥사이드, α, α' -아조비스이소부티로니트릴(AIBN)과 같은 촉매의 존재하에서 N-브로모숙신이미드(NBS), N-클로로숙신이미드(NCS) 및 브롬과 같은 할로겐화제를 사용하여 수행될 수 있다. 할로겐화제의 양은 일반적으로 화합물 (9)에 대해 일당량 내지 약간 초과된 비율이다. 반응은 약 50°C 내지 용매의 환류온도에서 2~20 시간 동안 수행된다.

목적화합물 (1h)는 생성된 모노할라이드 (10)를 트리알킬 포스파이트(11)와 반응시켜 수득할 수 있다. 비활성용매, 예를들면, 메탄올 및 에탄올과 같은 저급알콜, 벤젠, 톨루엔 및 크실렌과 같은 방향족 탄화수소, 및 DMF 중에서 수행될 수 있더라도, 반응은 어떠한 용매없이 수행됨이 바람직하다. 트리알킬포스파이트(11)를 모노할라이드(10)의 몰당 약 동물 비율 내지 5몰로 사용한다. 반응은 일반적으로 100~180°C에서 약 0.5~3 시간 동안 일반적으로 수행되고, 상기 조건은 모노할라이드(10)에 따라 다양하다.

[반응도-7]

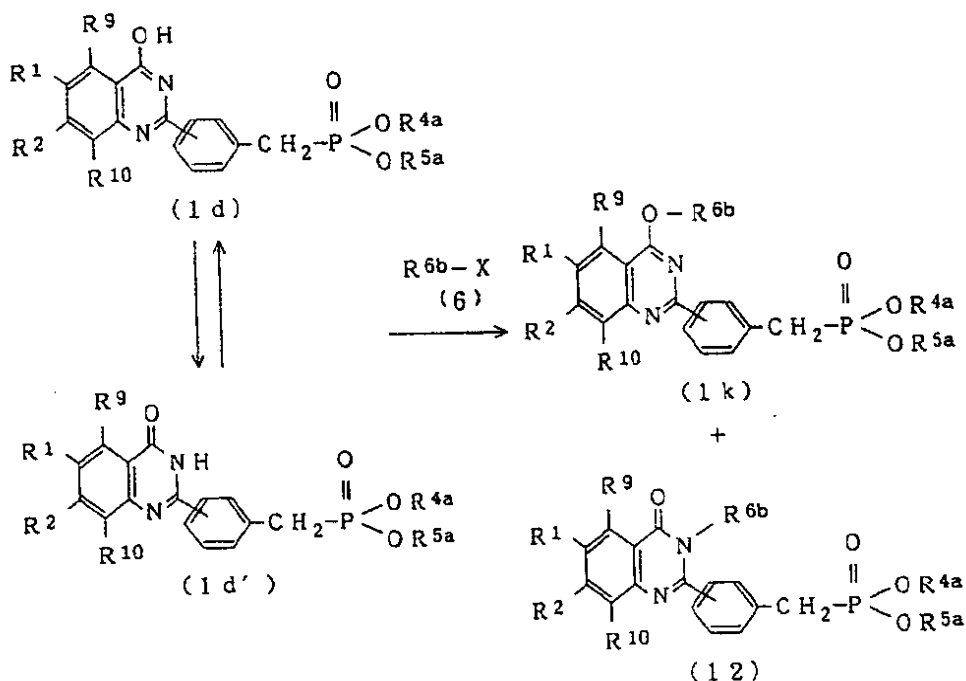


[식중, R^1 , R^2 , R^3 , R^{4a} , R^{5a} , R^9 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다].

반응도-7에 명시된 방법에 따라, 부분적으로 가수분해된 목적화합물 (1j)는 화합물 (1i)를 브롬화리튬, 염화리튬 및 요오드화리튬과 같은 할로겐화리튬으로 반응시키고, 다음으로 반응화합물을 염산 및 황산과 같은 광산 수용액으로 처리하여 수득될 수 있다. 반응은 아세토니트릴 및 DMF와 같은 비활성용매 중 5~24 시간 동안 실온 내지 용매의 환류온도에서 화합물 (1i)의 몰당 최소한 5몰의 양으로 할로겐화리튬을 사용하여 수행된다.

반응도-1 내지 -3에서 출발화합물 (2)는 예를들면, 일본국 미심사 특허 공보 제 151199/1986호에 기재된 방법으로 제조될 수 있다.

[반응도-8]

