

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 498/04

(45) 공고일자 1990년07월30일
(11) 공고번호 90-005471

(21) 출원번호	특1984-0000692	(65) 공개번호	특1984-0007729
(22) 출원일자	1984년02월14일	(43) 공개일자	1984년12월20일
(30) 우선권주장	466407 1983년02월15일 미국(US) 562759 1983년12월21일 미국(US)		
(71) 출원인	메렐 다우 파마슈티칼스 인코포레이티드 그레이 디. 스트리트 미합중국 오하이오 45215 신시내티 이.갈브라이즈 로드 2110		
(72) 발명자	줄즈 프리드만 미합중국 오하이오 45242 신시내티 애드번투어 레인 10553 리차드 씨.데이지 미합중국 오하이오 45242 신시내티 샤도힐웨이 7825		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1968호)

(54) 2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

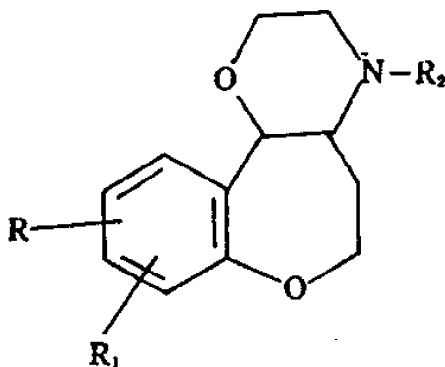
명세서

[발명의 명칭]

2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

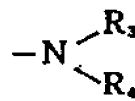
본 발명은 고혈압 치료제로 유용한 신규의 다음 일반식(1)의 시스 및 트랜스(4a,11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노-[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체 및 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 이들의 제조방법에 관한 것이다.



(1)

상기식에서, R 및 R₁은 각각 수소, 하이드록시, 저급알콕시이거나, R 및 R₁은 함께 결합하여 메틸렌 디옥시를 나타내며, 단 R 및 R₁은 둘다 수소일 수 없고, R₂는 수소, 저급알킬, 페닐저급알킬, 저급알

콕시-저급알킬, 시클로프로필메틸, 2-푸라닐메틸 및 저급알킬(여기서, R₃ 및 R₄는 각각 수소 또는 저급알킬이다)로 이루어진 그룹중에서 선택된다.



(여기서, R₃ 및 R₄는 각각

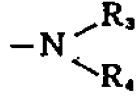
본 발명은 페닐환 또는 아민 질소원자에서 치환될 수 있는 2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체에 관한 것으로 이들 유도체는 본 발명의 방법에 의해 높은 수율로 편리하게 제조할 수 있다.

상기 일반식(1)에 있어서, 벤즈옥세피노 부위의 벤제노이드 잔기는 R 및 R₁으로 표시한 바와같이 일

또는 이치환될 수 있다. 단, R 및 R₁은 둘다 동시에 수소일 수 없다. 그러므로, 벤즈옥세피노 부위의 페닐환은 치환될 수 밖에 없고 일 또는 이-치환체이어야 한다. 치환될 때 여러 치환체는 벤제노이드 부위의 4가지 위치(예; 8,9,10 또는 11)중의 어느 하나에 위치할 수 있다. 본 발명에 속하는 여러 치환체는 단독의 또는 혼합된 형태의 하이드록시, 저급알콕시 및 메틸렌디옥시 그룹이다.

본 명세서에서, 용어 '저급알콕시'는, 저급알킬 그룹이 1 내지 4개의 측쇄 또는 직쇄 탄소원자를 함유하는 저급알킬 에테르를 의미한다. 이러한 그룹의 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 3급-부틸 에테르가 있다.

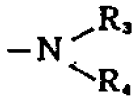
또한, 환질소원자는 R₂로 표시한 바와같이, 치환되거나 치환되지 않은 채로 있을 수 있다. 본 발명에 속하는 R₂를 나타내는 여러 치환체는 저급알킬, 페닐저급알킬, 저급알콕시, 저급알킬, 시클로프



로필메틸, 2-푸라닐메틸, 저급알킬 그룹 및 당해 분야에서 알려진 이들의 균등물이다. R₃ 및 R₄는 수소 또는 저급알킬 라디칼이고 치환된 N,N-디저급알킬 또는 N-저급알킬일 수 있다. N,N-디저급알킬 그룹은 동일한 저급알킬 그룹으로 치환될 수 있거나 또는 혼합된 저급알킬 그룹으로 치환될 수 있다.

본 명세서에서 사용한 용어 '저급알킬'은, 탄소수 1 내지 4의 저급알킬 라디칼(예; 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 또는 3급-부틸 라디칼)을 말한다. 용어 '페닐저급알킬'은 1,4-옥사진의 환질소가 페닐그룹으로 말단화된 저급알킬 그룹에 의해 치환된 것으로 예를 들면, 벤질, 펜에틸, 펜프로필, 펜부틸 등이 있다.

용어 '저급알콕시저급알킬'은 1,4-옥사진 환 질소원자가 저급알킬 에테르로 말단화된 저급알킬 그룹에 의해 치환된 그룹(예; 2-메톡시에틸, 3-에톡시프로필 및 4-프로폭시부틸 그룹)을 나타낸다.



용어 '저급알킬'은 1,4-옥사진 환 질소에 결합된, 1급, 2급 또는 3급 아민으로 말단화된 저급알킬 그룹을 의미한다. 이러한 그룹의 예로는 에탄아민, 2-프로판아민, N-에틸-에탄아민, N,N-디메틸-에탄아민 또는 N-메틸-N-프로필-3-프로판아민 그룹이 있다.

