

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁷
C07D 403/12

(45) 공고일자 2005년07월04일
(11) 등록번호 10-0498864
(24) 등록일자 2005년06월23일

(21) 출원번호 10-2002-0040945
(22) 출원일자 2002년07월13일

(65) 공개번호 10-2003-0007173
(43) 공개일자 2003년01월23일

(30) 우선권주장 01.09338 2001년07월13일 프랑스(FR)

(73) 특허권자 르 라보레토레 셰르비에르
프랑스 꾸르베브와 세텍스 뿔라스 드 라 데팡스 12 (우:92415)

(72) 발명자 라비엘, 질베르
프랑스78170라셀생클루드아브뉴릴리1

시메티에르, 베르나르드
프랑스75020파리쿠르드빈센느37

베르베렝, 토니
프랑스78540베르누이예뤼아리스티드브리앙60비스

시모네, 세르쥬
프랑스78700콩플랑생트호노린뤼데지레클레망43

바이세트-쿠르샤이, 크리스틴
프랑스91430이니뤼장타셀15

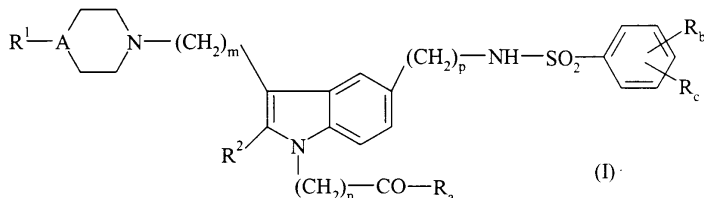
(74) 대리인 남상선

심사관 : 이미정

(54) 벤젠설폰아미드 화합물, 이들의 제조 방법 및 이들을 함유하는 약제 조성물

요약

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물 및 의약에 관한 것이다:



상기 식에서,

R_a는 히드록시, 알콕시, 아릴옥시 또는 아릴알킬옥시기이고,

A는 CH기 또는 질소 원자로서, 이 경우 R¹이 명세서에 기재된 바와 같이 정의되거나,



R^1 -A가 함께 산소 원자이거나 기(여기서, R^3 및 R^4 는 명세서에 기재된 바와 같이 정의됨)이며,

R^2 는 수소 원자 또는 알킬기이고,

R_b 및 R_c 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알콕시기, 히드록시기 또는 트리할로알킬기이며,

n 은 2 내지 6의 정수이고,

m 및 p 는 0 내지 6의 정수이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 새로운 벤젠설폰아미드 화합물, 이들의 제조 방법 및 이들을 함유하는 약제 조성물에 관한 것이다.

벤젠설폰아미드 사슬을 갖는 화합물은 EP 864 561호에서 NO 생성 특성 및 트롬복산 $A_2(TXA_2)$ 수용체 길항제 특성과 관련하여 기술되었고, EP 648 741호에는 TXA_2 수용체 길항제 성질에 관하여만 기술되어 있으며, WO 95 06046호에는 TXA_2 수용체의 길항제 및 이것의 전구체인 프로스타글란딘 $H_2(PGH_2)$ 로서 기재되어 있다.

본 발명의 화합물은 TXA_2 수용체 길항제 및 5HT₂ 세로토닌작용성 수용체 길항제 특성을 부여하는 새로운 구조를 갖는다.

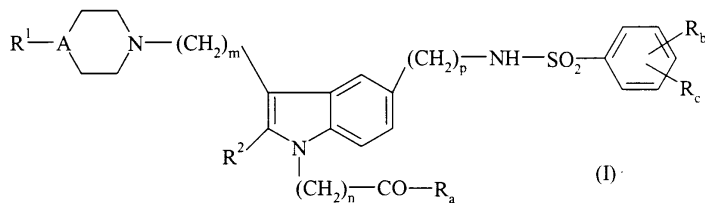
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

혈소판 응집 및 혈관경련은 아테롬혈전성 심혈관계 질환의 병인 및 발병에 중요한 역할을 한다. 아라키돈산 대사물인 TXA_2 와 신경전달물질인 세로토닌(5HT)은 모두 강력한 혈관수축제이며, 혈소판 활성화를 유도 또는 강화시켜 혈소판 응집을 초래할 수 있다. TXA_2 의 혈관수축 및 전응집(pro-aggregation) 작용은 TP 수용체라고 하는 막 수용체를 매개로 하여 수행되지만[Medicinal Research Reviews, 1991, 11, 5, p503], 세로토닌의 작용들은 5HT₁ 또는 5HT₂ 수용체를 매개로 하여 수행된다[T.I.P.S., 1991, 121, p223]. TXA_2 의 생성 및/또는 활성화를 차단하는 약제를 발견하고자 하는 목적으로 수행된 연구 전략 결과, 선택적인 TP 수용체 길항제, TXA_2 신타제(TXA_2 -synthase) 억제제, 또는 두가지 성질을 모두 나타내는 혼합형 약제의 개발에 이르게 되었다[Medicinal Research Review, ibid., T.I.P.S., 1991, 121, 158]. TXA_2 와 유사하게, 세로토닌은 혈소판과 혈관 수축을 자극함으로써 작용하고 그 활성은 아테롬혈전성 질환에서 증가하는 것으로 나타났다.