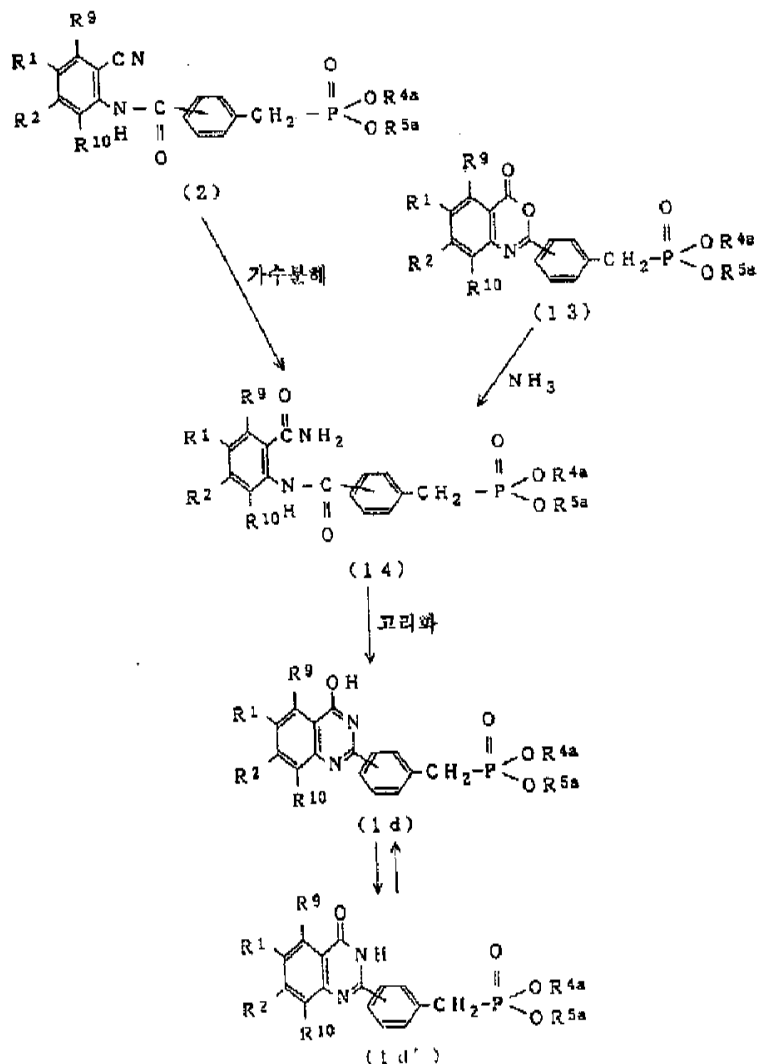


[식중, R^1 , R^2 , R^{4a} , R^{5a} , R^{6b} , R^9 , R^{10} 및 X는 상기 정의된 바와 같다].

반응도-8에 명시된 바에 따라, 화합물 (1d) 및 (1d')는 메탄올 및 프로판올과 같은 비활성용매 중 나트륨금속, 칼륨금속, 포타슘 t-부톡시드, 소듐에톡시드와 같은 염기의 존재하에서 화합물 (1d) 및 (1d')를 화합물 (6)으로 반응시켜 본 발명의 화합물 (1k)로 전환될 수 있다. 화합물 (6)은 출발화합물에 대해 동물 내지 약간 초과한 비율로 사용됨이 바람직하다. 염기의 양은 출발화합물에

대해 약 일당량이 바람직하다. 반응은 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~24 시간 동안 수행된다. 화합물 (12)는 몇몇 경우에서 부생성물로서 수득된다.

[반응도-9]



[식중, R^1 , R^2 , R^{4a} , R^{5a} , R^9 및 R^{10} 은 상기 정의된 바와 같다].

화합물 (1d) 및 (1d')는 반응도-9에서 명시된 방법으로 수득될 수 있다. 구체적으로, 목적화합물은 화합물 (2)를 가수분해시키거나 또는 화합물 (13)을 암모니아로 처리하고, 생성된 화합물 (14)를 고리화반응시켜 수득될 수 있다.

화합물 (2)의 가수분해 반응은 용매없이, 또는 THF, 메탄올 및 1,4-디옥산과 같은 비활성용매중 약 10~30% 과산화수소 수용액을 사용하여 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 염기성 촉매제의 존재하에서 수행된다. 과산화수소는 일반적으로 화합물 (2)의 몰당 동몰의 비율 내지 약 10몰이 사용된다. 염기성 촉매제는 일반적으로 화합물 (2)에 대해 동몰 내지 약간 초과된 비율로 사용된다. 반응은 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 2~20 시간 동안 수행된다.

한편, 암모니아 처리에 의한 화합물 (13)의 화합물 (14)로의 전환은 화합물 (13) 및 초과된 양의 수성 암모니아를 메탄올, 에탄올 및 THF와 같은 비활성용매중 0°C 내지 실온에서 약 0.5~10 시간 동안 방치시켜 수행될 수 있다.

상기 반응 중 하나에서 수득한 화합물 (14)의 고리반응은 저급알콜 및 1,4-디옥산과 같은 비활성용매중 수산화나트륨 및 수산화칼륨과 같은 약 1~6N 알칼리수용액을 사용하여 수행될 수 있다. 알칼리수용액을 화합물 (14)에 대해 동몰 내지 약간 과량의 비율로 사용함이 바람직하다. 반응은 실온 내지 용매의 환류온도에서 약 1~10 시간 동안 수행된다.

상기 반응에서 화합물 (13)은, 예를들면, 일본국 미심사 특허 공보 제 9670/1994호에 기재된 방법으로 제조될 수 있다.

각각의 상기 방법에서 목적화합물은 통상적인 분리방법으로 용이하게 분리되고 정제될 수 있다. 상기 방법은 흡착크로마토그래피, 분취박막크로마토그래피, 재결정법, 용매추출법 등을 포함한다.

적당한 약학적 허용가능한 담체를 사용하여, 본 발명의 화합물을 약학조성물로 제조하여 사용한다. 유용한 약학적 허용가능한 담체는 각종 통상적인 희석제, 또는 충전제, 부피빌더, 결합제, 습윤제,

분해제, 계면활성제, 윤활제 등과 같은 부형제를 포함하고 바람직한 단위 투여 형태에 따라 선택적으로 사용된다.

상기 약학조성물은 의도한 의학적 처리에 따라 각종 단위 투여 형태를 제공할 수 있다. 전형적인 예로는 정제, 환제, 분말, 용액, 현탁액, 유액, 과립, 캡슐, 좌약, 주사액(용액, 현탁액 등) 및 안약이 있다.

