

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 413/12

(45) 공고일자 1995년06월09일
(11) 공고번호 특1995-0006156

(21) 출원번호	특1992-0002999	(65) 공개번호	특1992-0016451
(22) 출원일자	1992년02월26일	(43) 공개일자	1992년09월24일
(30) 우선권주장	91-30739 1991년02월26일 일본(JP)		
(71) 출원인	미쓰이도오아쓰가가구 가부시끼가이샤 사와무라 하루오 일본국 도요교도 지요다꾸 가스미가세끼 3쵸메 2방 5고		
(72) 발명자	다나다 히데끼 일본국 지바켄 모바라시 무쓰노 2791-1 사카이 가즈야 일본국 지바켄 모바라시 도오고오 2142 가지야 세이따로오 일본국 가나가와켄 지가사끼시 아까반 480-11 오오또 노리오 일본국 지바켄 모바라시 다까시 266-9-3 호리꼬메 가즈또시 일본국 지바켄 모바라시 하기와라쵸 1-103 미즈찌 아끼라 일본국 지바켄 모바라시 도오부다이 3-11-6		
(74) 대리인	이준구, 박해선		

심사관 : 노재철 (특자공보 제4003호)

(54) 광학 활성 아미노 케톤 유도체 및 그의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

광학 활성 아미노 케톤 유도체 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 중추성의 근이완작용을 갖는 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

종래, 중추성 근이완작용을 갖는 화합물의 광학 분할법에 관해서는, 광학 분할제를 사용하는 공지 기술이 알려져 있다. 예를들면, 특개소 53-40779호에는 d1-토르페리존을, 분할제로서 광학 활성 아세틸페닐글리신을 사용하여 2종의 부분 입체 이성질체 염으로 하고, 그 부분 입체 이성질체 염의 용해도의 차를 이용하여 분리한 후, 광학 활성 토르페리존을 회수하는 기술이 개세되어 있다. 또 특개소 63-225367호 및 특개평 1-131171호에는 d1-2-메틸-1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-피롤리디노-1-프르판올 분할제로 하여 광학 활성 아세틸페닐글리신 또는 광학 활성 말산을 사용하여 분리한 후, 광학 활성 2-메틸-1-(4-트리플루오로메틸페닐)-3-피롤리디노-1-프로판을 단리하는 기술이 개세되어 있다.

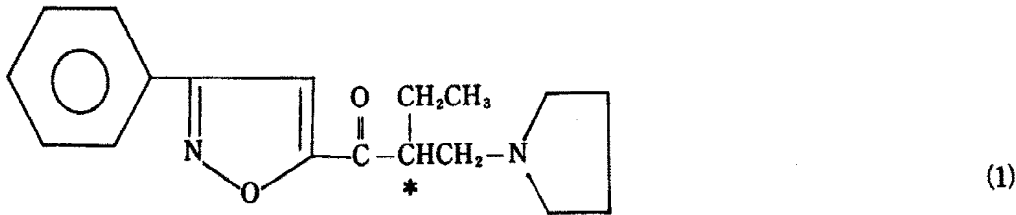
그러나, 본 발명자들은 앞서 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸이 중추성 근이완작용이 있는 것을 새로 발견하고 특허출원을 했다(특개평 3-157375호). 그 후 다시 검토를 계속한 결과 (+)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸은 세라미체에 비해서, 더욱 현저한 중추성 근이완작용을 갖는 것을 발견했다. 그러나 종래의 기술로는 2-페닐-5-{3-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 효율적으로 광학 분할할 수 없었다.

본 발명은 이 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 효율적으로 광학 분할하여, 그+체를 제공하고, 또한 뛰어난 중추성 근이완제를 제공하는 것을 목적으로 하는 것이다.

본 발명자들은 이 과제를 해결하기 위하여, 분할제로서 광학 활성 술폰산, 특히 광학 활성 10-캄포

로 술폰산이 극히 유효하다는 것을 알아내고, 본 발명을 완성했다.

