(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.[5]
C07C 275/64

(11) 공개번호 특1992-0002530
(43) 공개일자 1992년02월28일

(21) 출원번호 특1991-0012752
(22) 출원일자 1991년07월25일
(30) 우선권주장 P4023742.7 1990년07월26일 독일(DE)
(71) 출원인 그뤼넨탈 게엠베하 프란쯔 비르츠, 지그프리드 헤르링
독일연방공화국 데-5100 하헨 지글러스트라세 6
(72) 발명자 오스발트 짐머
독일연방공화국 데-5160 뒤렌 벡크스파트 4
베르너 볼렌베르크
독일연방공화국 데-5190 스톨베르크 오이페너 스트라세 26 아
울리히 자이프
독일연방공화국 데-5100 아헨 파일스트라세 5
베르너 엔그베르거
독일연방공화국 데-5190 스톨베르크 루돌프스트라세 15
미카엘 하우란트
독일연방공화국 데-5100 아헨 오버포르스트바허 스트라세 75
브리짓트 요안나 보스만
독일연방공화국 데-5107 짐머아트-람머스도르프 발트지드롱 5
요하네스 슈나이더
독일연방공화국 데-5190 스톨베르크 롤란트스트라세 40
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사청구 : 없음

(54) 치환된 페닐아세틸렌 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이들의 제조방법

요약

내용 없음

명세서

[발명의 명칭]

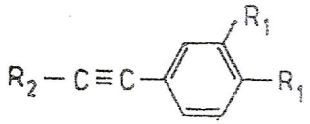
치환된 페닐아세틸렌 및 이를 포함하는 약제학적 조성물 및 이들의 제조방법

본 내용은 요부공개 건이므로 전문 내용을 수록하지 않았음

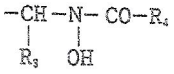
(57) 청구의 범위

청구항 1

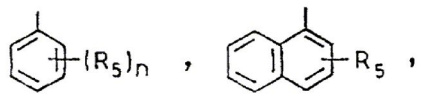
일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

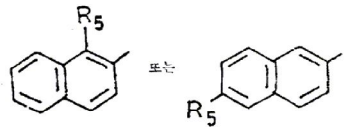


(Ⅰ)

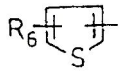
상기식에서, 두개의 R_1중 하나는 수소 원자이고, 다른 하나는 일반식  (여기서, R_3는 수소, 메틸 또는 에틸이고, R_4는 메틸 또는 아미노 그룹이다)의 그룹이며,

R_2는 일반식

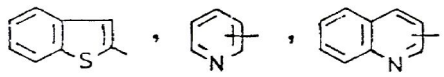


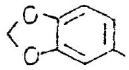


(여기서, R_5는 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알콕시 또는 알킬 머캅토 그룹; 벤질옥시 그룹; 불소 또는 염소 원자; 또는 트리플루오르 메틸 그룹이고, n은 1,2 또는 3이다)의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된 일-또는 이핵 방향족 라디칼이거나, 또는 일반식



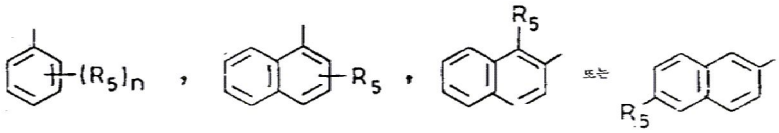
(여기서, R_6는 수소, 염소 원자 또는 메틸 그룹이다)의 라디칼 또는 구조식

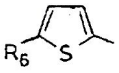
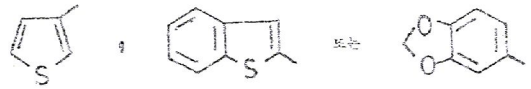


또는  의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된, 황, 질소 또는 산소를 함유하는 일-또는 이핵헤테로사이클릭 라디칼이다.