트롬복산을 활성화시키는 과정과 세로토닌을 활성화시키는 과정 둘 모두를 억제하는 약물에 대한 아이디어는 임상 의들에게 매우 유용하다. 이러한 생성물은 혈소판의 활성화와 혈관경련 둘 모두에 대해 보다 완전한 보호를 제공하는 장점을 갖는다. 따라서, 이러한 생성물은 TXA_2 및 5-HT의 증가된 활성과 관련이 있는 질환의 치료, 특히 아테롬혈전성 질환, 예를 들어 심근경색, 협심증, 뇌혈관 사고, 레이너드 질환(Raynaud's disease), 및 천식 및 기관지경련, 및 편두통 및 정맥 질환의 치료에 사용될 수 있을 것이다.

발명의 구성 및 작용

본 발명은 하기 화학식(I)의 화합물, 이들의 거울상 이성질체 및 부분입체 이성질체, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염에 관한 것이다:



상기 식에서,

R_a 는 히드록시, 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬아미노기이고,

A는 CH기(이 경우, R^1 은 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬아미노기임) 또는

질소 원자(이 경우, R^1 은 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설폰닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴설폰닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오알킬기임)이거나,



R^1 -A가 함께 산소 원자이거나 기 (여기서, R^3 및 R^4 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 알킬기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이며,

R^2 는 수소 원자 또는 알킬기이고,

R_b 및 R_c 는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알콕시기, 히드록시기 또는 트리할로알킬기이며,

n은 2 내지 6의 정수이고,

m 및 p는 0 내지 6의 동일하거나 상이한 정수이며,

용어 "알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 사슬을 의미하고,

용어 "알콕시"는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬-옥시기를 의미하며,

용어 "트리할로알킬"은 1 내지 3개 탄소 원자와 1 내지 3개의 동일하거나 상이한 할로젠 원자를 갖는 탄소 사슬을 의미하고,

용어 "시클로알킬"은 3 내지 8개 탄소 원자를 갖는 포화 시클릭기를 의미하며,

용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸기를 의미하며,

용어 "헤테로아릴"은 방향족 모노시클릭기, 또는 고리중 하나 이상이 방향족이고, 5 내지 11개 고리 원자를 가지며 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 갖는 비시클릭기를 의미하고,

아릴, 아릴카보닐, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴티오, 아릴티오알킬, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴티오알킬, 헤테로아릴아미노, 및 헤테로아릴알킬아미노, 아릴설폰닐, 아릴설폰닐알킬, 헤테로아릴설폰닐 및 헤테로아릴설폰닐알킬에 관련된 용어 "치환"은 해당 기가 할로젠 원자 및 알킬기, 알콕시기, 히드록시기, 시아노기, 니

트로기, 아미노기(1개 또는 2개의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않음) 및 $C(O)R_d$ 기(여기서, R_d 는 히드록시, 알콕시 및 아미노로부터 선택된 기임)로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 방향족 부분에서 치환되는 것을 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬기는 헤테로아릴의 비방향족 부분에서 옥소기에 의해 치환될 수도 있다.

본 발명의 바람직한 화합물은 함께 또는 별개로, m값이 2, n값이 2, p값이 2이고, 치환기 R_a 가 히드록시기이며, 치환기 R^2 가 수소 원자 또는 메틸기인 화합물들이다.

본 발명의 특히 유리한 구체에는 m, n 및 p가 각각 2이고, R_a 가 히드록시기이며, R^2 가 수소 원자 또는 메틸기이고, R_b 가 할로젠 원자이며, R_c 가 수소 원자이고, A가 질소 원자(이 경우, R^1 이 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이거나, A가 CH기(이 경우, R^1 이 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이거나, R^1 -A가 함께 산소 원자 또는 $R^3R^4C=C$ 기(여기서, R^3 및 R^4 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴기임)인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

더욱 특히, 화학식(I)의 바람직한 화합물은 m, n, 및 p가 각각 2이고, R_a 가 히드록시기이며, R^2 가 수소 원자 또는 메틸기이고, R_b 가 페닐 고리의 파라 위치에 있는 할로젠 원자이며, R_c 가 수소 원자이고,

- A가 질소 원자(이 경우, R^1 이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하고 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 9개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기임)이거나,

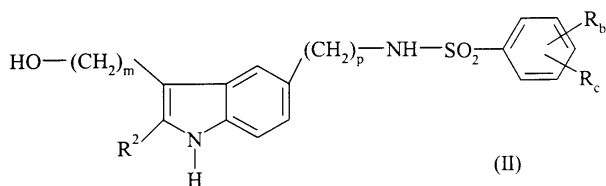
- A가 CH기(이 경우, R^1 이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐카보닐기, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하고 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 9개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기임)이거나,

- R^1 -A가 함께 산소 원자 또는 $R^3R^4C=C$ 기(여기서, R^3 및 R^4 는 각각 할로젠 원자로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기임)인 화합물이다.

유리하게는, 본 발명은 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 R^1 이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이소퀴놀린, 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤조티에닐기, 또는 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이소티아졸린인 화학식(I)의 화합물에 관한 것이다.

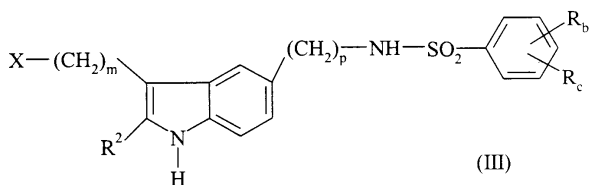
본 발명의 바람직한 화합물로서, 3-[3-{2-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)-1-피페라지닐]에틸}-5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-1H-인돌-1-일]프로판산을 들 수 있다.