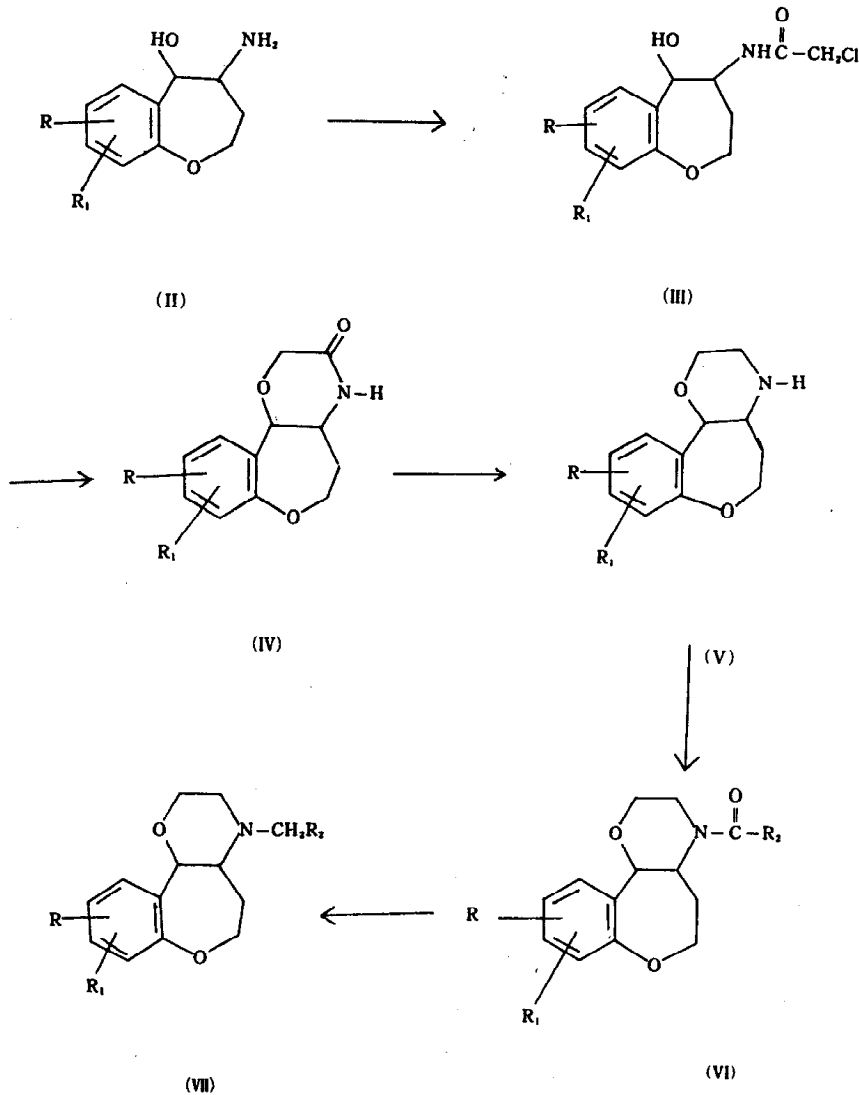
약제학적으로 허용되는 염은 본 발명의 목적을 위해 상기 아민에 상응하는 무독성 유기산 부가염 또는 무기산 부가염을 의미한다. 적절한 염을 형성하는 무기산은 염산, 브롬산, 황산 및 인산 뿐만 아니라, 산금속염(예; 오르토인산 수소나트륨 및 황산수소칼륨)도 포함된다. 적절한 염을 형성하는 유기산은 아세트산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 2-페녹시벤조산 및 설펜산(예; 메탄설펜산 및 2-하이드록시메탄설펜산)과 같은 모노-, 디- 및 트리-카복실산이다. 일(mono)-산염 또는 이(di)-산염을 형성할 수 있으며, 그러한 염은 수화물 또는 대개는 무수물로 존재할 수 있다.

본 발명의 범주에 속하는 화합물의 예는 다음 화합물의 시스 및 트랜스형이며, 트랜스형 화합물이 바람직하다:

(4a, 11b)-10-에톡시-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-4-프로필-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-8-부톡시-9-에톡시-4-(3-에톡시프로필)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-에톡시-4-펜에틸-10-프로폭시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-4-(2-푸라닐메틸)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-하이드록시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-4-디메틸아미노에틸-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-하이드록시-8-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-4-시클로프로필메틸-9,10-디하이드록시-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진; (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-8,9-메틸렌디옥시-4-(2-메틸프로필)-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진.

신규한 일반식(1)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진은 다음 반응도식에서 기술하는 바와 같이 쉽게 제조할 수 있다:

[반응도식 A]



상기식에서 R_2 는 수소가 아니다.

치환된 4-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올(II)을 트리알킬아민(예; 트리에틸아민)의 존재하에서 염화 클로로아세트산으로 아실화하여 상응하는 치환된 2'-클로로-N-(2,3,4,5-테트라하이드로-5-하이드록시-1-벤즈옥세핀-4-일)아세트아미드(III)를 수득한다.

아실화 반응은 클로로포름 또는 염화메틸렌과 같은 불활성 할로겐화 용매중에서 약 10° 내지 약 30°C의 온도로 수행한다.

클로로아세트아미드 알콜(III)을 수성 알콜 용액중에서 강 알칼리로 폐환시킬 수 있다. 특히, 폐환은 이소프로판올 또는 수성-이소프로판올 중의 진한 수산화나트륨 용액(50%)를 사용하여 8 내지 24 시간 동안 실온에서 수행할 수 있다.

이렇게 하여 수득된, 치환된 (4a, 11b)-4a,5,6,11b-테트라하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3-(4H)온(IV)을 불활성 유기용매중에서 수소화물 또는 디보란시약을 사용하여 환원시킨다. 특히, 바람직하게는, 리튬 알루미늄 하이드라이드를 약 3 내지 12시간 동안 테트라하이드로푸란 또는 디에틸에테르와 같은 환류 용매중에서 유리하게 사용할 수 있다. 상기 일반식(I)에서 R_2 가 수소인 경우, 치환된 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(V)가 수득된다.

