

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ C07D 217/08 A61K 31/47	(45) 공고일자 1999년 12월 01일 (11) 등록번호 10-0232025 (24) 등록일자 1999년 09월 02일
(21) 출원번호 10-1992-0016533 (22) 출원일자 1992년 09월 09일	(65) 공개번호 특 1993-0005981 (43) 공개일자 1993년 04월 20일
(30) 우선권주장 7/758,063 1991년 09월 12일 미국(US) 7/828,075 1992년 01월 30일 미국(US)	
(73) 특허권자 메헬 다우 파마슈티칼스 인크. 슈테펜 엘. 네스비트 미국 오하이오주 45215-6300 신시내티 이스트 갈브레이스 로드 2110	
(72) 발명자 알버트 안토니 카야 미합중국 오하이오 45237 신시내티 이스트 팜 에이커즈 드라이브 6693 크레이그 유진 토마스 미합중국 오하이오 45069 웨스트 체스터 스프러스 힐 써클 7028 로널드 찰스 베르노타스 미합중국 오하이오 45249 신시내티 하퍼스 포인트 드라이브 8933 에이 조지 구 미합중국 오하이오 45069 웨스트 체스터 플랜테이션 드라이브 7972	
(74) 대리인 이병호	

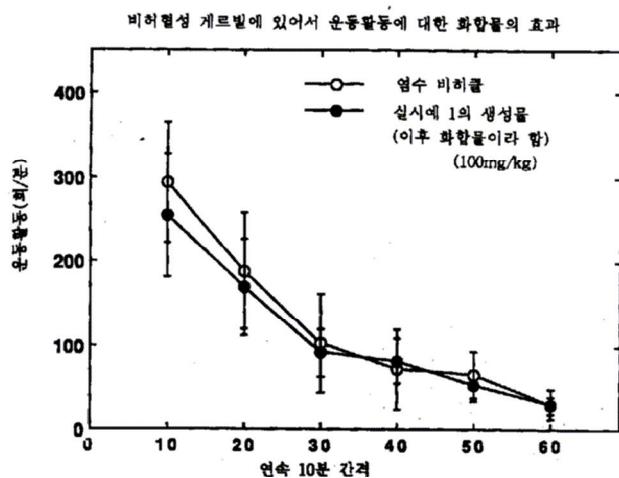
심사관 : 허수준

(54) 사이클릭 니트론, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 신규한 부류의 사이클릭 니트론 및 이의 스픈 포획제로서의 용도에 관한 것이다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

사이클릭 니트론, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

[도면의 간단한 설명]

제1도는 비허혈성 게르빌(gerbil)의 운동 활동에 대한 본 발명에 따른 일반식 (I)의 화합물의 효과를 나타내고,

제2도는 게르빌의 운동 활동에 대한 허혈의 영향을 나타내며,

제3도는 일반식 (I)의 화합물이 나타내는 신경보호 효과를 나타내고,

제4도는 각종 용량의 화합물을 투여한 허혈성 게르빌과 대조 게르빌 및 비허혈성 게르빌의 뉴런 손실을 비교한 것이다.

제5도는 게르빌 모델에 있어서, 일반식 (I)에 포함되는 다른 화합물들의 보호효과를 나타낸다.

[발명의 상세한 설명]

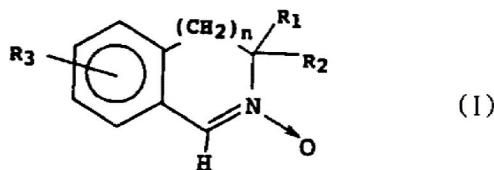
본 출원은 현재 계류중인 1991년 9월 12일 출원된 미국 특허원 제07/758,063호의 부분 연속 출원인, 현재 계류중인, 1992년 1월 30일 출원된 미국 특허원 제 07/828,075호의 부분 연속 출원이다.

본 발명은 신규한 부류의 사이클릭 니트론 화합물 및 이러한 사이클릭 니트론 화합물을 함유하는, 산소 계 유리 라디칼에 기인한 산화에 의한 조직 손상을 방지하고 산소 라디칼이 산화에 의해 조직을 손상 또는 파괴시키는 다수 질병을 치료하기 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 또 다른 양태는 상기 화합물을 함유하는 인터루킨-1 억제제로서의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

쌍을 이루지 않은 전자를 포함하는 분자는 유리 라디칼이라 한다. 유리 라디칼은 반응성이 매우 크다. 포유류의 생물학적 시스템에 의한 산소의 부분적인 환원은 유리 라디칼, 과산화물(superoxide) 및 하이드록실을 생성한다. 과산화수소는 산소의 2개의 전자 환원에 의해 생성되지만 쌍을 이루지 않은 전자를 포함하지 않는다. 그러나, 이것은 통상적으로 상기 3개중 반응성이 가장 큰 하이드록실 라디칼에 대한 선구물질이다. 하이드록실 유리 라디칼은 거의 대부분의 생체분자와 반응할 수 있다. 이러한 생체분자의 예는 핵산, 지질 및 단백질이다. 하이드록실 라디칼은 생체분자로부터 수소원자를 이탈시키거나 직접 생체분자에 스스로 첨가되어 생체분자를 산화시킨다. 이와 같은 하이드록실 유리 라디칼에 의한 산화는 생체분자를 퍼옥실 유리 라디칼로 언급되는 화합물을 형성함으로써 산소 분자와 쉽게 반응하는 라디칼로 변형시킨다. 생성되는 퍼옥실 라디칼은 상기 언급된 바와 같은 또다른 퍼옥실 라디칼로 변형될 유리 라디칼을 형성하는 또 다른 생체분자와 반응할 것이다. 산소 유리 라디칼이 개시제로 존재하면 유기체에서 다수의 생체분자가 산화되는 연쇄 반응이 개시된다. 지질의 산화에 의해 상기 유리 라디칼들은 세포막, 막의 투과성, 이온 채널, 세포 작용 등에 영향을 미칠 수 있다. 단백질의 산화에 의해, 유리 라디칼은 효소, 근육 작용, 신경 등을 변형시킬 수 있다. 핵산의 산화에 의해, 이들은 DNA, RNA 및 이들의 발현산물에 영향을 끼칠 수 있다.

최근의 연구에 따르면 산소 유리 라디칼의 지나친 농도는 발작, 심근경색증, 노인성 치매, 쇼크 등과 같은 다수의 질병을 일으키는 조직 손상에 관련된다고 한다. 또한 최근의 연구에 따르면 스핀 포획제(spin trapping agent)가 상기된 반응 캐스케이드를 종결시키기 위해 활용될 수 있으며, 이에 의해 임의의 조직 손상이 방지되거나 감소됨을 나타내고 있다. 산소 유리 라디칼 및 탄소 중심 라디칼은 생체분자보다 스핀 포획제와 더 쉽게 반응할 수 있다. 스핀 포획제와의 반응으로 안정한 라디칼 부가물을 형성하여 통상적으로 산소 라디칼과 관련된 연쇄 반응을 종결시킬 수 있다. 연쇄반응으로부터 유발되는 대부분의 조직 손상은 산소 라디칼 자체에 의해서라기 보다 산소 라디칼에 의해 개시되는 연쇄 반응으로부터 야기된다. 조직 손상을 일으키는 산소 라디칼 뿐만 아니라 이 손상을 방지하기 위한 스핀 포획제의 사용에 의한 반응 메카니즘은 문헌[참조 : Floyd, FASEB Journal, Vol. 4, page 2588 (1990)]에 보다 충분하게 기술되어 있다.

본 발명에 따라, 하기 일반식 (I)로 나타낼 수 있는 신규한 부류의 스핀 포획제 및 약제학적으로 허용되는 이의 염기성 부가염이 발견되었다:



상기식에서,

R₁ 및 R₂는 각각 독립적으로 C₁₋₃ 알킬이거나, R₁ 및 R₂가 함께는 C₂₋₇ 알킬렌 쇄를 형성하고,

n은 0 내지 2의 정수이며,

R₃은 수소, 할로겐, C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, -CF₃, -OCF₃ 및 -OH로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환제이다.

본 명세서에서 사용되는 용어로서,

- “할로겐”은 불소, 염소 또는 브롬 원자이고,
- “C₁₋₄ 알킬”은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸 등과 같은 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 측쇄 또는 직쇄 알킬 그룹이며,
- “C₁₋₄ 알콕시”는 메톡시, 에톡시, n-프로록시, 이소프로록시, n-부톡시, 이소부톡시 등과 같은 1 내지 4개의 탄소원자를 함유하는 측쇄 또는 직쇄 알콕시 그룹이며,
- “C₁₋₃ 알킬”은 메틸, 에틸, n-프로필 및 이소프로필과 같은 1 내지 3개의 탄소원자를 함유하는 측쇄 또는 직쇄 알킬 그룹이다.

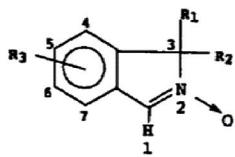
일반식 (I)의 일부 화합물은 약제학적으로 허용되는 염기성 부가염으로서 존재할 수 있다. “약제학적으로 허용되는 염기성 부가염”이란 표현은 일반식 (I) 또는 임의의 이의 중간체를 나타내는 화합물의 무

독성 유기 또는 무기의 염기성 부가염을 의미하는 것이다. 적합한 염을 형성하는 구체적인 염기는 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 또는 수산화바륨과 같은 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물; 암모니아; 및 메틸아민, 디메틸아민, 트리메틸아민 및 피콜린과 같은 지방족, 치환족 또는 방향족 유기 아민이다.

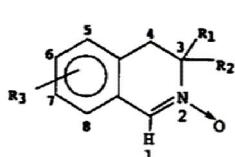
일반식 (I)의 일부 화합물은 비대칭 중심을 함유하여 광학 이성체로서 존재할 수 있다. 일반식 (I)로 나타낸 화합물 중 하나에 대한 본원의 참조는 특정 광학이성체 또는 광학이성체의 혼합물을 포함함을 의미하는 것이다. 특정 광학 이성체는 키랄 고정상에 크로마토그래피 또는 당해 기술분야에 공지된 바와 같은 입체선택성 에스테르 에스테라제를 사용하는 효소적 가수분해와 같이 당해 기술분야에 공지된 기술에 의해 분리 및 회수될 수 있다. 또한 출발물질로서 특정 광학이성체를 사용하여 최종 생성물로서 목적하는 이성체를 제조할 수 있다.

n에 대한 정의에 의해 지적된 바와 같이, 일반식 (I)의 사이클릭 니트론 화합물은 몇가지 상이한 헤테로 사이클릭 환을 포함한다. 이들 각종 환, 이들의 명명 및 숫자는 본 발명을 추가로 설명하기 위해 하기 나타낸다.

[구조 2]



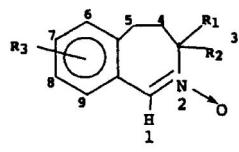
일반식(I), n=0



일반식(I), n=1

이소인돌-N-옥사이드

이소퀴놀린(3,4-디하이드로)-N-옥사이드



일반식 (I), n=2

[디하이드로벤즈아제핀-N-옥사이드]

위에 나타낸 바와 같이, R₁ 및 R₂는 모두 C₁₋₃ 알킬로 나타낼 수 있다. R₁ 및 R₂는 동일한 알킬 작용기 또는 상이한 알킬 작용기로 나타낼 수 있다. 또한 R₁ 및 R₂는 함께 일반식 -(CH₂)_x-(여기서 x는 2 내지 7의 정수이다)으로 나타낼 수 있는 2 내지 7의 탄소원자를 함유하는 알킬렌 쇄를 형성할 수 있다. 알킬렌 쇄에서 첫 번째 및 마지막 탄소는 모두 일반식 (I)에 포함된 임의의 헤타로사이클릭 화합물의 3번 위치에 결합될 수 있다.

