

(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 498/10(45) 공고일자 1986년04월30일
(11) 공고번호 86-000486

(21) 출원번호	특1982-0004569	(65) 공개번호	특1984-0002002
(22) 출원일자	1982년10월11일	(43) 공개일자	1984년06월11일
(30) 우선권주장	310682 1981년10월13일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 월리암 데이비스 헌 미합중국 뉴욕주 뉴욕시 이스트 42번 스트리йт 235		

(72) 발명자
알란 제프리 허취슨
미합중국 뉴저어지주 허드슨군 월슨 애비뉴 33
(74) 대리인
김영무, 장수길

심사관 : 최규팔 (책자공보 제1155호)**(54) 옥사졸리딘디온 유도체의 제조 방법****요약**

내용 없음.

영세서

[발명의 명칭]

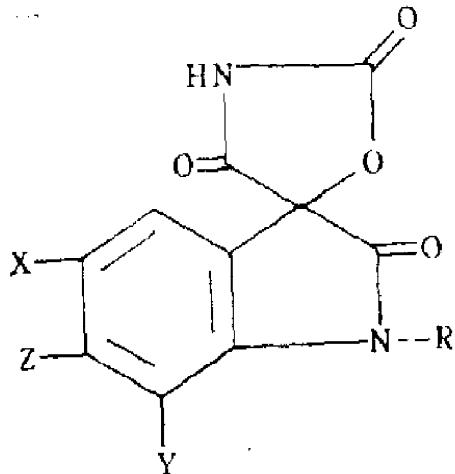
옥사졸리딘디온 유도체의 제조 방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약화학과 화학 윷법의 분야에서 관심의 대상이 되고 있는 새로운 옥사졸리딘디온 유도체의 제조 방법에 관한 것이다. 더욱 상세히 설명하자면, 본 발명은 당뇨병을 원인으로 하여 발생하는 만성 합병증(예컨대, 당뇨성 백내장, 망막증, 신경병)을 조정하는 새로운 일련의 스피로-옥시인돌 옥사졸리딘디온 화합물에 관한 것이다.

새롭고 또한 보다 양질의 항당뇨 내복약을 얻기 위한 종전의 시도는, 대개의 경우, 혈당 농도를 낮추려는 노력을 수반했다. 그러나, 당뇨병의 만성 합병증, 예컨대 당뇨성 백내장, 망막증, 신경병을 예방하는 유기 화합물의 효과에 대해서는 거의 알려지지 않았다. 그럼에도 불구하고, 케이. 세스테니(Sestanj)와 그의 공동 발명자에게 하여된 미합중국 특허 제3,821,383호에서는 1, 3-디옥소-1H-벤즈[d, e]이소퀴놀린-2(3H)-아세트산과 이들의 몇몇 관련유도체 등과 같은 알도즈 환원 효소 억제제가, 저혈당증을 일으키는 것으로 알려져 있지 않다고 하더라도, 이와 같은 목적에 사용된다고 기재되어 있다. 이 화합물은 알도즈 환원 효소의 활성을 억제하는 작용을 하는데, 이 작용은 인체내에서 알도즈(글루코오스와 갈락토오스)를 대응하는 폴리올(예컨대, 소르비톨과 갈락티톨)로 환원하는 반응을 우선적으로 촉매화하도록 한다. 이렇게 함으로써 갈락토오스 혈증 환자의 수정체내에서 갈락티톨의 불필요한 측적의 예방 및 감속, 그리고 당뇨병 환자의 수정체, 망막, 말초 신경계 및 신장에의 소르비톨의 불필요한 측적이 예방 및 감소된다. 그 결과로, 이들 화합물들은 눈에 수정체 내에 존재하는 폴리올이 백내장을 일으킴과 동시에 수정체의 투명도의 상실을 일으키기 때문에 발생하는 눈에 관련된 합병증을 포함해서 만성 당뇨 합병증을 조정한다.

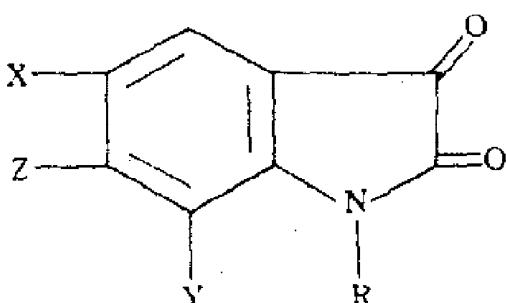
본 발명은 당뇨병을 일으키는 만성 합병증을 조정하는 알도즈 환원 효소 억제제로서 치료용으로 사용되는 새로운 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물에 관한 것이다. 더욱 상세히 말하자면, 본 발명의 새로운 화합물은 다음 일반식의 스피로옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체 및 그들의 약리학적으로 허용되는 양이온성 염기 염으로 구성된 균에서 선택된다.