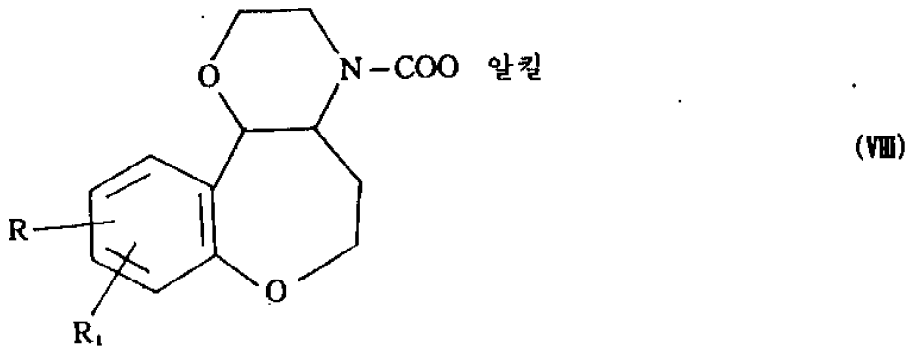
다른 방법으로는, 상기 일반식(I)에서 R_2 가 수소 또는 메틸이 아닌 경우, 생성되는 치환된

(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(V)을 트리알킬아민의 존재하에서 산염화물 또는 산수소물로 통상적으로 아실화시킨다. 아실화 반응을 다시 클로로포름 또는 염화메틸렌과 같은 불활성 할로겐화 용매 존재하에서 수행하여 상응하는 치환된 N-아실(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(VI)을 수득한다.

상기 N-아실-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(VI)을 수소화물 또는 디보란시약을 사용하여 환원시키면 바람직한 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(VII)(여기서, R_2 는 수소가 아니다)이 수득된다. 특히 바람직하게는, 리튬 알루미늄 수소화물을 약

3 내지 12시간 동안 테트라하이드로푸란 또는 디에틸에테르와 같은 불활성 환류용매중에서 유리하게 사용할 수 있다.

다른 방법으로는, R₂가 메틸그룹인 경우, 반응순서의 마지막 단계에서 N-아실 유도체 대신에 N-카복실산 에스테르를 환원시키는 것이 바람직할 수 있다. 이어서, 치환된 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(V)를 클로로포름 또는 염화메틸렌과 같은 용매 및 트리알킬아민의 존재하에서 알킬 클로로포르메이트와 반응시켜 다음 일반식(VIII)을 갖는 상응하는 치환된 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-4-카보알콕시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체를 수득한다.

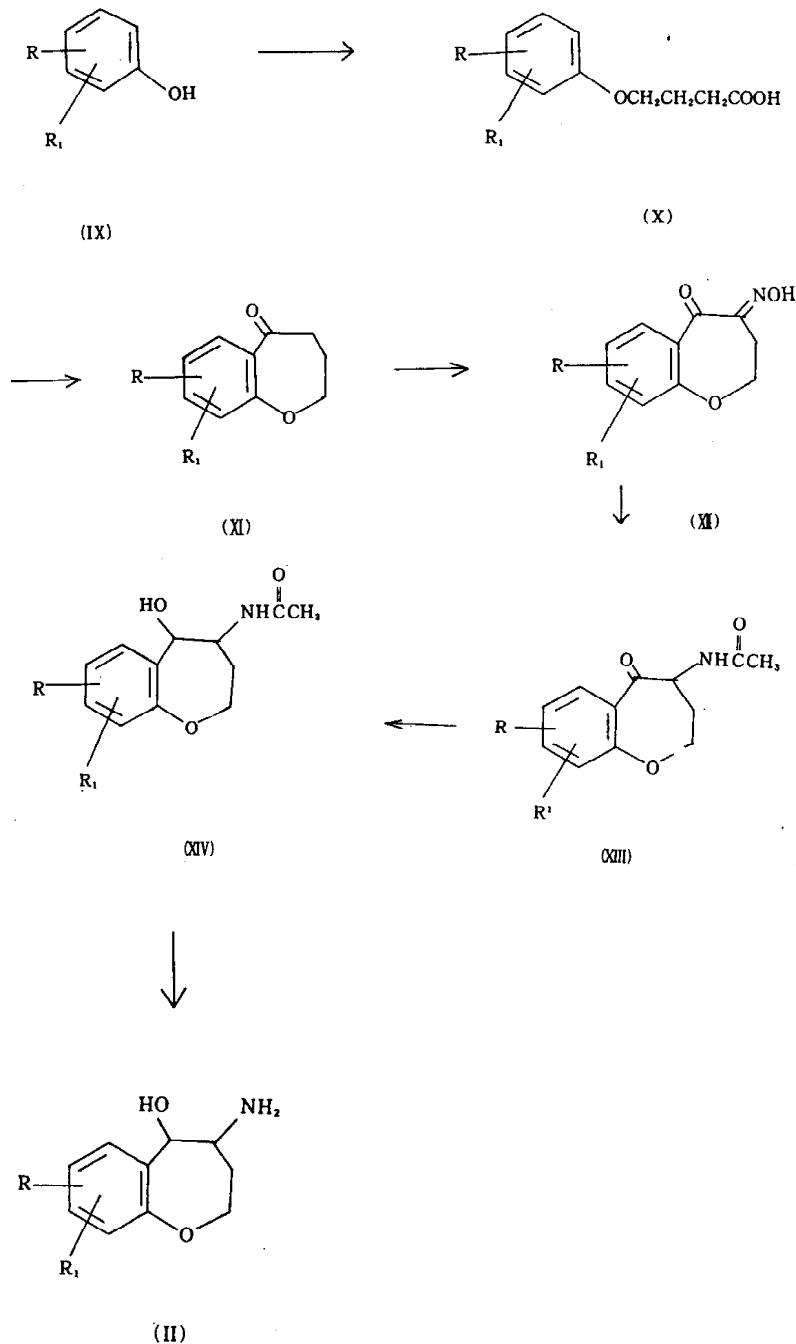


N-아실-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진(VI)의 환원반응과 동일한 방법을 사용하여, 상기 4-카보알콕시 유도체를 수소화물 또는 디보란시약을 사용하여 환원시켜 바람직한 4-메틸 유도체를 수득한다.