정제의 성형은, 언급된 약학적 허용가능한 담체로서, 락토스, 수크로스, 염화나트륨, 글루코스, 요소, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정형 셀룰로스, 실리산, 인산칼륨 등과 같은 부형제; 물, 에탄올, 프로판올, 단미시럽, 글루코스시럽, 전분용액, 젤라틴용액, 카르복시메틸셀룰로스, 히드록시프로필셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은 결합제; 카르복시메틸셀룰로스소듐, 카르복시메틸셀룰로스칼슘, 저치환된 히드록시프로필셀룰로스, 건조 전분, 알긴산나트륨, 아가분말, 라미나란분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘 등과 같은 분해제; 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 라우릴황산나트륨, 스테아릴 모노글리세라이드 등과 같은 계면활성제; 수크로스, 스테아린, 카카오버터, 수소화오일 등과 같은 분해억제제; 사차암모니움염기, 라우릴황산나트륨 등과 같은 흡수촉진제; 글리세린, 전분 등과 같은 습윤제; 전분, 락토스, 카올린, 벤토나이트, 콜로이드성 실리카 등과 같은 흡착제; 및 정제된 탈크, 스테아린산염, 붕산분말, 폴리에틸렌글리콜 등과 같은 윤활제를 사용하여 이루어진다. 더욱이, 상기 정제는 필요에 따라, 당피복정제, 젤라틴-피복정제, 장용성 정제, 막-피복정제 등을 제공하기 위해, 또는 이중층 또는 다층 정제로 가공되기 위해 피복될 수 있다.

환제의 제조에 있어서, 글루코스, 락토스, 전분, 카카오버터, 수소화식물성오일, 카올린, 탈크 등과 같은 각종 보형제; 아라비아고무 분말, 트라가칸스분말, 젤라틴, 에탄올 등과 같은 결합제; 및 라미나란, 전분 등과 같은 분해제가 약학적 허용가능한 담체로서 사용될 수 있다.

좌약은 담체로서, 폴리에틸렌 글리콜, 카카오버터, 고급알콜 또는 그의 에스테르, 젤라틴, 반합성된 글리세라이드 등을 사용하여 제조될 수 있다.

캡슐은 본 발명의 화합물을 상기 언급된 임의의 각종 약학적 허용가능한 담체와 혼합시키고 생성된 조성물을 경질 젤라틴 캡슐피, 연질 캡슐피 등에 충전시킴에 의한 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물이 용액, 유액 또는 현탁액과 같은 주입형태로 제공된 경우, 제제를 멸균사균액에 관하여 등장액이 되도록 하는 것이 바람직하다. 상기 제제에 사용되는 희석제로서, 물, 에틸알콜, 마크로골, 프로필렌 글리콜, 에톡시화 이소스테아릴알콜, 폴리옥시-이소스테아릴알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 등이 사용될 수 있다. 상기 공정에서, 충분한 양의 염화나트륨, 글루코스 또는 글리세린을 조성물에 첨가하여 등장액을 제공할 수 있다. 통상적인 용해제, 완충용액, 국부마취제 등이 또한 첨가될 수 있다.

안약은 매개체로서 멸균된 증류수; 완충용액으로서 예를들어 이수소화인산나트륨 및/또는 모노수소화인산나트륨; 등장제로서 염화나트륨 등; 및 향미생물제로서 염화벤잘코니움, 클로로부탄올 등을 사용하는 통상적인 방법으로 제조될 수 있다.

또한, 착색제, 방부제, 향료, 기호제, 감미료, 또는 다른 약리학적 활성물질들을 상기 언급된 각종 투여형태의 조성물에 임의로 결합시킬 수 있다.

본 발명의 약학조성물의 투여방법에는 특정한 제한이 없다. 그러므로, 적합한 방법은 특정한 투여형태, 환자의 연령, 성별 및 다른 특징, 질병의 심한 정도 및 다른 조건에 따라 결정될 수 있다. 예를 들면, 상기 정제, 환제, 용액, 현탁액, 유액, 과립 및 캡슐은 경구로 투여된다. 주사액은 단일하게, 또는 글루코스, 아미노산 또는 기타 통상적인 주입액과의 혼합액으로서 정맥내 투여되거나, 또는 필요에 따라 근육내, 피내, 피하 또는 복강내 경로로 단일하게 투여된다. 좌약은 직장내로 투여되고 안약은 눈에 주입된다.

약학조성물에서 본 발명의 식 (1)의 화합물의 비율은 중요하지 않고 넓은 범위에서 자유롭게 선택될 수 있다. 일반적으로 화합물이 최종조성물의 약 1~70 중량%인 것이 바람직하다. 약학조성물의 투여량은 선택된 투여방법, 환자의 연령, 성별 및 다른 특징, 질병의 심한 정도 및 다른 조건들에 따라 선택될 수 있다. 활성성분으로서 본 발명의 화합물의 투여량은 1일 체중 kg당 약 0.05~100mg이 바람직하고, 이 양은 1~4회로 분량하여 투여될 수 있다. 안약의 제조에 있어서, 활성성분의 매일 투여량은 약 0.3~2 μ g의 범위로부터 선택하는 것이 바람직하고, 안약은 일반적으로 1일 1회 사용한다.

[발명을 실현하기 위한 최량의 형태]

본 발명의 화합물에 대한 제조에 및 약리학적 시험에는 본 발명을 보다 상세하고 명확하게 하기 위해 하기에 기재한다.

[실시에 1]

디에틸 4-(4-메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

[방법 1]

안트라닐론니트릴의 15.7g 부를 피리딘 50ml에 용해시킨다. 용액을 냉각하게 교반하면서, 건조 디클로로메탄 50ml 중 40.7g의 4-[(디메톡시포스포릴)-메틸]벤조일 클로라이드 용액을 적가한다. 교반을 실온에서 12시간 동안 계속한 후, 반응화합물을 200ml의 디클로로메탄으로 희석하고 희석된 염산으로 세척한다. 유기층을 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 결정인 디에틸 4-[N-(2-시아노페닐)카르바모일]벤질포스포네이트 25.9g을 수득한다.

