

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

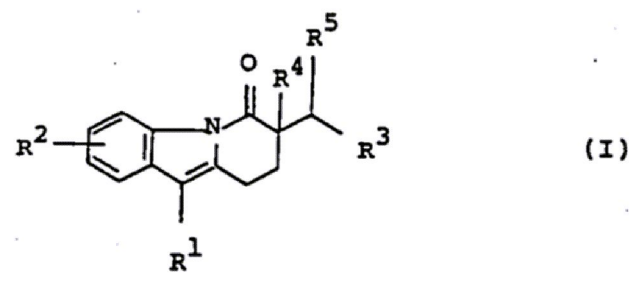
(51) Int. Cl. ⁶ A61K 31/44		(45) 공고일자 1999년06월 15일	
		(11) 등록번호 10-0192863	
		(24) 등록일자 1999년01월 30일	
(21) 출원번호	10-1991-0004226	(65) 공개번호	특1991-0016331
(22) 출원일자	1991년03월 18일	(43) 공개일자	1991년11월 05일
(30) 우선권주장	495, 119 1990년03월 19일 미국(US)		
(73) 특허권자	후지사 와 야구항 교교 가부시키가이샤 후지야마 아키라 일본 오사카후 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-4-7		
(72) 발명자	가토 마사유키 일본국 교토후 교토시 니시교쿠 교료-오에야마초 6-16-12 이토 기요타카 일본국 오사카후 이케다시 미도리가오카 2-2-10 다카스기 히사시 일본국 오사카후 사카이시 모즈 우메키타 3-116-10		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : **퇴-이병현**

(54) 허혈성 질환 치료용 억제학적 조성물

요약

본 발명은 일반식(1)의 피리도인돌 화합물을 포함하는 허혈성 질환 치료제에 관한 것이다.



상기식에서, R¹ 내지 R⁵는 본 명세서에서 정의한 바와 동일하다.

명세서

[발명의 명칭]

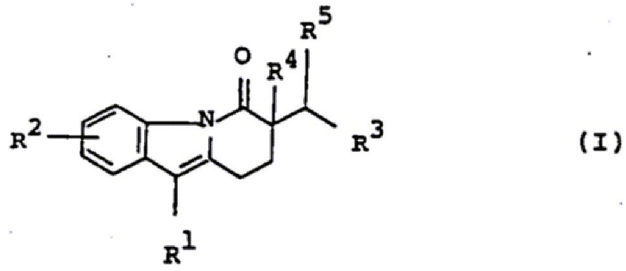
허혈성 질환 치료용 억제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 피리도인돌 화합물을 포함하는 허혈성 질환 치료제에 관한 것이다.

따라서, 본 발명의 목적은 일반식(1)의 피리도인돌 화합물을 포함하는 허혈성 질환용 치료제를 제공하는 것이다.

화학식 1

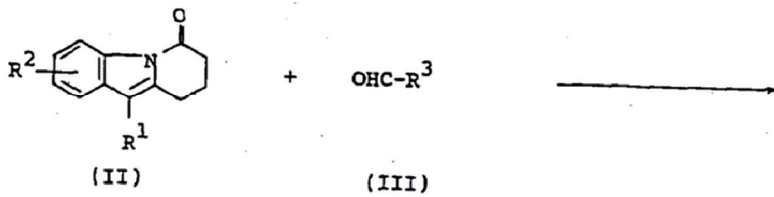


상기식에서, R¹은 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 N,N-디(저급)알킬 아미노메틸이고, R²는 수소, 저급 알킬 또는 할로겐이며, R³은 각각 적합한 치환체(들)를 가질 수 있는 이미다졸릴 또는 피리딜이고, R⁴는 수소, 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 하이드록시(저급)알킬이며, R⁵는 수소, 하이드록시 또는 아실옥시이거나, R⁴와 R⁵는 함께 연결되어 추가의 결합을 형성한다.