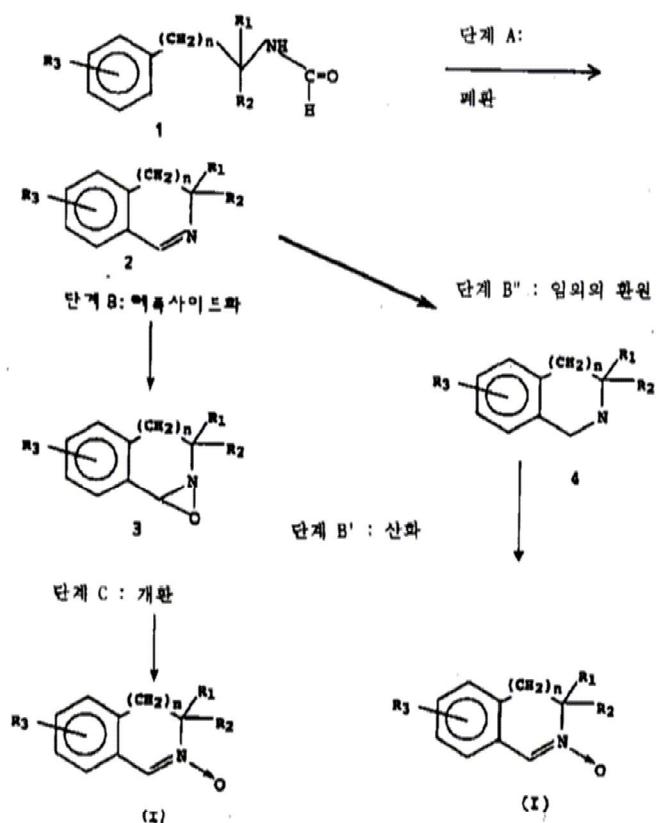
R₃에 대한 정의에 의해 지적된 바와 같이, 헤테로 사이클릭 환의 벤조 잔기는 수소가 아닌 구체화된 치환체에 의해 추가로 치환될 수 있다. R₃은 3개 이하의 수소가 아닌 치환체를 나타낼 수 있다. 상기 수소가 아닌 치환체들은 이소인돌 환의 4 내지 7, 이소퀴놀린 환의 5 내지 8 또는 벤즈아제핀 환의 6 내지 9번 위치 어느곳에도 위치할 수 있다.

일반식 (I)에 포함된 화합물의 예는

- 3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린 N-옥사이드 및
- 3,4-디하이드로-3,3-디메틸-7-클로로이소퀴놀린 N-옥사이드를 포함한다.

일반식 (I)의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 기술을 이용하여 유사하게 제조될 수 있다. 상기 화합물을 제조하는 다른 방법은 하기 반응식 1에 나타낸다:

[반응식 1]



상기된 바와 같이, 반응식에서 제1단계는 일반식 (1)의 페닐 알킬 포름아미드를 폐환 반응시켜 일반식 (2)의 헤테로사이클릭 유도체를 형성하는 것이다. 단계 B에서 이 헤테로사이클릭 유도체는 에폭사이드화 물으로써 일반식 (3)의 옥스아지리딘 유도체를 형성한다. 단계 C에서 옥스아지리딘 환을 개환시켜 일반식 (1)의 생성물을 형성한다. 또 다른 단계 B'에서는 일반식 (2)의 헤테로사이클릭 유도체를 직접 산화시켜 일반식 (1)의 니트론을 형성한다. 단계 B'는 일반식 (2)의 헤테로사이클을 임의로 환원 반응시킨 후 산화반응을 수행한다.

반응식 1에서 출발물질은 페닐알킬 포름아미드(1)이다. 이들 페닐 알킬 포름아미드의 제조방법은 예를 들면, 문헌[참조 : Org. Syn. Vo. 44, pp 44-47(1964)]과 같이 당해 기술분야에 공지되어 있다. 적합한 출발물질은 R₁, R₂, R₃ 및 n이 일반식 (1)의 목적하는 생성물에서와 동일한 화합물이다.

단계 A의 폐환반응은 당해 기술분야에 공지된 기술을 사용하여 수행될 수 있다. 통상적으로 페닐알킬 포름아미드를 톨루엔과 같은 비양성자성 용매중에서 오산화인과 같은 과량의 촉합제와 접촉시킨다. 반응물을 3 내지 10시간 범위의 시간 동안 환류 가열시킨다. 또한 $\text{POCl}_3/\text{SnCl}_4$ 혼합물도 동일한 반응을 수행하기 위해 사용될 수 있다. 생성되는 헤테로사이클릭 유도체(2)는 당해 기술분야에 공지된 각종 기술을 사용하여 분리 및 정제될 수 있다. 예를 들면 중화시킨 후 추출시켜 회수할 수 있고 증류시켜 정제할 수 있다.

또한, 단계 A의 폐환은 문헌[참조 : Larsen, et al in J. Org. Chem., Vo.56 ; 1991, pp. 6034-6038]에 보다 상세하게 기술되어 있는 하기 방법으로 수행될 수 있다. 페닐알킬 포름아미드를 메틸렌클로라이드와 같은 염소화된 무수 탄화수소 용매에서 다소과량의 옥스알릴 클로라이드와 접촉시킨다. 통상적으로 반응물은 실온에서 불활성 대기하에 0.5 내지 2시간 범위의 시간동안 접촉시킨다. 냉각시킨 반응물을 과량의 루이스산, 바람직하게는 FeCl_3 를 첨가한다. 반응물을 6 내지 24시간 범위의 시간동안 교반시킨다. 또한 TiCl_4 , SnCl_4 또는 AlCl_3 와 같은 다른 루이스산을 대신 사용할 수 있다. 통상적으로 반응물을 H_2O 로 세척하고 황산나트륨으로 건조시킨 다음 농축시킨다. 조 생성물을 메탄올 중에서 H_2SO_4 와 같은 무기 강산과 접촉시킨 다음 6 내지 12시간 동안 환류 가열시킨다. 생성물을 수성 산을 사용하여 추출시켜 회수한 다음 연속해서 중화시킨다. 또한, 중간체 조 생성물을 50:50의 에틸 아세테이트 : 헥산과 같은 적합한 용매 시스템을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제시킬 수 있고 분리된 중간체를 100 내지 150°C 범위의 온도에서 0.25 내지 1시간 범위의 시간동안 가열시켜 헤테로사이클릭 구조(2)로 전환시킬 수 있다. 하기 기술되는 다른 반응중 하나를 수행할 수 있다.

단계 B에서, 헤테로사이클릭 유도체(2)는 통상적인 에폭사이드화 반응에서 사용되는 조건에 적용시켜 옥스아지리딘 유도체(3)를 생성한다. 헤테로사이클릭 유도체(2)를 3-클로로페벤조산 또는 퍼아세트산과 같은 과량의 산화제와 접촉시킨다. 반응물을 디클로로메탄과 같은 염소화된 탄화수소 용매중 강하된 온도에서 접촉시킨다. 2 내지 8시간 범위의 시간동안 산화시킨다. 생성된 옥스아지리딘을 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 회수 및 정제할 수 있다. 예를 들면 농축시켜 회수할 수 있고 실리카겔 크로마토그래피 및/또는 증류에 의해 정제할 수 있다.

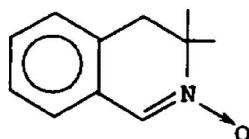
단계 C에서, 일반식 (1)의 목적하는 생성물은 옥스아지리딘 환을 개환시킴에 의해 생성된다. 이 단계의 당해 기술분야에 공지된 개열 기술에 의해 수행될 수 있다. 한가지 적합한 방법은 옥스아지리딘 유도체를 알코올성 용액중 황산과 같은 강한 무기산과 3내지 10시간 범위의 시간동안 접촉시키는 방법이다. 통상적으로 반응은 실온에서 수행되지만 필요한 경우 가열시킬 수 있다. 일반식 (1)의 목적하는 생성물은 당해 기술 분야에 공지된 기술에 의해 회수 및 정제될 수 있다. 예를들면 반응 매개물을 중화시키고, 에테르와 같은 유기용매로 추출시키고, 유기총을 증류시킨다. 일반식 (1)의 생성물은 크로마토그래피 또는 필요한 경우 결정화에 의해 추가로 정제될 수 있다.

일반식 (1)의 화합물은 단계 B'에 나타낸 바와 같이 헤테로사이클릭 유도체(2)로부터 직접 생성될 수 있다. 이 반응에서, 헤테로사이클릭 유도체(2) 화합물의 알코올성 용액을 과량의 수성 과산화수소의 존재 하에 촉매량의 텅스텐산 나트륨과 접촉시킨다. 통상적으로 이 반응은 실온에서 1 내지 6일 범위의 시간 동안 메탄올에서 수행된다. 이 반응을 수행하기 위한 방법은 문헌 [참조 : Murahashi et al in Organic Syntheses. Vol. 70, pp. 265-271(1991)]에 보다 상세하게 기술되어 있다. 제조되는 생성물은 상기 단계 C에서 기술된 바와 같이 회수 및 정제될 수 있다.

또한 헤테로사이클릭 유도체(2)는 수소화붕소산 나트륨과 같은 1.0 내지 2.0 당량의 적합한 환원제로 처리하여 환원시킬 수 있다. 이와 같은 환원은 통상적으로 20°C에서 1 내지 12시간 범위의 시간 동안 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올성 용매중에서 수행하여 환원된 생성물(4)을 수득한다. 이와 같이 환원된 생성물은 물 또는 수성 수산화나트륨을 사용하여 회석시키고 디클로로메탄을 사용하여 추출함으로써 분리시킬 수 있다. 경우에 따라, 환원된 생성물은 크로마토그래피에 의해 정제될 수 있다. 화합물(4)은 단계 B'에 대해 기술된 방법과 유사한 조건을 사용하여 산화시킬 수 있지만 환원 반응시간은 1 내지 24시간으로 단축된다.

하기 실시예는 위에서 언급된 반응순서를 추가로 설명하는 것이다. 그러나 어떤식으로든 본 발명을 한정하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[실시예 I]



[단계 A)]

[3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린]

기계적으로 교반시킨 툴루엔(325mL, 건조된 체)중 N-포르밀- α , α -디메틸- β 펜에틸아민(33.4g, 188mmol)의 용액에 오산화인(100g, 705mmol)을 실온에서 가한다. 생성된 혼합물을 6시간 동안 환류시키고 실온에서 밤새도록 방치한다. 툴루엔을 경사 분리시키고, 잔사를 얼음으로 처리한 다음 생성되는 수용액을 에테르로 2회 세척한다. 수성총을 50%의 NaOH 용액을 사용하여 pH 8로 염기성화시키고 에틸 에테르로 3회 추출시킨다. 합한 유기총을 물로 2회, 염수로 1회 세척하고, 건조($MgSO_4$)시킨 다음, 옥탄으로 처리하고, 여과시킨 다음, 증발시킨다. 잔사를 증류시켜 무색 오일로서 3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린 (비점 71-75°C, 0.2mm)를 수득한다.

[단계 B)]

[4,8b-디하이드로-3,3-디메틸-3H-옥스아지리노[3,2a] 이소퀴놀린]

0°C에서 디클로로메탄(50mL) 중 3,4-디하이드로-3,3-디메틸-이소퀴놀린(1.0g, 6.3mmol)의 교반 용액에 3-클로로페벤조산(80 내지 85%의 1.5g, 7.0 내지 7.4mmol)을 3분 동안 나누어 가한다. 0°C에서 4시간 동안 교반시킨 후, 혼합물을 충탄산나트륨 포화 수용액으로 2회 세척하고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시킨 다음, 농축시켜 오일을 형성시킨다. 오일을 에틸 아세테이트 중에 20%의 헥산으로 용출시키는 실리카겔(50x160mm) 상에 크로마토그래피한다. 적합한 분획을 합하고, 농축시킨 다음, 조 생성물을 증류시켜 무색 오일(비점 105°C, 0.1mm)을 수득한다.