즉, 본 발명은 식(1)로 나타내지는 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 광학 활성 술폰산, 특히 광학 활성 10-캄포르 술폰산과 용매중에 반응시키고, 생성된 2종의 부분 입체 이성질체 염의 한쪽의 염을 그 용매 중에서 우선적으로 정석시켜 분할한 후, 각각의 부분 입체 이성질체 염을 탈염하여 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 분리하는 것을 특징으로 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 및 그의 염의 제조방법을 제공 하는 것이다.



본 발명의 제조방법을 실시하기 위해서는, 예를들면 다음과 같이 하면 좋다. 즉, 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 적당한 용매 중에서 광학 활성인 10-캄포르 술폰산과 반응시켜서 2종의 부분 입체 이성질체 염을 생성시키고, 다음에 그 용매를 농축하거나, 냉각하거나, 혹은 용해도를 감소시키는 용매를 가하는 등의 방법에 의하여 난용성의 부분 입체 이성질체 염을 정석시켜서 고체를 분리하고, 얻어진 광학 활성인 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸과 광학 활성인 10-캄포르 술폰산의 염을 적당한 알칼리를 사용하여 탈염하여 광학 활성인 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 분리하면 좋다.

본 발명에서 사용하는 용매는 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸과 광학 활성 10-캄포르 술폰산이 용해되고 부분 입체 이성질체 염을 형성하는 용매이고, 또한 난용성 및 용해되기 쉬운 부분 입체 이성질체 염을 실온 내지 비점에서 용해되고, 농축, 냉각 혹은 다른 용매를 가함으로써 난용성 부분 입체 이성질체 염이 정석하는 용매이면 특히 한정되지 않지만, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메틸이소부틸케톤 등의 케톤류 또는 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 등의 알콜류가 바람직하고, 특히 초산메틸, 초산에틸, 초산부틸 등의 초산알킬 에스테르류가 보다 바람직하다. 그중에서 초산에틸이 분할수율 면에서 가장 바람직하다.

이 때의 용매량은 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸의 1.0 내지 50배(v/w)의 넓은 범위로 실시할 수 있지만, 바람직하게는 1 내지 30배(v/w)정도이다.

3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸과 광학 활성인 10-캄포르 술폰산의 사용비율은 전자 1당량에 대해서 후자가 1당량 보다 많으면 특히 제한은 없지만, 1.5 내지 3당량, 특히 2당량 전후가 바람직하다. 이 때, D-10-캄포르 술폰산을 사용하면 (-)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸이 난용성 부분 입체 이성질체 염으로서 정석되고, L-10-캄포르 술폰산을 사용하면 (+)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸이 난용성 부분 입체 이성질체 염으로서 정석된다.

부분 입체 이성질체 염을 형성시킬때의 온도는 특히 제한은 없지만, 실온 내지 50℃까지의 온도가 바람직하다. 정석시간은, 1 내지 50시간 정도, 바람직하게는 2 내지 30시간 정도이다. 또한 정석온도는 사용하는 용매의 비점 이하이면 좋지만, -10 내지 40℃의 범위가 특히 바람직하다.

용해도를 감소시키는 것 이외의 용매로서는, 헥산 및 에테르류를 들 수 있다.

얻어진 부분 입체 이성질체 염의 탈염은, 수중에서, 중탄산 나트륨, 중탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 묽은 수산화 나트륨, 묽은 수산화 칼륨, 암모니아 등의 알칼리 존재하에 0 내지 30℃에서 실시하면 좋다. 사용하는 알칼리의 양은 부분 입체 이성질체 염에 대해서 2당량 이상이면 좋다.

분해액을 부터의 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸의 단리는, 에테르류, 초산알킬에스테르류, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 헥산 등의 비친수성 용매로 추출한 후, 용매를 유거하면 좋다.