상기 일반식에서, X와 Y는 각각 수소, 불소, 브롬, 니트로기이며, Z는 수소 또는 아미노기이며, 단 X와 Y중의 어느 하나가 수소가 아닐 경우 Z는 수소이며, R는 수소, 탄소원자수 1-4개를 갖는 알킬기, 아릴기 또는 아랄킬기, 여기서 알킬기는 최대 3개의 탄소원자를 가지며, 상기 각각의 아릴기는 나프틸기, 피리딜기, 퓨릴기, 티엔일기, 페닐기, 1치환 페닐기 또는 2치환 페닐기이며, 여기서 각각의 고리 치환체는 불소, 염소, 브롬, 최고 4개의 탄소원자를 갖는 알킬기, 최고 4개의 탄소원자를 갖는 알콕시기 또는 트리플루오로메틸기이며, 단 상기 X, Y 및 Z 각각이 수소일 경우에 R는 항상 수소 또는 알킬 또는 페닐알킬기가 아닌 다른기이다. 이들 새로운 호합물은 알도즈 환원 효소 억제제이며, 따라서 이 화합물들은 당뇨병 환자의 수정체와 말초신경에 있어서 소르비톨의 축적을 감소 또는 억제하는 능력을 가지고 있다.

이에 관해서 각별한 주의를 끄는 대표적이며 적합한 본 발명의 화합물에는 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-메틸-5-클로로-스피로-[인돌리딘-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-이소프로필-5-클로로-스피로-[인돌리딘-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온 및 1-(p-클로로벤질-5-클로로-스피로-[인돌리딘-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온이 있다. 이들 특정 화합물들은 고도의 알도즈 환원효소 억제 작용을 함유하고 있다.

본 발명의 새로운 화합물을 제조하는 데 사용된 방법은 다음과 같다. (1) 다음 일반식의 적절히 치환된 이사틴 출발 물질을 트리메틸실릴 시안화물과 같은 저급 트리알킬실릴 시안화물과 반응시켜 대응하는 3-시아노-3-트리알킬실릴옥시 유도체를 생성시키고, 이어서 알콜성 염화수소를 처리하여 원하는 히드록시 에스테르를 수득하고, 다음에 (2) 이것을 테트라하يد로퓨란 중의 클로로술포닐 이소시안산염과 반응시키고 이어서 환원성 가수분해시켜 대응하는 우레탄 에스테르를 수득하고, 이어서 (3) 비산성 조건하에서 이 우레탄 에스테르를 순환시키면 앞서 제시한 구조의 일반식을 갖는 최종 생성물인 소정의 스피로-옥시졸리딘디온이 궁극적으로 제공된다.



상기 일반식에서 X, Y, Z 및 R는 각각 앞서 정의한 바와 같다. 상기 공정의 마지막 단계는 탄산칼륨과 같은 염기성 촉매를 사용하여 염기성 조건하에서 수행하는 것이 바람직하며, 여기서 메톡시화나트륨 또는 3차 부톡시화칼륨과 같은 보다 강한 염기성 촉매를 사용하는 것이 보다 바람직하다. 이 반응에 대한 적합한 용매는 반응 불활성 유기용매, 예컨대 디에틸 에테르, 테트라하يد로푸란, 디옥신, 디메톡시에탄, 디메틸포름아이드 등을 포함한다. 예를 들면, 이렇게하여, 1-(p-클로로벤질)-5-클로로이사틴은 1-(p-클로로벤질)-3-하이드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌리딘-2-온과 1-(p-클로로벤질)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로 인돌린-2-온의 각각을 통해서 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌리딘-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온으로 전환된다. X와 Y가 각각 수소이고 Z가 아미노기인 본 발명의 화합물들은 2, 4-디니트로클로로벤젠으로 소디오-에틸 옥사졸리딘디온-5-카르복실산염을 알킬화시키고, 이어서 통상의 방법으로 환원성 순환시킴으로써 가장 잘 제조된다. 별법으로, X와 Y가 모두 할로겐(앞서 정의한 바와 같이)이고 Z가 수소인 본 발명의 화합물은 합성 유기화학의 분야에 공지된 "직접 할로겐화법"에 의해 X와 Y중 어느 하나가 할로겐인 대응하는 비치환 화합물로부터 제조된다. 이에 덧붙여서, 이들 동일한 출발 모노할로겐화물(예컨대, X가 할로겐이고, Y와 Z가 모두 수소인 화합물)은 당분야에 공지된 통상의 공정(예컨대, 니트로화 반응에 이은 환

원반응등)에 의해서 Y가 니트로기 및 아미노기인 대응하는 화합물로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 전체 반응 과정의 처음 단계에서 중간체로서 사용된 3-시아노-3-트리알킬실릴옥시 유도체를 제조하는 데 필요한 케톤 출발물질(즉, 카르보닐 고리화합물)은 공지된 화합물이며, 이사틴(2, 3-인돌리딘이온), 1-메틸이사틴, 1-벤질이사틴, 5-플루오로이사틴 및 5-클로로이사틴 등과 같이 상업적으로 용이하게 입수 가능하거나, 혹은 통상의 화학약품을 출발물질로하여 약정된 유기 합성법을 사용하여 당분야에서 숙련된 자들에 의해 쉽게 합성할 수 있다. 예를 들어서, 1-알킬-5-할로이사틴은 5-플루오로 또는 5-클로로이사틴을 탄산칼륨과 같은 염기의 존재하에서 염선된 적절한 할로겐화 알킬로 알킬화시킴으로써 쉽게 얻어지며, 반면 대응하는 1-(p-할로페닐)-5-할로이사틴은 적절한 4, 4'-디할로페닐아민 화합물을 염화옥살릴로 처리하고, 이어서 통상적 방법을 사용하여 염화알루미늄으로 고리를 폐쇄시킴으로써 가장 잘 합성된다. 이 두가지 경우에 있어서, 기본적인 출발물질은 둘다 상업적으로 입수 가능한 화합물로부터 쉽게 유도해낼 수 있다.

