

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 319/24(45) 공고일자 1994년 10월 14일
(11) 공고번호 특 1994-0009533

(21) 출원번호	특 1985-0005006	(65) 공개번호	특 1986-0001091
(22) 출원일자	1985년 07월 13일	(43) 공개일자	1986년 02월 22일

(30) 우선권주장	84 11174 1984년 07월 14일 프랑스(FR)
(71) 출원인	리움 라보라뜨와르 세.에.에르.에드. "에르엘-세르" 에스 아 장 미셸 바르네리아 프랑스공화국, 리옹 63203, 루뜨 드 마르싸

(72) 발명자
미셸 광브리에
프랑스공화국 오릴락 15000, 르 뒤 몽 무쉐 6
이동 베르네
프랑스공화국 지작 15250, 레이악, 시떼 데 랑드 11
장-끌로드 래글
프랑스공화국 오릴락 15000, 아브니 앙리스띠드 브리앙 31
나딘 생브릴비에
프랑스공화국 오릴락 15000, 아브니 앙리스띠드 브리앙 31
(74) 대리인
유영대, 나영환

심사과 :**(54) 헥사하이드로디벤조디옥산에서 유도된 암모늄염의 제조방법****요약**

내용 없음.

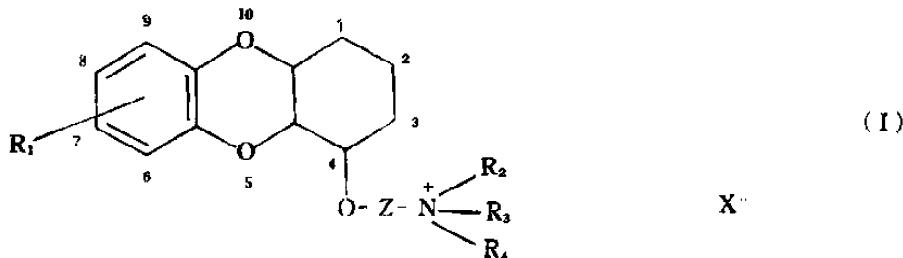
영세서

[발명의 명칭]

헥사하이드로디벤조디옥산에서 유도된 암모늄염의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신-4-올에서 유도된 신규의 암모늄염과, 그 제조에 필요한 중간 물질 및, 치료상의 용도에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명의 신규의 화합물은 식(I)에 해당되는 것이다.



여기서, R₁은 H, 할로겐 또는 선상 또는 분자 C₁-C₃ 알콕시 또는 알킬기이며, R₂, R₃ 및 R₄는 각각 선상 또는 분자 C₁-C₄ 알킬기이나, 또는 R₂와 R₃는 질소원자와 함께 결합하여 포화된 헤테로사이클라디칼을 형성하고, Z는 선상 또는 분자 C₁-C₆ 알킬렌기이며, X⁻는 음이온, 바람직하게는 할로겐 이온을 나타낸다.

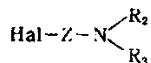
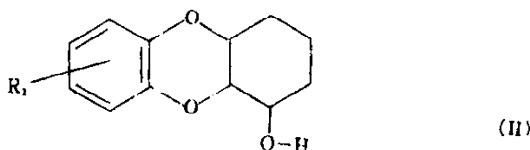
선상 또는 분자 C₁-C₆ 알킬은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 펜틸, 헥실기이며, R₄로서는 메틸기가 바람직하고, Z로서는 에틸기가 바람직한 반면, R₂와 R₃로서는 이소프로필기가 바람직하다.

NR₂R₃로 표시되는 헤�테로사이클 라디칼은 모르폴리노, 피페리디노 또는 피롤리디노기이다.

할로겐 음이온은 Cl⁻, Br⁻, I⁻이며, 여기서, 브롬 이온이 바람직한 이온이다.

