

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³
C07D 207/325

(45) 공고일자 1984년05월24일
(11) 공고번호 특허1984-0000721

(21) 출원번호	특 1979-0004002	(65) 공개번호	특 1983-0001207
(22) 출원일자	1979년 11월 15일	(43) 공개일자	1983년 04월 29일
(71) 출원인	헤스트 아크티엔 게젤샤프트 하인리히 벡커 독일연방공화국 데-6230 푸랑크푸르트 암마인 80 브뤼닝스트라세 45 헤스트 아크티엔 게젤샤프트 베른하르트 벡 독일연방공화국 데-6230 푸랑크푸르트 암마인 80 브뤼닝스트라세 45		
(72) 발명자	볼프 메르켈 독일연방공화국 데-6233 켈크하임(타우누스) 하터샤이머 스트라세 14 디터 보르만 독일연방공화국 데-6233 켈크하임(타우누스) 로만무샤베크 37 로만 무샤베크 독일연방공화국 데-6230 푸랑크푸르트 암마인 80 하임첸 베크 39		
(74) 대리인	이병호, 김성기		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제937호)

(54) 치환된 피롤리디닐-벤조산 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

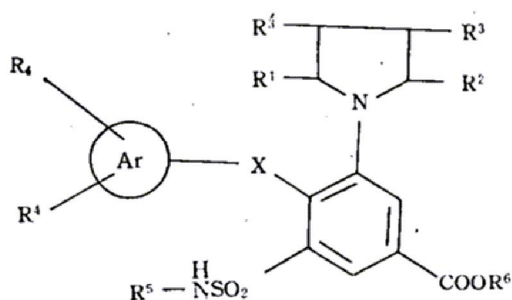
명세서

[발명의 명칭]

치환된 피롤리디닐-벤조산 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 이뇨제로 유용한 다음 일반식(I)의 치환된 피롤리디닐 설파모일 벤조산 유도체 및 그의 약제학적으로 무독한 염기 또는 산과의 염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서

R^2 및 R^2 는 같거나 다르며, C_1 내지 C_4 의 알킬이고 R^1 및 R^2 중 하나는 또한 수소일수 있으며,

R^3 및 R^3 는 같거나 다르며 수소 또는 C_1 내지 C_4 의 알킬이고,

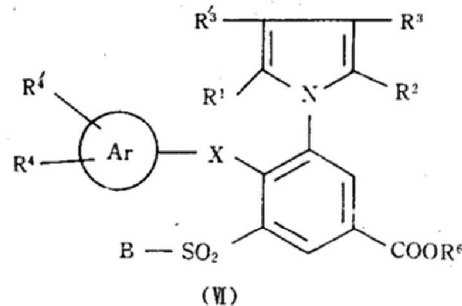
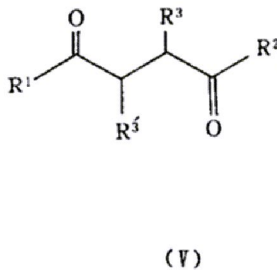
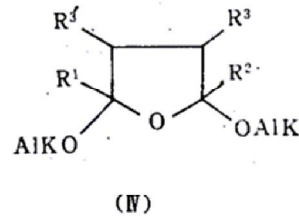
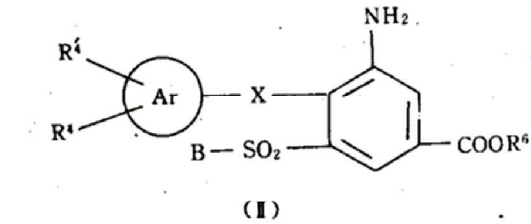
R^4 및 R^4 는 같거나 다르며 아릴핵의 여러 위치에서의 수소, 할로겐, CF_3 , C_1 내지 C_2 의 알킬 또는 알콕시, 하이드록실, 아미노 또는 디메틸아미노를 나타내거나 R^5 및 R^6 가 함께 3,4-메틸렌디옥시 그룹을 나타내며,

R^6 및 $R^{6'}$ 는 같거나 다르며, 수소 또는 C_2 내지 C_4 의 알킬이고,

Ar은 페닐이거나 S 또는 N원자를 함유하는 6원 또는 6원 헤테로방향족 환이며, X는 생략되거나 산소, 황 또는 NH이다.

만일 X가 “생략된” 것이라고 하면 이것은 치환기 Ar이 벤조산 라디칼에 직접 결합된 것을 의미하며, 따라서 바이아릴(biaryl)계를 형성한다. 피롤리딘 환에서 치환기 R^1 , R^2 , R^3 및 $R^{3'}$ 는 가능한 어떠한 입체이성 위치로도 배열될 수 있다.