[단계 C)]

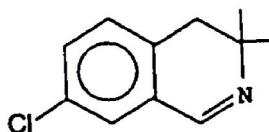
[3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린 N-옥사이드]

메탄올(50mL) 및 물(6mL)중 3,3-디메틸-1,2,3,9-테트라하이드로-옥스아지리딘[3,2-a]이소퀴놀린(0.657g, 3.75mmol)의 교반 용액에 피펫을 사용하여 황산(24mL)을 가한다. 실온에서 밤새도록 교반시킨 후, 용액을 수성 탄산나트륨에 끊고 에테르로 3회 추출시킨다. 합한 유기총을 수성 인산이수소칼륨으로 세척시키고, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시킨 다음 농축시킨다. 잔사를 증류시켜 무색 오일로서 3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린 N-옥사이드(비점 156°C, 0.05mm)를 수득한다. 최종적으로 오일을 결정화시켜 융점이 70 내지 72°C인 고체를 수득한다.

[실시예 II]

[단계 A)]

[7-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로-이소퀴놀린]



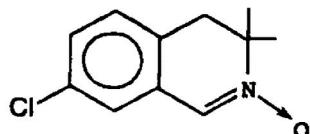
질소하에 디클로로메탄(400mL) 중 N-포르밀-1-(4-클로로페닐)-2-아미노-2-메틸 프로판(9.36g, 44.2mmol)의 교반 용액에 10분에 걸쳐 옥살릴 클로라이드(4.25mL, 48.6mmol)를 가한다. 1시간 후, 반응을 얼음-염욕(-5°C)중에서 냉각시킨 다음 무수 염화제이철(8.62g, 53.0mmol)로 처리한다. 1시간 후, 냉육을 제거하고 반응물을 추가로 16시간 동안 교반시킨다. 진한 반응물을 2.0M의 수성 염산으로 처리한 다음 1시간 동안 격렬하게 교반시킨다. 유기층을 제거하고, 염수(100mL)로 세척한 다음 Na_2SO_4 상에 건조시키고, 여과시킨 다음, 진공 중에 농축시켜 오일을 수득한다. 이 오일을 1:19의 진한 황산 : 메탄올(400mL)에 용해시키고 6시간 동안 환류하에 가열시킨다. 반응을 실온에서 밤새도록 교반시킨 다음 진공중에 약 30mL로 농축시킨다. 이를 분별 깔때기로 이동시키고, 물(300mL)로 희석시킨 다음 에틸 아세테이트(200mL)로 세척시킨다. 에틸 아세테이트 총을 2.0M의 수성 염산(2x100mL)으로 추출시키고 3개의 합한 산총을 진한 수산화암모늄을 사용하여 염기성이 되게 한다. 이것을 디클로로메탄(3x200mL)으로 추출시키고 합한 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4) 진공중에 농축시켜 투명하고, 매우 약간 착색된 오일(5.27g)을 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 신속하게 크로마토그래피시켜 약간 착색된 오일(5.22g)로서 표제 화합물($\text{Rf}=0.45$, SiO_2 , 에틸 아세테이트)을 수득한다.

^1H NMR(CDCl_3) : 8.18(1H, s), 7.33(1H, dd, $J=2.0$, 8.0 Hz), 7.27(1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.08(1H, d, $J=8.0$ Hz), 2.69(2H, s), 1.24(6H, s) ppm.

^{13}C NMR(CDCl_3) : 156.33, 134.03, 132.68, 131.07, 129.59, 128.75, 127.17, 54.94, 37.10, 27.74 ppm

[단계 B)]

[7-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



에탄올(25mL)중 7-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린(3.00g, 15.5mmol)의 교반 용액에 30%의 수성 과산화수소(3.2mL, 32mmol)을 가한 후 물(10mL)중의 텅스텐산나트륨 이수화물(1.02g, 3.10mmol)의 용액을 가한다. 20°C에서 1일후, 물(5mL)을 가한다. 다시 1일 후, 추가의 과산화수소(5mL)을 가한다. 다시 3일 후, 전분-요오드화물지(starch-iodide paper)가 과산화수소의 부재를 나타낼 때까지 반응을 30%의 수성 나트륨 티오설파이트로 처리한다. 물(20mL)을 가하고 반응을 디클로로메탄(3x100mL)으로 추출시킨 다음, 합한 추출물을 건조시키고(황산나트륨), 진공중에 농축시켜, 정치시 부분적으로 고화되는 오일을 수득한다. 크로마토그래피(에틸 아세테이트)하여 정치시 결정화되는 오일로서의 성분($\text{Rf}=0.25$, 2.67g)을 수득한다. 이 고체를 디클로로메탄(8mL)에 용해시키고, 10:90의 에틸 아세테이트 : 헥산(20mL)을 가한 다음 증기욕 약 10mL상에서 농축시켜 재결정화시킨다. 냉각시키자마자 결정이 형성된다. 매우 옅은 오렌지색 결정을 분리시켜 융점이 88-89°C인 표제 화합물(2.25g)을 수득한다.

$\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClNO}$ 에 대한 원소분석

계산치 : C 63.01 H 5.77 N 6.68

실측치 : C 62.87 H 5.76 N 6.47

IR(KBr) : 3439, 3018, 1580, 1544, 1488, 1266, 1240, 1191, 1175, 907, 746 cm^{-1}

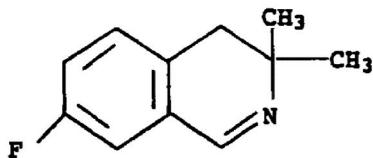
CIMS(메탄) : 212(34%), 211(22%), 210(100%), 209(38%), 174(22%)

^1H NMR(CDCl_3) : 7.65(1H, s), 7.23(1H, dd, $J=2.0$, 8.0Hz), 7.16(1H, d, $J=8.0\text{Hz}$), 7.11(1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 3.06(2H, s), 1.54(6H, s) ppm. ^{13}C NMR(CDCl_3) : 133.32, 132.64, 129.60, 129.12, 128.31, 128.19, 124.64, 67.32, 41.15, 24.62 ppm.

[실시예 III]

[단계 A)]

[7-플루오로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린]



표제 화합물은 필수적으로 실시예 II A에서와 같이 제조되지만 클로로-동족체에 대해 N-포르밀-1-(4-플루오로페닐)-2-아미노-2-메틸 프로판을 치환시키고 황산: 메탄올 용액을 사용하여 11시간 동안 환류시킨다. 조 생성물을 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피시켜 투명한 오일(Rf. SiO₂=0.5, 에틸 아세테이트)로서 표제화합물을 수득한다.

¹H NMR(CDCl₃) : 8.19(1H, s), 7.12-6.96(3H) 2.68(2H, s), 1.24(6H, s) ppm.

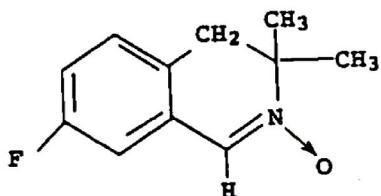
¹³C NMR(CDCl₃) : 161.83(d, J=247 Hz), 156.39, 131.09

(d, J=3 Hz), 129.51(d, J=7 Hz), 128.62(d, J=7Hz), 117.68

(d, J=19 Hz), 113.72(d, J=22Hz), 54.97, 36.88, 27.61 ppm.

[단계 B)]

[7-플루오로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



에탄올(10mL) 중 7-플루오로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로 이소퀴놀린(1.00g, 5.65mmol)의 교반된 용액에 30%의 수성 과산화수소(5.0mL), 분쇄된 텅스텐산 나트륨 이수화물(0.56g, 1.7mmol) 및 물(5mL)을 가한다. 20°C에서 1일 후, 추가의 수성 과산화수소(2.5mL)를 가한다. 또 다시 3일 후, 반응을 냉각시킨 후 전분-요오드화물 시험이 음성일 때까지 30%의 수성 나트륨 티오설파이트로 처리한다. 반응물을 디클로로메탄(4x60mL)으로 추출시킨 다음, 건조시키고(황산 나트륨), 진공중에 농축시켜 오일을 수득한다. 크로마토그래피(에틸 아세테이트)에 의해 오일(0.83g)로서 분리된 성분(Rf=0.20, SiO₂)을 수득한다.

실시예 II의 단계 B)에서와 같이 결정화시켜 백색결정(0.495g)으로서 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 88-90°C

C₁₁H₁₂FN₀O에 대한 원소분석

계산치 : C 68.38 H 6.26 N 7.25

실측치 : C 68.21 H 6.26 N 6.84

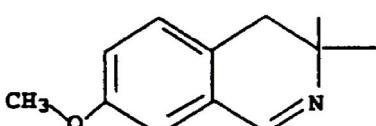
IR(KBr) : 3430, 3049, 2969, 1547, 1505, 1420, 1270, 1247, 1215, 1202, 1143, 814, 801 cm⁻¹

CI-MS(메탄) : 195(15%), 194(100%), 193(30%), 174(15%)

¹H NMR(CDCl₃) : 7.86(1H, bs), 7.18(1H, m), 7.00(1H, dt), 6.89(1H, dd), 3.08(2H, s), 1.49(6H, s) ppm :

¹⁹F NMR(CDCl₃) : -114.84(넓은 사중선) ppm.

[실시예 IV]



[단계 A)]

[3,3-디메틸-7-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린]

아르곤 존재하에 실온에서 CH₂Cl₂(230mmol, 무수물) 중 N-포르밀- α , α -디메틸- β -(p-메톡시페닐) 에틸 아민의 교반 용액에 옥살릴 클로라이드(2.8mL, 32.3mmol)를 가한다. 1시간 후, 용액을 -10°C로 냉각시키고 FeCl₃(57.1g, 35.3mmol)을 사용하여 한 번에 처리한다. 냉온을 제거하고 용액을 밤새도록 교반한다.

혼합물을 수성 HCl(200mL, 3N)로 처리하고 2시간 동안 교반한다. 총을 분리시켜 유기총을 염수로 세척한 다음, 건조시키고 ($MgSO_4$), 여과시킨 다음 증발시켜 짙은 발포체를 형성한다. 발포체를 메탄올(200mL)중의 5% H_2SO_4 에 용해시키고, 6시간 동안 환류시킨 다음 2일동안 교반한다.

혼합물을 농축시키고 잔사를 H_2O 및 에테르 사이에 분배시킨다. 총을 분리시키고 에테르 총을 2N의 HCl로 2회 추출시킨다. 합한 수성총을 50%의 NaOH를 사용하여 염기성이 되게 하고 에테르로 2회 추출시킨다. 합한 유기총을 염수로 세척한 다음, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시킨 다음 증발시켜 황색 오일(4.3g)을 수득한다. 오일을 증류시켜 무색 오일(비점 200°C, 0.15mm)을 수득한다.

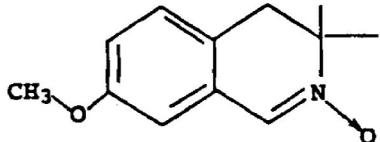
$C_{12}H_{15}NO$ 에 대한 원소분석

계산치 : C 76.16 H 7.99 N 7.40

실측치 : C 74.87 H 8.10 N 7.73

[단계 B)]

[3,3-디메틸-7-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



에탄올(20mL)중 단계(A)의 생성물(2.0g, 10.6mmol)의 교반된 용액에 H_2O_2 (30%의 용액 22.3mmol, 2.3mL)를 가한다. 그리고나서, 텅스텐산 나트륨(0.70g, 2.1mmol)을 H_2O (10mL)중에 가한다. 실온에서 48시간 동안 교반시킨 후, 추가의 H_2O_2 (11mL)를 가하고 용액을 2일동안 교반시킨다.

반응을 10%의 나트륨 티오설페이트를 첨가하여 퀸징시킨다. 혼합물을 냉각시킨 후, 분별 깔때기로 이동시키고 물로 희석시킨 다음, CH_2Cl_2 로 2회 추출시킨다. 합한 유기총을 염수로 세척시킨 다음, 건조시키고($MgSO_4$), 여과시킨 다음, 증발시켜 오일로 수득한다.