광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 산부가염으로 하기 위해서는, 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸을 에테르류, 초산알킬에스테르류, 클로로포름, 메틸렌클로라이드, 헥산 등에 용해되고, 염산, 브롬산, 황산 등의 광산 및 초산, 옥살산, 벤젠술폰산, 메탄 술폰산 등의 유기산을 1당량 이상, 바람직하게는 1 내지 10당량 첨가한 용액으로 부터 용매 및 과잉의 산을 유거하거나, 정석한 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸의 염을 여과하여 취하면 좋다. 또는 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸의 상기 유기 용매 용액에서 상기 광산 또는 유기산의 수용액으로 추출한 후, 그의 수용액에서 클로로포름 등의 산부가염을 용해하는 유기 용매로 재추출하고, 그 용액에서 용매를 유거하거나, 에테르류, 초산알킬에스테르류, 헥산 등의 광학 활성 3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 산부가염이 난용성인 유기용매를 첨가함으로써 산부가염을 정석시켜서 여과하여 취하면 좋다.

상기의 방법으로 얻어진 화합물은 다음과 같다.

(+)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 및 그의 염

(-)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 및 그의 염.

본 발명의 광학 활성 아미노 케톤 유도체의 치환자재의 투여량은, 치료해야 할 증상 및 투여방법에 따라 좌우되지만, 통상 성인에게 1일 5 내지 1000mg, 바람직하게는 10 내지 30mg으로 할 수 있다.

투여형태는, 캡슐제, 정제, 세과립제, 시럽제, 산제 등의 경구 투여제, 혹은 주사제, 좌제 등의 의하여 경구적, 비경구적으로 투여할 수 있다. 제제용 첨가제로서는, 부형제(락토오스, 콘스타치, 설탕, 소르비트, 인산 칼슘 등), 결합제(시럽, 아라비아 고무, 젤라틴, 소르비트, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필 셀룰로오스 등), 윤활제(스테아린산 마그네슘, 타르크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카 등), 붕괴제(감자스타아치, 카르복실메틸 셀룰로오스 등), 습윤제(라우릴 황산 나트륨) 등을 재형에 따라서 적절하게 사용한다.

[실시예]

이하에, 참고예, 실시예를 들어서 본 발명을 구체적으로 설명한다.

[참고예 1]

[3-페닐-5-부티릴이소옥사졸]

벤즈 알독심 10g(0.082mol) 및 1-헥신-3-올 9g(0.092mol)을 디클로로메탄 50ml에 용해했다. 반응액을 빙냉하고, 12% 차아 염소산 나트륨 수용액 58g(0.1mol)을 내온을 15 내지 25℃로 유지하면서 적가했다. 적가종료후, 내온을 15 내지 25℃에 유지하면서 3시간 교반했다.

이 반응액에 12% 차아 염소산 나트륨 수용액 49g(0.079mol)을 적가했다. 반응액의 내온을 10℃로 냉각하고, 피리딘 염산염 수용액(6N 염산 2.8ml과 피리딘 1.3ml로 조제)을 20분간 걸려서 적가했다. 반응액을 70분간 교반한 후, 12% 차아 염소산 나트륨 49g(0.079mol)을 적가했다. 내온을 10℃로 냉각하고 다시, 피리딘 염산염 수용액(6N 염산 1.4ml와 피리딘 0.67ml로 조제)을 10분간 걸려서 적가하고 70분간 교반했다. 이 용액에 12% 차아 염소산 나트륨 수용액을 적가했다. 다시, 내온을 10℃로 냉각하고 피리딘 염산염 수용액 및 12% 차아 염소산 나트륨 수용액을 첨가하는 조작을 반복했다.

반응액을 분액하여 얻어진 디클로로메탄층에 5% 아황산 수소나트륨 수용액 100ml를 첨가하고 30분간 교반했다. 반응액을 분액하여 얻어진 디클로로메탄층을 물 100ml, 1N 염산수 100ml의 손을 세정했다. 얻어진 디클로로메탄 층을 가열농축하여 얻어진 잔류물을 에탄올 40ml에서 재결정하여 목적 화합물을 10.6g(수율 59.6%)얻었다.

용점 89-90℃

[참고예 2]

[3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염]

3-페닐-5-부티릴이소옥사졸 20g(93mmol) 및 피롤리딘 7.93g(111mmol)을 메탄올 62g에 첨가했다.