본 발명은 또한 일반식(II)의 3-아미노벤조산 유도체를 일반식(IV)의 2,5-디알콕시테트라하이드로푸란 또는 일반식(V)의 1,4-디케톤과 반응시킨 다음 생성된 일반식(VI)의 화합물을 임의로 가수분해시키고 이어서 환원시키거나, 생성된 일반식(VI)의 화합물을 환원시키고 이어서 임의로 가수분해시키거나, R^6 가 H인 일반식(VI)의 화합물을 임의로 에스테르화시켜 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 무독한 산 또는 염기와 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서

R^1 및 R^2 는 같거나 다르며 C_1 내지 C_4 의 알킬이고 R^1 및 R^2 중 하나는 수소일수 있으며,

R^3 및 $R^{3'}$ 는 같거나 다르며 수소 또는 C_1 내지 C_4 의 알킬이고,

R^4 및 $R^{4'}$ 는 같거나 다르며 아릴핵의 여러 위치에서의 수소, 할로겐, CF_3 , C_1 내지 C_2 의 알킬 또는 알콕시, 하이드록실, 아미노 또는 디메틸아미노를 나타내거나 R^4 및 $R^{4'}$ 가 함께 3,4-메틸렌디옥시 그룹을 나타내며,

R^5 및 R^6 는 같거나 다르며, 수소 또는 C_2 내지 C_4 의 알킬이고,

Ar은 페닐이거나 S 또는 N 원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로방향족 환이며,

X는 생략되거나 산소, 황 또는 NH이고, B는 NHR^5 그룹 또는 일반식(III)의 그룹이다.



(여기서, R^7 , R^8 및 R^9 는 저급알킬이거나 R^7 은 수소이고/이거나 R^7 , R^8 및 R^9 중 어느 두개도 폐환결합될 수 있다.)

출발물질로 사용되는 일반식(II)의 아미노 화합물은 문헌상 공지되어 있거나 문헌에 기술된 것과 유사한 방법으로 제조될 수 있다. 일반식(IV)의 테트라하이드로푸란 및 일반식(V)의 디케톤도 마찬가지로 문헌에 공지되어 있다.

만일 일반식(II)와 (VI)에서 B가 NHR 기를 나타내고 R^6 가 수소를 나타낸다면 R^6 가 H인 일반식(I)의 화합물은 일반식(VI)의 화합물을 직접 환원시킴으로써 수득된다.

만일 R^6 가 수소이고/이거나 B가 일반식(III)의 그룹을 나타낸다면 일반식(VI)의 화합물을 차례로 가수분해시켜 R^6 가 H인 일반식(VI)의 산을 수득한 다음 R_6 가 H인 일반식(I)의 화합물로 촉매적 환원시키거나 촉매적 수소화를 수행한 다음 가수분해하여 수행할 수 있는데 이와 같이 하면 보호된 설파모일그룹은 촉매적 수소화가 수행되는 동안 공격 받지않게 된다.

약제학적으로 무독한 염류는 특히 Na, K, NH_4 또는 Ca 염류와 같은 알칼리금속염 및 알칼리토금속염 뿐 아니라 에탄올아민염과 같은 유기염기의 염을 사용할 수 있다. 약제학적으로 무독한 에스테르류로는 메틸, 에틸 또는 이소프로필 에스테르와 같은 저급알킬 에스테르를 언급할 수 있다.

일반식(II)식의 아민과 일반식(IV)의 테트라하이드로푸란과의 반응은[Ac±a. Chem. Scand. 6,867(1952).]에 기술된 것과 같은 방법으로 수행한다. 이 반응은 묽은 광산 또는 유기산, 바람직하게는 빙초산을 사용하여 수행한다. 클로르화된 용매, 바람직하게는 클로로포름 또는 메틸렌클로라이드와 빙초산과의 혼합물을 사용하는 것이 특히 유리한 것으로 입증되었다. 반응은 특정용매 또는 용매혼합물의 비점 또는 실온에서 수행할 수 있다.

일반식(II)의 아민과 일반식(V)의 디케톤의 반응은[Chem. Ber. 109,3426 (1976)]에서 기술된 바와 같은 방법으로 수행한다. 이 반응은 약한 유기산류, 바람직하게는 빙초산 또는 중성 유기 용매, 바람직하게는 디옥산중에서, 촉매량의 강한 광산 또는 유기산, 바람직하게는 -톨루엔 설펡산의 존재하에서 비등시켜 수행한다. 대부분의 경우에서 보호된 설파모일 그룹(B가 일반식(III)의 그룹을 나타냄)을 함유하는 아민의 반응은 유리설파모일그룹을 함유하는 아민을 사용한 경우의 반응보다 수율이 높기 때문에 바람직하다.

이와 같은 방법으로 수득된 일반식(VI)의 화합물은 물을 가하여 임의로 침전시킨다. 바람직하게는 이 화합물들은 알칼리금속 하이드록사이드로 가수분해시킨다. R^6 가 H인 일반식(VI)의 화합물들은 pH2 내지 4로 산성화시켜 분리할 수 있다.

가수분해를 수행하기 전에 임의로 수행할 수 있는 일반식(VI) 화합물의 환원공정은 유리하게는 촉매적 수소화에 의해 수행한다. 사용될 수 있는 촉매는 통상 촉매적 환원시에 사용하는 것으로서 예를들면 Pd/활성탄, PtO_2 , Rh/활성탄 또는 Pt/활성탄등이다. 수소화반응은 수소 압력 1 내지 150 기압하에서, 바람직하게는 20 내지 100기압하에서 및 실온 내지 150℃까지의 온도, 바람직하게는 70 내지 100℃에서 수행된다. 사용되는 용매는 통상 촉매적 환원반응에 통상적으로 사용되는 것으로서 예를들면 빙초산과 같은 유기산 또는 메탄올, 디옥산 또는 에틸 아세테이트와같은 유기알콜류, 에테르 또는 에스테르류이다.

