



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0088598
(43) 공개일자 2011년08월03일

(51) Int. Cl.

C07D 405/14 (2006.01) *C07D 401/12* (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7015258

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년12월01일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년07월01일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2009/066159

(87) 국제공개번호 WO 2010/063724
국제공개일자 2010년06월10일

(30) 우선권주장

08170435.5 2008년12월02일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

카르디올린크스 아게

스위스 체하-4057 바젤 호흐베르거스트라세 60체

(72) 발명자

사르토르 디르크

독일 64668 립바흐 홀츠베르크스튜라세 18

쉐르하크 아르민

스위스 체하-4143 도르나흐 반홀렌베크 3

(74) 대리인

백덕열

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 혈관 질환 및 대사 질환 치료용 실로스타졸의 니트레이트 유도체

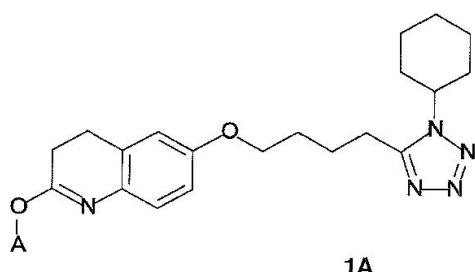
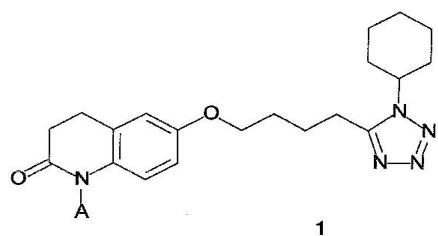
(57) 요 약

실로스타졸의 니트레이트 유도체가 개시되어 있다. 이들은 혈관 질환 및 대사 질환의 치료에서 실로스타졸과 비교하여 탁월한 특성과 임상적 이점을 갖는다.

특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물:



식 중에서,

A는

$-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$;

$-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$;

$-(CH_2CH_2O)_cCH_2CH_2-O-NO_2$;

$-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$;

$-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$;

$-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;

$-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는

$-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;

$-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$] 고;

a는 0 또는 1이며;

b는 1 내지 10의 수이고;

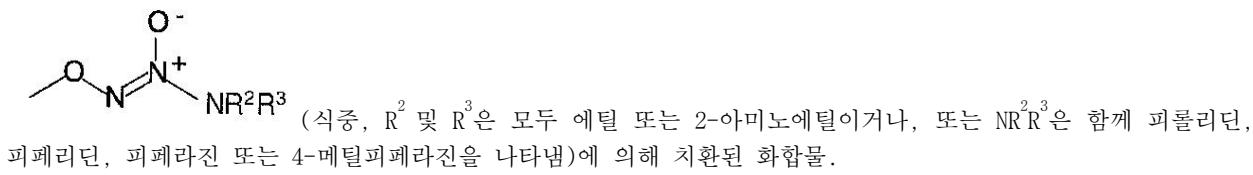
c는 1, 2 또는 3이며;

d는 0, 1 또는 2이고;

e는 1 내지 4의 수이며;

R^1 은 H, C_{1-4} -알킬 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$] 고; 및

$-O-NO_2$]



청구항 2

제 1항에 있어서, A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$; $-(CH_2CH_2O)_cCH_2CH_2-O-NO_2$; 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 인 화학식(1)의 화합물.

청구항 3

제 1항에 있어서, A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고 또 a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 6의 수이고; d는 0, 1 또는 2이고; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물.

청구항 4

제 1항에 있어서, A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고; 또 a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물.

청구항 5

제 1항에 있어서, A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고; 또 a는 1이며; d는 0 또는 1이고; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물.

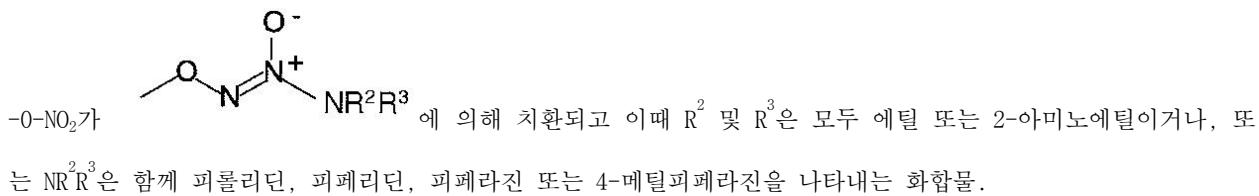
청구항 6

제 1항에 있어서,

A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고;

a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 10의 수이고; d는 0, 1 또는 2이며; e는 1 내지 4의 수이고;

R^1 은 H, C_{1-4} -알킬 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물; 및



청구항 7

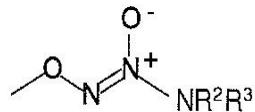
제 1항에 있어서,

A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고;

a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 6의 수이고; d는 0, 1 또는 2이며; e는 1 또는 2이고;

R^1 은 H, 메틸 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물; 및

-0-NO₂가]



에 의해 치환되고, 이때 R² 및 R³은 모두 에틸이거나, 또는 NR²R³은 함께 피롤리딘을 의미하는 화합물.

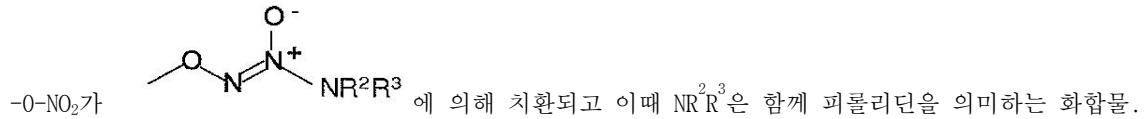
청구항 8

제 1항에 있어서,

A는 -(C=O)_a-(CH₂)_b-0-NO₂; -(C=O)_a-(CH₂)_d-CH[(CH₂)_e-0-NO₂]₂; 또는 -CH₂O-(C=O)-NR¹-(CH₂)_b-0-NO₂O]고;

a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2이고;

R¹은 H 또는 -CH₂O-(C=O)-NH-(CH₂)_b-0-NO₂인 화학식(1)의 화합물; 및



청구항 9

제 1항에 있어서,

A는 -(C=O)-CH₂-CH[CH₂-0-NO₂]₂인 화학식(1)의 화합물.