본 발명의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물은 모두 하나의 비대칭 중심을 가지고 있기 때문에 라세미 혼합물 또는 dl 혼합물에서와 마찬가지로 분리된 d- 및 l-광학 활성형으로 존재할 것이다. 예를 들어서, 광학 활성 이성체는 당분야에서 숙련된 자들에게 공지된 우수한 기술, 예컨대 광학적으로 활성인 염기로부터 유도해 낸 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온염의 분별 결정법을 사용하여 라세미 혼합물을 간단하게 분해함으로써 생성된다. 별법으로, 이 광학활성 이성체는 전술한 반응서열에 적절한 에난시오머(enantiomer)를 출발물질로서 사용하므로써 제조할 수 있다.

본 발명에서 전술한 약리학적으로 허용가능한 염기염 제조용 시약으로서 사용된 화학적 염기는 본 명세서에 기재된 산성 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물, 예컨대 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온과 함께 비독성염을 생성한다. 이와 같은 특정한 비독성 염기 염들은 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 마그네슘과 같은 약리학적으로 허용가능한 양이온들로부터 유도된 염을 포함한다. 이와 같은 염들은 전술한 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물을 원하는 약리학적으로 허용 가능한 양이온의 수용액으로 단순히 처리한 다음 그 결과 생성된 용액을 적절하게 감입하면서 증발 건고시킴으로써 쉽게 제조 가능하다. 별법으로, 이들은 상기 산성 화합물의 저급 알콜용액과 원하는 알칼리 금속 알콕시화물을 함께 혼합하여 생성된 용액을 앞서와 같은 방법으로 증발 건고시킴으로써 역시 제조될 수 있다. 이들 두 가지 경우에 있어서, 반응을 완결시키고 소정의 최종 생성물의 수율을 최대로 하기 위해 화학양론적 양의 시약을 사용하는 것이 바람직하다.

앞서 제시한 바와 같이, 본 발명의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물은 당뇨병 환자의 수정체 소르비톨 농도를 통계학적으로 상당량 감소시키는 그들의 능력으로 미루어 볼 때, 만성 당뇨 합병증을 조정하는 알도즈 환원 효소 억제제로서 치료용으로 용이하게 채택된다. 예를 들어서, 본 발명의 대표적이며 적합한 시약인 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온은 0.5mg/kg-20mg/kg의 복용량으로 경구 투여할 경우 당뇨병에 걸린 쥐에서의 소르비톨 생성 농도를 상당히 고도로 억제하는 것으로 나타났다. 더우기, 본 발명의 본 명세서에 기재한 화합물은 경구 또는 비경구 경로의 어느 한 경로로 투여할 수 있다. 일반적으로, 이 화합물은 환자의 체중 및 혼자의 조건 및 채택된 투여방식을 고려하여 복용량을 조정할 필요가 있으나 보통 하루에 체중 1kg당 약 0.10mg-약 10mg의 복용량 범위로 투여한다.

본 발명의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물을 당뇨병 환자 치료용으로 사용함에 있어서 주지해야 할 사항은 이 화합물은 그 자체로서 혹은 약리학적으로 허용가능한 담체와의 조합으로서 전술한 경로를 통해 투여될 수 있으며, 이와 같은 투여방식은 1회 복용 또는 수회 분할 복용 방식을 채택하여 이행할 수 있다는 것이다. 보다 특별히, 본 발명의 화합물은 서로 다른 매우 다양한 복용형태로 투여될 수 있다. 즉, 이들은 약리학적으로 허용가능한 다양한 불활성 담체와 함께 합쳐서 정제, 캡슐제, 로징제, 트로키제, 당의정, 분제, 분무제, 수용성 혼탁액, 주사 용액, 엘릭시르제, 시럽제 등과 같은 형태로 할 수 있다. 이와 같은 담체로는 고상 담체 또는 충전제, 무균 수용성 매체 및 여러가지 비독성 유기용매를 들 수 있다. 일반적으로, 본 발명의 화합물을 총 조성물의 0.5-90중량%의 농도 범위에서 이와 같은 복용형태로 만듦으로써 소정의 단위 복용량이 제공될 것이다.