환원된 화합물을 분리하는 방법은 용매의 특성에 좌우되고 많은 경우에 분리공정은 물 또는 탄화수소(예:석유에테르)와 같은 비용매를 사용하여 침전시키거나 사용된 용매를 증발제거하여 수행한다.

또한, 환원공정은 피롤류에 대해 알려진 그외의 환원제(예: 빙초산/아연 또는 요오드화 수소산 및 적린 등)를 사용하여 수행할 수 있다.

R^4 와 $R^{4'}$ 가 OH, SH 및/또는 NH_2 그룹이면, 일반식(VI)화합물에 있어서, 이 그룹들은 아실그룹 또는 벤질라디칼에 의해 보호될 수 있다. 일반식(VI)의 화합물을 촉매적환원 또는 가수분해할 때 이 보호그룹들은 동시에 떨어져 나간다.

실시에에서 기술된 화합물외에 하기 화합물을 제조할 수 있다 :

4-페녹시-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-플루오로페녹시)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-하이드록시페녹시)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-아미노페녹시)-3-(2-에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-페닐티오-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-아닐리노-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-메틸아닐리노)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-페닐-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-메톡시페닐)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-메틸페닐)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(3-티에닐)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(3,4-메틸렌-디옥시페녹시)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산, 4-(3-디메틸아미노페녹시)-3-(2,5-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(3-메틸페녹시)-3-(2-에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-메틸페녹시)-3-(2,4-디에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-페녹시-3-(2,3,4-트리메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-(4-메틸페녹시)-3-(2,3,5-트리메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산, 4-페녹시-3-(2,3,4,5-테트라메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산 및 4-(4-메틸페녹시)-3-(2,3-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산.

본 발명에 따르는 일반식(I)의 설파모일 벤조산 유도체 및 그의 약제학적으로 무독한 염류들은 활성이 강한 이뇨제와 염류이뇨제로서 인체 및 수의용약제로 사용될 수 있다. 중간생성물로 기술된 R^6 가 H이고, B가 NHR인 일반식(VI)의 피롤류는 활성이 매우 높은 약제, 특히 이뇨제와 염류이뇨제로서 치료제로 사용될 수 있다.

일반식(I)의 화합물 및 B가 NHR인 일반식(VI)의 화합물은 여러가지의 첨가제를 가한 캡슐, 당의정, 정제 또는 약제등의 제형으로 0.5 내지 100mg씩 인후소식자 등을 사용하여 경구 투여하는 것과 같이 내복하거나, 비경구적(정맥주사와 같이 혈관계에 주사하거나 근육 또는 피하주사)으로 투여된다. 이 화합물들은 심장성부종 또는 신장성 부종 또는 간염으로 야기되는 부종과 같은 부종성 질환 및 수분평형과 전해질대사상 질환에 기인하는 여러현상의 치료제로 적합하다. 이 화합물들은 단독으로 또는 염류 이뇨작용을 갖는 작용 양식이 다른 화합물을 복합하여 사용하거나 여러종류의 다른 제제들과 개별적으로, 교대로 또는 복합적으로 투여할 수 있다. 특히 언급되는 제제들은 스피로노락톤, 트리아메테렌, 아미로라이드 및 다

른 클로르탈리돈형의 지속성염류 이노제와 변용하는 k+-저류화합물 또는 k+손실을 보충하는 칼륨-함유 화합물(염류 등)이다.

[실시예 1]

4-(4-메틸페녹시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산.

a) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

250ml의 빙초산 및 20ml(0.168몰)의 아세트닐 아세톤중 25g(0.064몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌 아미노설포닐-벤조에이트를 환류하여 1시간 동안 가열한다. 이 용액을 빙수에 교반시키면서 추가하여 침전된 생성물을 메탄올로 재결정화 한다.

융점 : 190 내지 192°C의 백색결정.

b) 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일-벤조산

22g(0.047몰)의 메틸 3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌-아미노설포닐 벤조에이트를 250ml의 2N NaOH에 현탁시켜 맑은 용액이 얻어질 때까지 환류하에 가열한다. 용액을 2N HCl로 중화하여 유리산을 침전시킨다. 에테르/석유 에테르로 재결정화 한다.

융점 : 207 내지 210°C

c) 4-(4-메틸페녹시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

10g(0.05몰)의 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일벤조산을 200ml의 메탄올에 녹이고, 7g의 10% pd/c를 가하여 혼액을 70°C, 100기압하에서 12시간동안 수소화 시킨다. 용액을 여과하여 용액을 농축하고 물을 가한다. 생성물이 결정으로 석출된다.