청구항 10

제 1항에 있어서,

A는 -(C=O)-CH₂-CH₂-CH₂-0-NO₂]₂인 화학식(1)의 화합물.

청구항 11

제 1항에 있어서,

A는 -CH₂O-(C=O)-NH-(CH₂)₂-0-NO₂인 화학식(1)의 화합물.

청구항 12

제 1항에 있어서,

A는 -CH₂O-(C=O)-NR¹-(CH₂)₂-0-NO₂이고 또 R¹은 -CH₂O-(C=O)-NH-(CH₂)₂-0-NO₂인 화학식(1)의 화합물.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 14

혈관 질환 및 대사 질환을 치료하기 위한 제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 따른 화합물.

청구항 15

혈관 질환 및 대사 질환에 대해 효과적인 양의 제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 따른 화합물을 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 투여하는 것을 포함하는, 혈관 질환 및 대사 질환의 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001]

본 발명은 혈관 질환 및 대사 질환의 치료에 유용한 실로스타졸(cilostazol)의 니트레이트 유도체에 관한 것이다.

배경기술

[0002]

혈관 질환 및 대사 질환은 암의 존재에도 불구하고 서방 세계에서 주요 사망원인이다. 혈관 질환 및 대사 질환을 치료하기 위한 다수의 상이한 방법이 알려져 있지만, 개선된 치료 방법이 아직까지 요청되고 있다. 라이프스타일 변화 및 약물 요법은 이들 질병과 관련된 이환율과 사망률을 감소시키고 자연시킬 수 있다. 혈관 질환에서 이환율 및 사망률 위험을 감소시키는 것으로 밝혀진 치료법은 손상된 혈관 기능을 개선하거나 또는 고혈압, 아테롬성 동맥경화증 또는 기타 전통적인 대사성 위험 인자에 의해 유발된 혈관 기능장애의 진행을 자연/예방하는 것으로 전형적으로 밝혀져 있다. 이러한 치료의 예는 칼슘 채널 블로커, 베타 블로커, 혈관장력-효소 전환 억제제 또는 혈관장력 수용체 블로커이다.

[0003]

협심증을 앓는 아테롬성 동맥경화증 환자에서, 확립된 표준 치료법 중의 하나는 유기 니트레이트, 특히 관상혈관 확장제로서 작용하며 증상과 운동 용인성(tolerance)을 개선하는 글리세릴 트리니트레이트(니트로글리세린), 이소소르비드 디니트레이트, 또는 웬타-에리트리틸 테트라니트레이트와 같은 니트레이트 에스테르를 사용한 치료를 포함한다. 대부분의 유기 니트레이트(예컨대 모노니트레이트 및 트리니트레이트)는 반감기가 비교적 짧은 신속하게 작용하는 약물이며 환자가 니트레이트 용인성을 발생하는 전형적인 단점을 가지고 있고, 이는 만성 치료 및 매일 3회 투여되는 처방 동안 약역학적 효과의 일부가 손실되는 것을 의미한다.

[0004]

고혈압 및 아테롬성 동맥경화증에 의해 전형적으로 유발되고 또 임상적으로 간헐성 과행(intermittent claudication)을 제공하는 말초동맥 질환(PAD)의 경우에서, 혈관확장 특성을 갖는 화합물은 증상과 보행을 개선하는 것으로 밝혀져 있다. PAD 환자를 치료하기 위해 2개의 확립된 허가받은 화합물은 실로스타졸(포스포-디에스테라아제 III 억제제) 및 웬톡시필린이다. 실로스타졸(미국특허 4,277,479)은 직접적인 동맥 혈관확장제로서 작용한다. 그의 보고된 혈관확장 및 항혈소판 효과 이외에, 실로스타졸은 혈장 지단백질에 대한 유리한 효과를 가지고 있어 혈장 고밀도 지단백질 콜레스테롤 및 아포지단백질을 증가시키는 것으로 제시되어 있다.

[0005]

일반적으로 니트레이트 에스테르 약물은 WO 00/61357호에 기재되어 있다. 디아제늄디올레이트 유도체는 최근에 니트레이트를 대체하여, 생리학적 조건하에서 2분자의 NO를 유리하는 것으로 최근 인지되었다. 태크린(tacrine)의 디아제늄디올레이트 유도체는 L. Fang et al.에 의해 J. Med. Chem. 51, 7666-7669 (2008)에 기재되어 있다.

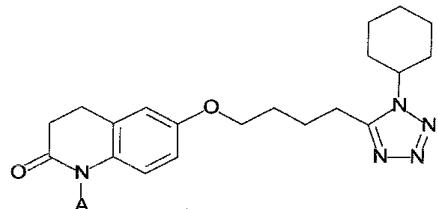
발명의 내용

[0006]

발명의 요약

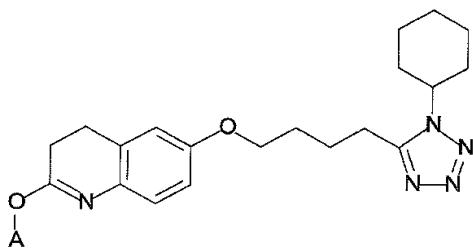
[0007]

본 발명은 하기 화학식(1)의 화합물 또는 하기 화학식(1A)의 상응하는 옥시-이민 유도체에 관한 것이다:



1

[0008]



[0009]

식 중에서,

[0011] A는

[0012] $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0013] $-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$;[0014] $-(CH_2CH_2O)_cCH_2CH_2-O-NO_2$;[0015] $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$;[0016] $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0017] $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0018] $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는[0019] $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$;[0020] $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고;

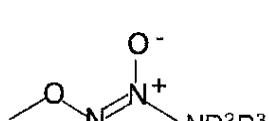
[0021] a는 0 또는 1이며;

[0022] b는 1 내지 10의 수이고;

[0023] c는 1, 2 또는 3이며;

[0024] d는 0, 1 또는 2이고;

[0025] e는 1 내지 4의 수이며;

[0026] R^1 은 H, C_{1-4} -알킬 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; 및[0027] $-O-NO_2$ 가

[0028]

(식중, R^2 및 R^3 은 모두 에틸 또는 2-아미노에틸이거나, 또는 NR^2R^3 은 함께 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 4-메틸피페라진을 나타냄)에 의해 치환된 화합물.