식(I)의 화합물은 하기의 반응을 수행시켜 제조할 수 있다:

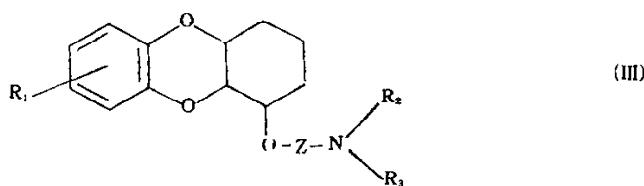
- a) 통상적인 조건하, 바람직하게는 염기 존재하에서의 식(II)의 알코올과 하기식의 할로알킬아민의 반응.



여기서, R_1, Z, R_2 및 R_3 는 상기에서 정의된 의미를 갖으며, Hal은 할로겐을 나타낸다.

예를들면, NaH , $t\text{-BuOK}$ 또는 알카리금속 알코올레이트의 존재하에, 불활성 유기 용매중에서 반응시킬 수는 있으나, 벤젠이나 툴루엔과 같은 용매중에서 또는 이러한 용매없이, 상 전이 촉매 및 진한 수용액 중의 수산화 나트륨 존재하에 에테르화 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

- b) 통상적인 조건하에서의, 상기에서 얻은 식(III)의 아민과 식 $X-R_4$ 의 화합물과의 반응.

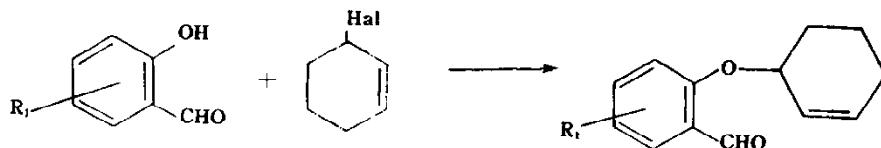


여기서, R_4 는 상기에서 정의된 의미를 갖으며, X 는 반응후, 음이온 X^- 를 형성하는 기를 나타내고, X 는 바람직하게는 할로겐이다.

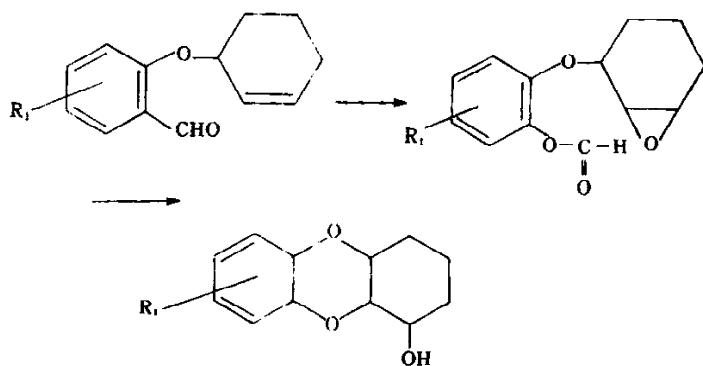
원한다면, 상기와 같이 얻어진 음이온 X^- 화합물은, 문헌에서 공지된 방법에 따라, 다른 적당한 음이온(X^-)로 교환될 수 있다.

식(II)의 화합물은 특히 치료활성을 지닌 여러 가지 유형의 화합물의 합성에 있어서 중간물질로서 유용하며, 본 출원인이 알고 있는 한 신규의 화합물이다. 이 화합물은 두단계로 제조된다:

- a) 염기 존재하에 3-할로사이클로헥센을 오르소하이드록시벤즈알데히드로 반응시키고,



- b) 얻어진 화합물에 과산(peracid)을 작용시키고, 이어서, 강 염기를 작용시키는 것에 의해서 고리화 시킨 다음, 메틸아민으로 처리한다.



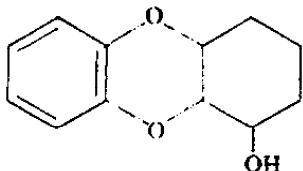
단계 a)는 3-브로모사이클로헥센으로 수행될 수 있으며, 실온하, 아세톤중에서 탄산칼륨 존재하에 유리하게 수행될 수 있다; 단계 b)는, 예컨대, 디클로로메탄 같은 염화용매중의 메타-클로로페벤조산의 작용에 의해 수행될 수 있으며, 이어서, 반응 매질을 진한 알카리 금속 수산화물 용액으로 처리하여 산출된 혼합물에 용매를 제거한 후 알코올 용액중의 메틸아민으로 처리한다.