융점 : 191 내지 193°C인 백색결정

[실시예 2]

4-(4-메틸페녹시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산.

a) 메틸 3-N-(2-디메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

10g(0.026몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌 아미노설포닐-벤조에이트를 50ml의 빙초산 혼액에 녹이고 7ml(0.48몰)의 2,5-디메톡시-2메틸테트라 하이드로 푸란을 가한다. 혼액을 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음 물을 가한다. CH₂Cl₂ 층을 물로 여러번 세척하고 Na₂SO₄로 건조시킨 후 농축시킨다. 에테르를 가함에 따라 생성물이 결정으로 석출된다.

융점 : 215°C의 백색결정.

b) 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일-벤조산

11.1g(0.024몰)의 메틸 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌-아미노설포닐 벤조에이트를 2N NaOH 150ml에 현탁시켜 맑은 용액이 얻어질 때까지 환류하에 가열한다. 2N HCl로 산경 화시켜 유리산을 침전시킨다. 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 217 내지 219°C

c) 4-(4-메틸페녹시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

8.2g(0.024몰)의 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일-벤조산을 150ml의 메탄올에 녹이고 4g의 10% pd/c를 가하여 70°C, 100기압하에서 10시간동안 수소화시킨다. 용액을 여과하고 여액을 증발 건조시킨 다음 잔사를 메탄올/물로 부터 재결정한다.

융점 : 234 내지 236°C인 백색결정

[실시예 3]

4-페녹시-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 3-N-(2-메틸피롤로)-4-페녹시-5-N,N-디메틸아미노설포닐-벤조에이트

12.2g(0.032몰)의 메틸 3-아미노-4-페녹시-5-N,N-디메틸아미노메틸렌 아미노설포닐-벤조에이트를 150ml의 빙초산에 녹이고 환류온도에서 가열한 다음 7ml(0.048몰)의 2,5-디메톡시-2-메틸-테트라하이드로푸란을 가한다. 15분간 반응시킨후에 혼액을 빙수중에서 교반하면서 추가하여 침전된 생성물을 메탄올로 재결정한다.

융점 : 188 내지 189°C

b) 3-N-(2-메틸피롤로)-4-페녹시-5-설파모일 벤조산

10g(0.023몰)의 메틸 3-N-(2-메틸피롤로)-4-페녹시-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 2N NaOH 150ml에 현탁시키고 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한다. 2N-HCl로 산성화시킴에 따라 유리산이 수득된다. 메탄올로 재결정한다.

융점 : 235 내지 266°C

c) 4-페녹시-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

13g(0.035몰)의 3-N-(2-메틸피롤로)-4-페녹시-5-설파모일 벤조산을 200ml의 메탄올에 녹이고, 1g의 10% pd/c를 가하여 100℃ 100기압하에서 8시간 동안 수소화한다. 용액을 여과하여 용매를 제거시킨다. 잔사를 메탄올/물로부터 재결정한다.

융점 : 221° 내지 223℃인 백색결정

[실시에 4]

4-페녹시-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

a) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-페녹시-5-N,N-디메틸-아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트.

150ml의 빙초산중 25g(0.067몰)의 메틸 3-아미노-4-페녹시-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노 설포닐-벤조에이트를 비등시키고 가열하고 17ml(0.116몰)의 아세트산아세톤을 가한다. 30분간 반응시킨후, 혼액을 빙수중에 교반하면서 추가하여 침전된 생성물을 여과한다. 메탄올로 재결정한다.

융점 : 198℃

b) 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-페녹시-5-설파모일벤조산

10g(0.022몰)의 메틸 3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-4-페녹시-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌 아미노설포닐-벤조에이트를 실시에 3b와 유사하게 검화한다. 메탄올로 재결정한다.

융점 : 280 내지 292℃(분해)

c) 4-페녹시-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

14.5g(0.038몰)의 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-페녹시-5-설파모일벤조산을 메탄올 200ml에 녹이고 1g의 10% pd/c를 가하고 혼액을 100℃, 100기압하에서 8시간동안 수소화시킨다. 혼액을 여과한 다음 여액에서 용매를 제거하고 잔사를 메탄올/물에서 재결정한다.

융점 : 207 내지 210℃(분해)

[실시에 5]

4-(4-메틸페녹시)-3-(2-에틸-5-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

a) 메틸 3-N-(2-에틸-5-메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸-아미노 메틸렌아미노 설포닐-벤조에이트

10g(0.026몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸-페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌 아미노설포닐-벤조에이트를 60ml의 디옥산에 녹이고 50mg의 p-톨루엔설포닉산과 10ml(0.076몰)의 헵탄-2,5-디온을 가한다. 혼액을 환류시키면서 2시간 동안 가열하고 빙수에 교반시키면서 추가한다. 침전된 생성물을 메탄올로 재결정한다.