[0029]

또한 본 발명은 상기에 정의한 바와 같은 화합물을 포함하는 약학적 조성물, 혈관 질환 및 대사 질환 치료를 위한 상기 정의된 화합물, 및 상기 정의한 바와 같은 화합물 및 약학적 조성물을 사용하여 혈관 질환 및 대사 질환을 치료하는 방법에도 관한 것이다.

[0030]

본 발명의 화합물은 혈관 질환 및 대사 질환, 예를 들어, 특히 고혈압, 눈 및 폐 고혈압과 관련된 아테롬성 동맥경화증, 심부전, 특히 심장발작(심근경색)후의 만성 심부전, 중풍, 협심증, 뇌혈관 질환, 관상동맥 질환, 좌심실 기능장애 및 비대증, 그리고 말초동맥 질환(PAD), 특히 간헐성 과행을 치료하기 위한 유용한 약물을 나타낸다. 본 발명의 화합물은 실로스타졸(화학식 1, A = 수소)에 비하여 월등히 우수한 혈관확장 특성을 갖는다.

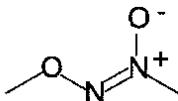
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0031] **발명의 상세한 설명**
- [0032] 화학식(1)의 화합물(식 중, A는 수소임)은 실로스타졸이란 이름으로 공지되어 있다. 화학식(1A)의 화합물(식 중, A는 수소임)은 실로스타졸의 토오토머 형태(tautomeric form)이며, 아미드 기능이 옥시-이민 기능(케토-에놀 토오토머화)으로 표시된 것이다. 화학식(1A)의 화합물에서 A가 수소와 다르면, 옥시-이민 기능은 아미드 기능으로 전환될 수 없어 토오토머 균형을 이룰 수 없다. 이러한 화학식(1A)의 화합물은 화학식(1)의 상응하는 화합물의 안정한 구조 이성질체를 나타낸다.
- [0033] C_{1-4} -알킬은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, 또는 tert-부틸이고, 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 n-프로필, 특히 메틸이다.
- [0034] 화학식(1) 및 (1A)의 화합물(식 중, A는 지시된 의미를 가짐)은 혈관 질환 및 대사 질환 치료에 유용하다.
- [0035] 고려되는 혈관 질환은 예를 들어, 고혈압 및 아테롬성 동맥경화증 및 전형적인 관련된 순차적 질환 및 이들의 복합증, 특히, 눈 및 폐 고혈압, 만성 심부전, 심장발작(심근경색)후의 심부전, 일반적 뇌 허혈증 및 특히 일시적 허혈성 발작(transient ischaemic attacks; TIA), 지속적인 신경적 결함(PRIND), 중풍(허혈성 및 비-허혈성), 만성 뇌혈관 질환, 안정한 및 불안정한 협심증, 관상동맥 질환, 심장 기능장애, 특히 좌심실 또는 우심실 기능장애 및 비대증, 특히 신경병증, 내피 기능장애, 족냉증, 손상된 상처 치료, 허혈성 궤양 및 괴사와 같은 미세혈관 및 대혈관 기능에서 비정상을 비롯한 모든 단계의 말초동맥 질환(PAD), 심각한 사지 허혈증, 간헐성 파행, 말초 동맥 질환과 관련된 만성 또는 간헐적 통증 증후군, 다발신경병증, 및 만성 및 급성 염증성 혈관 질환이다. 또한, 치료 및 예방은 풍선 혈관성형술 및/또는 스텐트삽입술, 문맥 고혈압, 만성 염증성 혈관 질환, 혈관 합병증을 갖는 혼합된 결합조직 질환, 모르부르 레이노드(Morbus Raynaud) 또는 모르부스 오슬러(Morbus Osler)에 걸린 환자에에서 혈관 합병증의 치료, 당뇨병의 전형적인 미세혈관 및 대혈관 합병증의 치료, 증가된 혈소판 접착 및 그에 따른 과도한 응집 및 상술한 혈관 질환에 부수하는 전형적인 상태와 같은 말초 혈관 중재 후의 합병증을 고려한다.
- [0036] 고려하는 대사 질환은 예를 들어, 당뇨병 제1형 및 제2형, 손상된 글루코오스 용인성, 고지혈증, 고트리글리세리드혈증과 같은 모든 이상지혈증, 고밀도 지단백질 단독 또는 기타 이상지혈증과 조합된 비정상, 아포리포단백질 A1의 비정상 또는 지단백질의 기타 소분획물, 및 혈관 합병증 및/또는 손상된 혈소판 기능을 초래하는 기타 대사 질환이다.
- [0037] 화학식(1) 및 (1A)의 화합물은 공지 방법에 의해 제조할 수 있다. 바람직하게는, 실로스타졸, 즉 화학식(1)의 화합물(식 중, A는 수소임)은 당해 분야에 잘 공지된 표준 과정에 따라서 1 또는 2개의 브롬, 염소 또는 요오드 원자를 더 갖는 아실화 화합물 또는 알킬화 화합물과 각각 처리된다. 바람직한 합성의 마지막 단계에서, 상기 브롬, 염소 또는 요오드는 은 니트레이트와의 반응에 의해 또는 쌍극성 비양성자성 용매 중의 강한 염기 존재하에서 디아늄디올레이트와의 반응에 의해 니트레이트 에스테르 또는 디아제늄디올레이트에 의해 치환된다. 다른 합성으로는, 아실화 또는 알킬화 화합물은 1 또는 2개의 히드록시 기능 또는 보호된 히드록시 기능을 갖는다. 이를 히드록시 기능 질산에 의해 니트레이트 에스테르로 전환된다. 제3의 합성 과정은 상응하는 미리 형성된 반응성 니트록시알킬 또는 니트록시아실 유도체, 예컨대 4-니트록시부탄산 펜타플루오로페놀 에스테르와의 알킬화 또는 아실화이다. $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 기의 도입은 상응하는 고반응성 염소를 사용하여 직접적으로 실시될 수 있고, 이는 그와 동시에 반응성 염소 중의 R^1 이 수소인 경우, A가 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고 또 R^1 이 또한 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 기인 화합물을 생성한다. $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$ 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 기능을 갖는 상응하는 화합물도 유사하게 제조한다.
- [0038] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-(CH_2OCH_2)_cCH_2-O-NO_2$; $-(CH_2CH_2O)_eCH_2CH_2-O-NO_2$; 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고 또 a, b, c, d 및 e는 상기 지시된 의미를 갖는 화학식(1)의 화합물이 바람직하다.
- [0039] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고 또 a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 6의 수이고; d는 0, 1 또는 2이고; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물이 더욱 바람직하다.
- [0040] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$ 또는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고; 또 a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d

는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물이 더욱더 바람직하다.