시트르산나트륨, 탄산칼슘 및 인산칼슘과 같은 여러가지 담체를 함유하는 경구 투여용 정제는 전분(옥수수 전분 또는 타피오카 전분이 바람직함)과 알긴산 및 실리콘산 착화합물과 같은 여러가지 비필수물 및 폴리비닐파리돈, 젤라틴 및 아카시아와 같은 결합제와 함께 사용될 수 있다. 게다가, 시트르산 마그네슘, 황산 라우릴산 나트륨 및 활석과 같은 윤활제가 정제를 만들때 종종 매우 유용하게 사용된다.

연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서는 충전제로서 유사형태의 고체 조성물이 역시 사용될 것이며, 이에 관련된 적합한 물질로는 고분자의 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다. 경구투여용으로 수용성 혼탁액 및(또는) 엘릭시르제를 필요로 할 경우, 이들 내에서 본질적 활성 성분은 여러가지 가당제 또는 방향제, 착색제 또는 염료, 그리고 필요에 따라서 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 이들의 여러가지 조합물과 같은 희석제와 함께 유화제 및(또는) 혼탁제와 합쳐서 사용될 것이다.

비경구 투여를 위해서는 앞에서 열거한 대응하는 수용해성, 알칼리금속 또는 알칼리토 금속염의 무균 수용액과 아울러 참깨 또는 땅콩기름 또는 수용성 프로필렌 글리콜 또는 N, N-디메틸포름아이드 중의 이들 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 용액이 사용될 것이다. 이와 같은 수용액은 필요에 따라 적절히 완충시켜야만 하며 이 액상 희석제는 충분한 양의 염용액 또는 글루코오스로 등장성을 유지해야만 한다. 이 특정 수용액들은 정맥내, 근육내, 피하 및 복강내 주사용으로 특히 적합하다. 이와 관련하여, 사용된 무균 수용성 매체는 모두 당분야에서 숙련된 자들에게 공지된 표준 기술에 의해 쉽게 획득할 수 있다. 게다가, 전술한 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 화합물은 적절한 안(眼) 용액을 눈에 적가하는 국부적 방법을 통해 투여가능하다.

만성 당뇨 합병증의 조정 시약으로서의 본 발명 화합물의 활성은 다음의 표준 생물학적 또는 약리학적 테스트 중 한 가지 지상을 성공적으로 이행하는 그들의 능력에 의해 평가된다. 즉, (1) 유리된 알도즈 환원 효소의 효소활성을 억제하는 그들의 능력 측정 (2) 날카롭게 스트렙토조토신화시킨(즉

당뇨성) 쥐의 좌골 신경내의 소르비톨 축적을 감소 또는 억제시키는 그들의 능력 측정 (3) 만성 스트렙토조톤신으로부터 유도된 당뇨성 쥐의 좌골 신경과 수정체 내의 이미 증가된 소르비톨 농도를 하락시키는 그들의 능력 측정 (4) 갈락토즈혈증 쥐의 수정체에서의 갈락티톨 생성을 예방하거나 억제하는 그들의 능력 측정, 그리고 (5) 백내장 형성을 지연시켜서 만성 갈락 토즈혈증 쥐에서의 수정체가 불투명하게되는 위험을 감소시키는 그들의 능력 측정.

[제조예 1]

5-클로로이사틴 1.25g(0.00688몰)과 건조한 N, N-디에틸포름아미드 8ml 중의 탄산칼륨 분말 1.9g(0.01376몰)로 구성된 잘 교반된 혼합액에 염화 n-클로로벤질 2.33g(0.01445몰)을 가했다. 다음에 결과 생성된 혼합물을 실온에서 (약 25°C) 20시간동안 교반시켰다. 이러한 교반 조작을 마치고, 잔잔해진 반응 혼합물을 물 40ml로 희석시ки고 에틸 아세테이트로 2회 추출하였다. 추출물을 합친연 후에 물로 2회 세척한후 무수 황산마그네슘으로 건조시켰다. 건조체를 여별해 내고 강암하에서 용매를 증발시켜서 잔사인 오렌지색의 고상물(3.2g)을 최종적으로 수득했다. 다음에 이 물질을 실리카겔 50g상에서 크로마토그래피시키고 이어서 n-헥산으로 용출시켜 과량의 염화벤젠을 제거시킨 다음에 디에틸 에테르로 용출해서 생성물을 수집했다. 이 조작으로 20ml의 생성물을 취할때까지 계속했으며 20-65개로 분할하여 순수한 생성물을 유리시켰고 그런연후에 이들을 합쳐서 증발건고시켜서 순수한 1-(p-클로로벤질)-5-클로로이사틴으로 이루어진 오렌지색 고상물을 수득했다. 순수한 생성물의 수율은 1.3g(70%)이었다. 에틸아세테이트로 재결정시킨 후에 용융시킨 결과 이 생성물의 분석 견본은 187-188°C에서 용융했다. 이 순수한 생성물은 질량 스펙트럼, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트럼, 이에 대하여 원소분석을 통해 그들의 성질을 보다 특성화시켰다.