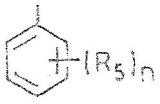
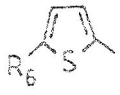
청구항 2

제1항에 있어서, R_1 및 R_4는 제1항에서 정의한 바와 같고, R_3는 수소원자 또는 메틸 그룹이며, R_2가 일반식



(여기서, R_5는 수소, 메톡시, 그룹, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 불소 도는 염소 원자, 또는 트리플루오로 메틸 그룹이고, n은 1,2또는 3이다)의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된 일-또는 이핵 방향족 라디칼이거나, 또는 일반식  (여기서, R_6는 수소, 염소 원자 또는 메틸 그룹이다)의 라디칼 또는 구조식  의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된, 황 또는 산소를 함유하는 일-또는 이핵 헤테로사이클릭 라디칼인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학활성 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, R_2가 일반식  또는  (여기서, R_5, R_6 및 n은 제2항에서 정의한 바와 같다)의 그룹 또는 구조식  그룹 중의 하나인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

청구항 4

제1항에 있어서, R_2가 퀴놀릴-3 그룹 또는 바람직하게는 피리딜-3그룹인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

청구항 5

제3항에 있어서, R_5가 아세틸렌 그룹의 3-및/또는 4-위치에 존재하는 메톡시 그룹이고, n이 1또는 2인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체 이성체 및 광학 활성 형태.

청구항 6

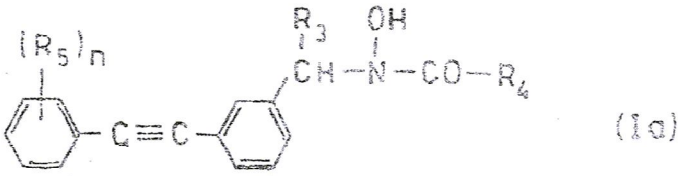
제3항에 있어서, R_5가 아세틸렌 그룹의 4-위치에 존재하는 불소 또는 염소 원자인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

청구항 7

제2항 또는 제3항에 있어서, R_6가 수소 원자인 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

청구항 8

제2항, 제3항, 제5항, 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식(Ⅰa)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

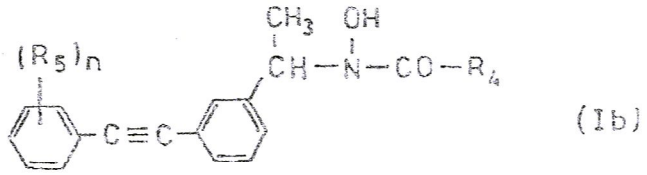


(Ia)

상기식에서, R_3 내지 R_5 및 n은 상기항들에서 정의한 바와 동일하다.

청구항 9

제2항, 제3항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 일반식(Ⅰb)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

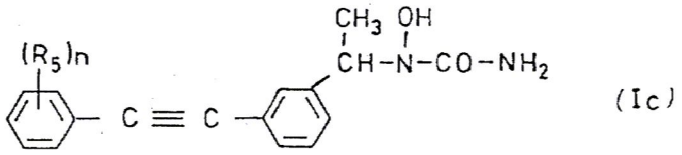


(Ib)

상기식에서 R_4는 메틸 또는 아미노 그룹이고, R_5는 아세틸렌 그룹의 3-및/또는 4-위치에 존재하는 매톡시 그룹(이 경우, n은 1 또는 2 이다)또는 아세틸렌 그룹의 4-위치에 존재하는 불소 또는 염소 원자(이 경우, n은 1이다)이다.

청구항 10

제9항에 있어서, 일반식(Ⅰc)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.

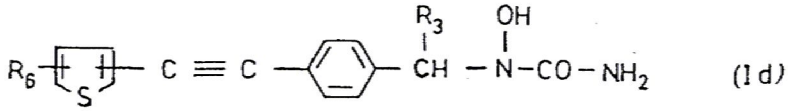


(Ic)

상기식에서, R_5 및 n은 제9항에서 정의한 바와 동일하다.

청구항 11

제1항 내지 제3항중 어느 한 항에 있어서, 일반식(Ⅰd)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.



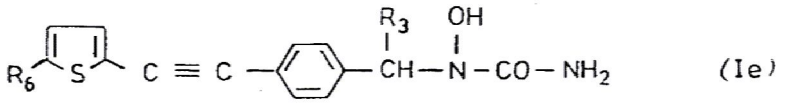
(Id)

상기식에서, R_3 및 R_6는 상기항들에서 정의한 바와 동일하다.

청구항 12

제2항, 제3항 및 제11항중 어느 한 항에 있어서, 일반식(Ⅰe)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성

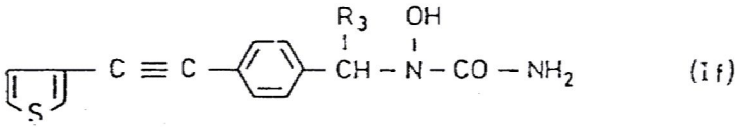
체 및 광학 활성 형태.



상기식에서, R_3는 수소 원자 또는 메틸 그룹이고, R_6는 상기항들에서 정의한 바와 동일하다.