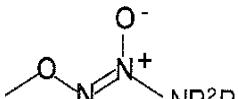
[0041] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$ 이고; 또 a는 1이며; d는 0 또는 1이고; 또 e는 1 또는 2인 화학식(1)의 화합물이 더욱더 바람직하다.

[0042] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 10의 수이고; d는 0, 1 또는 2이며; e는 1 내지 4의 수이고; R^1 은 H, C_{1-4} -알킬 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물 및

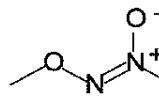
[0043]  $-O-NO_2$ 가 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 10의 수이고; d는 0, 1 또는 2이며; e는 1 내지 4의 수이고; R^1 은 H, C_{1-4} -알킬 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물 및 NR^2R^3 은 함께 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진 또는 4-메틸피페라진을 나타내는 화합물도 또한 바람직하다.

[0044] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; $-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-CH_2O-(C=O)-O-(CH_2)_b-O-NO_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 0 또는 1이며; b는 1 내지 6의 수이고; d는 0, 1 또는 2이며; e는 1 또는 2이고;

[0045] R^1 은 H, 메틸 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물; 및 $-O-NO_2$ 가

[0046]  $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2이고; R^1 은 H 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1)의 화합물; 및 NR^2R^3 은 함께 피롤리딘을 의미하는 화합물이 또한 바람직하다.

[0047] A는 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2이고; R^1 은 H 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1)의 화합물; 및

[0048]  $-O-NO_2$ 가 $-(C=O)_a-(CH_2)_b-O-NO_2$; $-(C=O)_a-(CH_2)_d-CH[(CH_2)_e-O-NO_2]_2$; 또는 $-CH_2O-(C=O)-NR^1-(CH_2)_b-O-NO_2$ 이고; a는 1이며; b는 2, 3, 4 또는 5이고; d는 0 또는 1이며; 또 e는 1 또는 2이고; R^1 은 H 또는 $-CH_2O-(C=O)-NH-(CH_2)_b-O-NO_2$ 인 화학식(1)의 화합물; 및 NR^2R^3 은 함께 피롤리딘을 의미하는 화합물이 또한 바람직하다.

[0049] 실시예의 화합물이 가장 바람직하다.

[0050] 본 발명은 활성성분으로 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물을 포함하고 또 상술한 질환의 치료에서 특히 사용될 수 있는 약학적 조성물에도 관한 것이다. 온혈 동물, 특히 인간에 대한 경비 투여, 볼내 투여, 직장 투여 또는 특히 경구투여와 같은 장을 통한 투여용 조성물, 및 비경구적 투여, 예컨대 정맥내 투여, 근육내 투여 또는 피하 투여가 특히 바람직하다. 상기 조성물은 단독 또는 바람직하게는 약학적으로 허용되는 담체와 함께 활성성분을 포함한다. 활성성분의 투여량은 치료할 질병 및 종, 그의 연령, 체중, 및 개별 상태, 개별 약역학적 데이터 및 투여 모드에 따라 달라진다.

[0051] 본 발명은 특히 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물, 및 적어도 1개의 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0052] 본 발명은 인간 또는 동물체의 예방적 또는 특히 치료적 관리를 위한 방법, 특히 혈관질환 및 대사 질환, 특히 상술한 질병을 치료하는 방법에 사용하기 위한 약학적 조성물에도 관한 것이다.