$C_{15}H_9Cl_2NO_2$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 58.85; H, 2.96; N, 4.58

실측치 : C, 59.00; H, 3.22; N, 4.68

[제조예 2]

5-클로로이사틴 10.81g(0.06몰), 요오드화 이소프로필 13ml(0.130몰) 및 건조한 디메틸포름아미드 100ml중의 탄산칼륨 분말 16.4g(0.120몰)로 이루어진 혼합물을 실온(~25°C)에서 20시간동안 격렬히 교반시켰다. 다음에 이 반응 혼합물을 물에 놓고 소정의 생성물을 에틸아세테이트로 추출했다. 무수 황산 마그네슘으로 유기 추출물을 건조시킨 후에 진공에서 용매를 제거시킨 후 잔사를 에틸아세테이트로 결정화시켜서 융점 144-145°C인 오렌지색 결정체인 순수한 1-이소프로필-5-클로로이사틴 7.62g(57%)을 수득했다. 이 순수한 생성물은 원소분석에 아울러 질량스펙트럼분석, 핵자기공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라로서 보다 더 특성화되었다.

$C_{11}H_{10}ClNO_2$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 59.07; H, 4.51; N, 6.26

실측치 : C, 59.17; H, 4.60; N, 6.22

[제조예 3]

알킬화시약으로서 요오드화 이소프로필 대신에 요오드화 메틸을 앞서와 같은 물비로 사용하여 제조 예 2의 방법을 반복했다. 이 특수 경우에, 에틸 아세테이트로 재결정한 후에 얻어진 대응하는 최종 생성물은 1-메틸-5-클로로이사틴(융점 170-171°C)이었다. 순수한 생성물의 수율은 이론치의 74%였다. 이 순수한 생성물은 에스. 인아바(Inaba)와 공동 논문, 약학학보(토오쿄오), 제24권, 1076페이지(1976)에 기재된 충전 화합물과 모든 점에서 동일했다.

[제조예 4]

염화 옥살릴 3.0ml(0.035몰) 및 염화메틸렌 35ml로 구성된 교반 혼합물에 염화 메틸렌 35ml중에 용해시킨 4, 4'-디플루오로-디페닐아민[아르. 아이. 월터(Walter), 미국 화학 사회보, 제77권, 제5999페이지(1955)]5.14g(0.025몰)으로 구성된 맑은 용액을 적가시켰다. 실온(~25°C)에서 40분간 방치한 후에 이 혼합물에 무수 염화알루미늄을 격렬히 진탕하면서 한꺼번에 가했다. 다음에 실온에서 45분간 똑같은 방식으로 계속 교반한 후에 이 반응 혼합물을 냉수에 부어서 에틸 아세테이트로 추출하였다. 무수 황산 마그네슘으로 유기 추출물을 건조시킨 후에, 진공에서 용매를 제거하고 남은 잔사를 에틸 아세테이트/n-헥산으로 결정화시켜서 융점 201-202°C인 오렌지색 결정체인 순수한 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로이사틴 4.94g(76%)을 수득했다. 이 순수한 생성물을 원소분석과 아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라를 이용하여 보다 특성화시켰다.

$C_{14}H_7F_2NO_2$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 64.87; H, 2.72; N, 5.40

실측치 : C, 65.09; H, 2.93; N, 5.38

[제조예 5]

1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로이사틴(제조예 4에서 제조한 물질) 2.59g과 시안화 트리메틸실릴 1.6ml(0.012몰)로 구성된 혼합물을 20분동안 130°C에서 가열했다. 다음에 결과 생성된 황색용액을 98% 에탄올 20ml로 희석시켜서 0°C로 냉각시킨 후 0°C의 무수 염화수소 가스로 포화시켰다. 실온에서 10분간 방치한 후에, 이 반응 혼합물을 에틸아세테이트로 희석시킨 다음, 물로 세척하고 다음에 중탄산나트륨 수용액으로 포화시켰다. 무수 황산 마그네슘으로 건조시킨 후에 진공에서 용매를 제거시키고 이어서 남은 잔사를 용출제로서 염화 메틸렌을 사용한 실리카겔을 통해 여과시켰다. 이렇게 하여 궁극적으로 수득한 물질은 융점 138-139°C인 백색 결정체인 순수한 1-(p-플루오로페닐)-3-하이드

록시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온이었다. (염화메틸렌/n-헥산으로 결정화시킨 후) 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량스펙트럼분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 특성화시켰다.

$C_{17}H_{13}F_2NO_3$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 61.26; H, 3.93; N, 4.20

실측치 : C, 61.34; H, 4.02; N, 4.44

[제조예 6]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로이사틴대신 1-이소프로필-5-클로로이사틴을 앞서와 같은 물비로 사용하여 제조예 5의 방법을 반복하였다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 1-이소프로필-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(유리 모양의)이었다. 이 순수한 생성물의 수율은 이론치의 82%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기 공명데이터 및 적외선 흡수 스펙트라를 통해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{14}H_{16}ClNO_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 229.0739

실측치 : C, 299.0721

[제조예 7]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로이사틴 대신에 앞서와 같은 물비의 1-메틸-5-클로로이사틴(제조예 3에서 제조된 물질)을 사용하여 제조예 5의 방법을 반복하였다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 121-122°C인 1-메틸-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(에틸 아세테이트/n-헥산으로 재결정화시킨 후)이었다.