오일을 헥산중 70%의 아세톤으로 용출시키면서 실리카겔(50x160mm) 상에 크로마토그래피하여 오일로서 표제 화합물을 수득한다. 오일을 증류시켜 표제 화합물(비점 250°C · 0.2mm)을 수득한다. 이 물질은 정차시 고화한다.

$C_{12}H_{15}NO_2$ (205.26)에 대한 원소분석

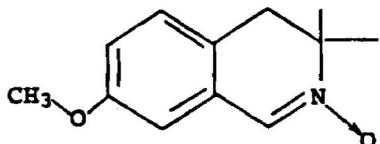
계산치 : C 70.22 H 7.37 N 6.82

실측치 : C 70.14 H 7.44 N 6.53

[실시예 V]

[단계 A)]

[스피로[사이클로헥산1,3]-3,4-디하이드로이소퀴놀린]

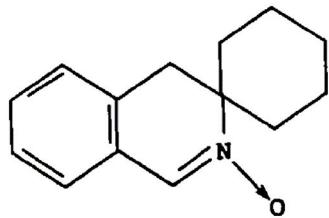


질소 대기하에 디클로로메탄(100mL)중 1-벤질-1-포름아미도사이클로헥산(8.3mmol) 1.8g의 용액에 옥살릴클로라이드(9.1mmol) 1.1g을 가한다. 투명하고 무색인 당해 용액을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음 0°C로 냉각시키고, 염화제이철(9.9mmol) 1.6g을 한번에 가한 다음 반응 혼합물을 18시간 동안 서서히 가온시켜 실온이 되게한다. 암색 혼합물에 10%의 수성 염화수소(80mL)를 가하고 2시간동안 실온에서 계속 교반시킨다. 반응 혼합물을 디클로로메탄으로 추출시키고, 유기총을 황산마그네슘으로 건조시키고 여과시킨 다음 농후하게 농축시켜 진한 오일은 95:5의 메탄올-황산 용액(100mL)으로 희석시키고 24시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시키고 회전 증발기상에서 농축시킨 다음, 물로 희석시키고 에틸 아세테이트로 추출시킨다. 유기총을 10%의 수성 염화수소로 세척시킨 다음 폐기한다. 합한 산성 수성총을 진한 암모늄 하이드록사이드로 염기성화시키고 디클로로메탄으로 추출시킨다. 당해 유기총을 황산마그네슘으로 건조시키고 농축시켜 짙은 황색 오일(7.0mmol) 1.4g을 수득한다.

H-NMR($CDCl_3$) δ 8.23 s(1H), 7.25, (4H), 2.70 s(2H), 1.56 m(10H).

[단계 B)]

[스피로[사이클로헥산1,3']-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]

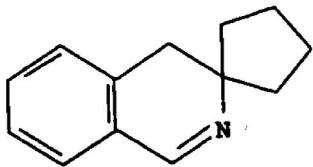


에탄올 10mL 중 스피로[사이클로헥산1,3']-3,4-디하이드로이소퀴놀린 1.3g(6.5mmol)의 용액에 30%의 수성 과산화수소 20mL 및 텅스텐 나트륨(2.0mmol) 65g을 가한다. 48시간 동안 실온에서 교반한 후, 반응 혼합물을 0°C로 냉각시키고 30%의 수성 나트륨 티오설파이트 200mL로 회석시킨다. 0.5시간 동안 교반한 후, 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기층을 황산마그네슘으로 건조시키고, 여과시킨 다음 농축시켜 황색 고체를 수득하고 이를 실리카 걸(용출제 1:1 부탄논:헥산)상에 크로마토그래피한다. 생성되는 고체를 에틸 아세테이트 및 헥산으로부터 재결정화시켜 백색 고체 0.7g을 수득한다. 융점 155-157°C

[실시예 VI]

[단계 A)]

[스피로[사이클로펜탄-1,3']-[1H]디하이드로이소퀴놀린]

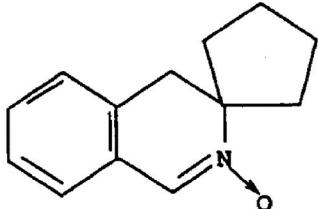


실시예 V의 단계 A)와 유사한 방법으로 N-(1-벤질 사이클로펜틸)포름아미드 1.5g(7.4mmol)로부터 생성물(7.0mmol) 1.3g을 제조한다.

H-NMR(CDCl₃) δ 8.24 s(1H), 7.30 m(4H), 2.78 s(2H), 1.7 m(8H).

[단계 B)]

[스피로[사이클로펜탄-1,3']-[1H]디하이드로이소퀴놀린-2-옥사이드]

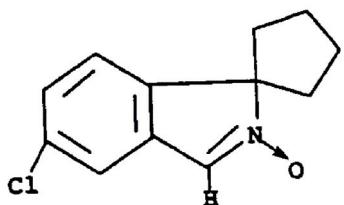


실시예 V의 단계 B)와 유사한 방법으로 융점이 119-121°C인 생성물(8.0mmol) 1.6g을 수득한다.

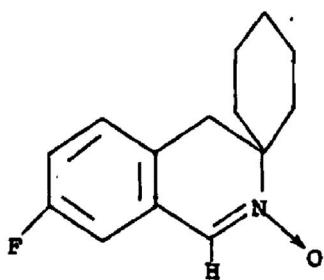
[실시예 VII]

출발물질로서 일반식 (I)의 적합한 페닐알킬 포름아미드를 사용하여 실시예 1의 단계 A) 내지 C) 또는 실시예 II의 단계 A) 내지 B)의 방법을 활용하여 하기 화합물을 수득한다 :

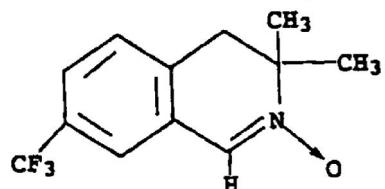
[A) 6-클로로 스피로[사이클로펜탄-1,3']-[1H]이소인돌-N-옥사이드;]



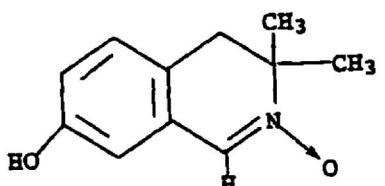
[B) 7-플루오로 스피로[사이클로헥산-1,3']-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-N-옥사이드;]



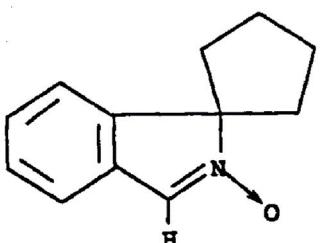
[C) 3,3-디메틸-7-트리플루오로메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린 N-옥사이드;]



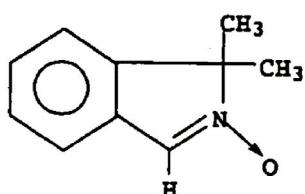
[D) 3,3-디메틸-7-하이드록시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드;]



[E) 스피로[사이클로펜탄-1,1'-[1H]이소인돌-N-옥사이드;]



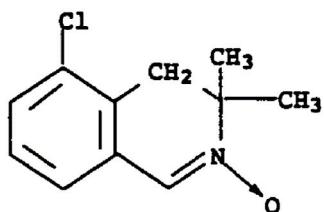
[F) 3,3-디메틸-[1H] 이소인돌-N-옥사이드;]



[실시예 VIII]

[단계 A)]

[5-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



무수 에탄올(45mL) 중 5-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린(2.53g, 13mmol)의 용액에 수소화
붕소산 나트륨(0.99g, 26mmol)을 서서히 가한다. 약 20°C에서 3시간 후, 반응물을 1.0M의 수선 수산화나
트륨(45mL)으로 처리하고 1시간동안 격렬하게 교반한다. 물(50mL)로 희석시킨 후, 반응물을 디클로로메
탄(3x70mL)으로 추출시킨 다음, 합한 추출물을 황산 나트륨으로 건조시키고 진공중에 농축시켜 거의 무

색의 오일(2.56g)을 수득한다. 이 오일(2.00g)의 일부를 에탄올(12mL)에 용해시키고 물(8mL)중의 텅스텐산 나트륨 이수화물(0.167g)의 용액으로 처리한다. 교반된 반응물을 빙욕에서 냉각시키고 30%의 수성 과산화수소로 처리한다(발열성). 1시간 후 냉각을 제거하고 약 20°C에서 2.5시간 후 반응물을 물(50mL)로 희석시키고 디클로로메탄(2x 120mL)으로 추출시킨 다음, 황산나트륨 상에 건조시키고, 진공중에 농축시켜 오일을 수득한다. 이 오일을 에틸 아세테이트:헥산이 50:50, 그리고 나서 100:0을 사용한 다음 에탄올:에틸 아세테이트 10:90을 사용하는 실리카 상에 크로마토그래피하여 초기 용출제에서 R_f 는 약 0.4를 사용하여 성분을 분리시킨다. 이 백색의 결정성 고체가 표제 화합물(2.05g)이다.

융점 : 104.5-106.0°C

$C_{11}H_{12}ClNO$ 에 대한 원소분석

계산치 : C 63.01 H 5.77 N 6.68

실측치 : C 62.92 H 5.76 N 6.57

IR(KBr) : 2968, 1571, 1537, 1463, 1444, 1291, 1262, 1243, 1175, 921 cm^{-1}

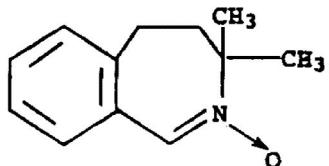
EIMS : 209(100%), 177(88%)

^1H NMR(CDCl_3) : 8.10(1H, s), 7.28(1H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 7.18(1H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 7.09(1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 3.08(2H, s), 1.46(6H, s) ppm.

^{13}C NMR(CDCl_3) : 131.86, 129.43, 129.37, 129.32, 128.39, 126.27, 125.93, 66.86, 42.05, 24.57 ppm.

[단계 B)]

[3,3-디메틸-4,5-디하이드로-3H-2-벤즈아제핀-1-옥사이드]



표제 화합물은 실시예 II에서 기술된 바와 같이 제조되지만 중간 생성물은 성분을 분리하기 위해 R_f 약 0.5로 50:50의 에틸 아세테이트:헥산을 사용하는 크로마토그래피에 의해 정제시켜 성분을 분리한다. 이 고체를 질소 존재하에 140 내지 145°C에서 가스 증발이 멈출때까지 가열시켜 필요한 아민으로 전환시킨다. 냉각시킨 후, 정제되지 않은 아민을 실시예 VIII의 A)에서 기술된 바와 같이 수행하여 백색 고체로서 표제 화합물을 수득한다.

융점 : 62-65°C

$C_{12}H_{15}NO$ 에 대한 원소분석

계산치 : C 76.16 H 7.99 N 7.40

실측치 : C 75.85 H 8.21 N 7.27

CIMS(메탄) : 190(100%)

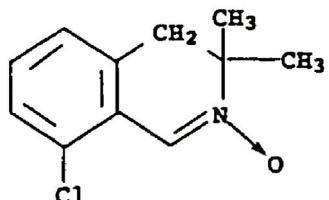
IR(KBr) : 2980, 2951, 1543, 1159, 1146, 1130, 662 cm^{-1}

^1H NMR(CDCl_3) : 7.91(1H, s), 7.28-7.15(4H, m) 3.05-3.01(2H, m), 2.21-2.17(2H, m), 1.63(6H, s) ppm.

^{13}C NMR(CDCl_3) : 140.54, 139.52, 131.59, 129.11, 128.83, 128.07, 126.67, 72.66, 37.97, 29.88, 28.17 ppm.

[단계 C)]

[8-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



표제 화합물은 실시예 VIII의 A)에서 기술된 바와 같이 제조되지만 출발물질로서 적합한 디하이드로이소퀴놀린을 사용한다. 생성물은 백색 고체로서 분리된다.