- [0053] 본 발명은 활성성분으로 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물을 포함하는 약학적 제제를 제조하기 위한 방법 및 화학식(1) 또는 화학식(1A)의 화합물의 용도에도 관한 것이다.
- [0054] 온혈 동물, 특히 인간의 혈관 질환 및 대사 질환의 예방적 또는 특히 치료적 관리를 위한 것으로, 상기 질환에 대한 예방적 또는 특히 치료적 활성을 나타내는 양의 활성성분으로서 신규 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물을 포함하는 약학적 조성물이 또한 바람직하다.
- [0055] 상기 약학적 조성물은 약 1% 내지 약 95%의 활성성분을 포함하며, 바람직한 구체예로서 단일 투여량 투여 형태는 약 20% 내지 약 90%의 활성성분을 포함하며 바람직한 구체예로서 단일 투여량 형태가 아닌 형태는 약 5% 내지 약 20%의 활성성분을 포함한다. 단일 투여 형태는 예를 들어, 코팅된 및 코팅되지 않은 정제, 앰풀, 바이얼, 좌약, 또는 캡슐이다. 다른 투여 형태는 예를 들어, 연고, 크림, 페이스트, 폼, 텅크, 립스틱, 점액제, 스프레이, 분산액 등이다. 약 0.001 g 내지 약 1.0 g의 활성성분을 함유하는 캡슐을 예로 들 수 있다.
- [0056] 본 발명의 약학적 조성물은 공지 방법, 예를 들어 통상적인 혼합, 과립화, 코팅, 용해화 또는 동결건조 과정에 의해 제조할 수 있다.
- [0057] 활성성분의 용액의 사용이 바람직하며, 또 예를 들어 활성성분 단독 또는 예를 들어 만니톨과 같은 담체와 함께 활성성분을 포함하는 동결건조된 조성물의 경우 혼탁액 또는 분산액, 특히 등장성 수용액, 분산액 또는 혼탁액은 사용하기 전에 제조될 수 있다. 약학적 조성물은 멸균될 수 있고 및/또는 예를 들어 보존제, 안정화제, 습윤제 및/또는 유화제, 용해제, 삼투압 조절용 염 및/또는 완충액과 같은 부형제를 포함할 수 있으며 또 공지된 방식으로, 예를 들어 통상적인 용해 및 동결건조 방법에 의해 제조할 수 있다. 상기 용액 또는 혼탁액은 점도향상제, 전형적으로 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 텍스트란, 폴리비닐피롤리돈, 또는 젤화제, 또는 용해제, 예컨대 Tween 80® (폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노-올레아이트)를 포함할 수 있다.
- [0058] 오일 중의 혼탁액은 오일 성분으로서 주사 목적에 통상적인 식물유, 합성유 또는 반합성유를 포함한다. 이와 관련하여, 8 내지 22개, 특히 12 내지 22개 탄소원자를 갖는 장쇄 지방산을 산 성분으로 함유하는 액체 지방산 에스테르로 제조한 것을 특별히 언급할 수 있다. 이들 지방산 에스테르의 알코올 성분은 최대 6개 탄소원자를 갖고 또 일가 또는 다가이며, 예를 들어 모노-, 디- 또는 삼가 알코올, 특히 글리콜 및 글리세롤이다. 지방산 에스테르의 혼합물로서는, 면실유, 아몬드유, 올리브유, 피마자유, 참기름, 콩기름 및 땅콩유와 같은 식물유가 특히 유용하다.
- [0059] 주사 제제의 제조는 예를 들어 앰풀 또는 바이얼에 충전한 다음 용기를 밀봉하는 것과 같이 멸균 조건하에서 통상 실시된다.
- [0060] 적합한 담체는 특히 당과 같은 충전제, 예를 들어 락토오스, 사카로오스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로오스 제제 및/또는 칼슘 포스페이트, 예를 들어 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘, 및 녹말과 같은 결합제, 예컨대 옥수수, 밀, 벼 또는 감자 녹말, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸- 셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 및/또는 폴리비닐피롤리돈, 및/또는, 필요한 경우, 상술한 녹말과 같은 붕해제, 카복시메틸 녹말, 가교된 폴리비닐피롤리돈, 알긴산 또는 그의 염, 예컨대 알긴산 나트륨이다. 부가적 부형제는 특히 유동 조절제 및 윤활제, 규산, 탈크, 스테아르산 또는 그의 염, 예를 들어 스테아르산 마그네슘 또는 칼슘, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 유도체이다.
- [0061] 정제 코어는 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄을 포함할 수 있는 진한 당 용액, 또는 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물 중의 코팅 용액을 사용하는 것에 의해 적합한, 경우에 따라 장용 코팅이 제공될 수 있거나, 또는 장용 코팅을 제조하기 위해서, 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필 - 메틸셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로오스 제제의 용액을 사용할 수 있다. 예를 들어 활성성분의 확인 목적을 위해 또는 활성성분의 상이한 투여량을 표시하기 위하여 염료 또는 안료가 정제 또는 정제 코팅에 부가될 수 있다.
- [0062] 경구 투여용 약학적 조성물은 젤라틴으로 이루어진 경질 캡슐, 및 젤라틴 및 예컨대 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 이루어진 경질 밀봉 캡슐을 포함한다. 상기 경질 캡슐은 옥수수 녹말과 같은 충전제, 결합제, 및/또는 탈크 또는 스테아르산 마그네슘과 같은 활택제, 및 경우에 따라 안정화제와 조합된 과립 형태의 활성성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 상기 활성성분은 바람직하게는 지방 오일, 파라핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜 또는 에틸렌 또는 프로필렌 글리콜의 지방산 에스테르와 같은 적합한 액체 부형제에 용해되거나 혼탁되며, 여기에 예를 들어 폴리옥시-에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 유형의 안정화제 및 세제가 부가될 수

있다.

[0063] 직장 투여에 적합한 약학적 조성물은 예를 들어, 활성성분 및 좌약 기제(base)의 조합으로 이루어진 좌약이다. 적합한 좌약 기제는 예를 들어, 천연 또는 합성 트리글리세리드, 파라핀 탄화수소, 폴리에틸렌 글리콜 또는 고급 알칸올이다.

[0064] 비경구적 투여의 경우, 수용해성 형태, 예를 들어 수용해성 염의 활성성분의 수용액, 또는 예를 들어 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 텍스트란, 및 필요한 경우 안정화제를 함유하는 수성 주사 혼탁액이 특히 적합하다. 경우에 따라 부형제를 갖는 활성성분은 동결건조된 형태일 수 있고 또 비경구 투여 이전에 적합한 용매를 부가하는 것에 의해 용액으로 제조될 수 있다.

[0065] 비경구적 투여를 위해 예를 들어 사용되는 것과 같은 용액은 주입(infusion) 용액으로서 사용될 수 있다.

[0066] 바람직한 보존제는 예를 들어, 아스코르브산과 같은 산화방지제, 또는 소르브산 또는 벤조산과 같은 미생물제이다.

[0067] 본 발명은 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물(식 중, 라디칼 및 기호는 상기 화학식(1) 및 (1A)에서 정의한 바와 같은 의미를 가짐)을 혈관 질환 및 대사 질환에 대하여 효과적인 양으로 치료를 필요로 하는 온혈 동물에 투여하는 것을 포함하는 혈관 질환 및 대사 질환을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물은 그대로 투여되거나 또는 예방적으로 또는 치료적으로, 바람직하게는 특히 치료를 필요로 하는 온혈 동물, 예를 들어 인간에게 질환을 치료하는데 효과적인 양으로 투여될 수 있다. 약 70 kg의 체중을 갖는 개인의 경우, 매일 투여량은 약 0.001 g 내지 약 5 g, 바람직하게는 약 0.25 g 내지 약 1.5 g의 본 발명의 화합물이다.

[0068] 본 발명은 혈관질환 및 대사 질환, 특히 말초동맥 질환을 치료적 및 예방적으로 관리하기 위한 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물 그대로 또는 적어도 1개의 약학적으로 허용되는 담체와 조합된 약학적 제형 형태의 용도에도 관한 것이다.

[0069] 각 경우에서 사용되는 약학적 제형(의약)의 바람직한 투여량, 조성 및 제제는 상기 기재한 바와 같다.