반응액을 교반하고, 내온을 20 내지 30℃로 유지하면서 37% 포르말린 수용액 9.04g(111mmol)을 적가했다. 적가 종료후, 내온을 20 내지 30℃로 유지하면서 1시간 교반했다.

반응액에 초산에틸 178g을 첨가했다. 다시 물 150g을 첨가하고 분액 추출하여 유기층을 얻었다. 얻어진 유기층을 빙냉하고, 2N 염산 수용액 178g을 첨가하고 분액 추출했다. 얻어진 수층을 클로로포름 180g으로 추출했다. 수층을 다시 클로로포름 120g로 추출하고, 얻어진 클로로포름층을 합해서 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 황산 나트륨을 여별하여 얻어진 클로로포름 용액에 초산에틸 294g을 교반하에 적가했다. 용액을 빙냉하여 석출된 결정을 여취하여 초산에틸로 세정하고, 감압하 건조하여 무색의 목적 화합물을 20.8g(수율 67%)얻었다.

용점 151-153℃

[참고예 3]

[3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸]

3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸염산염 125g(0.37mol)을 물 400ml와 초산에틸 300ml의 혼합액에 첨가했다. 이 용액에 초산에틸 100ml를 첨가하여 설축정석을 용해하여 분액하고 초산에틸 층을 얻었다. 수층을 초산에틸 500ml로 재추출하여 초산에틸층을 얻었다. 얻어진 유기층을 합해서, 물 250ml 및 포화 식염수 250ml로 세정했다. 초산에틸 용액을 무수 황산 나트륨으로 건조한 후, 황산 나트륨을 여별하여 얻은 여액을 감압하에, 농축건조하여 목적 화합물을 110g(수율 98.9%)얻었다.

용점 68-69℃

[실시예 1]

[(+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염]

1)(+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 L-10-캄포르 술폰산염 3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염 10g(0.033mol)을 물 60ml 및 초산에틸 70ml의 혼합액에 용해했다. 이 용액에 6% 탄산수소나트륨 수용액 72ml를 적가했다. 반응액을 10분간 교반한 후, 분액하여 유기층을 얻었다. 수층을 다시 초산에틸 60ml로 추출하여 얻어진 유기층을 앞서 얻은 유기층과 합해서 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 황산 나트륨을 여별하여 얻은 여액을 L-10-캄포르 술폰산

$[\alpha]_D^{20} = +21^\circ$ (c=2, 물) 14.2g(0.06mol)을 첨가하고 30분간 교반하고 용해시켰다. 반응액을 빙냉하, 6시간 교반하여 석출한 결정을 여취하고, 초산에틸로 세정후, 감압하 건조하여 목적하는 (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 L-캄포르 술폰산 염을 얻었다.

수량 9.5g

수율 42%

융점 115.8~116.3°C

$[\alpha]_D^{20} = -14.4^\circ$ (c=0.5, 에탄올)

광학순도 98.7%ee

2) (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염

(+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 L-캄포르 술폰산 염 9.4g(12.3mmol)을 물 54ml 및 초산에틸 54ml의 혼합액에 용해하고 10% 탄산나트륨 수용액 30ml를 적가했다. 반응액을 10분간 교반한후, 분액하여 유기층을 얻었다. 얻어진 유기층을 10% 탄산나트륨 수용액 15ml로 세정하고, 다시 물 15ml로 세정했다. 이 유기층에, 2N 염산수 28ml를 첨가하고 분액 추출하여 수층을 얻었다. 유기층을 다시 2N 염산수 15ml로 추출하여 얻어진 수층을 앞서 얻은 수층과 합했다. 얻어진 수층에 클로로포름 17.6ml를 첨가하고 추출하여 클로로포름층을 얻었다. 수층을 다시 클로로포름 17.6ml로 추출하여 얻어진 클로로포름층을 앞서 얻은 클로로포름층과 합했다. 얻어진 클로로포름 용액을 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 황산 나트륨을 여별하여 얻은 클로로포름 용액에 초산에틸 106ml를 적가했다. 이 용액을 병냉하에 3시간 교반했다. 석출한 결정을 여과하여 취하고 초산에틸로 세정하여 목적하는 (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염을 얻었다.