식(I)의 4차 암모늄 화합물은 약리 작용을 지니고 있는데 특히 효능있는 진경 작용을 지니고 있다. 본 발명의 다른 목적은, 활성 성분으로서 식(I)의 화합물 중 적어도 하나를 함유하는 약학적 조성을이다. 이들 약학적 조성을 인간의 질병 치료에 유용하며, 특히 경련 증후군의 치료에 유용하다.

하기의 실시예는 본 발명에 의한 화합물의 제조방법을 기술하고 있으며, 통상적인 약리학적 시험에 의하여 특정 화합물에 대한 결과를 얻었다.

[실시예 1]

1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신-4-올.



10L 반응기에 633.4g(5.19몰)의 살리실알데히드와 5L의 아세톤, 717.3g의 탄산칼륨을 넣고, 이 혼합물을 실온하에서 교반 방치하였다. 석탄산염을 침전시킨후, 836g(5.19몰)의 3-브로모사이클로헥센을 급속히 적하한뒤, 혼합물을 2시간 30분동안 환류시켰다.

여과하여 무기염을 제거하고 용매를 증발시킨후, 잔사를 에틸에테르에 녹이고, 10%의 가성 소다로 세정하고, 이어서 물로 세정한 다음, 에테르상을 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 여과 및 에테르의 제거후, 975g의 3-(2-포르밀페녹시)사이클로헥센을 얻었으며, 이것을 다음 단계에 직접 사용하였다.

두 번째 단계에서, 얼음 배쓰중에서 유지시킨 메타-클로로퍼벤조산 2,159g(12.5몰)과 5L의 디클로로메탄을 10L 용량의 반응기에 넣고, 이어서, 상기 화합물 975g이 용해된 1L의 디클로로메탄을 적하하였으며, 온도를 30°C 이하로 유지시키면서 1시간동안 반응되도록 하였다. 형성된 산을 여과 제거하고, 여액을 반응기중으로 다시 넣었다; 한편 온도를 30°C 이하로 유지시키면서 1,000g의 50%(12.5M) 가성 소자 용액을 적하하였다.

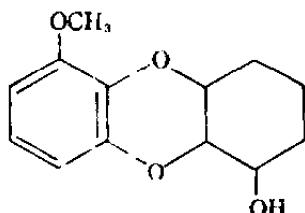
혼합물을 실온에서 교반하면서 1시간동안 방치한후, 유기상을 분리하고 물로 세정한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조, 여과하고, 용매를 증발시킨 다음, 농축물을 1L의 순수 에탄올과 0.5L의 33% 메틸아민 알코올 용액에 녹인뒤, 혼합물을 3시간동안 환류하였다. 에탄올을 증발시킨뒤, 잔사를 에틸아세테이트에 녹이고, 용액을 물로 세정하여 Na_2SO_4 상에서 건조, 여과시켜 건조될때까지 농축하였다. 펜tan을 가하여, 표제의 결정화합물을 얻었다. 융점이 $81\text{-}82^{\circ}\text{C}$ 인 587.15g의 생성물이 얻어졌으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 69.88, H ; 6.84

실측치(%) : C ; 69.84, H ; 6.85

[실시예 2]

9-메톡시-1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신-4-올.



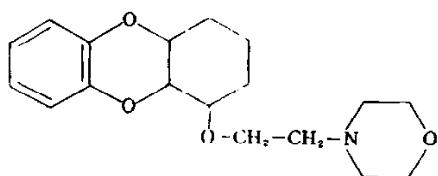
64g의 2-하이드록시-3-메톡시벤즈알데히드로 시작한 것을 제외하고는, 실시예 1에 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 6.5Pa의 압력하에서 비등점이 225°C 인 표제 화합물 29g을 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 66.08, H ; 6.82

실측치(%) : C ; 65.99, H ; 6.83

[실시예 3]

4-(2-모르폴리노에톡시)-1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신.