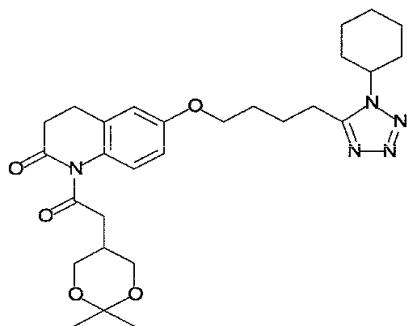
[0070] 또한, 본 발명은 대사 질병 치료가 필요한 온혈 동물에 상기 질병에 대한 유효량의 화학식(1) 또는 (1A)의 화합물(식 중에서, 라디칼 및 기호는 상기 정의한 바와 동일한 의미를 가짐)을 투여하는 것을 포함하는, 대사 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

[0071] 하기 실시예는 본 발명의 범위를 제한하지 않고 본 발명을 상세하게 설명한다.

[0072] 실시예

[0073] 실시예

2-[2-(6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-2-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1H-일)-2-옥소에틸]-프로판-1,3-디일 아세톤 디케탈 (2)

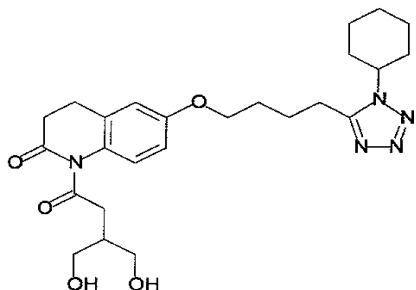


[0074]

[0075] 동량의 6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(실로스타졸, 화학식(1), A = H, 554 mg, 1.5 밀리몰), 4-히드록시-(3-히드록시메틸)-부탄산 디메틸 케탈(261 mg, 1.5 밀리몰), 디시클로헥실 카보디이미드 (DCC, 309 mg, 1.5 밀리몰) 및 4-디메틸아미노파리딘(DMAP, 183 mg, 1.5 밀리몰)을 5 ml CH₂Cl₂중, 실온에서 3일간 교반하였다. 디시클로헥실우레아를 여과제거하고, 액체를 증발시킨 다음 크로마토그래피(디클로로메탄/디이소프로필케톤 97.5:2.5)에 의해 정제하였다. 표제 화합물(2)을 67% 수율로 얻었다.

[0076] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}/\text{CDCl}_3$ 9:1): δ 1.27-1.58 (*m*, 4H), 1.40 (*s*, 3H), 1.41 (*s*, 3H), 1.72-2.06 (*m*, 12H), 2.28-2.37 (*m*, 1H), 2.66-2.71 (*m*, 2H), 2.84-2.89 (*m*, 2H), 3.01 (*t*, J = 7.6 Hz, 2H), 3.05 (*d*, J = 6.7 Hz, 2H), 3.71 (*dd*, J = 7.2, 11.8 Hz, 2H), 3.99-4.07 (*m*, 2H), 4.31-4.40 (*m*, 1H), 6.78 (*dd*, J = 2.8, 8.7, 1H), 6.82 (*d*, J = 2.8, 1H), 7.23 (*d*, J = 8.7, 1H).

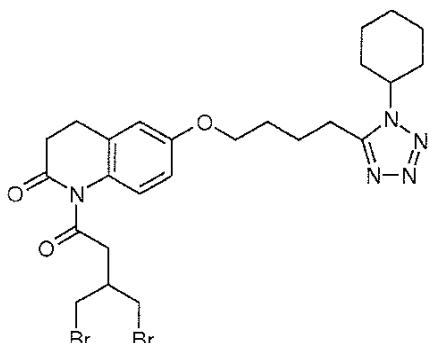
[0077] 실시예 2: 1-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)부타노일]-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (3)



3

[0078] 5 밀리몰의 2-{2-(6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-2-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1H-일)-2-옥소에틸}-프로판-1,3-디일 아세톤 디케탈(2, 실시예 1) 및 0.10 g의 $\text{FeCl}_3\text{-SiO}_2$ 시약이 20 ml의 CHCl_3 에서 혼합된 혼합물을 실온에서 교반하였다. 반응은 TLC에 의해 모니터링하였다. 케탈 분해 완료 후, 혼합물을 여과하고, 여액을 감압하여 농축시켰다. 생성물은 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제하였다.

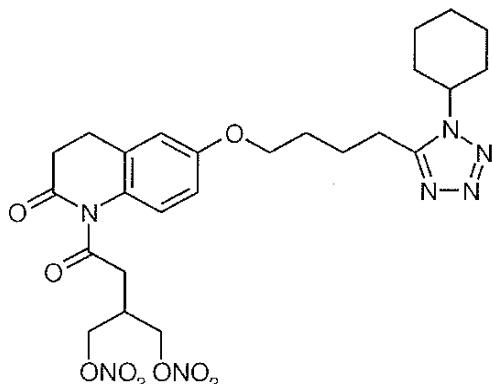
[0080] 실시예 3: 1-[4-브로모-3-(브로모메틸)부타노일]-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (4)



4

[0081] 6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(실로스타졸, 1, A = H, 2.0 g, 3.50 밀리몰), N,N-디메틸아미노피리딘(0.043 g, 0.35 밀리몰) 및 트리에틸아민(0.5 ml, 0.35 밀리몰)이 0°C THF (100 ml)에서 용해된 용액에, 4-브로모-3-(브로모메틸)부타노일 클로라이드(0.97 g, 3.50 밀리몰)가 THF (5 ml)에 용해된 용액을 질소하에서 서서히 부가하고 그 반응 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하였다. 이어 에틸 아세테이트와 포스페이트 완충액($\text{pH} = 3$) 사이에 분배(partitioned)시키고 또 에틸 아세테이트(3 x 25 ml)를 사용하여 추출하였다. 유기 상은 Na_2SO_4 상에서 건조시키고 또 농축시켰다. 조 물질은 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 /아세톤 7:3)에 의해 정제하였다.