수량 3.4g

수율 82%

융점 158~159.5°C

$[\alpha]_D^{20} = +29^\circ$ (c=0.5, 물)

광학순도 99.9%ee 이상

NMR(CDC1₃, δ ppm) : 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.77~1.83(1H, m), 1.88~1.97(1H, m) 1.98~2.11(2H, m), 2.11~2.23(2H, m), 2.70~2.78(1H, m), 2.79~2.95(1H, m), 3.33(1H, m), 3.47~3.64(1H, m), 3.68~3.71(1H, m), 3.83~3.87(1H, m), 4.33~4.38(1H, m), 7.48~7.50(3H, m), 7.76(1H, s), 7.87~7.90(2H, m)

원소분석(C₁₈H₂₂N₂O₂ · HCl)

계산치 : C ; 64.57, H ; 6.92, N ; 8.37, Cl ; 10.59

실측치 : C ; 64.51, H ; 6.96, N ; 8.20, Cl ; 10.42

[실시예 2]

[(-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 염산염]

1) (-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 D-10 캄포르 술폰산염

3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 10g(33.3mmol)을 초산에틸 200ml에 용해했다.

이 용액에 D-10-캄포르 술폰산 $[\alpha]_D^{20} = +19.9^\circ$ (c=0.5, 물) 11.5g(67mmol)을 첨가하여 30분간 교반하고 용해시켰다. 이 용액을 병냉하에 2시간 교반하여 석출된 결정을 여과하여 취했다. 얻어진 결정을 초산에틸로 세정후, 감압하, 건조하여 목적하는 (-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 D-캄포르 술폰산염

을 얻었다.

수량 11.8g

수율 46%

융점 120~121°C

$[\alpha]_D^{20} = +17^\circ$ (c=0.5, 에탄올)

광학순도 96%ee

2) (-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 염산염]

(-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 D-10-캄포르 술폰산염 7.0g(9.2mmol)을 물 40ml와 초산에틸 40ml의 혼합액에 용해하고, 10% 탄산나트륨 22ml를 첨가하고, 10분간 교반했다.

반응액을 분액하고, 유기층을 얻었다. 얻어진 유기층을 10% 탄산나트륨 1ml로 세정했다. 이어서, 이 유기층을 2N 염산수 17ml로 2회 추출하여, 수층을 합했다. 이 수용액에서 클로로포름 12ml로 2회 추출하여 클로로포름층을 합했다. 얻어진 클로로포름 용액을 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 황산 나트륨을 여별하여 얻은 클로로포름 용액에 초산에틸 72ml를 적가하여 1시간 실온에서 교반한후, 병냉하에, 1시간 교반했다. 석출된 결정을 여과하여 취하고 목적하는 (-)-3-페닐-5-2{2-(1-피롤리디닐메틸)부티릴} 이소옥사졸 염산염을 얻었다.

수량 2.5g

수율 81%

융점 145~146°C

$[\alpha]_D^{20} = -27^\circ$ (c=0.5, 물)

광학순도 99.85% 이상

NMR(CDC₃, δ ppm) : 0.99(3H, t, J=7.3Hz), 1.77~1.82(1H, m), 1.88~1.98(1H, m) 2.06~2.14(2H, m), 2.14~2.24(2H, m), 2.71~2.73(1H, m), 2.81~2.88(1H, m), 3.32(1H, bd), 3.47(1H, bs), 3.61~3.64(1H, m), 3.66~3.69(1H, m), 4.34~4.40(1H, m), 7.48~7.50(3H, m), 7.75(1H, s), 7.89~7.91(2H, m)

원소분석(C₁₈H₂₂N₂O₂ · HCl)