본 발명은 또한 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 있어서, 화학식(II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하고:



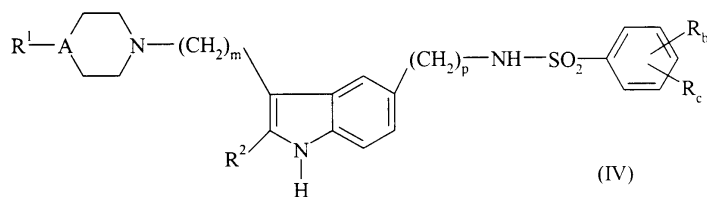
(상기 식에서, R^2 , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(II)의 화합물을 할로젠화시켜 화학식(III)의 화합물을 수득하고:



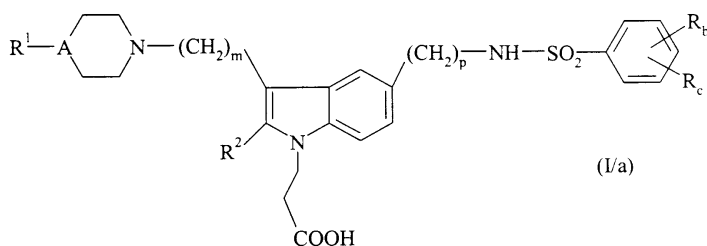
(상기 식에서, R^2 , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, X는 할로젠 원자임),

화학식(III)의 화합물의 할로젠 원자를 화학식 R^1-A-NH 의 아미노기로 치환시켜 화학식(IV)의 화합물을 수득하고:



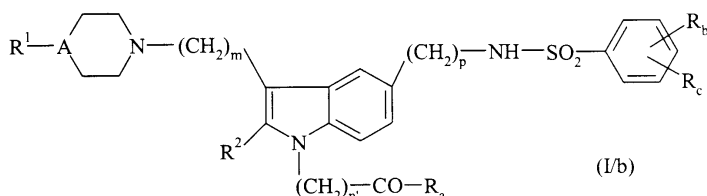
(상기 식에서, R^1 , A, R^2 , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(IV)의 화합물을 인돌 질소상에서 아크릴로니트릴과 축합시킨 후, 알칼리성 매질에서 니트릴 화합물을 가수분해시켜 화학식(I)의 특정에인 화학식(I/a)의 화합물을 수득하고:



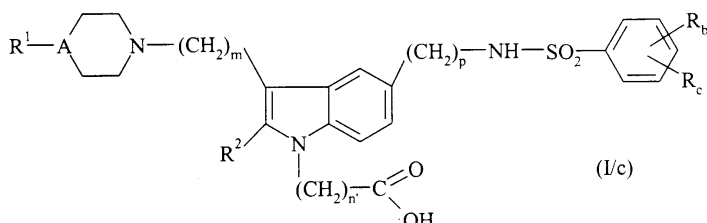
(상기 식에서, R^1 , A, R^2 , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(I/a)의 화합물의 카복실산 작용기를 환원시켜 알데히드로 임의로 전환시켜 적당한 인 일리드(phosphorus ylid)와 반응시키고, 촉매 환원후 화학식(I)의 특정에인 화학식(I/b)의 화합물을 수득하고:



(상기 식에서, R^1 , A, R^2 , R_a , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, n'는 4 내지 6의 정수임),

화학식(I/b)의 화합물을 분자중의 반응성 기에 따라 산성 또는 염기성 매질에서 에스테르 작용기를 가수분해시켜 화학식(I)의 화합물의 특정에인 화학식(I/c)의 화합물을 수득하고:



(상기 식에서, R^1 , R^2 , R_b , R_c , m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, n'는 4 내지 6의 정수임),

화학식(I/a), (I/b), 및 (I/c)의 화합물은 화학식(I)의 화합물 전체를 구성하고, 이들을 소망에 따라 통상적인 정제 기법에 의해 정제하고, 통상적인 분리 기법에 의해 부분입체 이성질체로 임의로 분리하고, 소망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와 염의 부가염으로 전환시킴을 특징으로 하고,

반응 공정중에 적당한 것으로 고려되는 임의의 시점에서 카복실산 작용기가 에스테르화되거나 카복실 에스테르 작용기가 해당산으로 가수분해되고, 이것이 합성에 의해 요구되는 바에 따라 상이한 에스테르로 다시 전환될 수 있는 것으로 이해되는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식(I)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비활성 비독성 부형제 또는 담체와 배합하여 포함하는 약제 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따른 약제 조성물중에서 경구, 비경구 또는 경비 투여에 적합한 것들로서 정제 또는 당의정, 설하정, 젤라틴 캡슐, 로젠지, 좌약, 크림, 연고, 피부용 겔 등을 특히 언급할 수 있다.

사용되는 투여량은 환자의 연령 및 체중, 질환의 특성 및 경중도 및 경구, 경비, 직장, 비경구일 수 있는 투여 경로에 따라 다르다. 일반적으로, 단위 투여량은 24시간당 1 내지 3회 투여의 치료에 대해 0.1mg 내지 500mg 범위이다.

하기 실시예는 본 발명을 예시하며 어떠한 방식으로든 제한하는 것은 아니다. 기재된 화합물의 구조는 통상적인 분광법 및 분광측정법에 의해 확인하였다.

사용된 출발 물질은 공지된 생성물 또는 공지된 방법에 따라 제조된 생성물이다.