융점 : 109.5-111.0°C

C₁₁H₁₂CINO에 대한 원소분석

계산치 : C 63.01 H 5.77 N 6.68

실측치 : C 62.85 H 5.75 N 6.66

IR(KBr) : 2981, 1542, 1274, 1175, 1119cm⁻¹

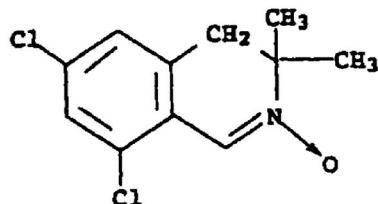
EIMS : 209(100%), 177(82%)

¹H NMR(CDCl₃) : 7.67(1H, s), 7.31(1H, dd, J=1.2, 8.1 Hz), 7.20(1H, dd, J=7.5, 8.1 Hz), 7.01(1H, d, J=7.5 Hz), 3.19(2H, s), 1.48(6H, s) ppm.

¹³C NMR(CDCl₃) : 133.38, 131.64, 130.11, 129.63, 128.43, 127.63, 123.08, 66.97, 38.92, 24.91 ppm.

[단계 D)]

[6,8-디클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



표제 화합물은 실시예 VIII의 A)에서 기술된 바와 같이 제조되지만 적합한 디하이드로이소퀴놀린을 사용한다. 생성물은 백색 고체로서 분리된다.

융점 : 92.0-94.0°C

C₁₁H₁₂C₁₂N₂O에 대한 원소분석

계산치 : C 54.12 H 4.54 N 5.74

실측치 : C 54.26 H 4.51 N 5.85

IR(KBr) : 1570, 1533, 1293, 1256, 1221, 1169, 1093, 936, 860cm⁻¹

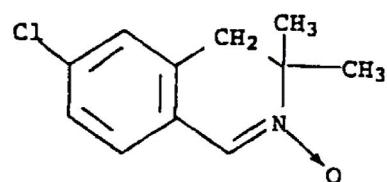
EIMS : 245(63%), 243(100%), 213(65%), 211(90%), 178(40%), 176(63%)

¹H NMR(CDCl₃) : 8.03(1H, s), 7.31(1H, d, J=2.0Hz), 7.11(1H, dd, J=0.7, 1.8 Hz), 3.05(2H, s), 1.46(6H, s) ppm.

¹³C NMR(CDCl₃) : 134.26, 132.91, 129.77, 128.69, 128.30, 126.35, 124.98, 66.88, 41.86, 24.55 ppm.

[단계 E)]

[6-클로로-3,3-디메틸-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



표제 화합물은 실시예 VIII의 A)에서 기술된 바와 같이 제조되지만 적합한 디하이드로이소퀴놀린을 사용한다.

생성물은 백색 고체로서 분리된다.

융점 : 64.55-66.5°C

C₁₁H₁₂CINO에 대한 원소분석

계산치 : C 63.01 H 5.77 N 6.68

실측치 : C 62.91 H 5.83 N 6.53

IR(KBr) : 3018, 1583, 1544, 1269, 1241, 1189, 1176, 564, 521cm⁻¹

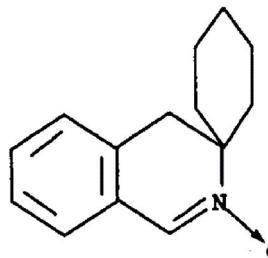
EIMS : 211(37%), 209(100%), 179(40%), 177(92%)

¹H NMR(CDCl₃) 7.67(1H, s), 7.24(1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 7.20(1H, bs), 7.05(1H, d, J=8.1Hz), 3.06(2H, s), 1.45(6H, s) ppm.

¹³C NMR(CDCl₃) : 134.41, 131.62, 131.53, 127.80, 127.64, 126.98, 125.58, 66.83, 41.53, 24.60 ppm.

[실시예 IX]

[A) 스피로[사이클로헥산-1,3']-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]

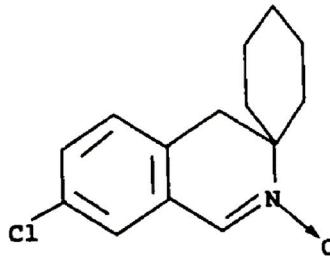


메탄올 200mL 중 스피로[사이클로헥산-1,3']-(4'H)-이소퀴놀린의 용액(25.1mmol) 5.0g을 수소화붕소산 나트륨(50.2mmol) 1.90g으로 처리하고 실온에서 3시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 농축시키고, 1N의 수산화나트륨(100mL)으로 처리한 다음, 디클로로메탄으로 추출시킨다. 유기층을 건조시킨 다음 농축시켜 진한 오일 4.5g을 수득하고, 이를 즉시 메탄올 100mL로 처리한 다음 30%의 과산화수소 7.3mL 및 촉매량의 텅스텐산나트륨으로 처리한다. 실온에서 3시간 후 반응물을 농축시키고 수성 아황산나트륨으로 처리한 다음 디클로로메탄으로 추출시킨다. 유기층을 건조시키고 농축시켜 고체를 수득하여 이 고체를 디클로로메탄/사이클로헥산 3.51g으로부터 재결정화시킨다.

융점 : 152-155°C

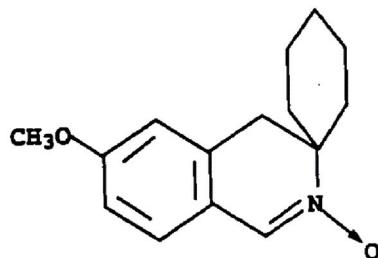
유사한 방법으로 하기 화합물이 제조된다.

[B) 스피로[사이클로헥산-1,3']-7-클로로-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-N-옥사이드]



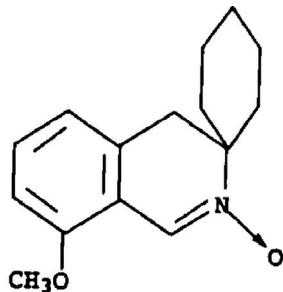
스피로[사이클로헥산-1,3']-7-클로로-3,4-디하이드로 이소퀴놀린 6.0g(25.6mmol)은 조생성물로서 제조되며 목적하는 생성물(융점 127-130°C) 2.79g은 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화된다.

[C) 스피로[사이클로헥산-1,3']-6-메톡시-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-N-옥사이드]



스피로[사이클로헥산-1,3']-6-메톡시-3,4-디하이드로 이소퀴놀린 1.8g(7.9mmol)은 조 생성물로서 제조되며 목적하는 생성물(융점 102-104°C) 1.2g은 디클로로메탄/헥산으로부터 재결정화된다.

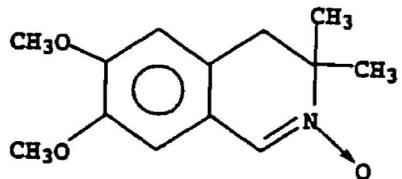
[D) 스피로[사이클로헥산-1,3']-8-메톡시-3,4-디하이드로 이소퀴놀린-N-옥사이드]



스피로[사이클로헥산-1,3']-8-메톡시-3,4-디하이드로 이소퀴놀린 1.3g(5.6mmol)은 조 생성물로서 제조되며 정제된 생성물 0.56g은 1mmHg 및 250°C에서 쿠겔로어(Kugelrohr) 증류에 의해 수득된다. ^1H NMR(CDCl_3) 8.09(s, 1H), 7.22(m, 1H), 6.8(m, 2H), 3.85(s, 3H), 3.12(s, 2H), 2.24(m, 2H), 1.7(m, 5H), 1.4(m, 3H)(진한 오일은 고화되지 않는다).

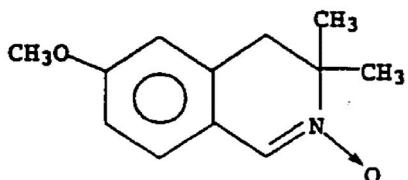
[실시예 X]

[A) 3,3-디메틸-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



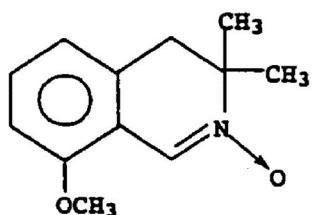
표제 화합물은 실시예 IV의 B)에서와 같이 제조되지만 출발물질로서 3,3-디메틸-6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린을 사용한다. 표제 화합물(비점 250°C, 0.07mmHg)은 증류에 의해 수득된다.

[B) 3,3-디메틸-6-메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-N-옥사이드]



표제 화합물은 실시예 VIII의 A)와 유사하게 제조되지만 적합하게 대체된 이소퀴놀린 동족체를 사용한다. 표제 화합물은 오일(비점 : 225°C, 0.1mmHg)로서 수득되고 정치시 고화된다(융점 : 77-78°C).

[C) 3,3-디메틸-8-메톡시-3,4-디하이드로 이소퀴놀린]



표제 화합물은 실시예 VIIA)와 유사하게 제조되지만 적합하게 대체된 이소퀴놀린 동족체를 사용한다. 표제화합물은 오일(비점 : 230°C, 0.5mmHg)로서 수득되고 정치시 고화된다(융점 : 104-106°C).

일반식 (I)의 화합물은 스핀 포획제이다. 이 화합물들은 산소 또는 퍼옥실 유리 라디칼이 조직을 손상시키는 질병을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 당해 화합물들은 발생하는 조직 손상을 예방하거나 이의 양을 현저히 감소시킬 것이다.

산소 유리 라디칼 및 탄소 중심 라디칼을 포획하고 생분자의 산화를 예방하는 당해 화합물의 능력은 당해 기술분야에 공지된 시험관 내의 검정에 의해 입증될 수 있다. 이러한 한가지 검정은 기질 및 콩의 포스파티딜콜린이 쉽게 산화되는 사실을 기초로 한다. 당해 산화는 Fe^{2+} 및 H_2O_2 와 같은 각종 산화제 또는 2,2'-아조비스-(2-아미디노프로판)에 의해 개시될 수 있다. 스핀 포획제는 당해 검정에 있어서 기질이 산화되는 속도를 감소시킬 것이다. 당해 검정은 두 문헌[참조 : a) Nilsson, U.A., Olsson, L-I., Carlén, G. and Bylund-Fellenius, A-C.(1989) Inhibition of lipid peroxidation by spin labels. Relationships between structure and function, J. Biol. Chem. 264:11131-11135; 및 b) Aust, S.D.(1985). Lipid peroxidation, In Handbook of Methods for Oxygen Radical Research.(Greenwald,

R.A., ed.) CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida, PP. 203-207]에 상세하게 기술되어 있다.

또 다른 검정은 하이드록실 유리 라디칼이 p-니트로소디메틸아닐린을 표백시킨다는 사실을 기초로 한다. 스핀 포획제는 표백이 일어나는 양을 감소시킬 것이다. 당해 검정은 문헌[참조 : Bors, W., Michel, C., and Saran, M. (1979) On the nature of biochemically generated hydroxyl radicals]에 기술되어 있다. 직접적인 검정 방법으로서 p-니트로소디메틸아닐린의 표백을 사용하는 연구는 문헌[참조 : Eur. J. Biochem. 95: 621-627]에 기술되어 있다.

한가지 이러한 검정의 결과는 하기에 나타낸다. 대두의 포스파티딜콜린(PC)은 시그마(Sigma) 또는 아반티 폴라 리피드스(Avanti Polar Lipids)와 같은 공급처로부터 구입할 수 있다. 장유 PC를 에탄올에 용해 시켜 최종 농도 0.563mM²⁴ 되게 한다. 에탄올/PC 용액(80μl)를 50mM NaCl/10mM 트리스 완충액(8mL, pH 7.0)에 37°C에서 혼합하면서 가하여 리포좀을 수득한다.