이 순수한 생성물의 수율은 이론치의 68%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기 공명데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 특성화시켰다.

$C_{12}H_{12}ClNO_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 53.44 H, 4.49 N, 5.19

실측치 : C, 53.45 H, 4.51 N, 5.14

[제조예 8]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로이사틴 대신에 앞서와 같은 물비의 1-(p-클로로벤질)-5-클로로이사틴(제조예 1에서 제조된 물질)을 사용하여 제조예 5의 방법을 반복하였다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 144-145°C인 1-(p-클로로벤질)-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온이었다. (염화메틸렌/n-헥산으로 재결정화시킨 후). 순수한 생성물의 수율은 이론치의 82%이었다. 이 순수 생성물은 원소분석과 아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{18}H_{15}Cl_2NO_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 56.86 H, 3.98 N, 3.68

실측치 : C, 57.17 H, 4.08 N, 3.72

[제조예 9]

0°C의 깨끗하게 증류시킨 테트라하이드로푸란 35ml에 용해시킨 1-(p-플루오로페닐)-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온(제조예 5에서 제조된 물질) 2.33g(0.007몰)으로 이루어진 용액에 클로로솔포닐 이소시안산염 0.65ml (0.0075몰)을 가했다. 0°C에서 5분간 방치한 후에, 아황산 나트륨 포화 수용액 15ml와 중탄산나트륨 포화 수용액 15ml를 가했다. 실온~25°C에서 5분간 방치한 후에, 이 반응 혼합물을 3N 염산으로 산성화시키고 소정의 생성물을 에틸 아세테이트로 추출시켰다. 다음에 유기층을 중탄산나트륨 포화수용액으로 세척하여 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고 다음에 진공에서 용매를 제거시켰다. 이렇게하여 융점 182-183°C의 백색 결정체인 순수한 1-(p-플루오로페닐)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 2.3g(87%)을 수득했다(염화메틸렌/n-헥산으로 결정화시킨 후). 이 순수 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{18}H_{14}F_2N_2O_5$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 57.45; H, 3.75; N, 7.44

실측치 : C, 57.34; H, 3.80; N, 7.44

[제조예 10]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 대신에 동물비의 1-이소프로필-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 6에서 제조한 물질)을 사용하여 제조예 9의 방법을 반복하였다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 244-246°C인 1-이소프로필-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온이었다(에틸 아세테이트로 결정화시킨 후). 순수한 생성물의 수율은 이론치의 75%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과

아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{15}H_{17}ClN_2O_5$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 52.87; H, 5.03; N, 8.22

실측치 : C, 52.80; H, 5.11; N, 7.90

[제조예 11]

출발 물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 대신에 동물비의 1-메틸-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 7에서 제조된 물질)을 사용하여 반복시켰다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 185-186°C인 1-메틸-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온이었다. 순수한 생성물의 수율은 이론치의 66%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{13}H_{13}ClN_2O_5$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 49.93; H, 4.19; N, 8.96

실측치 : C, 50.05; H, 4.25; N, 8.99

[제조예 12]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-히드록시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 대신에 동물비의 1-(p-클로로벤질)-3-히드록시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 8에서 제조된 물질)을 사용하여 제조 예 9의 방법을 반복하였다. 이 특수 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 182-183°C인 1-(p-클로로벤질)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온이었다. 이 순수한 생성물의 수율은 이론치의 85%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{19}H_{16}Cl_2N_2O_5$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 53.92; H, 3.81; N, 6.62

실측치 : C, 53.91; H, 3.92; N, 6.81

[실시예 1]

깨끗하게 증류시킨 테트라하이드로푸란 9ml와 0°C의 무수 디메틸포름아미드 1ml 중에 용해시킨 1-(p-플루오로페닐)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온(제조예 1에서 제조된) 용액에 3급 부톡시화 칼륨 246mg(0.002몰)을 가했다. 다음에 결과 생성된 혼합물을 50°C에서 5분간 교반시켰다. 0°C로 냉각시킨 후에, 이 반응 혼합물을 3N 염산으로 산성화시킨 다음에 물로 희석하고 최종적으로 디에틸 에테르/에틸 아세테이트(부피비 2 : 1)로 추출하였다. 이어서 짙은 중탄산나트륨 수용액으로 유기층을 추출하여 소정의 옥사졸리딘디온 최종 생성물을 얻었다. 이런 연후에 이 결과 생성된 수용성 중탄산층을 3N 염산으로 산성화시키고 에틸아세테이트로 사용하여 그들로부터 소정의 최종 생성물을 추출해 냈다. 무수 황산마그네슘으로 유기 추출물을 건조시킨 후에, 진공에서 용매를 제거시키고 잔사를 염화메틸렌/n-헥산으로 결정화시켜 융점 186-187°C의 백색 결정체인 순수한 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온을 최종적으로 수득했다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{16}H_8F_2N_2O_2$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 58.91; H, 2.44; N, 8.48

실측치 : C, 58.12; H, 2.63; N, 8.35

[실시예 2]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 대신에 동물비의 1-이소프로필-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 10에서 제조된)을 사용하여 실시예 1을 반복했다. 이 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 186-187°C인 1-이소프로필-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온이었다. 이 순수한 생성물의 수율은 이론치의 48%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{13}H_{11}ClN_2O_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 52.98; H, 3.76; N, 9.51

실측치 : C, 52.75; H, 3.81; N, 9.28

[실시예 3]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-플루오로인돌린-2-온 대신에 동물비의 1-메틸-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 11에서; 제조된)을 사용하여 실시예 1을 반복했다. 이 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 285-286°C인 1-메틸-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온이었다. 이 순수한 생성물의 수율은 이

이론치의 49%이었다.