[방법 2]

방법 1에서 수득한 디에틸 4-[N-(2-시아노페닐)카르바모일]벤질포스포네이트 결정의 3.7g 양 및

0.8g의 p-톨루엔술폰산 모노히드레이트를 메탄올 100ml 중에 현탁시키고 10 시간 동안 교반하면서 70℃로 가열한다. 반응의 완료 후, 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액:클로로포름)를 수행하여 생성된 조결정을 디클로로메탄-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 결정으로 목적화합물 1.9g을 수득한다. 표 1은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 2-10]

표 1에 기재된 화합물들은 실시에 1과 동일한 방법으로 제조된다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 11 및 12]

디이소프로필 4-(6-브로모-4-메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트 및 디이소프로필 4-(6-브로모-4-히드록시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

반응은 실시에 1과 동일한 방법으로 수행되고, 조생성물을 실리카겔 컬럼

크로마토그래피(용리액:클로로포름:메탄올=40:1)로서 정제하고, 4-메톡시퀴나졸린을 상부 분획으로부터 수득하고 4-히드록시퀴나졸린을 하부 분획으로부터 수득한다. 표 1은 또한 상기 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 13-20]

표 1에 기재된 화합물들은 실시에 11 및 실시에 12에서와 동일한 방법으로 제조한다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다. 표 2는 몇몇 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 분석의 결과를 명시한다.

[실시에 21]

디에틸 4-(4-메틸아미노퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

디에틸 4-[N-(2-시아노페닐)카르바모일]벤질포스포네이트 3.7g 부 및 40% 메틸아민 수용액 10ml 을 50ml의 THF 중에 용해시키고 70℃에서 30 시간 동안 환류시킨다. 반응의 완료 후, 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액:클로로포름;메탄올=100:1)를 수행하고 수득한 조결정을 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 결정으로서 목적화합물을 1.0g을 수득한다. 표 1은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 22-35]

표 1에 기재된 화합물들은 실시에 21에서와 동일한 방법으로 제조한다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다. 표 2는 몇몇 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 분석의 결과를 명시한다.

[실시에 36]

디에틸 4-(6-브로모-4-에틸티오퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

디에틸 4-[N-(4-브로모-2-시아노페닐)카르바모일]벤질포스포네이트 (실시에 1의 방법 방법 1에서와 동일한 방법으로 수득된다), 에탄티올 50ml 및 0.4g의 수산화나트륨을 THF 50ml 중에 첨가하고 질소 대기하 60℃에서 30 시간 동안 교반하면서 가열한다. 1N의 수산화나트륨 수용액 100ml를 첨가한 후, 반응 화합물을 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름층을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시켜 감압하에 농축한다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피 (용리액:클로로포름)를 수행하고 수득한 조결정을 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 결정으로서 목적화합물을 0.8g을 수득한다. 표 1은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 37-38]

표 1에 기재된 화합물들을 실시에 36에서와 동일한 방법으로 제조한다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 39]

디에틸 4-(4-페닐퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

2-아미노벤조페논 7.9g 부, 4.7g의 4-메틸벤조니트릴 및 2.0g의 60% 수소화나트륨을 THF 40ml 중에 현탁시키고 교반하면서 2시간 동안 60℃로 가열한다. 반응의 완료 후, 반응화합물을 냉각시키고 침전물을 여과시켜 수합함으로써, 조생성물로서 2-(4-메틸페닐)-4-페닐퀴나졸린 5.7g을 수득한다. 그리고 나서, 수득한 화합물 4.4g, 2.7g의 NBS 및 0.2g의 벤조일퍼옥시드를 사염화탄소 50ml 중에 현탁시키고 2시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 반응혼합물을 냉각시키고 20ml의 디에틸에테르를 거기에 첨가한다. 침전된 결정을 여과시켜 분리시킨다. 여액을 감압하에 농축한다. 잔류물을 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 침상으로서 2-(4-브로모메틸페닐)-4-페닐퀴나졸린 1.9g을 수득한다. 그리고 나서, 수득한 결정 1.9g을 트리에틸포스파이트 10ml 중에 현탁시키고 130℃에서 2시간 동안 교반하면서 가열한다. 반응의 완료 후, 과량의 트리에틸포스파이트를 감압하에 증류시키고 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(용리액:클로로포름:n-헥산=1:1)으로 정제하고 디에틸 에테르-n-헥산으로부터 재결정하여 무색 침상으로서 목적화합물 0.2g을 수득한다. 표 1은 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 40-42]

표 1에 기재된 화합물들을 실시에 39에서와 동일한 방법으로 제조된다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 43]

에틸 4-(6-브로모-4-메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

실시에 13에서 수득한 화합물 0.9g 양 및 브롬화리튬 0.9g을 건조 아세트니트릴 30ml 중에 현탁시키고 20시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 반응의 완료 후, 반응화합물을 냉각시키고 침전물을 여과시켜 수합하고, 아세트니트릴로 2회 세척하고, 3N 염산 10ml 중에 첨가하여 실온에서 10분간 교반한다. 증류수 10ml부를 거기에 첨가하고 침전된 결정을 여과시켜 수합하고 물로 세척함으로써, 무색 결정으로서 목적화합물 0.1g을 수득한다. 표 1은 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 44-50]

표 1에 기재된 화합물들은 실시에 43에서와 동일한 방법으로 제조된다. 표 1은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다. 표 2는 몇몇 화합물들의 $^1\text{H-NMR}$ 분석의 결과를 명시한다.

[실시에 51]

디에틸 4-(6-브로모-4-메르캅토퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

실시에 14에서 수득한 화합물 10g 양 및 4.5g의 라웨슨 시약을 톨루엔 80ml 중에 현탁시키고 1시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 반응의 완료 후, 용매를 감압하에 증류시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액:클로로포름:메탄올 30:1)로 정제하고 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정시켜 엷은 황색 결정으로서 목적 화합물 7.6g을 수득한다. 표 1은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 52]

디에틸 4-(6-브로모-4-메르캅토퀴나졸린-2-일)벤질(티오)포스포네이트의 제조

실시에 14에서 수득한 화합물 3.0g 부 및 라웨슨 시약을 3.0g을 톨루엔 20ml 중에 현탁시키고 2시간 동안 가열하면서 환류시킨다. 반응혼합물을 감압하에 농축시키고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액:클로로포름)에 의해 정제하고 클로로포름-n-헥산으로부터 재결정시켜 황색 결정으로서 목적 화합물 (용점:196~199°C) 2.2g을 수득한다.