제법 A : 4-클로로-N-{2-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일]에틸}-벤젠설폰아미드

단계 a : N-[2-(4-아미노페닐)에틸]-4-클로로벤젠설폰아미드

주위 온도에서 디클로로메탄 1ℓ중의 4-(2-아미노에틸)아닐린 46.5g (340mmol) 용액에 트리에틸아민 47.5ml를 첨가한 후 4-클로로벤젠설폰일 클로라이드 72g을 나누어 첨가하였다. 그 후, 혼합물을 하룻밤 교반하고 후속하여 여과하였다. 수득한 고체를 물로 세척하고 데시케이터를 사용하여 건조시켜 예상 생성물을 수득하였다.

단계 b : 4-클로로-N-[2-(4-히드라지노페닐)에틸]벤젠설폰아미드 히드레이트

물 40ml중의 아질산 나트륨 11.5g의 용액을 -10℃에서 진한 염산 140ml중의 상기 단계에서 설명한 생성물 20g(64mmol)의 현탁액에 첨가하였다. -10℃에서 10분 동안 교반한 후, 진한 염산 260ml중의 이염화주석 200g의 용액을 첨가하였다. 현탁액을 주위 온도에서 3시간 동안 교반하였다. 수득한 고체를 여과하여 메탄올 800ml에 용해시켰다. 불용물을 여과하고 증발에 의해 메탄올의 부피를 400ml의 부피로 감소시켰다. 예상 생성물을 결정화에 의해 분리하였다.

단계 c : 4-클로로-N-{2-[3-(2-히드록시에틸)-1H-인돌-5-일]에틸}벤젠설폰아미드

에탄올 240ml중의 2-에톡시테트라히드로푸란 5.8ml(45mmol) 용액을 에탄올 145ml 및 물 15ml의 혼합물중의 상기 단계에서 설명한 생성물 15g(41mmol) 용액에 60℃에서 20분 동안 첨가하였다. 혼합물을 4시간 동안 가열 환류시켰다. 용매를 증발시켜 제거하고 95/5/0.5 디클로로메탄/메탄올/수산화암모늄 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 칼럼상 정제후, 표제 생성물을 수득하였다.

제법 B : 4-클로로-N-{2-[3-(2-히드록시에틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]에틸}벤젠설폰아미드

단계 c에서 2-에톡시테트라히드로푸란 대신 5-히드록시-2-펜타논을 사용하여, 예상 생성물을 제법 A에서 설명한 방법에 따라 수득하였다.

제조 C : 4-클로로-N-{2-[3-(3-히드록시프로필)-1H-인돌-5-일]에틸}벤젠설폰아미드

단계 a : N-[2-(4-아미노페닐)에틸]-4-클로로벤젠설폰아미드

예상 생성물을 제법 A, 단계 a에 설명된 방법에 따라 수득하였다.

단계 b : N-[2-(4-아미노-3-요도페닐)에틸]-4-클로로벤젠설폰아미드

탄산칼슘 2.08g 및 벤질트리메틸암모늄 디클로로요다이트 5.56g을 메탄올 100ml 및 디클로로메탄 50ml중의 상기에서 합성된 생성물 5g(16mmol)의 용액에 주위 온도에서 첨가하였다. 3시간 교반한 후에, 현탁액을 여과하고 여액을 증발시켰다. 수득한 고체를 디클로로메탄에 용해시키고 용액을 10% 중황산나트륨 수용액으로 세척한 후 물로 세척하고 후속하여 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증발시켜 예상 생성물을 수득하였다.

단계 c : 4-클로로-N-{2-[3-(3-히드록시프로필)-1H-인돌-5-일]에틸}벤젠설폰아미드

트리메틸실릴 5-(트리메틸실릴)-4-펜티닐 에테르의 제조

헥산중의 1.6N n-부틸리튬 300ml를 THF 250ml중의 4-펜틴-1-올 20g(237mmol)의 용액에 -35℃에서 첨가하였다. -20℃에서 30분 동안 교반한 후에, 트리메틸실릴 클로라이드 62ml(486mmol)을 첨가하였다. 다시 주위 온도로 증가시키고 2시간 동안 교반한 후, 에테르 600ml 및 펜탄 600ml를 첨가한 후 1% 탄산나트륨 수용액을 첨가하였다. 경사분리하고, 유기상을 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시켜 제거한 후, 실릴화된 화합물을 분리하였다.

DMF 100ml중에, 상기에서 제조한 트리메틸실릴 5-(트리메틸실릴)-4-펜티닐 에테르 5g(11.5mmol), 제법 C, 단계 b에서 설명한 생성물 2.6g(11.5mmol), 탄산나트륨 6g, 팔라듐 아세테이트 100mg을 현탁시켰다. 반응 혼합물을 110℃에서 4시간 동안 가열하였다. 그 후, DMF를 증발시키고 혼합물을 디클로메탄에 용해시켰다. 유기상을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시켰다. 수득한 흑색 오일을 에탄올 50ml에 용해시킨 후 1N 염산 5ml로 처리하였다. 주위 온도에서 2시간 후에, 에탄올을 증발시켰다. 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 유기상을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켜 예상 생성물을 수득하였다.

실시예 1 : 3-(5-(2-((4-클로로페닐)설폰닐)아미노)에틸)-3-{2-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-1-일)프로판산

단계 a: N-(2-[3-(2-브로모에틸)-1H-인돌-5-일]에틸)-4-클로로벤젠설폰아미드

트리페닐포스핀 3.3g(12.6mmol), 그리고 아세토니트릴 30ml중의 사브롬화탄소 4.2g(12.6mmol)을 아세토니트릴 60ml중의 제법 A, 단계 c에서 수득한 생성물 4g(10.5mmol)의 현탁액에 첨가하였다. 혼합물을 2시간 동안 교반한 후, 용매를 증발시켰다. 20/80 에틸 아세테이트/시클로헥산 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 칼럼상 크로마토그래피한 후, 표제 생성물을 수득하였다.