청구항 13

제2항 또는 제3항에 있어서, 일반식(Ⅰf)의 치환된 페닐아세틸렌, 및 이의 입체이성체 및 광학 활성 형태.



상기식에서, R_3는 수소 원자 또는 메틸 그룹이다.

청구항 14

활성 성분으로서 제1항 내지 제13항중 어느 한 항에 따른 치환된 페닐아세틸렌 하나 이상의 예방학적 또는 치료적 유효량을 포함하는 비경구투여, 경구투여, 비내투여, 직장투여 또는 경피투여용 약제학적 조성물.

청구항 15

제14항에 있어서, 치환된 페닐아세틸렌의 예방학적 또는 치료적 유효량이 개별 투여 단위량 약 0.01 내지 50mg인 약제학적 조성물.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 개별 투여 단위당 치환된 페닐아세틸렌; 약 0.01 내지 10mg을 함유하는 비경구투여에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 17

제14항 또는 제15항에 있어서, 개별 투여 단위량 치환된 페닐아세틸렌 약 0.1 내지 50mg을 함유하는 경구투여에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 서방성 활성 성분을 포함하는, 정제, 제피정 또는 캡슐제 형태의 경구투여용 약제학적 조성물.

청구항 19

제14항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 액체 담체에 용해시킨 치환된 페닐아세틸렌을 포함하는, 비내투여 또는 경구투여에 적합하거나 또는 기관지에 활성 성분을 분무 형태로 투여하기에 적합한 약제학적 조성물.

청구항 20

제14항에 있어서, 환자의 피부에 부착할 수 있는 레저버(reservoir)를 포함하고 액체 담체, 바람직하게는 막 침투증진제로 이루어지거나 또는 이를 함유하는 담체에 용해시킨 치환된 페닐아세틸렌을 포함하는, 경피투여에 적합한 약제학적 조성물.

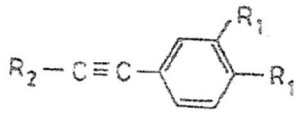
청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 따른 치환된 페닐아세틸렌 하나 이상을 희석제, 담체 또는 용매 각각, 및 임의로는 결합제, 윤활제, 정제 붕해물질 및 기타 보조 생성물과 함께 제형화시킨 다음, 수득된 혼합물로부터 목적하는 투여 형태를 그 자체가 당해 기술분야에 공지된 방법으로 제조함을 특징으로 하여, 제14항 내지 제20항중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

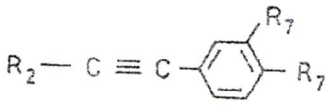
청구항 22

(ⅰ)일반식(Ⅱ)의 화합물을 염기의 존재하에 하이드록실아민 또는 이의 염과 반응시켜 옥심을 제조한 다음 이를 산의 존재하에 보론 하이드라이드 또는 보란-아민 착화합물로 처리하여 환원시켜 일반식(Ⅲ)의 화합물을 수득하고 그룹-COR_4을 도입하거나, 또는 (ⅱ)일반식(Ⅴ)의 화합물을, 약 0 내지 80℃의 온도 범위에서 액체인 2급 또는 3급 아민, 특히 각각의 알킬 그룹중에 2 또는 3개의 탄소원자를 함유하는 디알킬 또는 트리알킬 아민, 및 사용된 일반식(Ⅵ)의 화합물 1몰당 팔라듐 착화합물 촉매, 바람직하게는 비스-(트리페닐포스핀)-팔라듐(Ⅱ)클로라이드 또는 아세테이트 또는 테트라키스-(트리페닐포스핀)-팔라듐 약 0.01 내지 5% 및, 임의로 촉매량의 요오드화 구리(Ⅰ)의 존재하에 약 20 내지 80℃에서 일반식(Ⅵ)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 일반식(Ⅰ)의 치환된 페

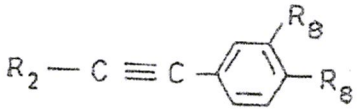
닐아세틸렌을 제조하는 방법.