중간체 4-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로 벤즈옥세핀-5-올 화합물(II)은 시스- 또는 트랜스-기하이성질체 형태로 존재할 수 있는데, 이들 각각은 당해 분야에서 공지된 방법(예: 부분대장체 염의 형성방법)으로 개개의 거울상 이성체로 분리시킬 수 있는 거울상 이성체 혼합물이다. 또한, 각각의 거울상 이성체는 광학적으로 순수한 출발물질로부터 합성할 수 있다. 본 명세서에 있어서 트랜스이성체를 사용하는 것이 본 발명 화합물(I)의 최종용도에 바람직하나, 상기 모든 이성체는 본 발명에 포함된다.

출발물질로 유용한 치환된 4-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올 화합물(II)은 공지된 화합물이거나, 다음 반응도식에 따라 공지된 페놀 또는 치환된 페놀로부터 쉽게 제조할 수 있는 화합물이다.

[반응도식 B]



페놀 또는 치환된 페놀(IX)은, 상응하는 나트륨 페놀레이트를 약간 과량의 부티로락톤과 함께 약 150 내지 155°C의 온도에서 가열시켜 상응하는 페닐옥시부티르산(X)으로 전환시킬 수 있다. 이 페닐옥시부티르산을 약 55 내지 100°C의 온도로 다중인산과 함께 가열함으로써 폐환시키면 상응하는 2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-온(XI)을 수득할 수 있다. 이와같이 수득한 2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-온(XI)을 에탄올중의 나트륨 에톡사이드 용액에 용해시키고 빙옥온도에서 이소아밀 니트라이드로 처리하여 2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-4,5-디온-4옥심(XII)을 생성시킬 수 있다.

이 방법으로 수득한 옥시미노 케톤(XII)을 약 50 내지 65°C의 온도에서 아세트산/아세트산 무수물 혼합액 중에서 아연 가루로 환원시켜 상응하는 2,3,4,5-테트라하이드로-4-아세트아미도-1-벤즈옥세핀-5-온(XIII)을 수득할 수 있다.

약 10 내지 30°C의 온도에서 에탄올중에서 나트륨 보로하이드라이드를 사용하여 상기 화합물을 추가로 환원시키면 상응하는 시스- 및 트랜스 2,3,4,5-테트라하이드로-4-아세트아미도-1-벤즈옥세핀-5-올(XIV) 혼합물이 형성된다. 이 혼합물을 에틸 아세테이트 또는 아세토니트릴과 같은 용매로 재결정화시켜 목적하는 이성체, 바람직하게는 트랜스 이성체를 분리한다. 이성체(XIV)를 에탄올중의 수산화나트륨 수용액을 사용하여 환류시킴으로써 가수분해시켜 목적하는 시스 또는 트랜스 치환된 4-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올(II)(본 발명 화합물을 제조하기 위한 출발물질로서 유용함)을 수득한다.

본 발명 화합물은 유용한 고혈압치료 특성을 갖는다. 본 발명을 실시함에 있어서, 여기서 기술한 하나 이상의 2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진의 유효량을 치료해야할 포유동물에게 내부 투여한다.

상기 화합물의 고혈압치료제로서의 최종 용도에 있어서, 상기 화합물은 바람직한 투여형태로 사용하기 위해서 시스형을 함유하지 않는 것을 사용해야만 하는 것은 아니지만, 가장 바람직하게는 트랜스형 이성체를 사용한다.

투여는 정맥내, 근육내 또는 복강내 주사같은 비경구 방법으로 수행할 수 있다. 또는, 여기에 기술한 화합물을 경구투여하여 위장관으로 유입시켜 혈류내에 흡수시킬 수 있다. 또는, 이 화합물을 기관내 투여(예; 약제 용액을 분무형으로 흡입시킴)에 의해 치료해야할 포유류에 유입시킬 수 있다.

고혈압치료에 효과적인 양은 치료할 환자의 전신성 동맥혈압을 강하시키기에 충분한 약제량이다.

사용할 화합물의 특정량은 치료해야할 포유류의 크기, 형태, 성별, 나이 및 투여방법 및 투여 빈도에 따라 다르며, 치료해야할 고혈압 정도 뿐만 아니라 사용한 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 염의 종류에 따라 다르다. 특정한 경우, 복용해야할 용량은, 통상적인 방법, 예를들어 여러 용량치에 따른 혈압 감소치를 기록하는 방법으로 정할 수 있다.

본 명세서에 기술한 화합물에 있어서, 2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 유도체는 약 3mg 내지 약 3000mg을 하루 1 내지 4회 투여할 수 있다. 특히, 경구 투여시 동물의 체중 kg당 약 1 내지 20mg을 사용한다. 비경구 투여시, 동물 체중 kg당 약 0.1mg 내지 약 10mg을 사용한다.

통상적으로, 본 발명 화합물을 용량 단위 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 단위 용량은 활성 성분 약 1 내지 500mg, 바람직하게는 5 내지 150mg을 함유할 수 있고, 하루에 1회 이상 복용할 수 있다. 경구투여에 적절한 용량단위는 정제, 캡셀제, 로렌지, 엘릭시르, 시럽 등이다.

활성 화합물을 통상적인 방법으로 제형화할 수 있거나 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술을 사용하여 방출시기를 조절한 캡셀제 또는 정제로 제형화한다.

신속한 치료가 필요한 경우, 활성성분을 주사용 조성물, 흡입용 분무제 또는 에어로졸제로 제형화할 수 있다.

본 발명의 실시예에 있어서, 활성성분은 투여하려는 2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 약 5 내지 약 90중량%로 함유하는 조성물을 약제학적 담체와 혼합하여 제형화한다.

용어 '약제학적 담체'는 무독성이며 약제학적 조성물 제형에 있어 유용한, 당해분야에 공지된 약제학적 담체를 의미한다. 그러한 조성물은 당해 분야의 숙련가에게 공지된 기술에 의해 정제, 캡셀제, 로렌지, 트로키제, 좌제, 엘릭시르, 시럽제, 유제, 분산제, 수화제 및 비등산제, 멸균 주사용 조성물 및 분무용 용제로 제조할 수 있고, 그 조성물은 목적하는 특정한 조성물 형태의 제조에 유용하다고 공지된 적절한 부형제를 함유할 수 있다.