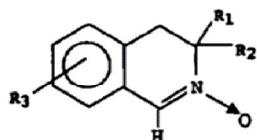
장유 PC 리포좀의 산화를 억제하는 화합물의 능력을 다음과 같은 방법으로 평가한다. 산화는 과산화수소 및 Fe²⁺를 사용하여 개시된다. 이 시험은 37°C에서 대사 진탕기에서 수행된다. 리포좀, 과산화수소(최종 농도 50μM), Fe²⁺(최종 농도 50μM). 시험 화합물 및 완충액 8mL를 최종 용적이 9mL가 될 때까지 시험 부형제에 첨가한다.

산화는 공기 대기하에서 15분 동안 수행된다. 검정은 필수적으로 다음과 같이 요약되는 b) 문헌의 프로토콜을 사용하여 수행된다. 1mL의 분액을 0, 2, 4, 6, 8, 10, 12 및 15분에 제거하고 산화를 종결시키는 2%의 BHT를 함유하는 0.25N의 HCl중의 각각 0.67%의 티오바르비투르산 : 10%의 트리클로로아세트산(2:1) 2mL를 가한다.

샘플을 100°C에서 20분 동안 가열시키고, 냉각시킨 다음 원심분리시킨다. 생성되는 상층액의 흡광도를 532 내지 580nm에서 측정한다. 티오바르비투르산/산화된 PC 착물의 정량화는 1,1,3,3-테트라에톡시프로판의 산축매된 가수분해에 의해 생성되는 말로디알데히드 당량의 표준곡선에 대한 비교에 의해 측정된다. 결과는 15분에 걸쳐 장유 리포좀의 산화를 100% 억제하기 위해 필요한 화합물의 양(IC₁₀₀)으로 나타낸다. 다음과 같은 결과를 수득한다.

[표 1]

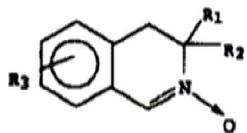
Fe²⁺/H₂O₂에 의한 콩의 포스파티딜콜린의 산화를 방지하기 위해 필요한 IC₁₀₀



R ₃	R ₁	R ₂	R ₁ + R ₂	IC ₁₀₀ (mM)
H	CH ₃	CH ₃	-	1.5
7-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	-	1
7-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.2
7-F	CH ₃	CH ₃	-	0.5
6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-	>2.5
H	-	-	-(CH ₂) ₄	0.3
H	-	-	-(CH ₂) ₅	0.1

장유 PC를 산화시키기 위해 Fe²⁺/히스티딘-Fe³⁺을 사용하여 상기된 방법을 반복한다. 히스티딘-Fe³⁺은 상기된 완충 시스템에서 모액(25:5mM)으로서 제조된다. 시험 비어커에서 히스티딘/Fe³⁺은 220:50 μM의 농도로 존재하는 산화는 Fe²⁺ 50 μM를 사용하여 개시된다. 시험 프로토콜은 달리 변경하지 않는다.

[표 2]

Fe²⁺/히스티딘-Fe³⁺에 의한 콩의 푸스파티딜콜린의 산화물방지하기 위해 필요한 IC₁₀₀

R ₃	R ₂	R ₁	R ₁ +R ₂	IC ₁₀₀ (mM)
H	CH ₃	CH ₃	-	2.5
7-OCH ₃	CH ₃	CH ₃	-	2
7-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.5
7-F	CH ₃	CH ₃	-	1.5
6,7-(OCH ₃) ₂	CH ₃	CH ₃	-	>4
H	-	-	-(CH ₂) ₄	0.7
H	-	-	-(CH ₂) ₅	0.3
5-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.3
6-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.3
8-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.3
6,8-Cl	CH ₃	CH ₃	-	0.05
7-Cl	-	-	-(CH ₂) ₅	0.05
6-OCH ₃	-	-	-(CH ₂) ₅	0.25
8-OCH ₃	-	-	-(CH ₂) ₅	0.10

상기 화합물들의 일차적 치료 용도중의 하나는 발작을 치료하는 것이다. 발작은 뇌허혈과 관련된다. 우선, 종종 발작을 수반하는 CNS 손상은 산소가 박탈된 조직의 직접적인 결과이다. 최근의 연구는 조직이 재관류되는 동안 재산화될 때 일어나는 대부분의 손상을 나타내었다. 맥코드(McCord)등은 유리라디칼이 허혈 조직이 재관류되는 동안 생성됨을 나타내었다 [참조 : Gastroenterology, 82, 9-15(1982)]. 올리버(Oliver)등은 유리 산소 라디칼 때문에 발생하는 상당량의 손상 및 당해 라디칼이 개시하는 산화결과를 나타내었다[참조 : Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 87, pp 5144-5147 July 1990]. 플로이드(Floyd)는 스핀 포획제 및 α -페닐 N-3-급-부틸 니트론(PBN)이 상기 발작의 게르빌 모델에서 조직 손상을 최소화시킴을 나타내었다. 이 모델에 있어서, 게르빌의 경동맥은 외과적으로 수축되었고 예정된 기간 경과 후, 수축을 제거하면 주변 조직이 재관류될 수 있다. 재관류시 발생하는 CNS 손상은 뇌에서 발생하는 단백질의 산화 정도 또는 게르빌의 거동을 시험함으로써 측정할 수 있다. PBN을 수용한 동물은 대조 동물보다 CNS 손상이 작다. 또한 올리버(Oliver) 등 및 필리스(Phillis) 등은 상기 PBN을 사용하는 유사한 결과를 나타내었다[참조 : Neuroscience Letter, 116(1990) 315-319].

일반식 (1)의 화합물은 스핀 포획제이므로 발작의 치료에 사용할 수 있다. 또한 발작을 치료하는 당해 화합물의 효능은 방금 위에서 언급된 게르빌 모델에서도 입증될 수 있다.

실시예 1의 생성물인 화합물 3,4-디하이드로-3,3-디메틸이소퀴놀린 N-옥사이드 (이후 화합물이라 함)를 상기된 바와 같이 게르빌 모델에서 시험한다. 사용된 정확한 시험 과정은 문헌[참조 : Chandler et al. in Journal of Pharmacological Methods Vol. 14, pages 137-146 (1985)]에 기술된 방법이다. 제1도 내지 제5도에서 수득된 결과를 요약하였다.

뇌허혈 상태에 빠진 게르빌은 격렬하게 증가된 운동 활동과 같은 특징적인 거동 유형을 나타낸다. 제1도의 실험은 화합물이 비허혈성 게르빌의 운동 활동에 효과가 없음을 나타낸다.

제2도는 게르빌 운동 활동에 있어 허혈의 효고를 나타낸다. 이 데이터는 허혈에 의해 게르빌의 운동 활동이 현저하게 증가되었음을 나타낸다.

제3도는 화합물의 신경 보호 효과를 나타낸다. 게르빌은 화합물로 30분 동안 미리 치료한 후 허혈시키기 시작한다. 30mg/kg 및 100mg/kg에서, 화합물은 신경조직의 보존을 나타내는 당해 설치류 동물들의 운동 활동을 현저하게 감소시킨다.

제4도는 각종 용량의 화합물을 투여받은 허혈성 게르빌의 뉴우런 상실과 대조군 게르빌 및 비-허혈성 게르빌 모두의 뉴우런 상실을 비교한 것이다. 이 데이터는 화합물의 적합한 용량이 상당량의 신경조직에 안전함을 나타낸다.

제5도는 게르빌 모델에서 일반식 (1)의 화합물의 예방 효과를 입증하는 것이다. 모든 화합물들은 32mg/kg으로 투여된다. 예방 효과는 더 많은 용량의 화합물을 투여함으로써 증진될 수 있다. 화합물 A는

실시예 1, B는 실시예 III, C는 실시예 II, D는 실시예 IV, E는 실시예 X A, F는 실시예 VI 및 G는 실시예 V의 생성물을 나타낸다.

일반식 (I)의 화합물은 발작 이외에 다른 허혈 상태에서 조직 손상을 유발시키는 재관류를 예방하기 위해 사용될 수 있다. 심근 경색증인 환자는 심근 조직의 허혈을 경험한다. 이와 같은 허혈은 종종 심근 근육 세포의 파괴 및 심근총의 수축성에 있어서의 상응하는 감소와 관련된다. 또한 최근의 연구에 따르면 상당량의 당해 손상은 재관류와 동시에 발생한다고 발표되었다. 볼리(Bolli)등은 산소 라디칼이 심근 조직의 재관류 동안 생성되고 PBN이 재관류 후에 발생하는 심근 기능장애의 양을 감소시킴을 나타내었다[참조 : Free Rad. Res. Comms., Vol. 9, No. 3-6, pp 169-180]. 또한 재관류 손상은 간, 신장 및 장기 세포에서도 발생할 수 있다. 또한 재관류 손상은 통상적으로 취상 환자를 괴롭히는 욕창과도 관련된다.

일반식 (I)의 화합물은 통상적으로 허혈 조직의 재관류를 수반하는 산화 손상을 방지하기 위해 사용될 수 있다. 이 효과를 나타내기 위해서, 화합물은 허혈이 시작된 후 8시간 이내에 투여되어야 한다. 당해 기술분야의 숙련가들이 주지하고 있는 바와 같이, 화합물은 이미 재관류의 결과에 따라 발생되는 조직 손상을 정상화하지는 못할 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 “치료”는 추가의 손상을 방지하거나, 추가의 손상이 발생하는 속도를 늦추거나, 발생하는 손상의 양을 감소시키는 화합물의 능력을 일컫는다.

또한 산소 유리 라디칼은 허혈 조직의 재관류 이외에 다른 상태에서의 조직 손상을 일으킨다. 고압 산소 또는 산소가 많은 환경에 노출되는 경우 산소 유리 라디칼이 생성된다. 상기 환경에 대한 장시간의 노출은 조직 손상을 일으킬 수 있다. 예를 들면, 인공 호흡기내에 장시간 있었던 조산아는 종종 당해 산소 라디칼로 인해 눈에 영구 손상을 입어 장님이 될 수 있다. 신경 조직, 특히 뇌 및 척수내로 과도한 출혈이 있는 물리적 외상은 산소 유리 라디칼이 조직을 손상시키는 또다른 예이다. 또한 산소 유리 라디칼은 스트렙토카니제, TPA 등과 같은 제제를 사용하는 혈정봉해동안에도 생성된다. 또한 산소 유리 라디칼은 X-선에 의해 생성되기도 하고 X-선이 조직에 영향을 끼칠 수 있는 손상과도 관련있다.

각종 세포의 작용에 의한 유리 라디칼의 생성은 혈행성 쇼크, 폐혈병성 쇼크 및 독성 쇼크 동안에 나타난다. 이와 같은 라디칼의 지나친 생성은 기관 손상의 원인이 될 수 있으며, 이와 관련되어 사망할 수 있다. 따라서, PBN은 다수의 혈행성 쇼크의 동물 모델에서 생존률을 크게 증가시킨다[참조 : Hamburger McCay ; Circulatory Shock 29: 329-334(1989) Novelli et al. Resuscitation 18 195-205(1989)]. 또한, 일반식 (I)의 화합물도 혈행성, 폐혈병성 또는 독성 쇼크를 치료하는데 사용될 수 있다.

일반식 (I)의 화합물의 효능은 폐혈병성 쇼크의 동물 모델에서 입증된다. 이 시험에서, 내독소를 주입시킨 래트와 대조 래트의 생존율을 측정한다. 또다른 래트 그룹은 다양한 용량의 일반식 (I)의 임의의 화합물로 미리 치료한 다음 내독소를 투여하여 생존하는 래트와 비교한다. 시험은 다음과 같은 방법으로 실행된다.

수컷 스프라그 다울리 래트(무게 215 내지 300g)를 각각의 시험 그룹으로 사용한다. 내독소(30mg/kg)를 복강내(IP) 투여한다. 시험 화합물 또는 부형제를 복강내(IP) 투여한 30분후 내독소를 투여한다. 다음의 결과를 수득한다.