융점 : 192 내지 195℃

b) 3-N-(2-에틸-5-메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일벤조산

9.1g(0.019몰)의 메틸 3-N-(2-에틸-5-메틸-피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌-아미노 설포닐-벤조에이트를 2N NaOH 100ml에 현탁시키고 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한다. pH 1내지 2로 산성화시킴에 따라 유리산이 침전된다. 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 228 내지 231℃

c) 4-(4-메틸페녹시)-3-(2-에틸-5-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

3.2g(0.008몰)의 3-N-(2-에틸-5-메틸 피롤로)-4-(4-메틸-페녹시)-5-설파모일벤조산을 100ml의 메탄올에 녹이고, 1.7g의 10% pd/c를 가하여 실온에서 및 100기압하에서 수소화한다. 촉매를 여과하고 여액을 농축건조시킨 다음 석유에테르 40 내지 60/소량의 톨루엔을 잔사에 가한다. 생성물이 결정으로 석출한다. 생성물을 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 198 내지 200℃

[실시에 6]

4-(4-메톡시페녹시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

a) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

20.0g(0.049몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸-페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노 설포닐-벤조에이트와 12ml(0.1몰)의 아세트산아세톤을 200ml의 빙초산에 녹인 용액을 환류하에 가열한다. 45분간 반응시킨 후에 교반하면서 빙수에 추가한다. 침전된 생성물을 메틸렌클로라이드/디에틸에테르로 재결정한다.

융점 : 214 내지 216℃인 무색결정

b) 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일-벤조산

5g(0.010몰)의 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 2N NaOH 50ml에 현탁시키고 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한다. 2N HCl로써 pH5 내지 6으로 산성화시킴에 따라 유리산이 침전된다. 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 207 내지 209℃인 백색결정

c) 4-(4-메톡시페녹시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

3.8g(0.009몰)의 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-설파모일벤조산을 50ml의 메탄올에 녹이고 100℃, 100기압하에서 500mg의 10% pd/c를 가하여 8시간 동안 수소화한다. 촉매를 여과 제거한 다음 용액을 회전 증발기에서 결정이 생성될 때까지 농축한다.

융점 : 179 내지 181℃의 핑크색 결정.

[실시예 7]

4-(4-메틸페녹시)-3-(2-에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

a) 메틸 3-N-(2-에틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노 설포닐-벤조에이트

10g(0.026몰)의 3-아미노-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조산을 75ml의 빙초산과 75ml의 메틸렌 클로라이드 혼합액에 녹인다. 이 용액을 30분간 환류하에 가열하면서 8ml(0.05몰)의 2,5-디메톡시-2-에틸-테트라하이드로푸란을 적가한다. 환류하에 10분간 더 비등시킨후, 용액을 수세하고 농축시킨 다음 디에틸에테르를 가한다.

융점 : 193 내지 195℃인 백색결정.

b) 3-N-(2-에틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일-벤조산

12g(0.026몰)의 메틸 3-N-(2-에틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 2N NaOH 150ml에 현탁시키고 맑은 용액이 얻어질 때까지 환류하에 가열한다. 생성물을 2N HCl pH로 5내지 6로 산성화 시켜 침전시킨다. 메탄올/물로부터 재결정시킨다.

융점 : 236 내지 237℃

c) 4-(4-메틸페녹시)-3-(2-에틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

6.2g(0.015몰)의 3-N-(2-에틸피롤로)-4-(4-메틸페녹시)-5-설파모일 벤조산을 100ml의 메탄올에 녹이고, 3g의 10% pd/c를 가하여 70℃ 100기압하에서 14시간 동안 수소화시킨다. 용액을 여과하고 여액을 증발건조시킨 다음 잔사를 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 235 내지 237℃

[실시예 8]

4-(4-메틸아닐리노)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸아닐리노)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

20g(0.051몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸-아닐리노)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

20g(0.051몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸-아닐리노)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 150ml의 빙초산에 녹이고 15ml(0.126몰)의 아세로닐 아세톤을 가하여 20분간 환류하면서 가열한다. 혼합액을 빙수에 교반하면서 추가하여 침전된 생성물을 메탄올/물에서 재결정한다.

융점 : 178 내지 180℃인 무색의 결정

b) 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸아닐리노)-5-설파모일-벤조산

12.0g(0.026몰)의 메틸 3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-4-(4-메틸아닐리노)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐 벤조에이트를 150ml의 2N-NaOH에 녹이고 맑은 용액이 될 때까지 환류시키면서 가열한다. 2N HCl로 산성화하여 침전시킨다. 메탄올/물로부터 재결정 한다.

융점 : 212 내지 214℃

c) 4-(4-메틸아닐리노)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

5.4g(0.014몰)의 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(4-메틸아닐리노)-5-설파모일 벤조산을 100ml의 메탄올에 녹이고, 3g의 10% pd/c를 가하여 60℃, 150기압하에서 16시간동안 수소화 한다. 여과한 후에 용매를 제거하고 잔사를 톨루엔으로 재결정 한다.

융점 : 212 내지 214℃

[실시예 9]

4-(4-메톡시페녹시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

8g(0.020몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메톡시-페녹시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 60ml의 메틸렌클로라이드와 60ml 빙초산 혼합액에 녹이고, 6ml(0.04몰)의 2,5-디메톡시-2-메틸테트라하이드로푸란을 가한 다음 실온에서 60분간 교반한다. 빙초산을 물로 연속적으로 세척하여 분리시키고 메틸렌 클로라이드를 제거한 다음 잔사를 에테르/소량의 메틸렌 클로라이드로 재결정한다.

융점 : 191 내지 192℃

b) 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-설파모일-벤조산

7.5g(0.016몰)의 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에

이트롤 2N NaOH 100ml에 현탁시켜 맑은 용액이 될 때까지 환류시키면서 가열한다. pH 3내지 4로 산성화 시켜서 침전시킨다. 메탄올/물에서 재결정한다.