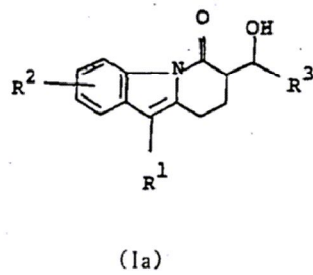
본 발명의 화합물(1)과 관련하여, 하나 이상의 비대칭 탄소원자(들)의 존재에 기인하여 하나 이상의 광학 이성체 쌍이 존재할 수 있으며, 이들 이성체 또는 이의 혼합물 또는 본 발명의 화합물(1)의 범주내에 포함됨이 주지되어야 한다.

본 발명에 따라서, 목적 화합물(1)을 다음의 방법으로 제조할 수 있다.

반응식 1

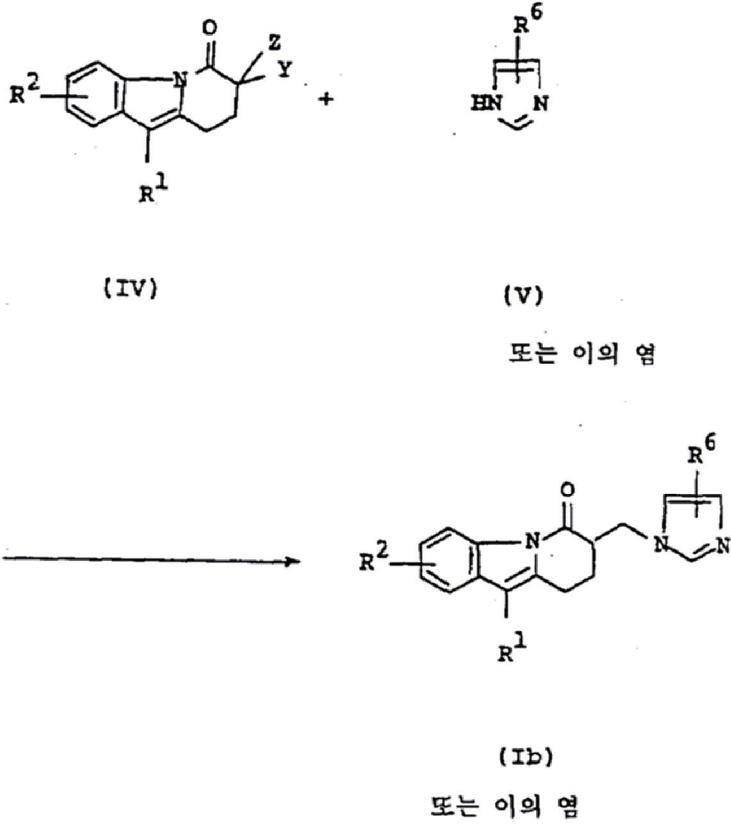


또는 이의 염