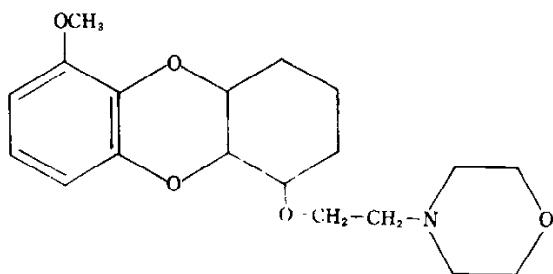
10L 반응기에 50% 가성 소다 용액 6kg, 실시예 1의 알코올 1,150g(5.576몰), 4-(2-클로로에틸)모르 폴린 염산염 986g(5.3몰)과, 크라운에테르 18-크라운-6(1,4,7,10,13,16-헥사옥사사이클로옥타-데 칸)을 넣고, 혼합물 120°C에서 5시간동안 교반하였다. 냉각시킨후, 혼합물을 에테르로 추출하고 추 출물을 물로 세정한뒤, Na₂SO₄ 상에서 건조, 여과시키고, 용매를 증발시킨 다음, 생성물을 진공하에서 증류켰다. 65Pa의 압력하에서 비등점이 180°C인 표제 화합물을 1,330g을 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C : 67.69, H : 7.89, N : 4.38

실측치(%) : C : 67.70, H : 8.12, N : 4.35

[실시예 4]

4-(2-모르폴리노에톡시)-9-메톡시-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신.



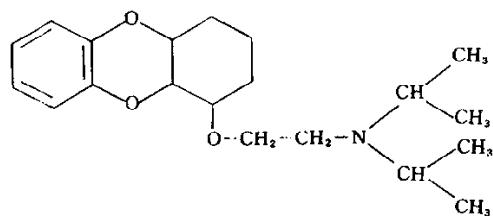
실시예 2의 알코올 10g(0.042몰)과 4-(2-클로로에틸)모노폴린 염산염 9g(0.038)으로 시작한 것을 제 외하고는 실시예 3에 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 65Pa의 압력하에서 비등점이 192-195°C인 표제 화합물을 7.4g을 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C : 65.31, H : 7.79, N : 4.01

실측치(%) : C : 64.98, H : 7.80, N : 3.97

[실시예 5]

4-(2-디이소프로필에톡시)-1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신.



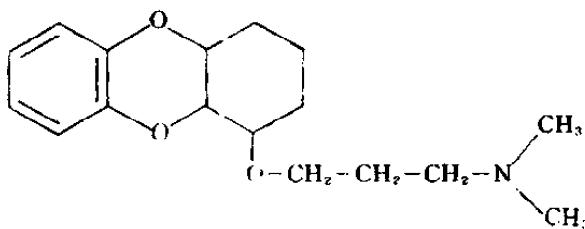
실시예 1의 알코올 12.4g(0.06몰)과 1-클로로-2-디이소프로필아미노에탄 염산염 10g(0.05몰)으로 시 작한 것을 제외하고는 실시예 3에 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 융점이 63.4°C인 표제 화 합물을 13.7g을 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C : 72.03, H : 9.37, N : 4.20

실측치(%) : C : 72.04, H : 9.31, N : 4.19

[실시예 6]

4-(3-디메틸아미노프로포시)-1,2,3,4,4a,10a-헥사하이드로디벤조[b,e][1,4]디옥신.