계산치 : C ; 64.57, H ; 6.92, N ; 8.37, Cl ; 10.59

실측치 : C ; 64.65, H ; 6.79, N ; 8.03, Cl ; 10.81

[실시예 3]

[(+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염]

실시예 2의 1)에 있어서 (-)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 D-캄포르 술폰산염을 여과하여 취한 여과액에 물 54ml를 첨가하고, 이어서 10% 탄산나트륨 수용액 45ml를 적가했다. 반응액을 10분간 교반한 후, 분액에서 유기층을 얻었다. 얻어진 유기층을 10% 탄산나트륨 수용액 20ml로 세정하고, 다시 물 20ml로 세정했다. 이 유기층에 2N 염산수 40ml를 첨가하고 분액추출하고 수층을 얻었다.

유기층을 다시 2N 염산수 30ml로 추출하여 얻은 수층을 앞서 얻은 수층과 합했다. 얻어진 수용액에 클로로포름 40ml를 첨가하여 추출하여 클로로포름층을 얻었다. 수층을 다시 클로로포름 40ml를 첨가하여 추출하고 클로로포름층을 얻고, 앞서 얻은 클로로포름층과 합했다. 얻어진 클로로포름 용액을 무수 황산 나트륨으로 건조했다. 황산 나트륨을 여별하여 얻은 클로로포름 용액에 초산에틸 240ml를 적가했다. 이 용액을 빙냉하, 3시간 교반했다. 석출한 결정을 여과하여 취하고 초산에틸로 세정하여, 목적하는 (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염을 4.5g(광학순도 97%ee) 얻었다. 이 염산염 4.9g을 클로로포름 40ml에 용해했다. 이 용액에 초산에틸 120ml를 적가한 후, 빙냉하에 3시간 교반했다. 석출한 결정을 여과하여 취하여 목적하는 (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리디닐메틸}부티릴} 이소옥사졸 염산염을 얻었다.

수량 3.6g
수율 59%

융점 158~159°C

$[\alpha]_D^{20} = +28^\circ$ (c=0.5, 물)

광학순도 99.5%

[평가예]

본 발명의 광학 활성 아미노 케톤 유도체의 중추성 근이완작용 및 급성독성을 이하의 동물 실험에 의하여 확인했다.

1. 제뇌고축완해작용(除腦固縮緩解作用)

오노일행의 방법(H.Ono 일행, Gen Pharmacol., 18 : 57(1987))을 사용하여, 쥐의 뇌를 고주파 파괴함으로써 생기는 제뇌고축에 대한 본 발명의 광학 활성 아미노 케톤 유도체의 고축완해작용을 검토했다.

[방법]

위스타(wistar)계 웅성 주(체중 300~400g)를 에테르 마취하고, 뇌정위 고정장치에 고정했다. 리저 제네레이터(라디오닉스사)의 전극을 Pellegrino의 뇌도부에 따라서 AP : 0, L : ±1.5, V : -3.0으로 자입하고, 전극 선단 온도를 80°C로 유지하면서 180초간 약 25mA의 고주파 전류를 부여하고, 상구-하구 사이의 뇌간절단에 해당하는 좌우의 부위를 파괴했다. 고축 쥐를 배 위치에 고정하고, 후지 하퇴부 신근의 신장반사의 장력을 기록했다. 투여전의 장력을 100%로 하고, 고축의 억제율을 배분율

투여후의장력

투여전의장력

$$\text{고축억제율(\%)} = (100 - \frac{\text{투여후의장력}}{\text{투여전의장력}}) \times 100$$

으로 나타냈다. 시험 화합물은, 3 및 6mg을 정맥내투여했다. 결과를 표 1에 나타냈다.