[실시에 53]

디에틸 4-(6-브로모-4-메틸티오퀴나졸린-2-일)벤질(티오)포스포네이트의 제조

실시에 52에서 수득한 화합물 0.60g 양을 THF 10ml 중에 용해시키고, 0.2ml의 트리에틸아민 및 0.1ml의 요오드화 메틸을 실온에서 교반하에 순차적으로 거기에 첨가한다. 실온에서 30분간 교반을 계속한다. 30ml의 물 첨가 후, 반응혼합물을 클로로포름을 추출한다. 클로로포름층을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시키고, 감압하에 농축한다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(용리액:클로로포름-n-헥산=2:1)에 의해 정제하고 디에틸에테르-n-헥산으로부터 재결정하여 황색 결정으로서 목적화합물 (용점:126~127°C) 0.43g을 수득한다.

[실시에 54-61]

표 3에 기재된 화합물들은 실시에 11 및 실시에 12에서와 동일한 방법으로 제조한다. 표 3은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

표 2는 실시에 57에서 수득한 화합물의 $^1\text{H-NMR}$ 분석 결과를 명시한다.

[실시에 62]

디에틸 4-(7-플루오로-4-히드록시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

2-아미노-5-플루오로벤조산 10g 부를 디클로로메탄 100ml 및 100ml의 피리딘 중에 용해시킨다. 50ml의 디클로로메탄 및 20ml의 DMF중 36g의 4-[(디에톡시포스포릴)-메틸]벤조일클로라이드 용액을 방냉하에 교반하면서 적가하고 실온에서 20시간 동안 교반을 계속한다. 반응 완료 후, 반응화합물을 300ml의 디클로로메탄으로 희석하고 희석된 염산 및 포화된 이탄화나트륨으로 순차적으로 세척한다. 유기층을 무수 황산마그네슘 위에서 건조시키고 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 디클로로메탄-디에틸에테르로부터 재결정하여 무색 결정으로서 디에틸 4-(7-플루오로-4H-3,1-벤조사진-4-온-2-일)벤질포스포네이트 17.6g을 수득한다.

그리고나서, 수득한 결정 14.3g을 에탄올 100ml 중에 용해시키고, 25% 수성암모니아 50ml를 거기에 첨가하여 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 반응의 완료 후, 용매를 증류시켜 무색 분말로써 디에틸 4-[N-(2-카르바모일-5-플루오로페닐)-카르바모일]벤질포스포네이트 함유 잔류물을 수득한다.

잔류물을 에탄올 100ml 중에 용해시키고, 2N 수산화나트륨 수용액 50ml를 거기에 첨가시켜 실온에서 15시간 동안 교반한다. 반응혼합물을 디클로로메탄 300ml로 희석시킨다. 유기층을 희석된 염산으로 세척하고 무수황산마그네슘 위에서 건조하여 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 디클로로메탄-디에틸에테르로부터 재결정하여 무색 결정으로서 목적화합물 9.8g을 수득한다. 표 3은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 63-69]

표 3에 기재된 화합물들은 실시에 62에서와 동일한 방법으로 제조한다. 표 3은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(용점)을 명시한다.

[실시에 70]

디에틸 4-(4-벤질옥시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트의 제조

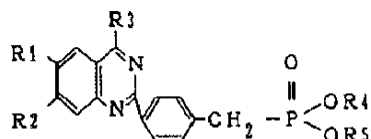
실시에 20에서 수득한 화합물 4.32g 양을 무수 메탄올 50ml 중에 용해시킨다. 나트륨금속 0.25g 양 및 벤질브로마이드 1.71g을 순차적으로 실온에서 거기에 첨가하여 40℃에서 17시간 동안 교반시킨다. 반응화합물을 200ml의 디클로로메탄으로 희석하고 희석된 염산으로 세척한다. 유기층을 황산 마그네슘 위에서 건조시키고 용매를 감압하에 증류시킨다. 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제하고 상부 분획은 디클로로메탄-디에틸 에테르로부터 재결정하여 무색 결정으로서 목적화합물 0.2g을 수득한다.

부생성물로서, 디에틸 4-(3-벤질-6,7-디메톡시-4(3H)-퀴나졸리논-2-일)벤질포스포네이트를 하부 분획으로부터 수득한다. 표 3은 수득한 화합물의 구조 및 물리적 성질(융점)을 명시한다.


[실시에 71-81]

표 3에 기재된 화합물들은 실시에 70에서와 동일한 방법으로 제조된다. 표 3은 또한 상기 화합물들의 구조 및 물리적 성질(융점)을 명시한다.

[표 1]




Ph=페닐기

번 호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	용 점 (℃)
1	H	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	85.0~86.0
2	H	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	115.0~116.0
3	Br	H	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	93.0~94.0
4	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	99.5~100 (분해)
5	Br	H	-OCH(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	102~105
6	Br	H	-OC ₆ H ₁₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	114~116
7	Br	H	-O- 	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	96~99
8	Br	H	-OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	141~143 (분해)
9	Br	H	-OCH ₂ Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	168~171
10	Br	H	-O-(CH ₂) ₂ OPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	134~136

[표 1a]

번 호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	용 점 (°C)
11	Br	H	-OCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	124.0~125.0
12	Br	H	OH	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	193.0~194.0
13	Br	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	148.0~149.0
14	Br	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	211.0~212.0
15	Cl	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	130.0~130.5
16	Cl	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	188.5~189.5
17	NO ₂	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	166~170 (분해)
18	NO ₂	H	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	> 250
19	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-OCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	138~139 (분해)
20	CH ₃ O-	CH ₃ C-	OH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	185.0~186.0
21	H	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	165.0~165.5
22	H	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	123.0~124.0
23	Br	H	-NHCH ₃	CH ₃	CH ₃	> 250
24	Br	H	-NHC ₂ H ₅	CH ₃	CH ₃	> 250
25	Br	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	194.0~195.0
26	Br	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	202.0~203.0
27	Br	H	-NHC ₄ H ₉	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	191~193
28	Br	H	-NH- 	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	247~249
29	Br	H	-N 	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	200~202
30	Br	H	-N 	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	146~148