단계 b: 4-클로로-N-[2-(3-{2-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

탄산칼륨 11g(2.9mmol)을 DMF 100ml중의 상기 단계에서 수득한 생성물 3.2g(0.72mmol)의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70℃에서 질소하에 1시간 동안 가열하였다. 그 후, DMF를 증발시키고 생성된 오일을 디클로로메탄에 용해시켰다. 수득한 유기상을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 증발시켰다. 47/3 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 칼럼상 크로마토그래피하여 잔류물을 정제하였다.

단계 c: 4-클로로-N-[2-(1-(2-시아노에틸)-3-{2-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

60% 수소화나트륨 190mg을 DMF 40ml중의 상기 단계에서 수득한 생성물 2.4g(4.22mmol)의 용액에 주위 온도에서 첨가하였다. 기체 방출이 중지되었을 때, DMF 10ml중의 아크릴로니트릴 450mg의 용액을 주위 온도에서 첨가하였다. 1시간 동안 교반한 후, 염화나트륨 포화 수용액 50ml를 첨가하였다. 에틸 아세테이트로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 용매를 증발시켜 제거한 후에, 98/2 디클로로메탄/메탄올 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 칼럼상 크로마토그래피하여 예상 생성물을 정제하였다.

단계 d: 3-(5-(2-((4-클로로페닐)설폰닐)아미노)에틸)-3-{2-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-1-일)프로판산

10% 수산화칼륨 수용액 20ml를 이소프로판올 100ml중의 상기 단계에서 수득한 생성물 1.4g(2.25mmol) 용액에 첨가하였다. 4시간 환류시킨 후에, 이소프로판올을 증발시키고 물을 첨가하였다. pH가 5가 될 때까지 아세트산을 첨가하여 오일을 분리시키고, 95/5/0.5 디클로로메탄/메탄올/아세트산 혼합물을 용리액으로 사용하여 실리카 칼럼상 크로마토그래피로 정제하여 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	할로젠	S
실측치 %	61.13	5.45	6.39	5.77	4.49
이론치 %	61.92	5.51	6.56	5.54	5.01

실시예 2: 3-(5-(2-((4-클로로페닐)설폰닐)아미노)에틸)-3-{2-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]에틸}-1H-인돌-1-일)프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘늄 토실레이트 대신 1-(4-플루오로페닐)피페라진을 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	할로젠	S
실측치 %	60.17	5.51	8.77	6.05	5.1
이론치 %	60.73	5.59	9.14	5.78	5.23

실시예 3 : 3-[3-(2-{4-[비스(4-플루오로페닐)메틸렌]-1-피페리딜}에틸)-5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-1H-인돌-1-일]프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리디늄 토실레이트 대신 4-[비스(4-플루오로페닐)메틸렌]피페리딘을 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl	S
실측치 %	64.90	5.34	5.79	5.03	4.36
이론치 %	65.22	5.33	5.85	4.94	4.46

실시예 4 : 3-(5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-1-일)-프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리디늄 토실레이트 대신 6-플루오로-3-(4-피페리딜)-1,2-벤즈이속사졸 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl	S
실측치 %	60.62	5.17	8.44	5.72	4.90
이론치 %	60.68	5.25	8.58	5.43	4.91

실시예 5 : 3-(5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이소티아졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-1-일)-프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리디늄 토실레이트 대신 6-플루오로-3-(4-피페리딜)-1,2-벤즈이소티아졸 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	할로젠	S
실측치 %	58.75	5.12	8.14	5.49	9.25
이론치 %	59.23	5.12	8.37	5.30	9.58

실시예 6 : 3-[3-{2-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)-1-피페라지닐]에틸}-5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-1H-인돌-1-일]-프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리디늄 토실레이트 대신 3-(1-피페라지닐)-1,2-벤즈이소티아졸 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	할로젠	S
실측치 %	58.28	5.20	10.29	5.65	9.88
이론치 %	58.93	5.25	10.74	5.44	9.83

실시예 7 : 3-(5-(2-{[(4-클로로페닐)설폰닐]아미노}에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1-벤조티엔-2-일)-1-피페리딜]에틸}-1H-인돌-1-일)-프로판산

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리디늄 토실레이트 대신 4-(6-플루오로-1-벤조티엔-2-일)피페리딘 히드로클로라이드를 사용하여 실시예 1에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl	S
실측치 %	64.90	5.34	5.79	5.03	4.36
이론치 %	65.22	5.33	5.85	4.94	4.46

실시예 8 : 3-(5-(2-([(4-클로로페닐)설폰닐]아미노)에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-2-메틸-1H-인돌-1-일)-프로판산

단계 a : N-{2-[3-(2-브로모에틸)-2-메틸-1H-인돌-5-일]에틸}-4-클로로벤젠설폰아미드

제법 B, 단계 c에서 합성된 시약을 브롬화시키고, 실시예 1, 단계 a에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 b : 4-클로로-N-[2-(3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-2-메틸-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 4, 단계 b에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 c : 4-클로로-N-[2-(1-(2-시아노에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-2-메틸-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 c에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 d: 3-(5-(2-([(4-클로로페닐)설폰닐]아미노)에틸)-3-{2-[4-(6-플루오로-1,2-벤즈이속사졸-3-일)-1-피페리딜]에틸}-2-메틸-1H-인돌-1-일)프로판산