적절한 약제학적 담체 및 제형화 방법이 표준 텍스트[참조:Remington's pharmaceutical sciences, 16th Edition(1980), Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania]에 기술되어 있다.

다음 실시예는 본 발명을 더욱 상세히 설명하나 본 발명을 제한하지는 않는다:

[실시예 1]

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥

사진 염산염

에탄올 600ml 중의 4-아세트아미도-7-메톡시-2,3-디하이드록시 벤즈옥세핀-5(1H)-온 54g(0.22ml)의 교반용액을 방울에서 냉각시키고 나트륨 보로하이드라이드 11g을 아르곤하에서 조금씩 첨가하여 반응 혼합물을 3시간 더 교반한다. 용매를 진공하에서 증발시키고 잔사를 1ℓ의 물에 용해시킨다. 수성 혼합물을 EtOAc(3×200ml)로 추출하고 추출물을 물로 세척(2×150ml)한후, 건조(MgSO₄)시킨다. 여과시키고 진공하에서 증발 건조시켜 장시간 가열하면 1ℓ의 EtOAc로 침지되는 황색 고체가 수득된다. 남은 불용성 물질을 여과 제거하여 트랜스-4-아미도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로 벤즈옥세핀-5-올 21.25g을 수득한다. 모액을 하룻밤 동안 냉각시키고 형성된 고체를 여과하여 제거한다. 생성된 모액을 증발 건조시켜 시스-4-아미도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로 벤즈옥세핀-5-올 20g을 수득한다.

이와같이 수득한 시스 또는 트랜스 아미도 알콜 각각 20g을 아르곤하에서 5시간 동안 50% 수성 수산화나트륨 60g 및 에탄올 150ml로 환류시킨다. 냉각시킨후, 각 혼합액을 진공하에서 농축시키고 잔사를 냉각수(500ml)에 붓는다. 하룻밤 방치하면, 트랜스-4-아미도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로 벤즈옥세핀-5-올이 침전된다. 시스 화합물의 경우, 냉각수용액을 에틸 아세테이트(5×500ml)로 추출하고 이어서 염수로 세척하고 건조(MgSO₄) 여과시키고 혼합 추출물을 증발시켜 시스-4-아미도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로 벤즈옥세핀-5-올을 수득한다.

탄화수소-안정화된 클로로포름 700ml에 트랜스-4-아미도-7-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올 17g을 용해시킨 용액을 실온에서 트리에틸아민 16ml로 처리하고 클로로포름 80ml에 용해시킨 클로로 아세틸 염화물 10g을 여기에 서서히 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 24시간 방치하고 여과에 의해 고체를 제거하고 클로로포름으로 세척한다. 여액을 묽은 염산 용액으로 2회 세척하고 이어서 물로 세척한후, 무수황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 여액을 증발 건조시키고 에테르로 연마하여 트랜스-2-클로로-N-(2,3,4,5-테트라하이드로-5-하이드록시-7-메톡시-1-벤즈옥세핀-4-일)아세

트아미드를 수득한다.

이소프로판올 750ml에 상기 아세트아미드 18g을 용해시킨 용액을 50% 수산화나트륨 수용액 9.5ml로 처리한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하고 진공에서 농축하며 약 1ℓ의 물로 희석시킨다. 불용성 트랜스-(4a, 11b)-테트라하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 13g을 여과에 의해 제거하고 건조시킨다. 테트라하이드로푸란 500ml중의 리튬 알루미늄 수소화물 3g의 혼합물에 상기 1,4-옥사진-3(4H)-은 12g을 서서히 가한다. 반응 혼합물을 5시간 동안 환류시키고, 빙욕에서 냉각시킨 후 10% 수산화나트륨 수용액 13ml로 처리하여 존재하는 과량의 수화물을 분해시킨다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 여과하여 그 여액을 진공하에서 농축시킨다. 잔사를 에테르에 용해시키고 에테르성 염화수소로 처리한다. 침전된 염을 여과하고 메탄올/아세트오니트릴로 재결정화하여 용점 260 내지 262℃인 표제 화합물 10.8g을 수득한다.

13g을

동일한 방법으로, 그러나 상기 트랜스-4-아미노-10-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올 대신에 트랜스-4-아미노-9-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올 및 트랜스-4-아미노-8-메톡시-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올을 사용하여 용점 254 내지 256℃인 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-8-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 13g을 수득한다. 또한 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 13g을 수득한다.

및

[실시예 2]

트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 염산염

클로로포름 400ml중의 트랜스-4-아미노-2,3,4,5-테트라하이드로-1-벤즈옥세핀-5-올 8.07g 및 트리에틸아민 9ml의 용액에 클로로포름 50ml중의 클로로아세틸 염화물 5.58g 용액을 서서히 가한다. 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 방치하고 묽은 염산 용액으로 세척하여 황산마그네슘 베드를 통과시켜 여과한다. 여액을 증발시키고 톨루엔으로 잔사를 재결정화시켜 용점 141 내지 144℃인 트랜스-2'-클로로-N-(2,3,4,5-테트라하이드로-5-하이드록시-1-벤즈옥세핀-4-일)아세트아미드 8.43g을 수득한다.

이소프로판올 460ml에 상기 아미드 8.3g을 용해시킨 용액을 50% 수성 수산화나트륨 용액 7.2g으로 처리하여 그 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반한다. 용매를 농축하고 물로 희석한다. 형성된 불용성 물질을 여과로 제거하고 아세트오니트릴로 재결정화시켜 용점이 246 내지 248℃인 트랜스-(4a, 11b)-4a,5,6,11b-테트라하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 4.31g을 수득한다.

테트라하이드로푸란 100ml중의 리튬 알루미늄 수소화물 1.5g 현탁액에 트랜스-(4a, 11b)-4a,5,6,11b-테트라하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 4.18g을 조금씩 가한다. 혼합물을 5시간 동안 환류시키고 얼음 중에서 냉각시킨 후 10% 수산화나트륨 용액 6ml를 첨가시킴으로써 과량의 수화물을 분해 제거시킨다. 생성된 혼합물을 하룻밤 교반하고 여과로 고체를 제거하고 증발시켜 용매를 제거한다. 잔사를 에테르에 용해시키고 에테르성 염화수소로 처리한다. 침전되는 표제 화합물을 메탄올/아세트오니트릴 용액으로 재결정화하여 용점 259 내지 260℃인 물질 2.69g을 수득한다.