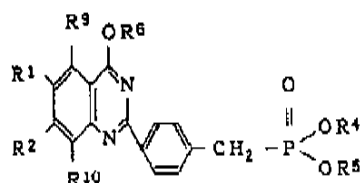
[표 1b]



번 호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	용 질 (℃)
31	Br	H	-NHNH ₂	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	194~198
32	Br	H	-NHCH ₃	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	222~223 (분해)
33	Br	H	-NHC ₂ H ₅	-CH(CH ₃) ₂	-CH(CH ₃) ₂	212~213 (분해)
34	Cl	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	188.0~189.0
35	CH ₃ O-	CH ₃ O-	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	> 250
36	Br	H	-SC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	95.0~96.0
37	Br	H	-SCH ₃	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	120~122
38	Br	H	-SPh	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	135~138
39	H	H	Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	139.5~140.5
40	Br	H	Ph	CH ₃	CH ₃	171.0~172.0
41	Cl	H	Ph	CH ₃	CH ₃	158~159 (분해)
42	Cl	H	Ph	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	151.5~152.5
43	Br	H	-OCH ₃	C ₂ H ₅	H	198~200 (분해)
44	Br	H	-OC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	> 250
45	Br	H	-Ph	C ₂ H ₅	H	250 (분해)
46	Br	H	-NHCH ₃	C ₂ H ₅	H	240 (분해)
47	Br	H	-NHC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	> 250
48	Br	H		C ₂ H ₅	H	127~129
49	Br	H	-N(CH ₃) ₂	C ₂ H ₅	H	92~94 (분해)
50	Br	H	-SC ₂ H ₅	C ₂ H ₅	H	205~207 (분해)
51	Br	H	SH	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	155~156 (분해)

[표 2]

번 호	$^1\text{H-NMR}$ (δ : ppm, 내부 표준: TMS)
18	1.29 (t, J = 6.9, 6H), 3.28 (d, J = 21.8, 2H), 4.0 - 4.1 (m, 2H), 7.4 - 7.5 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.9, 1H), 8.09 (d, J = 7.4, 2H), 8.5 - 8.6 (m, 1H), 9.14 (d, J = 2.5, 1H) [CDCl ₃ - CD ₃ OD]
23	3.13 (d, J = 4.5, 3H), 3.15 (d, J = 21.8, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 7.39 (dABq, J = 2.0, 7.4, 2H), 7.69 (ABq, J = 8.9, 1H), 7.87 (dABq, J = 2.0, 8.9, 1H), 8.40 (ABq, J = 7.4, 2H), 8.48 (d, J = 2.0, 1H) [DMSO-d ₆]
24	1.33 (t, J = 7.2, 3H), 3.24 (d, J = 22.0, 2H), 3.54 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.7-3.9 (m, 2H), 7.49 (ABq, J = 8.2, 2H), 7.92 (ABq, J = 8.5, 1H), 8.04 (ABq, J = 8.5, 1H), 8.36 (ABq, J = 8.2, 2H), 8.71 (s, 1H), 9.5 (br. s, 1H) [DMSO-d ₆]
35	1.26 (t, J = 6.9, 6H), 3.24 (d, J = 21.8, 2H), 3.25 (d, J = 5.0, 3H), 3.9-4.1 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.6-5.7 (br. q, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.40 (dABq, J = 2.5, 8.4, 2H), 8.49 (ABq, J = 8.4, 2H) [CDCl ₃]
44	1.17 (t, J = 6.9, 3H), 1.52 (t, J = 7.2, 3H), 3.18 (d, J = 21.8, 2H), 3.8-4.0 (m, 2H), 4.76 (q, J = 7.2, 2H), 7.45 (dABq, J = 2.0, 7.9, 2H), 7.90 (ABq, J = 8.9, 1H), 8.07 (dABq, J = 2.5, 8.9, 1H), 8.26 (d, J = 2.5, 1H), 8.43 (ABq, J = 7.9, 2H) [DMSO-d ₆]
47	1.3 (br. t, 3H), 1.4 (br. t, 3H), 3.26 (d, J = 22.0, 2H), 3.9-4.0 (m, 2H), 4.0-4.1 (m, 2H), 7.5-7.6 (m, 2H), 7.9-8.1 (m, 1H), 8.18 (d, J = 8.9, 1H), 8.36 (d, J = 7.4, 2H), 8.63 (s, 1H) [CDCl ₃ -CD ₃ OD]
57	3.27 (d, J = 22.3, 2H), 3.71 (d, J = 10.9, 6H), 4.04 (s, 6H), 7.24 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 2.5, 8.4, 2H), 7.64 (s, 1H), 8.14 (d, J = 7.9, 2H), 11.0 (br, 1H) [CDCl ₃]

[표 3]