이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 흡수 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{11}H_7ClN_2O_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 49.55; H, 2.65; N, 10.51

실측치 : C, 49.59; H, 2.86; N, 10.36

[실시예 4]

출발물질로서 1-(p-플루오로페닐)-3-카르보에톡시-5-플루오로-인돌린-2-온 대신에 같은 몰비의 1-(p-클로로벤질)-3-카르바밀옥시-3-카르보에톡시-5-클로로인돌린-2-온(제조예 12에서 제조된)을 사용하여 실시예 1을 반복했다. 이 경우에, 얻어진 대응하는 최종 생성물은 융점 208-209°C인 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온이었다(에틸 아세테이트/n-헥산으로 결정화시킨 후). 이 순수한 생성물의 수율은 이론치의 39%이었다. 이 순수한 생성물은 원소분석과 아울러 질량 스펙트럼 분석, 핵자기 공명 데이터 및 적외선 스펙트라에 의해 보다 더 특성화시켰다.

$C_{17}H_{10}Cl_2N_2O_4$ 에 대한 분석치 :

계산치 : C, 54.13; H, 2.67; N, 7.43

실측치 : C, 54.52; H, 2.91; N, 7.63

앞의 실시예의 방법을 사용하되 각각의 경우에 손쉽게 이수할 수 있는 물질을 출발물질로 하면 다음의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온류가 제조된다.

1-페닐-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-(p-클로로페닐)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-메틸-5-플루오로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-(n-부틸)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-벤질-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 4'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-(p-플루오로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온, 1-(3, 4-디클로로벤질)-스피로-[인돌린-3, 4'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온.

[실시예 6]

수산화나트륨 동물량을 함유하는 물에 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 4'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온을 용해시킨 다음에 이 혼합물을 냉건시키면 이 화합물의 나트륨염이 제조될 것이다. 여기서, 옥사졸리딘디온의 원하는 알칼리 금속염은 물에서 자유롭게 용해되는 무정형의 분말형태로 수득된다.

같은 방법으로, 칼륨 및 리튬염을 역시 실시예 1-3 및 5에 각각 기재한 본 발명의 다른 모든 스피로-옥신돌 옥사졸라디온의 다른 알칼리 금속염과 같이 유사하게 제조된다.

[실시예 7]

동물량의 수산화칼륨을 함유하는 물에 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 4'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온을 용해시키고 이 혼합물을 냉건시키면 이 화합물의 칼슘염이 제조될 것이다. 이 특정 화합물 뿐만 아니라, 전술한 실시예 1-3 및 5 각각의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온의 모든 다른 알칼리토 금속염과 같이 대응하는 마그네슘염도 같은 방법으로 역시 제조된다.

[실시예 8]

다음의 물질을 다음의 특정 중량비로 함께 혼합함으로써 건조한 약리학적 고체 조성물을 제조할 수 있다.

1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온
.....50

시트르산 나트륨 25

알긴산 10

폴리비닐피롤리돈 10

시트르산 마그네슘 5

이 무수 화합물을 전제적으로 골고루 혼합한 후에, 결과 생성된 혼합물에 압력을 가해 눌러서 정제를 만들면, 각각의 정제는 활성성분 200mg를 함유하는 크기로 된다. 적절한 양의 옥사졸리딘디온 화합물을 사용하여 활성 성분 25, 50 및 100mg를 각각 함유하는 유사한 형태의 정제를 각각 경우에 맞춰 제조할 수 있다.

[실시예 9]

다음에 기재한 중량비로 다음 각 물질을 함께 혼합함으로써 건조한 약리학적 고체 조성물을 제조할 수 있다.

1-(p-플루오로벤질)-5-플루오로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온.....

탄산칼슘.....20

평균 분자량 4000인 폴리에틸렌 글리콜.....30

다음에 이렇게 제조된 건조한 고체 훈합물을 진탕하면 전체적으로 균질한 분말 생성물을 수득하게 된다. 충분한 양의 물질을 사용하여 활성성분 250mg를 함유하는 캡슐을 제조함으로써 이 약리학적 조성물을 함유하는 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐을 제조한다.

[실시예 10]

실시예 1-4의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 최종 생성물 각각을 에스. 하이맨(Hayman)의 공동 논문, 생화학보, 제240권, 제877페이지 (1965) 및 케이. 세스탄지(Sestanj)와 공동 연구자에 의해 수정된 미합중국 특허 제3,821,383호의 방법을 통해 알도즈 환원 효소 활성을 감소 또는 억제하는 그들의 능력에 대해서 테스트했다. 결과를 다음에 실었다.