[표 3]

내독소 처리된 래트의 생존율

(내독소에 노출된지 72시간후)

화합물	용량(mg/kg)	생존율	생존율(%)
대조군	-	15/60	25
실시예 1	3	4/12	33
실시예 1	10	7/12	58
실시예 1	30	10/12	83
실시예 V	3	3/10	30
실시예 V	10	19/23	91
실시예 VI	10	2/12	17
실시예 VI	30	10/11	91

또한 조직의 산화는 다수의 만성 신경변성 질병과도 관계된다. 이러한 신경 변성 상태의 예는 노인성 치매, 알츠하이머 질병 및 파킨슨 질병을 포함한다. 이와 같은 질병을 앓고 있는 환자에게 당해 화합물을 투여하여 추가의 신경변성을 예방하거나 추가의 신경변성의 발생율을 감소시킬 수 있다.

상기된 치료 특성을 나타내기 위해, 화합물은 조직 손상의 위험부위에서 생성되는 산소 유리 라디칼 및 탄소 중심 라디칼을 포획하기 위한 충분한 양으로 투여되어야 한다. 당해 효과를 나타낼 수 있는 화합물의 용량은 치료할 개별 질병, 환자 질병의 중증도, 환자, 투여할 개별 화합물, 투여 경로 및 환자에게 존재하는 다른 질병 상태등에 따라 다양하게 변할 수 있다. 통상적으로 화합물은 임의의 상기된 질병 또는 상태에 대해 약 0.1mg/kg/일 내지 약 300mg/kg/일의 용량 범위에서 치료 효과를 나타낸다. 반복되는 일일 투여가 바람직하며 상기된 질환에 따라 변할 수 있다.

스핀 포획제 이외에, 일반식 (I)의 화합물은 인터루킨-1(IL-1)의 분비를 억제함을 발견하였다.

인터루킨-1(IL-1)은 많은 생물학적 효과를 갖는 분자군에 대한 명칭이다. 인터루킨-1이란 명칭은 1979년에 제안되었고 그 이전의 논문에서는 다른 명칭으로 언급되었다[참조 : Murphy, British Journal of Rheumatology, 1985; 24(suppl 1) : 6-9, and Oppenheim et al, Immunology Today, Vol. 2, 45-55(1986)]. IL-1은 자극된 대식구에 의해 분비되고, T-임파구 증식의 중재 및 발열과 염증유발의 효과와 같은 몇몇 중요한 생물학적 효과를 갖는다.

IL-1의 작용은 상기 두 논문에 요약되어 있다. IL-1은 염증에 있어서 급성 상태 반응을 중재하고, 발열성 및 염증유발성 효과를 갖는다고 기술되어 있다. IL-1은 연결 조직의 변화를 유발하고 류머티스 관절염과 같은 염증성 질병 상태에서 뼈의 부식 부위에 존재하는 간엽 세포로부터 분해 효소의 방출을 유도하는 것으로 알려졌다[참조 : Billingham, Brit. J. Rheumatology, 1985;24(suppl 1) : 25-28. Dayer, Brit. J. Rheumatology, 1985;24(suppl 1) : 21-24.] 염증의 급성 상태중에 간세포에서 급성 상태 단백질의 생성은 IL-1 및 IL-6과 같은 다른 사이토킨에 의해 중재된다[참조 : Whicher, Brit. J. Rheumatology, 1985;24(suppl 1) : 21-24].

또한 IL-1은 염증성 피부 질병에 있어서 매개체로서 건선을 포함한다[참조 : Camp et al. J. Immunology 1986;137:3469-3474, and Ristow, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1987; 84: 1940-1944]. IL-1은 췌장에서 인슐린을 생산하는 베타 세포에 대해 세포독성이고, 따라서 몇몇 형태의 진성 당뇨병의 진행에 있어서 유발인자이다[참조 : Bendtzen et al., Science 1986; 232: 1545-1547 및 Marx, Science 1988;239: 257-258]. 또한 IL-1은 아테롬성 동맥경화성 병변 또는 아테롬성 동맥 경화성 혈소판의 진행에도 관련되는 것으로 나타난다[참조 : Marx, Science 1988; 239:257-258]. IL-1은 혈관 평활근 세포의 성장 및 증식을 자극하고, 아테롬성 동맥경화증에서 일어나는 바와같은 혈관벽의 농후화를 유발할 수 있는 내인성 프로스타글란딘의 부재 또는 억제에 더 큰 효과를 자극한다[참조 : Libby et al. Fed. Proc. March 1, 1987; Vol. 46, no. 3: 975, Abstract 3837].

화합물은 IL-1의 분비를 억제하기 때문에 다수의 질병 상태의 치료에 사용될 수 있다. 이와 같은 질병은 관절염, 건선, 아테롬성 동맥경화증 및 당뇨병을 포함한다. IL-1의 분비를 억제하는 화합물의 능력은 당해 기술분야에 공지된 시험관내 및 생체내 검정에 의해 입증될 수 있다. 시험관 내 검정의 한 예는 사람의 대식구가 내독소에 노출되는 경우 대식구가 IL-1을 분비하는 사실에 기초한다.

IL-1 생성의 시험관 내 연구는 대식구의 특별한 특성, 즉 예를 들면 플라스틱 표면과 같이 비-자기(non-self)에 대한 부착에 의해 촉진되었다. 이와 같은 검정에 있어서, 인체의 말초 혈액 단구-유도된 대식구는 플라스틱 접착성에 의해 증가된다. 2백만의 당해 대식구를 내생독소 20ng를 사용하여 24시간 동안 자극시킨다. 배양 상층액을 수집하여 IL-1의 농도를 효소 결합된 면역 흡착 검정(ELISA)에 의해 검정한다. 동일한 검정을 시험 화합물의 존재하에 반복한다. 당해 검정은 IC₅₀이 계산될 때까지 반복한다. 하기의 결과를 수득한다.

[표 4]

인체 대식구에 의한 인터루킨-1 방출의 억제

화합물	IC ₅₀
실시예 I	330 μ M
실시예 VI	100 μ M
실시예 V	200 μ M

또한 IL-1의 분비를 억제하는 화합물의 능력은 마우스에 내독소를 투여하는 경우 당해 동물에서 IL-1의 혈중 농도가 상당히 증가하는 사실을 기초로 하는 하기 생체내 검정에 의해 입증될 수 있다. 통상 7주된 수컷 찰스-다울리 마우스를 상기 검정에 사용한다. 마우스에 부형제를 주입하고 IL-1의 기본 혈액농도를 투여한 후 90분만에 IL-1 특정 ELISA에 의해 측정한다. 당해 동물에 내독소 및 부형제를 투여한 다음 IL-1의 혈액농도를 측정한다. 최종적으로 당해 동물에게 내독소 및 시험 화합물을 투여하여 IL-1 혈액 농도에 대한 효과를 측정한다. 하기 결과를 수득한다.

[표 5]

마우스에 있어서 인터루킨-1의 혈액 농도

시험화합물	내독소	IL-1(pg/혈청 ml)
부형제	투여하지 않음	29.2
없음	투여함	58.3
실시예 I	투여함	6.4
실시예 VI	투여함	10.2
실시예 V	투여함	4.7

화합물이 IL-1의 방출을 억제하기 때문에, 이는 관절염, 건선 및 당뇨병을 치료하기 위해서 및 아테롬성 동맥경화증을 예방하기 위해 투여될 수 있다. 상기 된 치료특성을 나타내기 위해, 화합물은 인터루킨-1

의 분비를 억제하기 위한 충분한 양으로 투여되어야 한다. 당해 인터루킨 억제량은 치료할 특수 질병, 환자 질병의 중증도, 환자, 투여될 개별 화합물, 투여 경로 및 환자가 앓고 있는 다른 질병 상태등에 따라 변할 수 있다. 통상적으로 화합물은 상기 임의의 질병 또는 상태에 대해 약 10mg/kg/일 내지 약 100mg/kg/일의 용량 범위에서 효과를 나타낸다. 반복되는 일일투여가 바람직하고 이는 상기된 질환에 따라 변할 수 있다.

본 발명의 화합물은 각종 경로로 투여될 수 있다. 화합물은 경구 투여인 경우에 효과적이다. 또한 화합물은 비경구적으로 투여될 수 있다(예 : 피하투여, 정맥내 투여, 근육내 투여, 복강내 투여 또는 협막내 투여).

약제학적 조성물은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 통상적으로 화합물의 보호량은 약제학적으로 허용되는 담체와 혼합될 수 있다.

경구 투여하기 위해, 화합물은 캡슐제, 환제, 정제, 로전지제(lozenges), 융성물제, 산제, 혼탁제 또는 유제 등과 같은 고체 또는 액체 제제로 제형화될 수 있다. 고체 단위 용량 형태는 예를 들면 계면활성제, 윤활제 및 불활성 충전제(예 : 락토스 수크로스 및 옥수수 전분)를 함유하는 보통 젤라틴 형태의 캡슐제일 수 있고 이들은 서방출 제제가 될 수 있다.

또 다른 양태에서 일반식 (I)의 화합물을 예를 들면 결합제(예 : 아카시아, 옥수수전분 또는 젤라틴)와 배합된 상태의 락토스, 수크로스 및 옥수수 전분과 같은 통상적인 정제 기재, 감자 전분 또는 알긴산과 같은 봉해제와 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제를 사용하여 정제될 수 있다. 액체 제제는 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 혼탁제, 감미제, 향미제 및 방부제도 함유할 수 있는 약제학적으로 허용되는 수성 또는 비수성 용매에 용해시켜 제조된다.

비경구 투여하기 위해, 화합물을 생리학적으로 허용되는 약제학적 담체에 용해시키고 용액 또는 혼탁액으로서 투여한다. 적합한 약제학적 담체의 예는 물, 염수, 텍스트로스 용액, 프로토스 용액, 에탄올, 또는 동물성, 식물성 또는 합성 오일이다. 또한 약제학적 담체는 당해 기술분야에 공지된 방부제, 완충제 등도 함유할 수 있다. 화합물을 협막내 투여하는 경우, 화합물은 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 뇌척수액에 용해될 수 있다.

또한 본 발명의 화합물은 국소 투여될 수 있다. 이는 투여할 화합물의 용액을 간단하게 제조함으로써, 바람직하게는 다른 부형제의 존재 또는 부재하에 에탄올 또는 디메틸 셀룰로사이드(DMSO)와 같은 경피 흡수를 촉진시키는 공지된 용매를 사용하여 성취할 수 있다. 바람직한 국소투여는 저장 및 다공성 막 탑입 또는 고체 매트릭스 변형의 첨제를 사용하여 성취할 수 있다.

일부 적합한 경피 장치는 미합중국 특허 제3,742,951호, 제3,797,494호, 제3,996,934호 및 제4,031,894호에 기술되어 있다. 당해 장치들은 일반적으로 한쪽 앞표면, 다른쪽 앞표면을 제한하는 접착층을 투과할 수 있는 활성 제제 및 양 앞표면 사이에 위치한 활성 제제를 함유하는 하나 이상의 저장제를 규정하는 배면을 포함한다. 또한, 활성 제제는 투과성 접착층을 통해 분산되는 다수의 미소캡슐내에 함유될 수 있다. 다른 경우, 활성 제제는 연속적으로 막을 통해 저장계 또는 미소캡슐로부터 수용체의 피부 또는 점막과 접촉하는 활성제 투과성 접착제로 이동된다. 활성 제제가 피부를 통해 흡수되는 경우, 조절되고 예정되는 활성 제제의 흐름이 수용체에 투여된다. 또한 미소캡슐의 경우, 봉입제는 막으로서의 기능을 한다.

본 발명에 따른 화합물의 또 다른 경피 투여 장치에 있어서, 약제학적 활성 화합물의 매트릭스내에 포함될 수 있는데, 이로부터 목적하는 구배, 상수 및 조절된 속도로 이동된다. 매트릭스는 확산 또는 미소공극의 유동을 통해 화합물이 방출되도록 투과성이다. 방출 속도는 조절된다. 막이 필요없는 이와 같은 시스템은 미합중국 특허 제3,921,636호에 기술되어 있다. 2개 이상의 방출 유형이 상기 시스템에서 가능하다. 확산에 의한 방출은 매트릭스에 공극이 없는 경우 일어난다. 약제학적으로 유효한 화합물은 매트릭스내에 용해되며 매트릭스 그 자체를 통해 확산된다. 약제학적으로 유효한 화합물이 매트릭스의 공극내에서 액체 상을 통해 수송되는 경우, 미소공극의 유동에 의해서 방출된다.