[0083] 실시예 4: 2-{2-(6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-2-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1H-일)-2-옥소에틸}-프로판-1,3-디일 디니트레이트 (5)



5

[0084]

[0085]

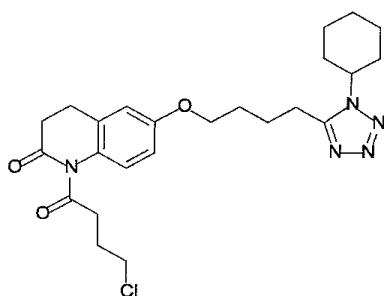
1-[4-브로모-3-(브로모메틸)부타노일]-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(4, 1.5 g, 2.5 밀리몰, 실시예 3)을 CH₃CN(30 ml)에 용해시키고, 또 AgNO₃(0.93 g, 5.5 밀리몰)를 암소 및 질소하에서 부가하였다. 이 혼합물을 85°C에서 24시간 동안 교반하였다. 이어 냉각시키고 또 포스페이트 완충액(pH = 3)에 부었다. 고체 염화나트륨을 부가하고 또 그 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기 상은 포스페이트 완충액(pH = 3, 1 x 25 ml), 염수(3 x 50 ml)를 사용하여 세척하고, Na₂SO₄ 상에서 건조시키고 또 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피(CH₂Cl₂/아세톤 8:2)에 의해 정제하여 조 화합물을 얻으며, 이것을 H₂O/CH₃CN에 용해시키고 동결건조시켜 소망하는 디니트레이트를 얻었다.

[0086]

다르게는, 상기 화합물은 상응하는 디올(3)(실시예 2)로부터 이하의 방식으로 제조하였다: 1-[4-히드록시-3-(히드록시메틸)부타노일]-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(23.7 g, 0.049 몰)을 -10°C에서 15 g의 HNO₃(100%, 0.24 몰)에 서서히 부가하였다. 생성한 혼합물을 0°C에서 10분 동안 교반하고, 15 g의 염음을 부가하고, 또 갈색 기체(NO_x)가 사라질 때까지 실온에서 2시간 동안 계속 교반하였다. 이 혼합물을 5°C로 냉각시키고, 또 2-부탄올을 조심스럽게 부가하였다. 이 혼합물은 0°C에서 15.6 g의 NaHCO₃에 의해 pH = 6으로 중화되었다. 상의 분리 후, 유기 상은 MgSO₄ 상에서 건조시켰다. 생성한 조 혼합물은 상기와 같이 정제하여 소망하는 디니트레이트를 얻었다.

[0087]

실시예 5: 1-(4-클로로부타노일)-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(6)



6

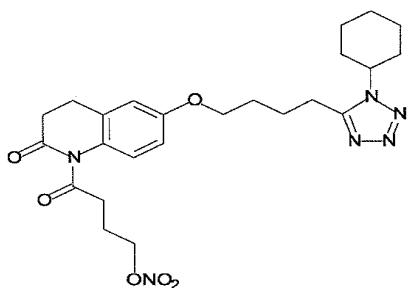
[0088]

[0089]

6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(실로스타졸, 1, A = H, 15.00 g, 40.6 밀리몰), 피리딘(6.42 g, 81.2 밀리몰) 및 4-디메틸-아미노피리딘(DMAP, 6.45 g, 52.8 밀리몰)이 실온에서 135 ml의 클로로포름에 용해된 용액에 4-클로로부타노일 클로라이드(7.45 g, 52.8 밀리몰)를 서서히 부가하였다. 이 혼합물을 70°C에서 20시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 1000 ml의 CH₂Cl₂에 의해 희석시킨 다음 1N HCl, 포화 NaHCO₃ 용액 및 염수를 사용하여 세척하였다. 유기 상을 황산나트륨 상에서 건조시키고, 또 농축시켰다. 잔류물은 플래쉬 크로마토그래피(실리카겔, CH₂Cl₂/tert-부틸 메틸 에테르 90:10)에 의해 정제하여 표제 화합물을 42% 수율로 얻었다.

[0090] $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 1.25-1.48 (*m*, 3H), 1.75-1.81 (*m*, 1H), 1.87-2.01 (*m*, 1H), 2.28-2.37 (*m*, 10H), 2.19-2.25 (*m*, 2H), 2.70-2.73 (*m*, 2H), 2.83-2.87 (*m*, 2H), 2.92 (*t*, J = 7.6 Hz, 2H), 3.21 (*t*, J = 7.0 Hz, 2H), 3.67 (*t*, J = 6.4 Hz, 2H), 4.05 (*d*, J = 6.1 Hz, 2H), 4.08-4.17 (*m*, 1H), 6.72 (*d*, J = 2.9, 1H), 6.75 (*dd*, J = 2.9, 8.8, 1H), 7.29 (*d*, J = 8.8, 1H).

[0091] 실시예 6: 1-(4-니트록시부타노일)-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(7)



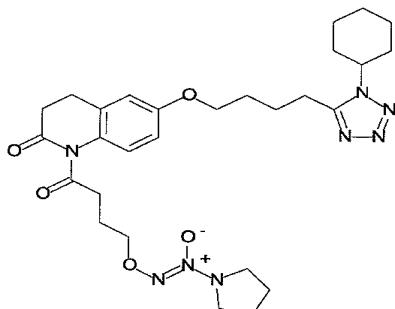
7

[0092]

[0093] 1-(4-클로로부타노일)-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(6, 실시예 5, 1.0 g, 2.1 밀리몰)을 CH_3CN (50 ml)에 용해시킨 다음, 또 AgNO_3 (0.53 g, 3.15 밀리몰)을 암소 및 질소하에서 부가하였다. 이 혼합물을 75°C에서 12시간 동안 교반하였다. 이어 냉각시킨 다음 포스페이트 완충액(pH = 3)에 부었다. 고체 염화나트륨을 부가하고 또 그 혼합물을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출하였다. 유기 상은 포스페이트 완충액(pH = 3, 1 x 25 ml), 염수(3 x 50 ml)로 세척한 다음, Na_2SO_4 상에서 건조시키고 또 농축시켰다. 조 물질을 플래쉬 크로마토그래피(CH_2Cl_2 /아세톤 8:2)에 의해 정제하여 소망하는 니트레이트를 얻었다.