번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	R ⁶	R ⁷	R ⁸	용 점 (°C)
54	H	H	Et	Et	CH ₃	F	H		80~81
55	H	H	Et	Et	H	F	H		172~173
56	-OCH ₃	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H		138~139
57	-OCH ₃	-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	H	H	H		230 이상
58	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	CH ₃	H	H		133~134
59	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	H	H	H		190~191
60	H	Cl	Et	Et	CH ₃	H	H		106~107
61	H	Cl	Et	Et	H	H	H		209~211
62	H	F	Et	Et	H	H	H		184~186
63	H	H	Et	Et	H	H	H		187~189
64	H	H	CH ₃	CH ₃	H	H	H		199~200
65	H	H	Et	Et	H	Cl	H		192~193
66	H	CF ₃	Et	Et	H	H	H		210 (분해)
67	CH ₃	H	Et	Et	H	H	H		198.5~200
68	H	NO ₂	Et	Et	H	H	H		252~254
69	H	Cl	Et	Et	H	Cl	H		263.5~264.5
70	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ Ph	H	H		141~142
71	Br	H	Et	Et	-CH ₂ - 	H	H		101~102
72	Br	H	Et	Et	-CH ₂ COOH	H	H		170 (분해)
73	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ CH=CH ₂	H	H		109~110
74	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	-CH ₂ Ph	H	H		123 (분해)
75	-OCH ₃	-OCH ₃	iPr	iPr	-CH ₂ CH ₂ Ph	H	H		150 (분해)
76	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H		86~87
77	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	-CH ₂ - 	H	H		145~146
78	H	H	Et	Et	-CH ₂ Ph	F	H		109~110
79	H	Cl	Et	Et	-CH ₂ Ph	H	H		105 (분해)
80	H	Cl	Et	Et	-CH ₂ COOCH ₃	H	H		80 (분해)
81	-OCH ₃	-OCH ₃	Et	Et	H	H	-OCH ₃		169~170

본 발명의 화합물의 제형예를 하기에 기재한다.

[제형예 1]

[정제의 제조]

활성성분으로서 실시예 58에서 수득한 화합물을 사용하여, 활성성분 250mg를 함유하는 각각의 정제(1000 정제)를 하기식에 따라 제조한다.

성분	양 (g)
실시예 58의 화합물	250
락토스 (일본국 약전의 생성물 : JP)	33.5
옥수수 전분 (JP)	16.5
카르복시메틸 셀룰로스 칼슘 (JP)	12.5
메틸셀룰로스 (JP)	6.0
스테아린산 마그네슘 (JP)	1.5
총량	320.0

상기의 식에 따라, 실시예 58의 화합물, 락토스, 옥수수 전분 및 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘을 잘 혼합시키고 메틸셀룰로스 수용액을 사용하여 과립화한다. 과립화된 혼합물을 24-메쉬 체를 통해 통과시키고 체진 과립을 스테아린산 마그네슘과 혼합하여 정제로 압축-성형한다.

[제형예 2]

[캡슐의 제조]

활성성분으로서 실시예 19에서 수득한 화합물을 사용하여, 250mg의 활성성분을 함유하는 경질 젤라틴 캡슐(1000 개)을 하기 식에 따라 제조한다.

성 분	양 (g)
실시예 19의 화합물	250
결정형 셀룰로스 (JP)	30
옥수수 전분 (JP)	17
탈크 (JP)	2
스테아린산 마그네슘 (JP)	1
총 량	300

그러므로서, 상기 식을 따라, 성분들을 미세하게 분쇄하고 수득한 분말을 혼합하여 균질한 조성물을 수득한다. 상기 조성물을 적당한 크기의 경구 투여용 젤라틴 캡슐피에 충전시켜 목적 캡슐을 수득한다.

[제형예 3]

[과립의 제조]

활성성분으로서 실시예 73에서 수득한 화합물을 사용하여, 각 그램 당 500mg의 활성성분을 함유하는 과립 (1000g)을 하기 식에 따라 제조한다.

성 분	양 (g)
실시예 73의 화합물	500
결정형 셀룰로스 (JP)	100
옥수수 전분 (JP)	250
락토스 (JP)	100
카르복시메틸 셀룰로스 칼슘 (JP)	40
히드록시프로필메틸 셀룰로스 (JP)	10
총 량	1000

그리고나서, 상기 식에 따라, 실시예 73의 화합물, 락토스, 옥수수 전분, 결정형 셀로스 및 카르복시메틸 셀룰로스 칼슘을 전체적으로 혼합하여 히드록시프로필메틸 셀룰로스 수용액으로 혼련한다. 생성된 조성물을 압출과립기를 사용하여 과립화하고 50℃에서 2시간 동안 건조시켜 목적 과립을 수득한다.

[약리적 시험예 1]

과지질혈증에 관한 본 발명의 화합물의 예방 및 치료 효과는 하기와 같은 Kuroda et al. 의 방법 [Biochem. Biophys. Acta., 489, 119 (1977)]에 따라 트리톤-유도 과지질혈증을 갖은 쥐를 이용하여 측정한다.

6 내지 7주된 수컷 위스타쥐 5마리를 한 군(시험군)으로 하여, 생리식염수중 300mg/kg의 트리톤 (Triton WR 1339) 용액을 꼬리정맥에 투여하고, 동시에 0.5% CMC-Na 용액중에 현탁시킨 100mg/kg의 시험 화합물을 경구로 투여한다. 대조군으로서, 트리톤 투여된 5마리의 쥐의 군은 0.5% CMC-Na 수용액을 경구 투여한다.

트리톤 투여 24시간 후, 쥐로부터 혈액을 채취하여 트리글리세리드 G-시험 와코(Wako Pure Chemical Industries, Ltd.제 제품)를 사용하여 플라즈마 총 트리글리세리드를 측정한다. 참고로서 대조군에서 측정된 수치를 이용하여, 시험군에서 플라즈마 총 트리글리세리드 감소율(%)을 하기 방정식으로 계산한다. 시험쥐는 혈액 채취의 완료까지 트리톤 투여 전에 금식시키나 물은 자유롭게 공급한다.

$$\text{감소율 (\%)} = \left[1 - \frac{(\text{시험군 수치})}{(\text{대조군 수치})} \right] \times 100$$

결과는 표 5에 명시한다.