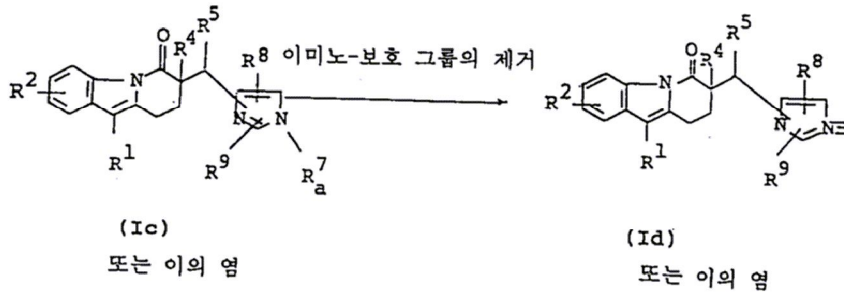


또는 이의 염

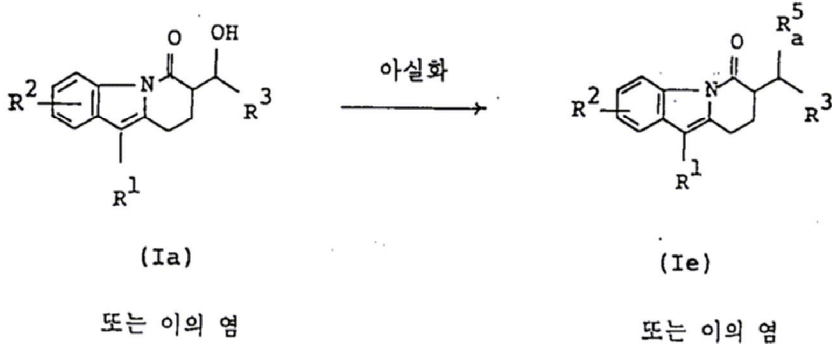
반응식 2



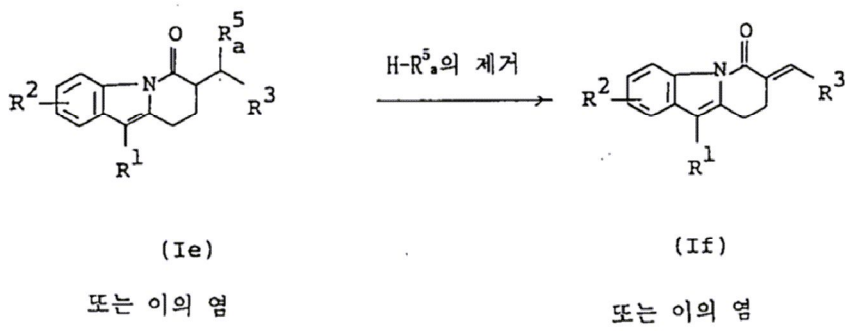
반응식 3



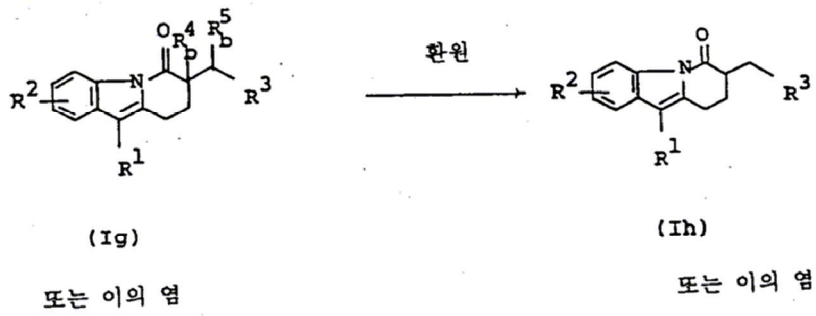
반응식 4



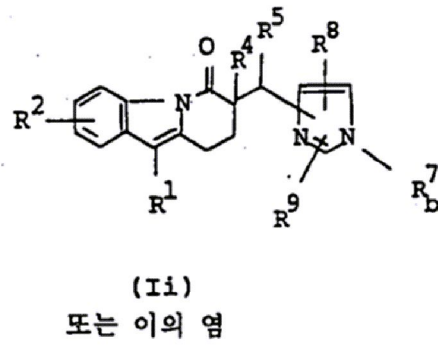
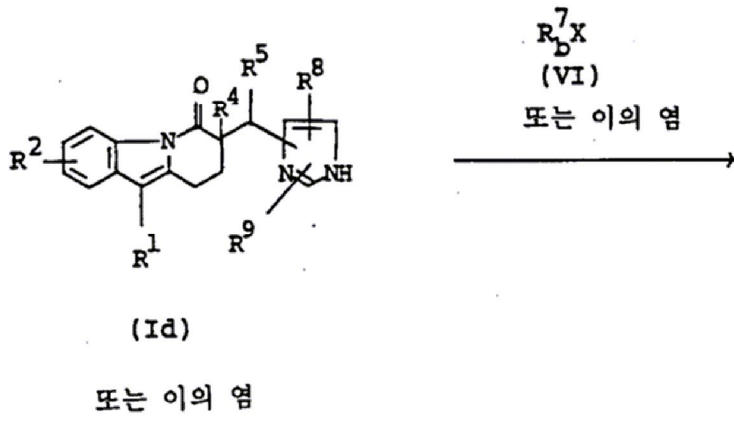
반응식 5