[0094]

실시예 7: 1-{4-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-2(1H)-옥소-3,4-디히드로퀴놀린-1H-일)-4-옥소부트-1-일옥시}-2-페롤리디노디아제-2-옥사이드 (8)



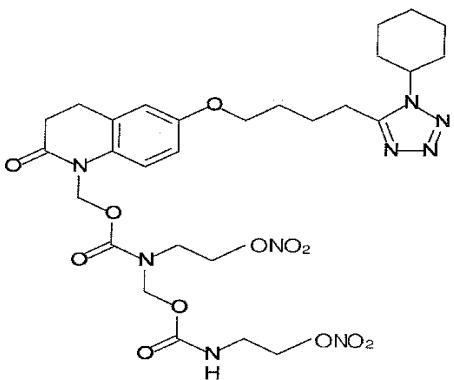
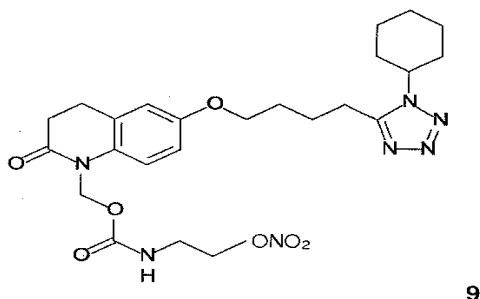
8

[0095]

[0096] 1-(4-클로로부타노일)-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(6, 실시예 5, 1.0 g, 2.1 밀리몰)을 CH_3CN (50 ml)에 용해시키고 또 1.5 당량의 나트륨 피롤리디닐 디아제늄디올레이트(0.48g, 3.15 밀리몰)를 사용하여 처리하였다. 이 반응 혼합물을 TLC에 의해 나타내어지는 바와 같이 실온에서 출발물질이 전부 소비될 때까지 실온에서 2일 동안 교반하였다. 이어 그 혼합물을 농축시키고 또 그 잔류물을 50 ml의 에틸 아세테이트에 용해시켰다. 유기 용액은 물(3 x 50 ml)을 사용하여 세척하고 또 무수 Na_2SO_4 상에서 건조시켰다. 용매를 제거한 후 조 생성물은 에틸 아세테이트와 헥산의 용매 혼합물을 사용하여 용출되는 실리카겔 크로마토그래피에 의해 정제하였다. 생성물은 무색 시럽으로 얻었다.

[0097]

실시예 8: 1-(2-니트록시에틸아미노카보닐옥시메틸)-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (9) 및 1-[N-(2-니트록시에틸)-N-(2-니트록시에틸-아미노카보닐옥시메틸)-아미노카보닐옥시메틸]-6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온 (10)



[0098]

[0099]

6-[4-(1-시클로헥실-1H-테트라졸-5-일)부톡시]-3,4-디히드로퀴놀린-2(1H)-온(실로스타졸, 1, A = H, 1.00 g, 2.71 mL)이 무수 THF(12 mL)에 용해된 용액에 NaH(무기 오일 중의 60%, 0.217 g, 5.41 mL)를 아르곤 분위기하 실온에서 부가하였다. 이 반응 혼합물을 30분 동안 가열 환류시킨 다음, 0°C로 냉각하였다. 클로로메틸 2-(니트록시)에틸카바메이트(1.075 g, 5.41 mL)를 CH₂Cl₂ 중의 2-니트록시-에틸 암모늄 니트레이트 및 클로로메틸 클로로포르메이트로부터 0°C에서 80% 수율로 얻을 수 있음)가 THF(1.3 mL)에 용해된 용액을 0°C에서 적가하고, 그 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 이 반응 혼합물을 물(5 mL)을 사용하여 조심스럽게 급랭시키고, 또 회전 증발기 상에서 THF를 제거하였다. 생성한 수성 혼합물은 CH₂Cl₂(3 x 50 mL)를 사용하여 추출하였다. 모아진 유기 층을 건조(MgSO₄)시키고 또 진공하에서 용매를 제거하여 황색 오일을 남겼다. 이 조생성물은 컬럼 크로마토그래피(실리카겔, 헵탄/에틸 아세테이트 1:9)에 의해 정제하여 표제 화합물(9)을 무색 오일, 19% 수율로 얻었다.

¹H NMR (CDCl₃): δ 6.95 (d, *J* = 10, 1H), 6.7 - 6.6 (m, 2H), 5.8 (br s, 2H), 5.4 (t, *J* = 7, 1H), 4.5 (t, *J* = 7, 2H), 4.1 - 4.0 (m, 1H), 3.9 (t, *J* = 7, 2H), 3.55 - 3.45 (m, 2H), 2.9 - 2.7 (m, 4H), 2.6 - 2.5 (m, 2H), 2.0 - 1.6 (m, 11H), 1.4 - 1.2 (m, 3H).

¹³C NMR (CDCl₃) δ: 171.3, 155.8, 155.5, 153.9, 132.9, 128.1, 116.6, 114.9, 113.4, 72.1, 68.4, 67.9, 58.0, 38.8, 33.3, 32.2, 28.9, 25.9, 25.7, 25.2, 24.3, 23.4.

[0100]

[01011]

2개의 니트롤시에틸아미노카보닐을시메틸 기능을 갖는 화합물 10을 부생성물로서 5% 수율로 얻었다.

¹H NMR (카바메이트 로타머에 기인한 넓은 피크, CDCl₃): δ 6.95 (1H), 6.7 - 6.6 (2H), 5.8 (2H), 5.4 - 5.1 (3H), 4.6 - 4.4 (4H), 4.1 - 4.0 (1H), 3.9 (2H), 3.8 - 3.6 (2H), 3.5 - 3.45 (2H), 2.9 - 2.7 (4H), 2.6 - 2.5 (2H), 2.0 - 1.6 (11H), 1.4 - 1.2 (3H).

¹³C NMR (CDCl₃): δ 171.0, 156.1, 155.5, 154.8, 153.9, 132.6, 128.0, 116.3, 114.5, 113.2, 73.2, 72.0, 70.0, 69.5, 67.7, 57.8, 45.5, 38.6, 33.1, 32.0, 28.9, 25.7, 25.5, 25.0, 24.1, 23.2.

LCMS: 716 (M+Na)