[실시예 3]

트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-에톡시-N,N-디메틸-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-4-에탄아민 말레에이트

상술한 실시예와 유사한 방법으로 제조한 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-에톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 1.21g 및 염화메틸렌 25ml중의 트리에틸아민 1.65ml의 용액을 염화메틸렌 10ml에 용해시킨 염화 클로로아세틸 0.70ml 용액으로 처리한다. 반응 혼합물을 실온에서 하룻밤 교반하고 묽은 염산 용액으로 세척하고 이어서, 묽은 수산화나트륨 용액 및 최종적으로 염화나트륨 포화 용액으로 세척한다. 반응 혼합물을 무수 황산마그네슘 상에서 건조시키고 증발 건조시켜 트랜스-N-클로로아세틸-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-에톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 1.44g을 수득한다.

상기 N-클로로아세틸 유도체를 디메틸아민 1.5g을 함유하는 에탄올 50ml에 용해시키고 용액을 대략 4시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 증발건조시키고 잔사를 에테르에 용해시킨다. 에테르 용액을 물, 이어서 포화된 수성 염 용액으로 세척하고 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 건조된 용액을 에테르성 염화수소로 처리하여 염산염으로서 N-디메틸아미노아세틸 유도체를 제조한다.

테트라하이드로푸란 50ml중의 리튬 알루미늄 수소화물 1.0g의 교반된 현탁액에 상기 N-디메틸아미노아세틸 유도체의 염산염을 소량 가한다. 혼합물을 불활성 아르곤 대기하에서 2시간 환류시키고 빙욕에서 냉각시키며 1.5ml의 물을 첨가하여 조심스럽게 분해시킨다. 혼합물을 밤새 교반시키고 여과한 후 여액을 증발건조시킨다. 잔사를 에테르에 용해시키고 에테르 중에서 말레산 용액으로 처리하면 말레에이트 염으로서 표제 화합물이 침전된다.

동일한 방법으로 상기 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-에톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 대신에 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9,10-메틸렌디옥시-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-3(4H)은 염산염을 사용하여, 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9,10-메틸렌디옥시-N,N-디메틸-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진-4-에탄아민 말레에이트를 제조한다.

[실시예 4]

트랜스-4-에틸-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-하이드록시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염

4-b)-1, 4-옥사진 염산염

트랜스-10-페닐메톡시-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염 3.47g, 트리에틸아민 50ml 및 염화메틸렌 25ml의 혼합물을 빙수에서 냉각시키고 염화메틸렌 25ml중에 용해된 염화아세틸 1.0ml를 여기에 적가한다. 용액을 실온에서 밤새 교반하여 묽은 염산 용액으로 세척하여 무수황산마그네슘상에서 건조시킨다. 건조제를 여과로 제거하고 여액을 증발시켜 오일로서 트랜스-4-아세틸-10-페닐메톡시-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진을 수득한다.

상기 4-아세틸 유도체를 테트라하이드로푸란 25ml에 용해시키고 테트라하이드로푸란 50ml중의 리튬 알루미늄 수소화물 1.0g의 냉각 현탁액에 적가한다. 그 혼합액을 약 4시간 동안 환류시키고 얼음중에서 냉각시킨 후 10% 수산화나트륨 용액 3.5ml로 조심스럽게 분리시킨다. 반응 혼합액을 실온에서 하룻밤 교반, 여과하고 그 여액을 진공에서 증발 건조시킨다. 잔사를 에테르에 용해시키고 에테르성 염화수소 용액으로 처리하여 트랜스-4-에틸-10-페닐메톡시-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염을 침전시킨다.

4-에틸 염산염을 에탄올 50ml에 용해시키고 10% 팔라듐/목탄 0.2g의 존재하에 60psi로 파르 슈ей커 (Parr Shaker)중에서 수소가스 흡입이 멎을 때까지 수소가스로 진탕시킨다. 촉매를 여과시키고 여액을 증발 건조시킨다. 잔사를 에틸 아세테이트로 연마하여 목적하는 트랜스-4-에틸-(4a, 11b)-

3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-하이드록시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진을 염산염으로서 수득한다.

[실시예 5]

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-4-에틸-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 말레에이트

b)-1, 4-옥사진 말레에이트

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진, 트리에틸아민 3.0ml 및 염화메틸렌 25ml의 혼합물을 교반하고 25ml의 염화메틸렌에 용해시킨 에틸글로로포르메이트 용액 1.0ml를 여기에 적가한다. 혼합물을 하룻밤 교반하여 묽은 염산용액, 이어서 염화나트륨 포화용액으로 세척한후, 황산마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 증발시키고 잔사를 25ml의 테트라하이드로푸란에 용해시킨다.

이 용액을 테트라하이드로푸란 50ml중의 리튬 알루미늄 수화물 1.0g의 현탁액에 적가한다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 환류시키고 빙옥에서 냉각시킨 후 10% 수산화나트륨 수용액 4.0ml를 조심스럽게 첨가하여 과량의 수소화물을 분해시킨다. 혼합물을 하룻밤 교반하고 여과하고 여액을 증발건고시킨다. 잔사를 에테르에 용해시키고 말레산의 에테르성 용액으로 처리하여 말레에이트 염을 수득한다. 이 염을 메탄올/에틸아세테이트 혼합물로 재결정화하면 목적하는 표제 화합물 1.97g이 수득된다.

동일한 방법으로 상기 출발물질 대신에 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8-하이드록시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 및 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8, 9-메틸렌디옥시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진을 사용하여 각각 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8-하이드록시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 말레에이트 및 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8, 9-메틸렌디옥시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 말레에이트를 수득한다.

상술한 실시예의 화합물의 시스-이성체를 출발물질로 사용하여 이들 실시예와 동일한 방법으로 수행하면, 상술한 최종 화합물의 상응하는 시스-이성체가 수득된다.