본 발명을 이의 특정 양태와 관련하여 기술하였으나, 추가의 변형이 가능하고 본원은 일반적으로 본 발명의 원리에 따라, 본 발명의 기술에 속하는 공지되거나 통상적인 실행에 속하는 본 발명의 설명으로부터 벗어난 것을 포함하는 임의의 변형, 용도 또는 적용을 포함한다.

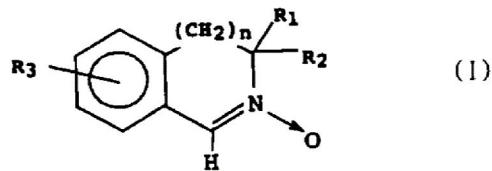
본원에서 사용된 용어로서

- 용어 “환자”는 기니아피그, 마우스, 래트, 게르빌, 고양이, 토끼, 개, 원숭이, 침팬지 및 사람과 같은 항온동물을 의미하고,
- 용어 “치료”는 환자의 질병 또는 질병에 관련된 임의의 조직 손상의 진행을 중지, 완화 또는 지연시키는 화합물의 능력을 의미하며,
- 용어 “신경변성”은 진행성 사망 및 특별한 질병 상태가 특징인 방식으로 발생하고 뇌 또는 다른 신경 손상을 유발하는 신경세포의 집단이 나타나지 않는 것을 의미하고,
- 용어 “쇼크”는 혈행쇼크, 패혈병성 쇼크, 독성 쇼크 또는 산소 유도된 라디칼이 순환계에 의해 생체 기관을 부적절하게 교란시키는 질환을 의미하며,
- 용어 “산소 라디칼”은 임의 조직 손상에 있어서, 탄소 중심 라디칼, 산소 라디칼 또는 쌍을 이루지 않은 전자를 함유하는 생분자를 의미하는 것으로 해석되어야 한다.

또한 일반식 (I)의 화합물은 당해 기술분야에 공지된 바와 같이 불활성 담체와 혼합될 수 있고 환자의 혈청, 소변등에서 화합물의 농도를 측정하기 위해, 실험 결정중에 사용될 수 있다. 또한 화합물은 분자 산소와의 부가물을 형성함으로써 연구 수단으로서 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위**청구항 1**

하기 일반식 (I)의 사이클릭 니트론.



상기식에서, R_1 및 R_2 는 각각 독립적으로 C_{1-3} 알킬이거나, R_1 및 R_2 는 함께 C_{2-7} 알킬렌 쇄를 형성하고; n 은 0 내지 2의 정수이며; R_3 은 수소, 할로겐, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, $-CF_3$, $-OCF_3$ 및 $-OH$ 로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환제이다.

청구항 2

제1항에 있어서, R_1 및 R_2 가 각각 C_{1-3} 알킬인 화합물.

청구항 3

제1항에 있어서, R_3 이 수소인 화합물.

청구항 4

제1항에 있어서, n 이 1인 화합물.

청구항 5

제1항에 있어서, R_1 및 R_2 가 함께 C_{4-7} 알킬렌 쇄를 형성하는 화합물.

청구항 6

유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 인터루킨 1의 방출 억제용 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, R_3 이 수소이고, n 이 1이며, R_1 및 R_2 가 모두 $-CH_3$ 인 화합물.

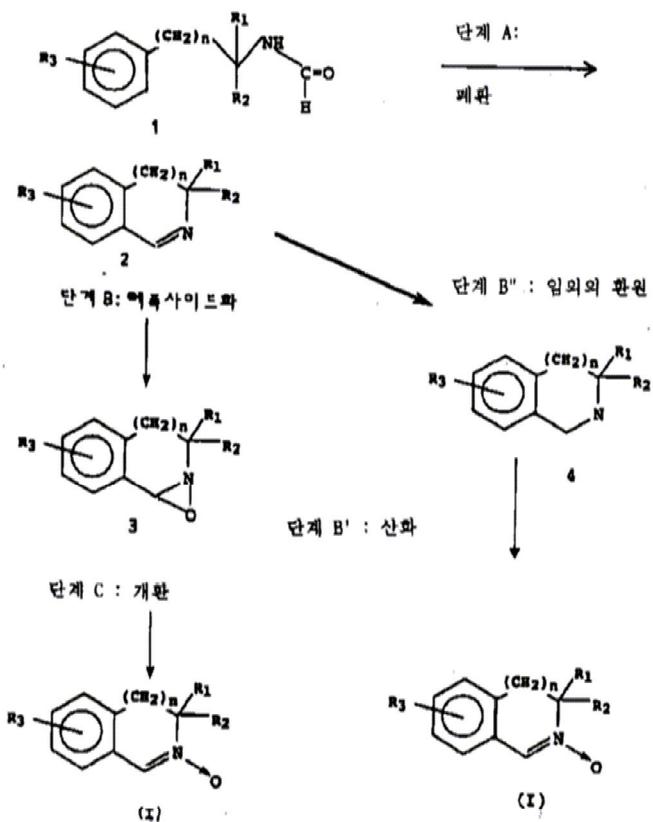
청구항 8

제1항에 있어서, R_3 이 수소이고, n 이 1이며, R_1 및 R_2 가 결합하여 $(CH_2)_5$ 또는 $(CH_2)_4$ 를 형성하는 화합물.

청구항 9

하기 반응도식에 나타낸 반응 경로들 중의 어느 하나로 수행함을 포함하는, 제1항에 따른 화합물의 제조 방법.

[반응도식 1]



상기 반응도식에서, R_1 , R_2 , R_3 및 n 은 제1항에서 정의한 바와 같다.

청구항 10

유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 산화에 의한 조직 손상 치료용 약제학적 조성물.

청구항 11

유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 발작 치료용 약제학적 조성물.

청구항 12

유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 심근경색 치료용 약제학적 조성물.

청구항 13

유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 신경변성 질환 치료용 약제학적 조성물.

청구항 14

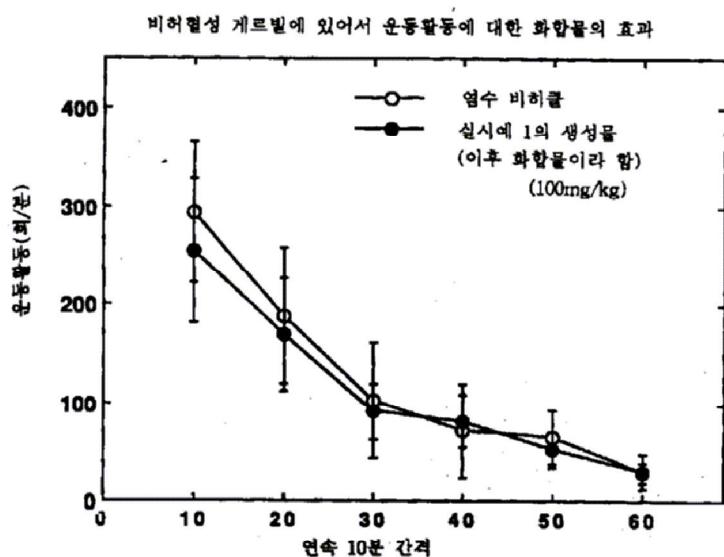
유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 쇼크 치료용 약제학적 조성물.

청구항 15

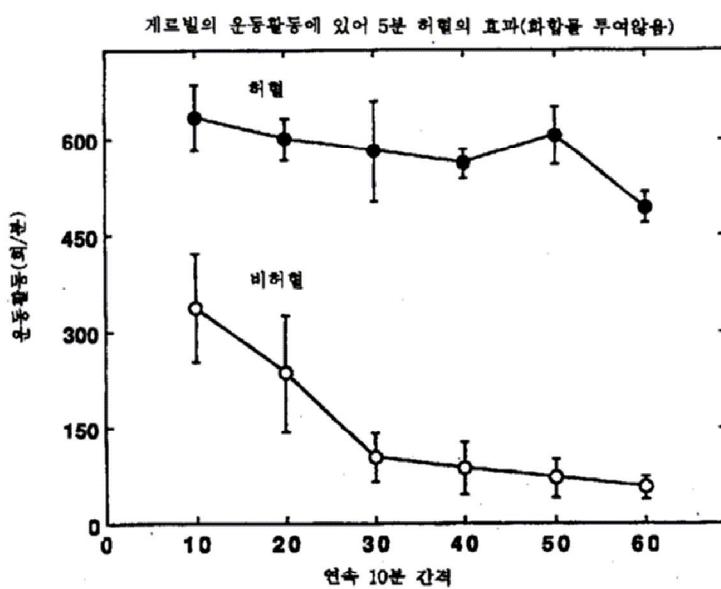
유효량의 제1항에 따른 화합물을 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물로서 함유하는, 과다출혈을 수반하는 외상과 관련된 조직 손상 치료용 약제학적 조성물.

도면

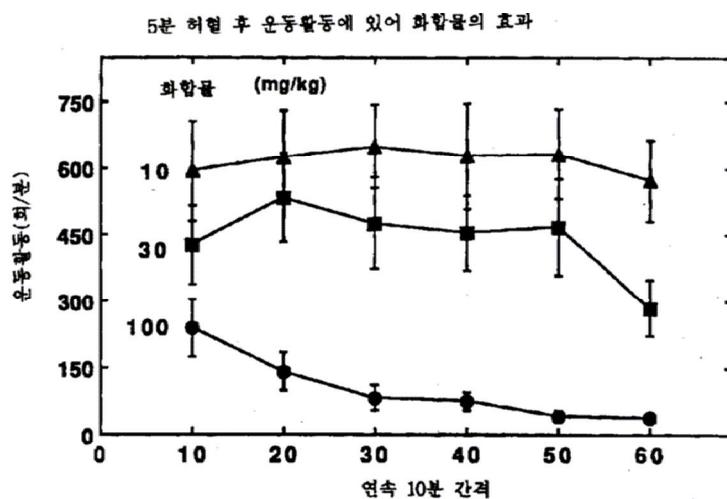
도면1



도면2

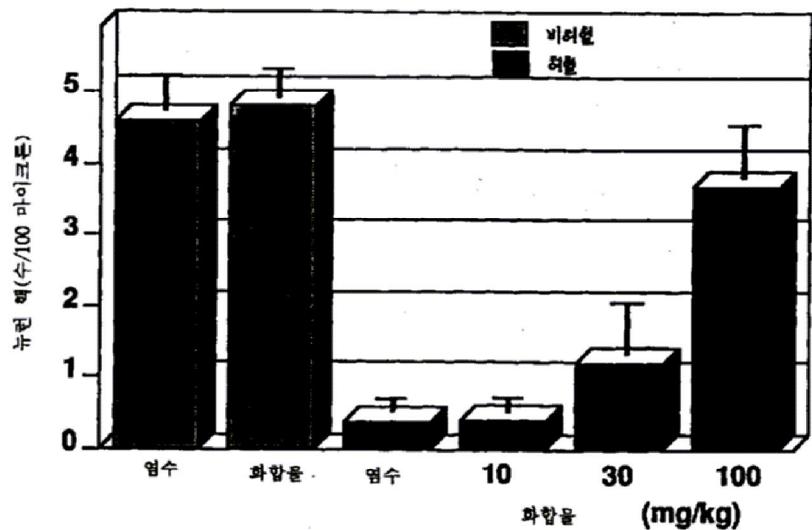


도면3



도면4

허혈에 의해 유발된 뉴인핵의 상실에 있어서 화합물의 효과



도면5

개르빌 운동활동에 있어 사이클릭 니트론의 효과