융점 : 193 내지 195℃

c) 4-(4-메톡시페녹시)-3-(2-메틸피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

3.2g(0.009몰)의 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(4-메톡시페녹시)-5-설파모일벤조산을 50ml의 빙초산에 녹이고, 1g의 10% Pd/C를 가하여 80℃, 20기압하에서 10시간 동안 수소화한다. 여과한 후 여액을 교반하면서 물에 추가한다. 생성물이 석출되어 나온다.

융점 : 197 내지 199℃

[실시에 10]

4-(2-티에닐)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일- 벤조산

a) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(2-티에닐)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐벤조에이트

18.4g(0.05몰)의 메틸 3-아미노-4-(2-티에닐)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐 벤조에이트를 150ml의 빙초산에 녹이고 6.3g(0.055몰)의 아세트닐아세톤을 가하여 환류하에 60분간 가열시킨다. 혼액을 빙수에 추가하여 생성된 생성물을 여과한다. 메탄올에 동물성탄을 넣어 재결정한다.

융점 : 205 내지 207℃

b) 메틸 3-N-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-4-(2-티에닐)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐벤조에이트

10g의 “피롤에스테르” (10a)를 250ml의 빙초산에 녹이고 7.5g의 10% Pd/C를 가하여 80℃ 100기압하에서 15시간동안 수소화 한다. 용액을 여과하고, 여액을 100ml로 농축한 다음 500ml의 빙수를 가하여 다시 여과한다. 용액을 에틸아세테이트로 수회 추출하고 에틸아세테이트 추출물을 합쳐서 황산마그네슘으로 건조시키고 농축건조시킨다. 이소프로판올로 재결정한다.

융점 : 180 내지 182℃

c) 4-(2-티에닐)-3-(2,5-디메틸피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

2.25g(0.005몰)의 “피롤리딘 에스테르” (10b)를 2N NaOH 용액에 현탁시켜 맑은 용액이 될 때까지 환류시키면서 가열한다. 2N HCl로 pH 1로 산성화하여 유리산을 침전시킨다.

융점 : 220 내지 222℃의 결정

[실시에 11]

4-(3-피리딜옥시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-3-니트로-4-(3-피리딜옥시) -벤조에이트

200g(0.57몰)의 메틸 4-클로로-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-3-니트로벤조에이트 및 93g(0.7몰)의 칼륨 3-하이드록시피리딘을 1l의 디메틸-포름아마이드에 용해시킨 용액을 80℃에서 1.5시간 동안 교반하고 냉각시킨 후 격렬히 교반시키면서 4 내지 5l의 빙수에 가한다. 침전된 생성물을 여과하고 수세한 다음 디메틸포름아마이드/메탄올로 재결정한다.

융점 : 171 내지 173℃의 결정

b) 메틸 3-아미노-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(5-피리딜옥시)-벤조에이트

150g의 메틸 5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-3-니트로-4-(3-피리딜옥시)-벤조에이트를 디메틸포름아마이드에서 50℃, 50기압하에서 및 오토클레이브중에서 15시간 동안 라니닉켈을 촉매로 사용하여 수소화한다. 다음에 반응혼액을 여과하여 여액을 농축시키고 잔사를 디메틸포름아마이드/메탄올로 재결정한다.

융점 : 234° 인 결정

c) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(3-피리딜옥시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐 벤조에이트

19ml(0.16몰)의 아세트닐아세톤을 비점온도에서 200ml의 빙초산중 20g(0.053몰)의 메틸 3-아미노-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(3-피리딜옥시)-벤조에이트에 가한다. 2시간 환류시킨 후에(T.L.C로 반응확인) 생성된 용액을 빙수에 가한다. 2N NaOH를 5 내지 10ml 가하면 자색의 침전이 분리되어 나온다. 조 생성물을 메탄올과 같이 철저히 가열하여 아세톤으로 재결정한다.

융점 : 219° 내지 220℃인 크림색 결정

d) 3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-4-(3-피리딜옥시)-5-설파모일벤조산

15.3g의 실시에 11c공정에서 수득된 에스테르를 1N NaOH에 현탁시켜 맑은 용액이 얻어질 때까지(30 내지 40분) 환류하에 가열한다. 다음에 냉각시켜 유리산을 침전시킨다.

융점 : 293 내지 294℃인 결정

e) 4-(3-피리딜옥시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일벤조산

240ml의 빙초산중 12g의 3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-4-(3-피리딜옥시)-5-설파모일-벤조산을 3g의 Pd/C(10%)로 100℃에서 20기압하의 수소를 사용하여 오토클레이브중에서 12시간동안 수소화 시킨다. 다음에 반응혼액을 여과하고 여액을 농축시킨 다음 잔사를 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 247 내지 248℃인 결정

[실시에 12]

4-(3-피리딜옥시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일-벤조산

a) 메틸 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(3-피리딜옥시)-5-N,N-디메틸아미노 메틸렌아미노설포닐벤조에이트

15ml (0.102몰)의 2,5-디메톡시-2-메틸테트라-하이드로푸란을 100ml의 빙초산과 100ml의 메틸렌클로라이드의 혼합용액에 용해시킨 20g (0.052몰)의 메틸 3-아미노-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(3-피리딜옥시)-벤조에이트에 비등하에 가한다. 환류하에 10분간 비등시킨 후에 혼합액을 냉각시키고 (T. L. C로 반응 확인) 500ml의 빙수에 가한다. 메틸렌 클로라이드층을 분리시키고 수층을 한번 더 100ml의 메틸렌 클로라이드로 추출하여 액을 합한 다음 메틸렌 클로라이드 추출물을 건조 증발시키고 잔사를 에테르로 연마시킨다.