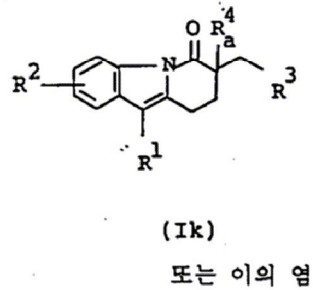
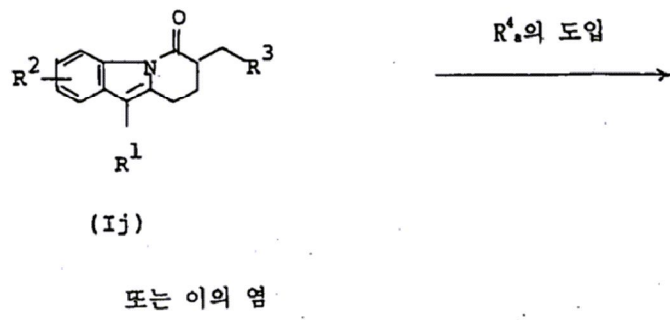
반응식 6



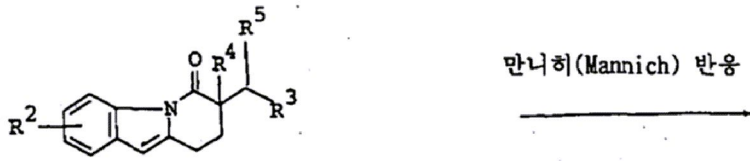
반응식 7



반응식 8

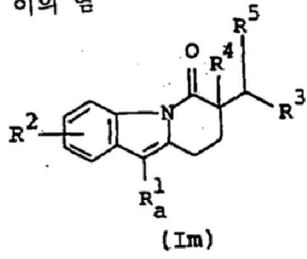


반응식 9



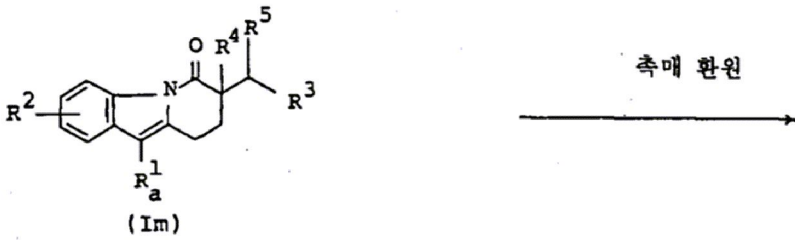
(II)

또는 이의 염



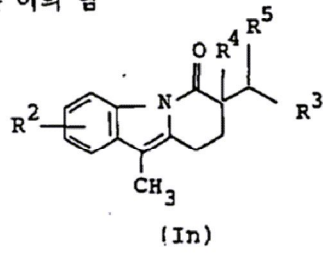
또는 이의 염

반응식 10



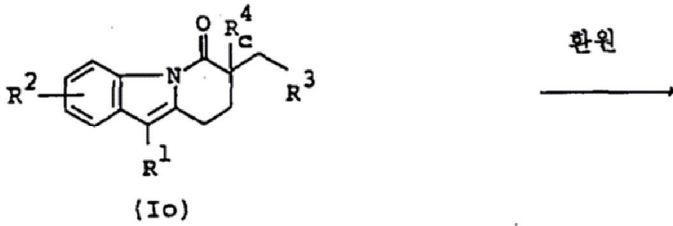
(Im)