[실시예 6]

[정제 제형의 제조]

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염을 각각 125mg 함유하는 1000개의 경구용 정제를 다음 제형에 따라 제조한다.

성분	Gm
(a) 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염	125
(b) 인산이칼슘	150
(c) 메틸셀룰로오즈, U.S.P(15cps)	6.5
(d) 탈크	20
(e) 칼슘 스테아레이트	2.5

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염 및 인산이칼슘을 잘 혼합하여 7.5% 메틸셀룰로오즈 수용액으로 입상화한 후, 제8호 스크린을 통과시켜 조심스럽게 건조시킨다. 건조된 입자를 제12호 스크린에 통과시켜 탈크 및 칼슘 스테아레이트와 혼합하고 정제로 압축한다.

[실시에 7]

[캡셀제형의 제조]

트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염을 각각 200mg 함유하는 1000개의 2조각 경질 젤라틴 캡셀을 다음 성분으로부터 제조한다.

성분	Gm
트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-8-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염	200
(b) 락토즈, U.S.P.	100
(c) 전분, U.S.P.	10
(d) 탈크, U.S.P.	5
(e) 칼슘 스테아레이트	1

균일하게 분산될 때까지 미분된 물질들을 혼합하여 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡셀에 충전한다.

동일한 형태의 한 조각의 연질 젤라틴 캡셀은 상기 제형을 입상화하고 캡셀을 만드는 회전틀 또는 평판틀에서 직접 슬러깅(Slugging)하거나 압축시켜 제조할 수 있다. 또는, 상기 부형제를 사용하지 않고 활성 성분을 분말로서 캡셀에 직접 분산시킬 수 있다.

[실시에 8]

다음 실시예는 본 발명 화합물로 수득한 고혈압치료 활성을 설명한다:

본태성 고혈압 쥐들(수컷, 250 내지 300g; Charles Rivers Breeding Laboratories에서 구입함)을 12마리씩으로 구성된 상이한 치료 그룹으로 나눈다. 각각 다른날, 12마리의 쥐로 구성된 한 그룹에게 시험화합물, 트랜스-(4a, 11b)-3, 4, 4a, 5, 6, 11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤즈옥세피노[5, 4-b]-1, 4-옥사진 염산염 3.6 또는 10mg/kg을 유동식으로 공급하고 다른 그룹의 12마리 쥐에게는 물(비히클, 5ml/kg)을 공급한다.

수축기 동맥 혈압을 차단형 커프(Cuff) 및 변압기를 사용하여 각 쥐의 꼬리에서 측정한다. 약제 또는 비히클을 투여하기전 및 후에 1, 2, 3, 4 및 24시간후 처리에 있어서의 수축기 동맥혈압을 기록한다. 그 결과는 하기에 나타내었다.

[표 1]

시험 화합물의 용량 (mg/kg)	치료후 대조군에 대한 수축기 동맥혈압의 변화(mmHg)				
	1시간	2시간	3시간	4시간	5시간
3	-21*	-20*	-22*	-19*	-15*
6	-33*	-26*	-30*	-35*	-7*
10	-43*	-51*	-46*	-42*	-21*
대조군(물, 5 mg/kg)	-4	-6	-5	-8	+2

* 통계치 ($p < 0.05$)

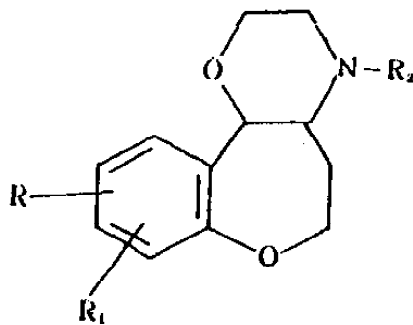
상기에서 알 수 있듯이, 시험 화합물의 용량은 통계적으로 중요한 수축기 동맥 혈압의 감소와 관계가 있다. 고혈압치료 효능의 지속시간은, 6mg/kg 치료 그룹의 경우 4 내지 24시간이며 3mg/kg 및 10mg/kg 치료그룹의 경우 24시간 이상이다.

상기에서 알 수 있듯이, 고혈압 치료제로서의 최종 용도에 있어서, 시스 이성체가 없는 트랜스-화합물이 절대적으로 필요한 건 아니지만, 본 발명 화합물(1)의 트랜스 형을 사용하는 것이 바람직하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

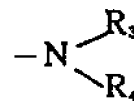
시스 및 트랜스 이성체, 및 이들의 거울상 이성체를 포함하는, 하기 일반식(1)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진 및 약제학적으로 허용되는 이의 염.



(1)

상기식에서, R 및 R₁은 각각 수소, 하이드록시 또는 저급알콕시이거나, R 및 R₁은 함께 결합하여 메틸렌디옥시를 나타내는데, 단 R 및 R₁은 둘다 수소일 수 없고; R₂는 수소, 저급알킬, 페닐저급알킬,

저급알콕시 저급알킬, 시클로프로필메틸, 2-푸라닐메틸 및 저급알킬(여기서, R₃ 및 R₄는 각각 수소 또는 저급알킬이다)로 이루어진 그룹중에서 선택된다.

(여기서, R₃ 및 R₄는

청구항 2

제1항에 있어서, R₂가 수소인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R이 저급알콕시이고 R₁이 수소인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-10-메톡시-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진인 화합물.

청구항 5

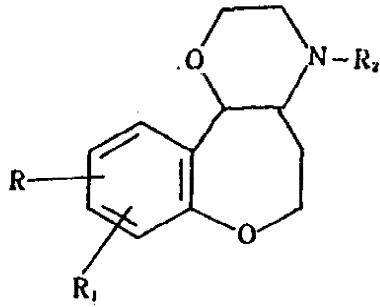
제1항에 있어서, 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-9-메톡시-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진인 화합물.