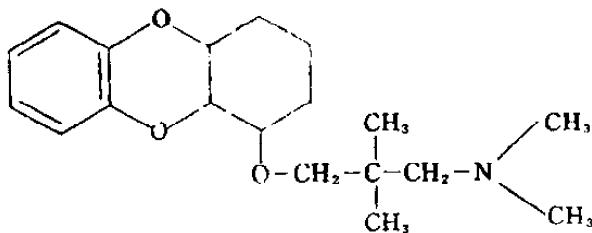
실시예 1의 알코올 10g(0.048몰)과 3-디메틸아미노-1-클로로프로판 염산염 6.6g(0.042몰)으로 시작한 것을 제외하고는 실시예 5에 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 1.33Pa의 압력하에서 비등점이 165°C인 표제 화합물 6.8g를 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 70.07, H ; 8.65, N ; 4.81

실측치(%) : C ; 68.93, H ; 8.78, N ; 4.76

[실시예 7]

4-(2,2-디메틸-3-디메틸아미노프로포시)-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신.



실시예 1의 알코올 10g(0.048몰)과 1-클로로-2, 2-디메틸-3-디메틸아미노프로판 염산염 8.6g(0.046몰)으로 시작한 것을 제외하고는 실시예 5에 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 6.5Pa의 압력하에서 비등점이 135°C인 표제 화합물 8.6g를 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 71.44, H ; 9.15, N ; 4.38

실측치(%) : C ; 71.57, H ; 9.18, N ; 4.31

[실시예 8]

N-[2-(1, 2, 3, 4, 4a, 10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신-4-일옥시)에틸]-N-메틸모르폴리늄 브로마이드.

오토클래브에, 실시예 3의 아미노에테르 900g(2.82몰)을 3L의 아세톤중에 용해시킨뒤, 메틸 브로마이드 535.6g(5.64몰)을 가하였다. 결정화가 시작된 후, 혼합물을 실온하에서 2시간동안 교반, 방지하였다. 여과하고 아세톤으로 세정한후, 형성된 고체를 석유 에테르속에서 재현탁시키고, 교반하고, 여과한뒤 진공하에서 건조시킨 다음, 최소량의 디이소프로필 에테르/이소프로판율(7:3)의 혼합물중에서 재결정시켰다. 융점이 155°C인 표제 화합물 1000g를 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 55.07, H ; 6.81, N ; 3.38

실측치(%) : C ; 55.40, H ; 6.80, N ; 3.37

[실시예 9]

N-[2-(9-메톡시-1, 2, 3, 4, 4a, 10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신-4-일옥시)에틸]-N-메틸모르풀리늄 브로마이드.

실시예 8과 똑같은 방법에 의해, 출발물질로서 실시예 4의 아미노에테르 3.5g(0.01몰)을 사용하고, 메틸브로마이드를 작용시켜서, 융점이 167.1°C인 표제 생성물 3.3g를 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 54.06, H ; 6.81, N ; 3.15

실측치(%) : C ; 53.89, H ; 6.90, N ; 3.13

[실시예 10]

N-[2-(1, 2, 3, 4, 4a-10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신-4-일옥시)에틸]-N-메틸-N, N-디이소프로필암모늄 브로마이드.

실시예 8에서 기술된 것과 똑같은 방식에 따라, 출발물질로서 실시예 5의 아미노 에테르 5.6g(0.017몰)을 사용하여, 융점이 155.5°C인 표제 생성물 4.5g를 얻었으며, 원소분석치는 다음과 같았다.

계산치(%) : C ; 58.87, H ; 8.00, N ; 3.27

실측치(%) : C ; 53.06, H ; 8.15, N ; 3.21

[실시예 11]

N-{2-(1, 2, 3, 4, 4a, 10a-헥사하이드로디벤조[b, e][1, 4]디옥신-4-일옥시)에틸}-N-메틸모르폴리늄 이오다이드.

실시예 3의 화합물 600g(1.88몰)과 메틸이오다이드 537.4g(3.76몰)으로 시작한 것을 제외하고는 실시예 8에서 기술된 것과 비슷한 방식으로 수행하여, 융점이 162°C인 표제 화합물 561g을 얻었다.