또는 이의 염

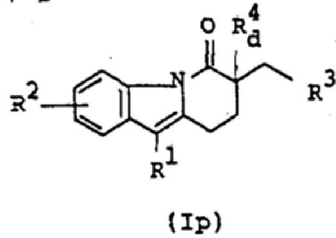


또는 이의 염

반응식 11



또는 이의 염



또는 이의 염

상기식에서, R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵는 각각 위에서 정의한 바와 같고, R¹_a는 N,N-디(저급)알킬아미노메틸이며, R⁴_a는 저급 알킬, 저급 알케닐 또는 하이드록시(저급)알킬이고, R⁵_a는 아실옥시이며, R⁴_b는 수소이고, R⁵_b는 하이드록시 또는 아실옥시이거나, R⁴_b와 R⁵_b는 함께 연결되어 추가의 결합을 형성하며, R⁴_c는 저급 알케닐이고, R⁴_d는 저급 알킬이며, R⁶, R⁸ 및 R⁹는 각각 수소 또는 저급 알킬이고, R⁷_a는 이미노-보호 그룹이며, R⁷_b는 저급 알킬 또는 이미노-보호 그룹이고, X는 산 잔기이며, Y는 N,N-디(저급)알킬아미노메틸이고, Z는 수소이거나 Y와 Z는 결합하여 메틸렌을 형성한다.

화합물(I), (Ia), (Ib), (Ic), (Id), (Ie), (If), (Ig), (Ih), (Ii), (Ij), (Ik), (Il), (Im), (In), (Io), (Ip), (III), (V) 및 (VI)의 적합한 염은 통상적으로 무독성인 약제학적으로 허용되는 염이며, 이들 염에는 무기 염기와 염[예: 알칼리 금속 염(예: 나트륨 염, 칼륨 염, 세슘 염 등), 알칼리 토금속 염(예: 칼슘 염, 마그네슘 염 등), 암모늄 염], 유기 염기와 염[예: 유기 아민 염(예: 트리에틸아민 염, 피리딘 염, 피콜린 염, 에탄올아민 염, 트리에탄올아민 염, 디사이클로 헥살아민 염, N,N'-디벤질에틸렌디아민 염 등) 등], 무기 산부가염(예: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 황산염, 인산염 등), 유기 카복실산 또는 설포산부가염(예: 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 말레에이트, 타르테레이트, 메탄설포네이트, 벤질설포네렌, p-톨루엔설포네이트 등), 염기성 또는 산성 아미노산과의 염(예: 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산 등) 등과 같은 염기와 염 또는 산 부가염이 포함될 수 있으며, 이의 바람직한 예는 산 부가염이다.

본 명세서 전반에 걸쳐, 본 발명의 범주내에 포함되는 각종 정의에 대한 적합한 예 및 설명은 다음에 더욱 상세히 기술하였다.

용어 저급은 특별한 언급이 없는 한, 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4를 의미한다.

적합한 저급 알킬에는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실과 같은 탄소수 1 내지 6, 바람직하게는 탄소수 1 내지 4의 직쇄 또는 측쇄 알킬이 포함될 수 있으며, 가장 바람직하게는 메틸, 에틸 또는 프로필이다.

적합한 저급 알케닐에는 비닐, 1-프로페닐, 알릴, 1-부테닐, 2-부테닐, 2-펜테닐 등이 포함될 수 있으며, 바람직하게는 탄소수 2 내지 4의 알케닐이고, 가장 바람직하게는 알릴이다.

적합한 하이드록시(저급)알킬은 하이드록시에 의해 치환된 상기 언급한 바와 같은 저급 알킬이고, 이에 는 하이드록시메틸, 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 등이 포함될 수 있으며, 가장 바람직하게는 하이드록시메틸이다.

적합한 할로겐은 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오도이며, 가장 바람직한 할로겐은 클로로이다.