융점 : 194 내지 195℃인 결정

b) 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(3-피리딜옥시)-5-설파모일 벤조산

11.6g의 실시예 12에서 얻어진 에스테르를 1N NaOH중에서 현탁시키고 수득된 현탁액을 맑은 용액이 될 때까지 환류하여 가열한다. 용액을 냉각 여과한 후에 유리산을 4N HCl (pH 2 내지 3)로 침전시킨다.

융점 : 284 내지 285℃

c) 4-(3-피리딜옥시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

실시에 11e와 유사한 방법으로 제조한다. 생성된 결정의 융점은 264 내지 265℃

[실시에 13]

4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-3-니트로-벤조에이트

실시에 11a에서와 같이 유사한 방법으로 3-하이드록시-6-메틸피리딘의 칼륨염을 사용하여 제조한다. 디메틸포름아마이드/메탄올로부터 담황색 결정이 석출된다.

융점 : 149 내지 150℃

b) 메틸 3-아미노-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-벤조에이트

실시에 11b에서와 유사한 방법으로 제조한다. 메탄올로 재결정한다.

융점 : 150℃

c) 메틸 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-5-N,N-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

26ml (0.23몰)의 아세트닐아세톤을 300ml의 빙초산중 29.6g (0.075몰)의 “아민 에스테르” (13b)에 비등하게 적가한다. 환류하에 1.5시간 동안 교반한 후에 반응혼액을 1l의 빙수에 가한다. 2N NaOH를 가하여 침전을 분리하고 냉장고에서 하룻밤 방치하면 침전이 분리된다.

융점 : 212 내지 213℃인 결정

d) 3-N-(2,5-디메틸피롤로)-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-5-설파모일-벤조산

20g의 실시예 13c에서 얻어진 에스테르를 2N NaOH 150ml에 가하고 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한 다음 냉각하에 4N HCl로 유리산을 침전시킨다.

융점 : 292 내지 293℃인 결정 (메탄올/물로부터)

e) 4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-3-(2,5-디메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

실시에 13d의 방법으로 제조한 화합물 10g을 150ml의 빙초산중에서 3g의 Pd/C (10%)의 존재하에서 및 100℃에서 20기압의 수소로 오토클레이브 중에서 15시간 동안 수소화시킨다. 여과한 후에 여액을 농축시키고 다음 잔사를 메탄올/물로 재결정한다.

융점 : 246 내지 247℃인 결정.

[실시에 14]

4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

a) 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-5-설파모일 벤조산

15ml (0.1몰)의 2,5-디메톡시-2-메틸테트라하이드로푸란을 19.6g (0.05몰)의 메틸 3-아미노-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-벤조에이트를 100ml의 빙초산과 100ml의 메틸렌클로라이드에 녹인 용액에 비등시 가한다. 10분간 환류하에 가열한 후 반응혼액을 냉각시키고 500ml의 빙수에 가한다. 메틸렌 클로라이드층을 분리시키고 수층을 100ml의 메틸렌 클로라이드로 한번 더 추출하여 합한 다음 메틸렌클로라이드 추출물을 건조증발시킨다. 잔사를 에테르로 연마시키고 여과하여 2 N NaOH 용액에 현탁시키고 현탁액을 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한다. 용액을 냉각시키고 여과한 후 유리산을 4N HCl로 침전시킨다. .

융점 : 176 내지 178℃인 결정(메탄올/물로부터)

b) 4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-3-(2-메틸-1-피롤리디닐)-5-설파모일 벤조산

18g의 3-N-(2-메틸피롤로)-4-(6-메틸-3-피리딜옥시)-5-설파모일-벤조산을 35.0ml의 빙초산에 넣고 6g의 Pd/C(10%)를 가하여 100℃, 수소압 20기압하에서 오토클레이브중에서 15시간 동안 수소화시킨다. 여과한 후에 여액을 농축하여 잔사를 얻고 메탄올/물에서 재결정한다.

융점 : 253 내지 254℃인 결정

[실시예 15]

4-(4-메틸페닐)-3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-5-설파모일 벤조산

a) 메틸 4-(4-메틸페닐)-3-니트로-5-디메틸아미노메틸렌-아미노설포닐-벤조에이트

50g(0.144몰)의 메틸 4-클로로-3-니트로-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐벤조에이트와 70g(0.51몰)의 4-브로모톨루엔과 42.8g(0.68몰)의 구리분말의 혼합물을 질소대기하에서 170 내지 175℃로 6시간 동안 교반시킨다. 다음에 100℃로 냉각시키고 200ml의 디메틸포름아마이드로 희석한 다음 불용성 구리염을 여과하고 200ml의 디메틸포름아마이드로 세척한다 디메틸포름아마이드 용액을 합쳐서 농축시키고, 여기에 250ml의 메탄올을 가하여 조생성물을 침전시킨다.