[표 5]

시험 화합물 (실시에 번호)	트리글리세리드의 감소율 (%)
19	86
20	37
58	81
59	31
70	40
73	71

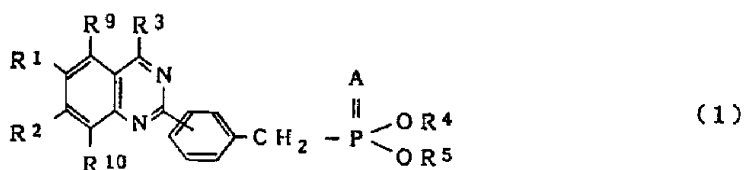
[산업상 이용분야]

본 발명은 신규 포스폰산 디에스테르 유도체를 제공하고, 이는 과지질형 질병, 고혈압, 당뇨병 등에 관한 치료제로서 사용한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

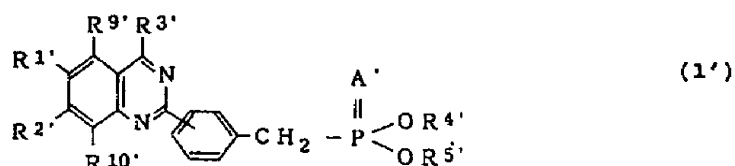
하기 식 (1)의 포스폰산 디에스테르 유도체:



[식중, A는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; R¹, R², R⁹ 및 R¹⁰은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알콕시기, 니트로기, 저급알킬기, 할로겐-치환된 저급알킬기 또는 할로겐원자를 나타내고; R³은 페닐기 또는 -B-R⁶ (식중, B는 산소원자 또는 황원자를 나타내고, R⁶는 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기, 저급알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타낸다) 또는 -NR⁷R⁸ (식중, R⁷ 및 R⁸은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알킬기, 아미노기 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 결합하여 저급알킬렌기를 나타낸다)를 나타내고; R⁴ 및 R⁵은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자 또는 저급알킬기를 나타낸다].

청구항 2

하기 식 (1')의 포스폰산 디에스테르 유도체:



[식중, A는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; R^{1'}은 수소원자, 저급알콕시기, 니트로기, 또는 할로겐원자를 나타내고; R^{2'}은 수소원자, 저급알콕시기, 저급알킬기, 할로겐-치환된 저급알킬기 또는 할로겐원자를 나타내고; R^{3'}은 페닐기, -O-R^{6'} (식중, R^{6'}은 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기, 저급알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타낸다), -S-R^{6'} (식중, R^{6'}은 수소원자,

저급알킬기 또는 페닐기를 나타낸다) 또는 $-NR^7R^8$ (식중, R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알킬기, 아미노기 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 결합하여 저급알킬렌기를 나타낸다)를 나타내고, $R^{4'}$ 는 저급알킬기를 나타내고; $R^{5'}$ 는 수소원자 또는 저급 알킬기는 나타내고; $R^{9'}$ 는 수소원자 또는 할로겐원자를 나타내고; $R^{10'}$ 는 수소원자 또는 저급알콕시기를 나타낸다].

청구항 3

제2항에 있어서, $R^{1'}$ 및 $R^{2'}$ 가 각기 저급알콕시기를 나타내고; $R^{3'}$ 는 $-OR^6$ (식중, R^6 은 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기, 저급 알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타낸다)를 나타내고; A' 는 산소원자를 나타내고; $R^{4'}$ 및 $R^{5'}$ 가 각기 저급알킬기를 나타내는 식(1')로 표시되는 포스폰산 디에스테르 유도체.

청구항 4

제2항에 있어서, $R^{9'}$ 및 $R^{10'}$ 가 각기 수소원자를 나타내고, $R^{3'}$ 는 히드록시기, 저급알콕시기, 페닐(저급)알콕시기 또는 저급알케닐옥시기를 나타내는 식(1')로 표시되는 포스폰산 디에스테르 유도체.

청구항 5

제4항에 있어서, (1) 디에틸 4-(4-히드록시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트, (2) 디이소프로필 4-(4-히드록시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트, (3) 디에틸 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트, (4) 디이소프로필 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트, (5) 디에틸 4-(4-벤질옥시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트 및 (6) 디에틸 4-(4-알릴옥시-6,7-디메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트로 구성된 군으로부터 선택된 포스폰산 디에스테르 유도체.

청구항 6

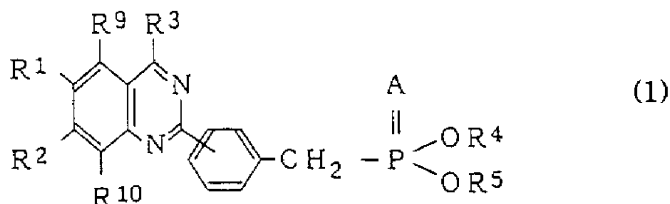
제5항에 있어서, 디에틸 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트 또는 디이소프로필 4-(4,6,7-트리메톡시퀴나졸린-2-일)벤질포스포네이트인 포스폰산 디에스테르 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 기재된 포스폰산 디에스테르 유도체를 활성성분으로서 함유하는 항과지질혈증 조성물.

요약

본 발명은 하기의 일반식 (1)의 포스폰산 디에스테르 유도체를 제공한다:



[식중, A는 산소원자 또는 황원자를 나타내고; R^1 , R^2 , R^9 및 R^{10} 은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알콕시기, 니트로기, 저급알킬기, 할로겐-치환된 저급알킬기 또는 할로겐원자를 나타내고; R^3 은 페닐기, $-BR^6$ (식중, B는 산소원자 또는 황원자를 나타내고, R^6 는 수소원자, 저급알킬기, 시클로알킬기, 페닐기, 페닐환상에 치환체로서 할로겐원자를 임의로 갖는 페닐(저급)알킬기, 펜옥시(저급)알킬기, 저급알콕시카르보닐(저급)알킬기, 카르복시(저급)알킬기 또는 저급알케닐기를 나타낸다) 또는 $-NR^7R^8$ (식중, R^7 및 R^8 은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자, 저급알킬기, 아미노기 또는 시클로알킬기를 나타내거나 또는 결합하여 저급알킬렌기를 나타낸다)를 나타내고; R^4 및 R^5 은 동일하거나 상이하며 각기 수소원자 또는 저급알킬기를 나타낸다].

본 발명의 유도체는 과지질혈질병, 고혈압, 당뇨병 등의 치료제로서 유용하다.