식(I)의 4차 암모늄 화합물은 유용한 진경 특성을 가진 것으로 나타났으며, 이는 체외에서의 통상적인 분자 약학적 방법으로 증명되었다. 항 콜린 활성을 측정하기 위해서, 아세틸콜린이 작용물질로 사용되었으며, 쥐의 공장(空腸)이 생물학적 작동체로서 사용되었다. 항히스타민 활성과, BaCl₂-유도 막 투과성에 대한 억제 활성을 측정하기 위해서, 히스타민과 BaCl₂가 각각 사용되었으며, 생물학적 작동체로서는 기니아돼지(guinea pig)의 회장(回腸)이 사용되었다.

조사된 물질의 특징적인 pA₂ 값은, VAN ROSSUM[Arch. int. Pharmacodyn. 143 299-330(1963)]의 방법에 따라 계산되었으며, 이것을 하기의 표에 나타낸다.

실시예의 화합물	항콜린 활성	항히스타민 활성	막 투과성 억제
8	5.45±0.151	5.5±0.24	5.0±0.22
9	4.6±0.10	10 ⁻⁴ M에서 불활성	4.1(10 ⁻⁴ M에서만)
10	6.1±0.12	4.1±0.11	5.3±0.35

이들 결과는 본 발명의 화합물들이 유용한 진경 작용을 보유하고 있음을 나타내며, 화합물 No. 8은 사용된 3가지의 작용 물질들에 관한 활성 수준을 비교할 수 있게 한다. 더욱이, 이들 화합물은 매우 낮은 독성을 지니고 있다. 쥐에 경구적으로 640mg/kg을 투여했을 때 치사율은 없었으며, 따라서 LD₅₀은 경구적으로 2g/kg이하인 것으로 측정되었다.

인간 또는 동물치료에 있어서, 이들은 모든 원인의 경련성 상태의 치료에 사용될 수 있을 것이다. 통상의 약학적 부형제와 함께 이것은 투여 방법에 따라 체중 1kg당 0.1mg-15mg의 일일 투여량으로 장내로 또는 비경구적으로 투여될 수 있다. 인간의 치료에 있어서는, 10mg-1000mg의 일일 투여량으로 사용될 수 있으며, 경구투여가 바람직하다.

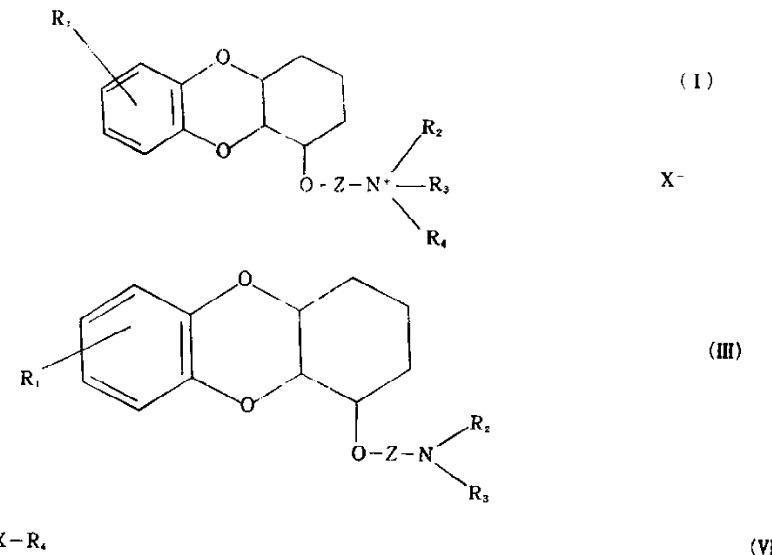
적당한 보조제와 혼합된 화합물 I 또는 그 염은, 알약, 정제등과 같은 고체 투약 단위로 압축되거나 또는 캡슐로 가공처리될 수 있다. 적당한 액체를 사용하여, 이 화합물들은 용액, 혼탁액, 유화제의 형태로 주사 또는 경구적으로 사용될 수 있다.