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 d에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl	S
실측치 %	61.31	5.43	8.47	5.64	4.51
이론치 %	61.21	5.44	8.40	5.31	4.81

실시예 9 : 3-(5-(2-([(4-클로로페닐)설폰닐]아미노)에틸)-3-{3-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]프로필}-1H-인돌-1-일)-프로판산

단계 a : N-{2-[3-(3-브로모프로필)-1H-인돌-5-일]에틸}-4-클로로벤젠설폰아미드

제법 C, 단계 c에서 합성된 시약으로부터 출발하여, 실시예 1, 단계 a에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 b : 4-클로로-N-[2-(3-{3-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]프로필}-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 b에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 c : 4-클로로-N-[2-(1-(2-시아노에틸)-3-{3-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]프로필}-1H-인돌-5-일)에틸]벤젠설폰아미드

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 c에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

단계 d: 3-(5-(2-([(4-클로로페닐)설폰닐]아미노)에틸)-3-{3-[4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리딜]프로필}-1H-인돌-1-일)프로판산

상기 단계에서 제조된 시약으로부터 출발하여 실시예 1, 단계 d에서 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	Cl	S
실측치 %	62.14	5.59	6.37	6.12	4.19
이론치 %	62.42	5.70	6.42	5.42	4.90

실시예 10 : 3-(5-(2-((4-클로로페닐)설폰일)아미노)에틸)-3-(3-[4-(4-플루오로페닐)-1-피페라지닐]프로필)-1H-인돌-1-일)-프로판산 히드로클로라이드

단계 b에서 4-(4-플루오로벤조일)피페리딘 토킬레이트 대신 1-(4-플루오로페닐)피페라진을 사용하여 실시예 9에 설명된 방법에 따라 예상 생성물을 수득하였다.

원소 미량분석:

	C	H	N	할로젠	S
실측치 %	57.80	5.89	8.07	4.82	4.59
이론치 %	57.92	5.62	8.44	5.34	4.83

약리학적 시험

실시예 A : 사람에서 혈소판 응집

실험전 14일 이상 동안 아스피린을 복용하지 않은 사람 지원자로부터 정맥혈을 채혈하였다. 혈액을 소듐 시트레이트(0.109M) 상으로 옮겼다(혈액 9부피에 대하여 시트레이트 1부피). 200g에서 10분간 원심분리(20℃)하여 혈소판 풍부 혈장(Platelet-rich plasma: PRP)을 얻었다. 혈소판수는 평균 250000PL/㎟이다. PRP를 시험시까지 실온에서 저장하고 채혈 후 2시간 이내에 사용하였다. TXA₂ 작용제 U46619를 1μM의 농도로 사용하고 5-히드록시트립타민을 0.3μM 아데노신 디포스페이트 및 1μM의 아드레날린의 존재하에 10μM의 농도로 사용하였다.

본 발명의 화합물은 TXA₂ 작용제에 의해 유도된 혈소판 응집 및 5-히드록시트립타민에 의해 생성된 혈소판 응집을 억제한다. 예를 들어, 두 실험에서 실시예 6의 화합물의 IC₅₀ 값은 각각 1.5μM 및 3.0μM이었다.

이 값은 본 발명의 화합물이 강력한 혈소판 응집억제제이며, TXA₂ 및 세로토닌의 두 활성화 경로에 대해 균형있는 방식으로 작용함을 의미한다.

실시예 B : 약제 조성물

5mg 용량을 각각 함유하는 1000개 정제 제조용 조성:

실시예 4의 화합물 ----- 5g

히드록시프로필 메틸셀룰로오스 ----- 2g

밀전분 ----- 10g

락토오스 ----- 100g

마그네슘 스테아레이트 ----- 3g

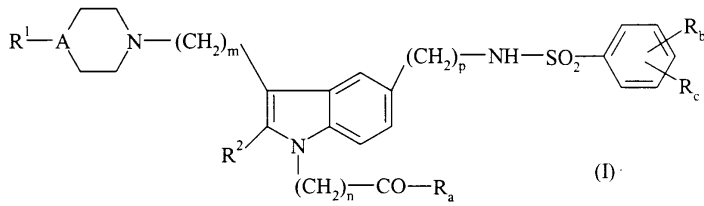
발명의 효과

본 발명에 따른 화합물은 트롬복산을 활성화시키는 과정과 세로토닌을 활성화시키는 과정 둘 모두를 억제하여, 혈소판의 활성화와 혈관경련 둘 모두에 대해 보다 완전한 보호를 제공하는 장점을 갖는다. 따라서, TXA₂ 및 5-HT의 증가된 활성화와 관련이 있는 질환의 치료, 특히 아테롬혈전성 질환, 예를 들어 심근경색, 협심증, 뇌혈관 사고, 레이너드 질환(Raynaud's disease), 및 천식 및 기관지경련, 및 편두통 및 정맥 질환의 치료에 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

하기 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염:



상기 식에서,

R_a는 히드록시, 알콕시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬옥시, 아미노, 알킬아미노, 디알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴아미노 또는 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬아미노기이고,

A는 CH기(이 경우, R¹은 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴아미노, 치환되거나 치환되지 않은 아릴알킬아미노, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴아미노, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬아미노기임) 또는

질소 원자(이 경우, R¹은 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 시클로알킬알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴설포닐, 치환되거나 치환되지 않은 아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴티오알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴카보닐알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴옥시알킬, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴설포닐 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴티오알킬기임)이거나,