각각의 경우에서, 사용된 기질은 송아지 수정체에서 얻은 알도즈 환원 효소를 부분적으로 정제시켰다.

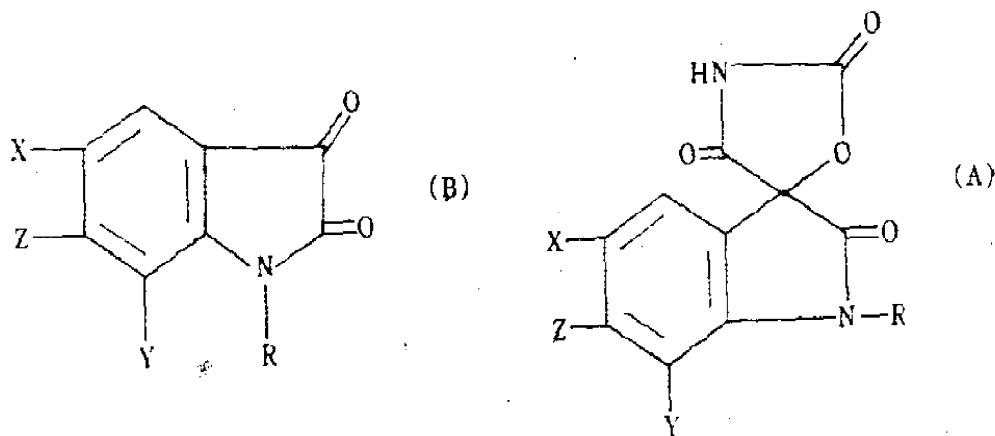
각각의 훈합물에 대해서 얻은 결과를 여러가지 테스트 농도에 대해서 효소의 활성을 억제하는 백분율로 나타냈다.

화 합 물	억 제 율(%)			
	$10^{-4}M$	$10^{-5}M$	$10^{-6}M$	$10^{-7}M$
실시예 1의 생성물	-	87	65	25
실시예 2의 생성물	-	80	45	17
실시예 3의 생성물	-	67	31	10
실시예 4의 생성물	100	89	81	60

(57) 청구의 범위

청구항 1

(a) 다음 일반식 (B)의 적절히 치환된 이사틴 출발물질을 저급 시안화 트리알킬실릴과 반응시켜 대응하는 3-시아노-3-트리알킬실릴옥시 유도체를 생성시키고, 이어서 이 유도체를 알콜성 염화수소로 처리하여 목적하는 하드록시 에스테르를 얻고, (b) 이 에스테르를 테트라하이드로푸란 중에서 클로로술포닐 이소시안산염과 반응시킨 다음, 이어서 환원성 가수분해시켜 대응하는 우레탄 에스테르를 얻고, (c) 이 에스테르를 비산성 조건하에 순환시켜 다음 일반식 (A)의 소정의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 최종 생성물을 얻고, 필요에 따라서 이 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 최종 생성물을 약리학적으로 허용가능한 그들의 염기로 전화 시키는 것을 특징으로 하는 다음 일반식 (A)의 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체 및 약리학적으로 허용가능한 양이온으로 이루어진 이들의 염기성염을 제조하는 방법.



상기 일반식에서, X와 Y는 각각 수소, 불소, 염소, 브롬, 니트로기 또는 아미노기이며, Z는 수소 또는 아미노기이며, 단 X와 Y중 어느 하나가 수소가 아닐 경우에 Z는 수소이며, R는 수소, 탄소원자 1-4인 알킬기, 아릴기 또는 탄소원자 1-3개를 갖는 알킬기로 이루어진 아릴알킬기, 여기서 각각의 아릴기는 나프틸기, 피리딜기, 푸릴기, 티엔일기, 페닐기, 안치환 페닐기 또는 이치환페닐기이며, 각각의 고리치환체는 불소, 염소, 브롬, 탄소원자 1-4개를 갖는 알킬기, 탄소원자 1-4개를 갖는 알콕시기 또는 트리플루오로메틸기이며, 단 상기 X, Y 및 Z 각각이 수소일 경우 상기 R는 항상 수소 또는 알킬기 또는 페닐알킬기 아닌 다른 기이다.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (c)의 순환반응을 강한 염기성 촉매의 존재하 반응 불활성 유기용매 내에서

수행함을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 용매가 디메틸포름아미드이며 상기 염기성 촉매가 3급 부톡시 칼륨임을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 제조된 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체가 1-(p-플루오로페닐)-5-플루오로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온임을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 제조된 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체가 1-메틸-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온임을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 제조된 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체가 1-이소프로필-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온임을 특징으로 하는 제조 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 제조된 스피로-옥신돌 옥사졸리딘디온 유도체가 1-(p-클로로벤질)-5-클로로-스피로-[인돌린-3, 5'-옥사졸리딘]-2, 2', 4'-트리온임을 특징으로 하는 제조 방법.