청구항 6

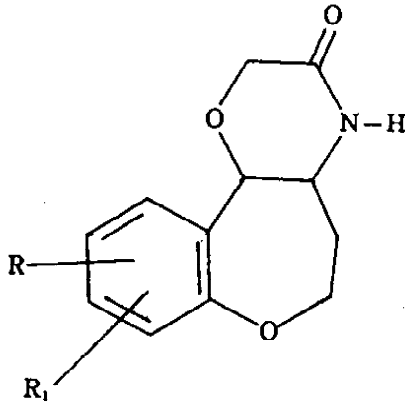
제1항에 있어서, 트랜스-(4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-8-메톡시-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진인 화합물.

청구항 7

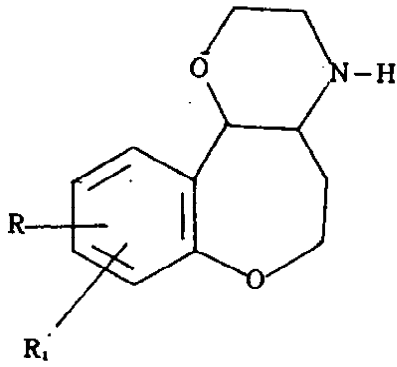
a) 일반식(IV)의 1,4-옥사진-3-(4H)온을 환원시켜 일반식(V)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 형성시키고; b) 형성된 벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 산염화물 또는 산무수물과 반응시켜 일반식(VI)의 N-아실 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 형성시킨후; c) 형성된 N-아실 벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 화학적으로 환원시킴을 특징으로 하여, 시스 및 트랜스 이성체를 포함하는 일반식(I)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤조옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 제조하는 방법.



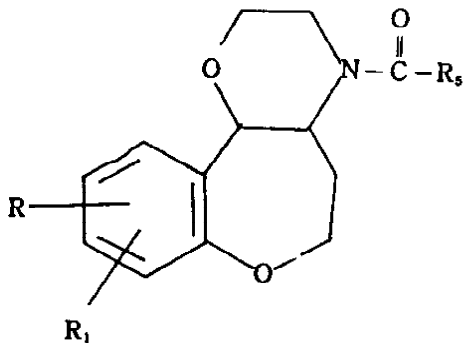
(I)



(IV)



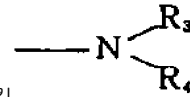
(V)



(VI)

상기식에서, R 및 R₁은 각각 수소, 하이드록시 또는 저급알콕시이거나, R 및 R₁은 함께 결합하여 메틸렌디옥시를 나타내는데, 단 R 및 R₁은 둘다 동시에 수소일 수는 없고; R₂는 저급알킬, 페닐저급알

킬, 저급알콕시저급알킬, 시클로프로필메틸, 2-푸라닐메틸 및 저급알킬 (여기서, R₃ 및 R₄는 각각 수소 또는 저급알킬이다)로 이루어진 그룹중에서 선택되고; R₅는 R₂와 동일한 의미를 갖는다.



청구항 8

제7항에 있어서, R₁이 수소이고 R₂이 저급알콕시인 방법.

청구항 9

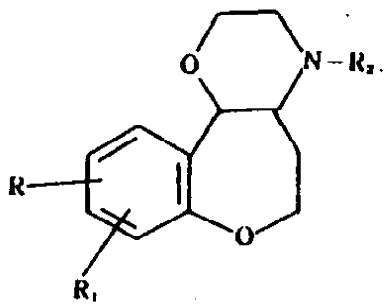
제8항에 있어서, R₂이 메톡시인 방법.

청구항 10

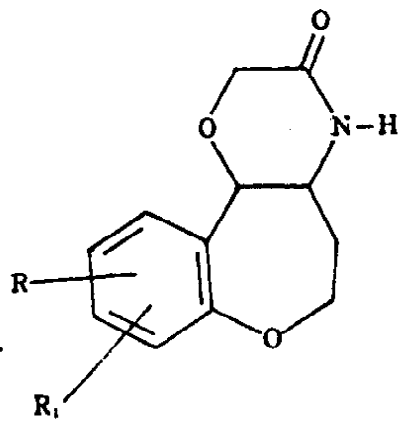
제9항에 있어서, 메톡시가 8-, 9- 또는 10-위치에 결합된 방법.

청구항 11

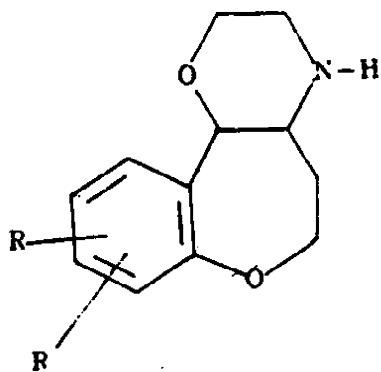
a) 일반식(IV)의 1,4-옥사진-3-(4H)온을 화학적으로 환원시켜 일반식(V)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노-[5,4-b]-1,4-옥사진을 형성시키고; b) 형성된 벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 알킬 할로 포르메이트와 반응시켜 일반식(VI')의 N-아실 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 형성시키며; c) 형성된 N-아실 벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 화학적으로 환원시킴을 특징으로 하여, 시스 및 트랜스 이성체를 포함하는 일반식(I)의 (4a, 11b)-3,4,4a,5,6,11b-헥사하이드로-2H-[1]벤즈옥세피노[5,4-b]-1,4-옥사진을 제조하는 방법.



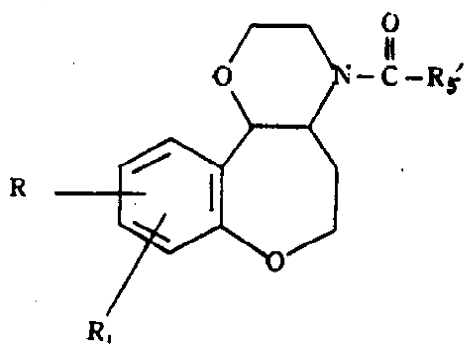
(I)



(IV)



(V)



(VI)

상기식에서, R 및 R₁은 각각 수소, 하이드록시 또는 저급알콕시이거나, R 및 R₁은 함께 결합하여 메틸렌디옥시를 나타내는데, 단 R 및 R₁은 둘다 동시에 수소일 수는 없고; R₂는 메틸이며, R₅'는 저급알콕시이다.