식(I)의 화합물은 부제 탄소를 가지고 있으므로, 라세미 혼합물(I)과 별개의 광학적 예난티오머(I)가 가능하다. 라세미 혼합물 뿐아니라 별개의 광학적 예난티오머의 양자 모두는 본 발명의 화합물에 속한다. 별개의 광학적 예난티오머는 통상적인 방법으로 라세미 혼합물을 분할하거나 또는 직접 광학적으로 활성을 갖는 출발 생성물을 사용하여 제조될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

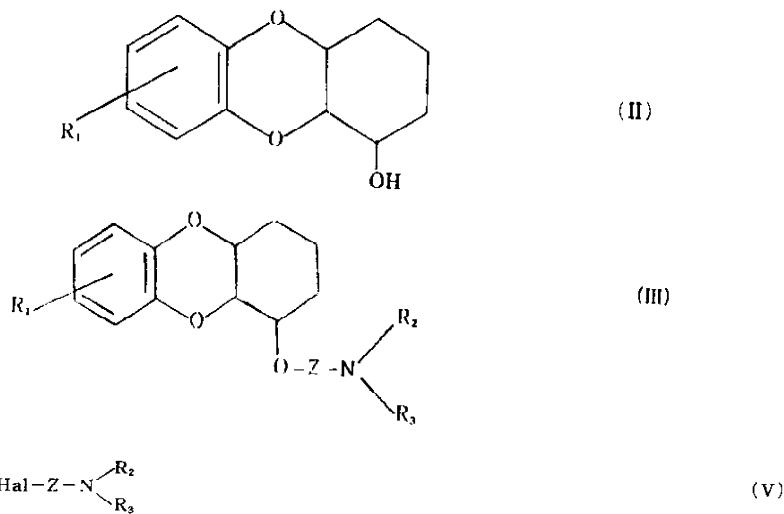
식(VI)의 화합물과 식(III)의 아민을 반응시켜 헥사하이드로디벤조디옥산으로부터 암모늄염인 식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



식중에서, R_1 은 H, 할로겐, 또는 선상 또는 분자 C_1-C_3 알콕시 또는 알킬기이며, R_2, R_3 및 R_4 는 각각 선상 또는 분자 C_1-C_4 알킬기이거나 또는 R_2 와 R_3 는 질소원자와 함께 결합하여 포화된 헤테로사이클 라디칼을 형성하고, Z는 선상 또는 분자 C_1-C_6 알킬렌기이며, X^- 는 음이온, 바람직하게는 할로겐 이온이고, X는 반응후에 음이온 X^- 를 형성하는 기를 나타내며, 바람직하게는 할로겐이다.

청구항 2

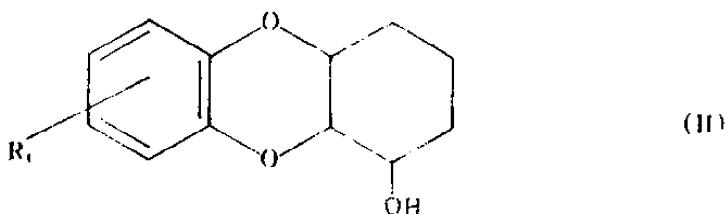
식(II)의 알코올을 식(V)의 할로알킬아민과 반응시키는 것을 특징으로 하는 식(III)의 아민을 제조하는 방법.



식중에서, R_1, Z, R_2, R_3 는 제 1 항에서 정의한 것과 같으며, Hal은 할로겐을 나타낸다.

청구항 3

(a) 염기 존재하에, 3-할로사이클로헥센과 오르소하이드록시벤즈알데히드와 반응시키고, (b) 얻어진 화합물을 과(옥시)산과 반응시킨뒤, (c) 얻어진 화합물을 강염기로 처리한후, 메틸아민으로 처리하는 것을 특징으로 하는, 식(II)의 화합물의 제조방법.



[식중에서, R_1 은 제 1 항에서 정의한 것과 같다.]

청구항 4

제 1 항에 있어서, 식(I)의 화합물이 식(Ia)의 화합물인 제조방법.