R¹-A가 함께 산소 원자이거나 기 (여기서, R³ 및 R⁴는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자, 치환되거나 치환되지 않은 아릴기, 알킬기 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이며,

R²는 수소 원자 또는 알킬기이고,

R_b 및 R_c는 동일하거나 상이할 수 있고, 각각 수소 원자, 할로젠 원자, 알킬기, 알콕시기, 히드록시기 또는 트리할로알킬기이며,

n은 2 내지 6의 정수이고,

m 및 p는 0 내지 6의 동일하거나 상이한 정수이며,

용어 "알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 사슬을 의미하고,

용어 "알콕시"는 1 내지 6개 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지형 알킬-옥시기를 의미하며,

용어 "트리할로알킬"은 1 내지 3개 탄소 원자와 1 내지 3개의 동일하거나 상이한 할로젠 원자를 갖는 탄소 사슬을 의미하고,

용어 "시클로알킬"은 3 내지 8개 탄소 원자를 갖는 포화 시클릭기를 의미하며,

용어 "아릴"은 페닐 또는 나프틸기를 의미하며,

용어 "헤테로아릴"은 방향족 모노시클릭기, 또는 고리중 하나 이상이 방향족이고, 5 내지 11개 고리 원자를 가지며 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1 내지 5개의 헤테로 원자를 갖는 비시클릭기를 의미하고,

아릴, 아릴카보닐, 아릴카보닐알킬, 아릴옥시, 아릴옥시알킬, 아릴티오, 아릴티오알킬, 아릴아미노, 아릴알킬아미노, 헤테로아릴, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴카보닐, 헤테로아릴카보닐알킬, 헤테로아릴옥시, 헤테로아릴옥시알킬, 헤테로아릴티오, 헤테로아릴티오알킬, 헤테로아릴아미노, 및 헤테로아릴알킬아미노, 아릴설포닐, 아릴설포닐알킬, 헤테로아릴설포닐 및 헤테로아릴설포닐알킬에 관련된 용어 "치환"은 해당 기가 할로젠 원자 및 알킬기, 알콕시기, 히드록시기, 시아노기, 니

트로기, 아미노기(1개 또는 2개의 알킬기로 치환되거나 치환되지 않음) 및 $C(O)R_d$ 기(여기서, R_d 는 히드록시, 알콕시 및 아미노로부터 선택된 기임)로부터 선택된 1 또는 2개의 동일하거나 상이한 치환기에 의해 방향족 부분에서 치환되는 것을 의미하며, 여기서 헤테로아릴 및 헤테로아릴알킬기는 헤테로아릴의 비방향족 부분에서 옥소기에 의해 치환될 수도 있다.

청구항 2.

제 1항에 있어서, m이 2임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 3.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, n이 2임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 4.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, p가 2임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 5.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R_a 가 히드록시기임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 6.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, R^2 가 수소 원자 또는 메틸기임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 7.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, m, n 및 p가 각각 2이고, R_a 가 히드록시기이며, R^2 가 수소 원자 또는 메틸기이고, R_b 가 할로젠 원자이며, R_c 가 수소 원자이고, A가 질소 원자(이 경우, R^1 이 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이거나, A가 CH기(이 경우, R^1 이 수소 원자 또는 알킬, 시클로알킬, 치환되거나 치환되지 않은 아릴, 치환되거나 치환되지 않은 아릴카보닐, 또는 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기임)이거나, R^1 -A가 함께 산소 원자 또는 $R^3R^4C=C$ 기(여기서, R^3 및 R^4 는 치환되거나 치환되지 않은 아릴기임)임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 8.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, m, n 및 p가 각각 2이고, R_a 가 히드록시기이며, R^2 가 수소 원자 또는 메틸기이고, R_b 가 페닐 고리의 파라 위치에 있는 할로젠 원자이며, R_c 가 수소 원자이고,

- A가 질소 원자(이 경우, R^1 이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하고 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 9개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기임)이거나,

- A가 CH기(이 경우, R^1 이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐기, 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 페닐카보닐기, 또는 질소, 산소 및 황으로부터 선택된 1개 또는 2개의 헤테로 원자를 함유하고 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 9개 고리 원자를 갖는 헤테로아릴기임)이거나,

- R¹-A가 함께 R³R⁴C=C기(여기서, R³ 및 R⁴는 각각 할로젠 원자로 치환되거나 치환되지 않은 페닐기임)임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

청구항 9.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 치환되거나 치환되지 않은 헤테로아릴기 R¹이 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이속사졸릴기, 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤조티에닐기, 또는 할로젠 원자에 의해 치환되거나 치환되지 않은 벤즈이소티아졸릴기임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와의 부가염.

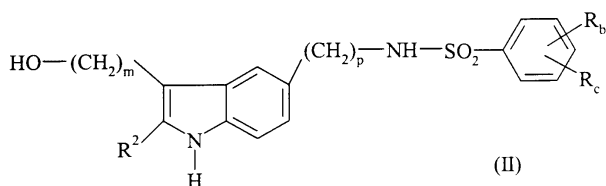
청구항 10.

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 3-[3-{2-[4-(1,2-벤즈이소티아졸-3-일)-1-피페라지닐]에틸}-5-(2-{[(4-클로로페닐)설포닐]아미노}에틸)-1H-인돌-1-일]프로판산임을 특징으로 하는 화학식(I)의 화합물.

청구항 11.