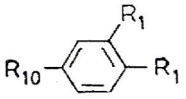
(I)



(II)



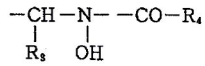
(III)



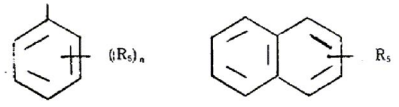
(V)

R_2-C≡CH (VI)

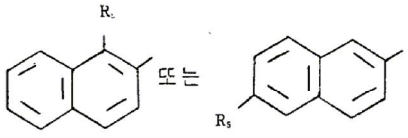
상기식에서, 두개의 R_1중 하나는 수소 원자이고, 다른 하나는 일반식



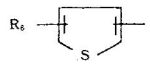
(여기서. R_3는 수소. 메틸 또는 에틸이고, R_4는 메틸 또는 아미노 그룹이다)의 그룹이



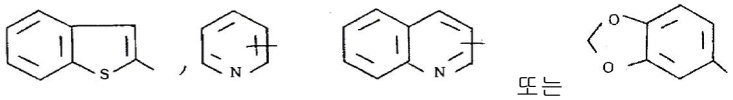
며, R_2는 일반식



(여기서, R_5는 수소, 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬, 알콕시 또는 알킬 머캅토 그룹, 벤질옥시 그룹, 불소 또는 염소 원자, 또는 트리플루오로메틸 그룹이고, n은 1,2 또는 3이다)의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된 일-또는 이핵 방향족 라디칼이거나, 또는 일반식



(여기서, R_6는 수소, 염소 원자 또는 메틸 그룹이다)의 라디칼 또는 구조식



또는

의 라디칼을 포함하는 그룹중에서 선택된, 황, 질소 또는 산소를 함유하는 일- 또는 이핵헤테로사이클릭 라디칼이고, 2개의 R_7중 하나는 수소 원자를 나타내며, 다른 하나는 그룹 -COR_3(여기서, R_3는 제1항에서 정의한 바와 같다)를 나타내고, 2개의 R_8중 하나는 수소 원자를 나타내며, 다른 하나는 일반식 -CH(R_3)-NH-OH(여기서, R_3는 제1항에서 정의한 바와 같다)의 그룹을 나타내고, R_{10}은 브롬 또는 요오드 원자를 나타낸다.

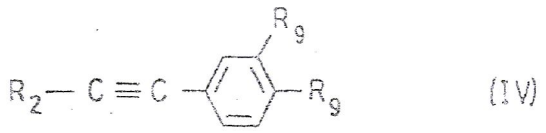
청구항 23

제22(ⅰ)항에 있어서, a)일반식(III)의 화합물을 약 20 내지 100℃의 온도에서 트리메틸실릴 이소시아네이트와 반응시킨 다음 트리메틸실릴 그룹을 제거하거나, 또는 b)일반식(III)의 화합물을 산성 용액중에서 시안화칼륨 또는 시안화나트륨과 반응시키거나 또는 산 결합제의 존재하에 포스겐 또는 (저급)알킬 또는 벤질 클로로포르메이트와 반응시킨 다음, 암모니아 또는 탄산암모늄으로 처리함을 특징으로 하여, R_4가 아미노 그룹인 제1항에 따른 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌을 제조하는 방법.

청구항 24

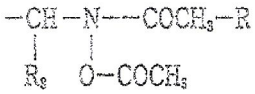
제22(ⅰ)항에 있어서, 일반식(III)의 화합물을 아세틸화제와 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 제조하고

염기성 용액중에서 선택적으로 가수분해시켜 O-아세틸 그룹을 제거함을 특징으로 하여, R_4가 메틸 그룹인 제1항에 따른 일반식(Ⅰ)의 치환된 페닐아세틸렌을 제조하는 방법.



(IV)

상기식에서 R_2는 제22항에서 정의한 바와 동일하고, 2개의 R_9중 하는 수소 원자이며 다른 하나는 일반식



(여기서, R_3는 제22항에 정의한 바와 동일하다)의 그룹이다.

청구항 25

제22(ⅰ)항에 있어서, 일반식(Ⅱ)의 화합물의 옥심을 약 20 내지 60℃에서 제조함을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제22(ⅰ)항에 있어서, 일반식(Ⅱ)의 화합물의 옥심을 산의 존재하에 약 20 내지 60℃의 온도에서 나트륨 시아노보로하이드라이드로 환원시켜 일반식(Ⅲ)의 하이드록실아민 화합물을 제조하는 방법.

청구항 27

제22(ⅰ)항에 있어서, 일반식(Ⅱ)의 화합물의 옥심을 산의 존재하에 약 0 내지 20℃의 온도에서 보란-아민착화합물로 환원시켜 일반식(Ⅲ)의 하이드록실아민 화합물을 제조하는 방법.

※ 참고사항 : 최초출원 내용에 의하여 공개하는 것임.