융점 : 170 내지 173℃인 결정(디메틸포름 아마이드/메탄올에서 재결정).

b) 메틸 3-아미노-4-(4-메틸페닐)-5-디메틸아미노메틸렌-아미노설포닐벤조에이트

28g(0.07몰)의 메틸 4-(4-메틸-페닐)-3-니트로-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트를 200ml의 디메틸포름아마이드에 녹인 용액을 3g의 라니닉켈을 넣어 오토클레이브중에서 50℃, 수소압 50기압하에서 10시간 동안 수소화시킨다. 여과한 후에 여액을 빙수에 넣고 침전을 여과한 다음 디메틸포름아마이드/메탄올 재결정한다.

융점 : 225° 인 결정

c) 메틸 4-(4-메틸페닐)-3-N-(2,5-디메틸-피롤로)-5-디메틸아미노메틸렌아미노설포닐-벤조에이트

5g의 아세트닐아세톤을, 15g(0.04몰)의 메틸 3-아미노-4-(4-메틸페닐)-5-디메틸아미노설포닐-벤조에이트를 100ml의 빙초산에 녹인 용액에 비등시 적가한다. 환류하에 1시간동안 교반시킨다.(T.L.C로 반응확인) 다음 생성된 용액을 빙수에 적가한다. 수득된 침전을 여과하고 물로 세척한다.

융점 : 225 내지 228℃의 결정

d) 4-(4-메틸페닐)-3N-(2,5-디메틸피롤로)-5-설파모일 벤조산

6g의 실시예 15c에서 수득된 에스테르를 1N NaOH에 현탁시켜 맑은 용액이 될 때까지 환류하에 가열한다. 빙냉시키면서 2N HCl로 유리산을 침전시킨다.

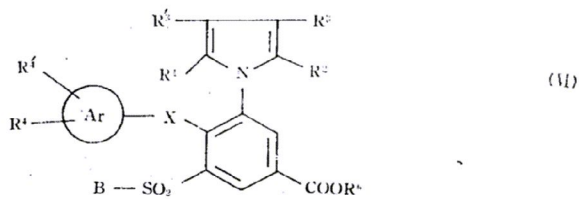
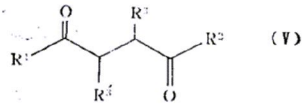
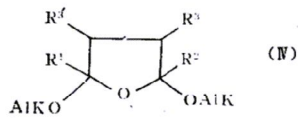
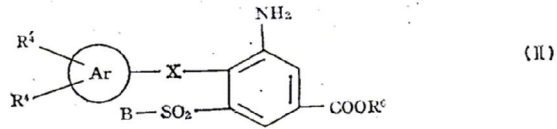
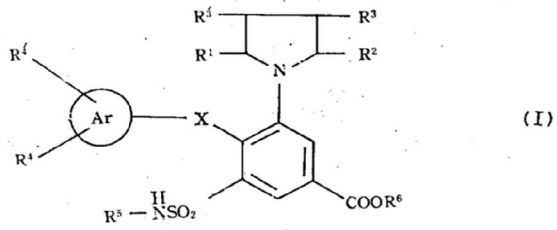
융점 : 280 내지 283℃인 결정

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(II)의 3-아미노벤조산 유도체를 일반식(IV)의 2,5-디알콕시테트라하이드로푸란 또는 일반식(V)의 1,4-디케톤과 반응시킨 후 생성된 일반식(VI)의 화합물을 환원시키거나, 환원반응 전 또는 후에 생성된 화합물을 가수분해함을 특징으로 하여 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 무독한 산 또는

염기와 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R^1 및 R^2 는 같거나 다르며, C_1 내지 C_4 의 알킬이고 R^1 및 R^2 중 하나는 또한 수소일 수 있으며, R^3 및 R^3 는 같거나 다르며 수소 또는 C_1 내지 C_4 의 알킬이고, R^4 및 R^4 는 같거나 다르며 아릴핵의 여러 위치에서 수소, 할로겐, CF_3 , C_1 내지 C_4 의 알킬 또는 알콕시, 하이드록실, 아미노 또는 디메틸아미노를 나타내거나 R^4 및 R^4 가 함께 3,4-메틸렌디옥시 그룹을 나타내며, R^5 및 R^6 는 같거나 다르며, 수소 또는 C_2 내지 C_4 의 알킬이고, Ar은 페닐이거나 S 또는 N원자를 함유하는 5원 또는 6원 헤테로 방향족 환이며, X는 생략되거나 산소, 황 또는 NH이고, B는 NHR^5 그룹 또는 하기 일반식(III)의 그룹이다.



(여기서, R^7 , R^8 및 R^9 는 저급알킬이거나 R^7 이 수소이고 R^8 및 R^9 가 폐환결합하거나, 또는 R^7 이 수소이거나 R^7 , R^8 및 R^9 중 두개가 폐환 결합할 수 있다.)