[표 1]

시험 화합물	투여량(mg/kg, i.v.)	고축억제 (%)
1(+) 체	3	59
	6	78
2(-) 체	3	33
	6	53
3 라세미 체	3	56
	6	65

2. 골격근 구심성 발사에 대한 작용

[방법]

위스터계 쥐(9~10주령 : 일본 쥐) 우레탄- α 클로라로오수 혼합마취하에 하퇴 3두근을 분리했다. 좌골신경증, 하퇴 3두근을 지배하고 있는 축지를 남기고 다른 축지를 절단했다. 척추를 척추궁절제(laminectomi) L6 이하의 근을 절단했다. 이어서 동축의 L4 및 L5 후근 중추단에서 절단분리하고, 상위 중추를 통하는 영향을 제거할 목적으로 L4 및 L5 전근을 절단했다. L5 후근에서 하퇴 3두근으로 부터 오는 신경선유만을 분리했다. 하퇴 3두근의 말초단에 20g의 장력을 걸고, 신경의 발화빈도를 기록했다. 투여전의 발화빈도를 100%로 하고, 신경의 발화빈도를 백분율

최대억제시의 발화빈도

투여전의 발화빈도

$$\text{발화빈도}(\%) = (100 - \frac{\text{최대억제시의 발화빈도}}{\text{투여전의 발화빈도}}) \times 100$$

으로 나타냈다. 시험 화합물은, 6 및 12mg을 정맥내 투여했다. 결과를 표 2에 나타냈다.

[표 2]

시험 화합물	투여량(mg/kg, i.v.)	발화빈도 (%)
1(+) 체	6	28
	12	14
2(-) 체	6	83
	6	46
3 라세미 체	6	46
	12	27

3. 급성독성

ddy계 웅성 생쥐(체중 25~30g)을 사용했다. 시험 화합물을 경구 투여하고, 72시간후의 사망의 유무를 관찰했다. 50% 치사량 LD₅₀(mg/kg)을 산출했다. 결과를 표 3에 나타냈다.

[표 3]

시험 화합물	LD ₅₀ (mg/kg)
1(+) 체	386
2(-) 체	760
3 라세미 체	445

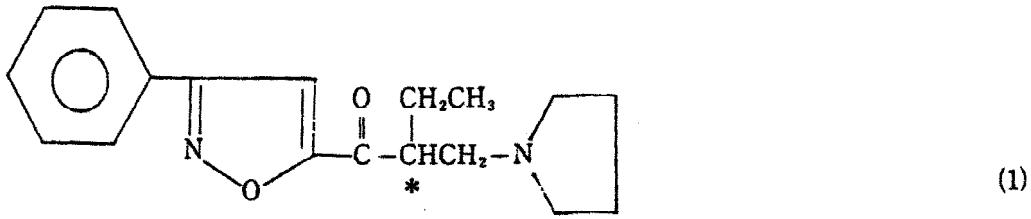
[발명의 효과]

제외 고축완해작용을 지표로 한 중추성 근이완작용(표 1)은, 라세미체 및 (-)체에 비교해서, 명백하게 (+)체가 우수했다. 또 골격근 구심성 발사를 억제하는 작용은, 근방추의 이상긴장을 완화하는 면에서 매우 유효한 작용이다. (+)체는, 이 골격근 구심성 발사를 억제하는 작용 (표 2)에 있어서도 라세미체 및 (-)체에 비교해서, 뛰어난 활성을 가지고 있다. 급성독성(표 3)에 있어서는, (+)체는, 라세미체와 거의 동등한 독성이다. 따라서 (+)-3-페닐-5-{2-1-피롤리딘닐메틸}부티릴} 이소옥사졸은 매우 뛰어난 중추성 근이완 약품이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 구조식(1)의 (+)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리딘메틸)부틸} 이소옥사졸 및 그의 염.



청구항 2

광학 활성 술폰산을 분할제로 하여, 용매존재하에, 3-페닐-5-{2-(1-피롤리딘메틸)부틸} 이소옥사졸 분할하는 광학 분할 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 분할제가 광학 활성 10-캄포르 술폰산인 방법.

청구항 4

제2항에 있어서, 광학 분말에 사용되는 용매가 초산알킬에스테르류인 방법.

청구항 5

(+)-3-페닐-5-{2-(1-피롤리딘메틸)부틸} 이소옥사졸 및 그의 염을 함유하는 중추성 근이완제.