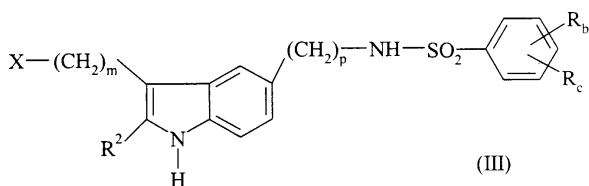
제 1항에 따른 화학식(I)의 화합물을 제조하는 방법에 있어서,

화학식(II)의 화합물을 출발 물질로서 사용하고:

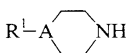


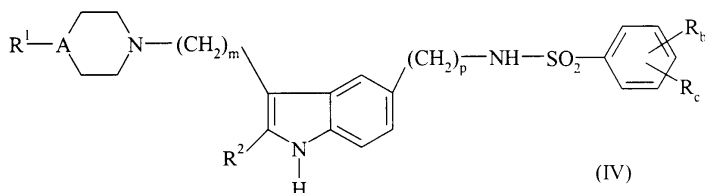
(상기 식에서, R², R_b, R_c, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(II)의 화합물을 할로젠화시켜 화학식(III)의 화합물을 수득하고:



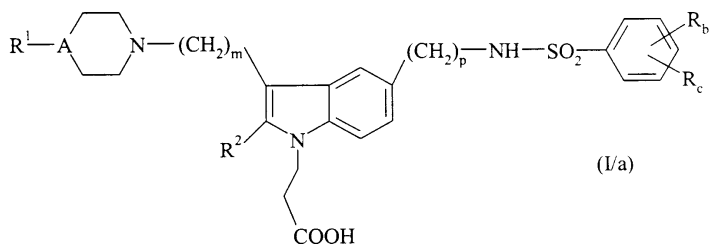
(상기 식에서, R², R_b, R_c, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, X는 할로젠 원자임),

화학식(III)의 화합물의 할로젠 원자를 화학식 의 아미노기로 치환시켜 화학식(IV)의 화합물을 수득하고:



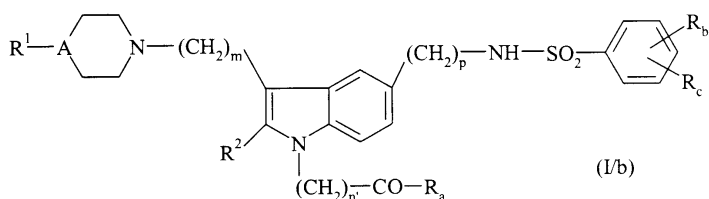
(상기 식에서, R¹, A, R², R_b, R_c, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(IV)의 화합물을 인돌 질소상에서 아크릴로니트릴과 축합시킨 후, 알칼리성 매질에서 니트릴 화합물을 가수분해시켜 화학식(I)의 특정에인 화학식(I/a)의 화합물을 수득하고:



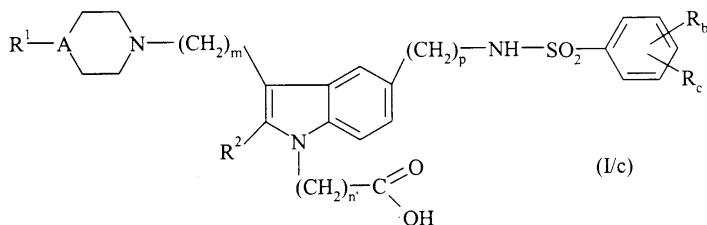
(상기 식에서, R¹, A, R², Rᵇ, Rᶜ, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같음),

화학식(I/a)의 화합물의 카복실산 작용기를 환원시켜 알데히드로 임의로 전환시켜 적당한 인 일리드(phosphorus ylid)와 반응시키고, 촉매 환원후 화학식(I)의 특정에인 화학식(I/b)의 화합물을 수득하고:



(상기 식에서, R¹, A, R², Rₐ, Rᵇ, Rᶜ, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, n'는 4 내지 6의 정수임),

화학식(I/b)의 화합물을 분자중의 반응성 기에 따라 산성 또는 염기성 매질에서 에스테르 작용기를 가수분해시켜 화학식(I)의 화합물의 특정에인 화학식(I/c)의 화합물을 수득하고:



(상기 식에서, R¹, R², Rᵇ, Rᶜ, m 및 p는 화학식(I)에서 정의된 바와 같고, n'는 4 내지 6의 정수임),

화학식(I/a), (I/b), 및 (I/c)의 화합물은 화학식(I)의 화합물 전체를 구성하고, 이들을 소망에 따라 통상적인 정제 기법에 의해 정제하고, 소망에 따라 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기와 의 부가염으로 전환시킴을 특징으로 하는 방법.

청구항 12.

활성 성분으로서 제 10항에 따른 화학식(I)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비활성 비독성 부형제 또는 담체와 배합하여 포함하여, 아테롬혈전성 심혈관 질환의 치료에 사용됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 13.

제 12항에 있어서, 아테롬혈전성 심혈관 질환이 심근경색, 협심증, 뇌혈관 사고, 및 레이너드 질환(Raynaud's disease)으로부터 선택됨을 특징으로 하는 약제 조성물.

청구항 14.

활성 성분으로서 제 10항에 따른 화학식(I)의 화합물을 단독으로 또는 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 비활성 비독성 부형제 또는 담체와 배합하여 포함하여, 천식, 기관지경련, 편두통 및 정맥 질환의 치료에 사용되는 의약을 제조하는데 사용됨을 특징으로 하는 약제 조성물.