적합한 이미다졸릴은 1H-이미다졸릴-1-일, 1H-이미다졸-2-일, 1H-이미다졸-4-일 및 1H-이미다졸-5-일이다.

적합한 피리딜은 2-피리딜, 3-피리딜 및 4-피리딜이다.

각각 적합한 치환체(들)를 가질 수 있는 용어 이미다졸릴 또는 피리딜에서 적합한 치환체는 약제 분야에서 통상적으로 사용되는 치환체이며, 이에는 상기 언급한 바와 같은 저급 알킬, 후술될 이미노-보호 그룹 등이 포함될 수 있다.

용어 아실옥시에서 적합한 아실 부분은 예를 들어, 카복실산, 카본산, 설폰산 및 카밤산으로부터 유도된 통상적인 아실을 포함할 수 있으며, 이의 바람직한 예로는 저급 알카노일(예: 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일 등), 저급 알칸설포닐(예: 메실, 에탄설포닐, 프로판설포닐 등) 등이 있고, 가장 바람직한 예로는 아세틸이 있다.

이들 아실 그룹은 할로겐(예: 염소, 브롬, 요오드, 불소)과 같은 적합한 치환체(들)에 의해 치환될 수 있다.

적합한 이미노-보호 그룹에는 통상적인 것들이 포함될 수 있으며, 이의 바람직한 예는 아르(저급)알킬, 예를 들면, 모노-(또는 디- 또는 트리-)페닐(저급)알킬(예: 벤질, 벤즈하이드릴, 트리틸 등), 아실 예를 들면, N,N-디(저급)알킬설파모일(예: N,N-디메틸설파모일 등), 저급 알칸설포닐(예: 메실 등), 아렌설포닐(예: 토실 등) 등이며, 가장 바람직한 이미노-보호 그룹은 트리틸, 벤질 또는 N,N-디메틸설파모일이다.

적합한 산 잔기에는 상기 언급한 바와 같은 할로겐 등이 포함될 수 있다.

적합한 N,N-디(저급)알킬아미노메틸에는 N,N-디메틸아미노메틸 등이 포함될 수 있다.

R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁵의 바람직한 양태는 다음과 같다.

R¹은 수소, 저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 등), 저급 알케닐(예: 알릴 등) 또는 N,N'-디(저급)알킬아미노메틸(예: N,N-디메틸아미노메틸 등)이고, R²는 수소, 저급 알킬(예: 메틸 등) 또는 할로겐(예: 클로로)이며, R³은 2-저급 알킬-1H-이미다졸-1-일(예: 2-메틸-1H-이미다졸-1-일 등), 1H-이미다졸-2-일, 1-아르(저급)알킬-1H-이미다졸-2-일(예: 1-트리틸-1H-이미다졸-1-일 등), 1-아르(저급)알킬-5-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-벤질-5-메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 5-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 5-메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-아르(저급)알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 1-트리틸-1H-이미다졸-4-일), 1H-이미다졸-4-일, 2-저급 알킬-5-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 2,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-아르(저급)알킬-2-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 2-메틸-1-트리틸-이미다졸-4-일 등), 2-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 2-메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 1-메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-저급 알킬-5-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 1,5-디메틸-1H-이미다졸-4-일 등) 및 1-디(저급)알킬아미노설포닐-5-저급 알킬-1H-이미다졸-4-일(예: 1-디메틸아미노설포닐-5-메틸-1H-이미다졸-4-일 등), 1-저급 알킬-1H-이미다졸-5-일(예: 1-메틸-1H-이미다졸-5-일 등) 및 1-저급 알킬-4-저급 알킬-1H-이미다졸-5-일(예: 1,4-디메틸-1H-이미다졸-5-일 등)과 같은 저급 알킬 및 이미노-보호 그룹 중에서 선택된 치환체 하나 이상, 바람직하게는 1 내지 3개를 가질 수 있는 1H-이미다졸릴, 또는 3-피리딜 및 2-저급 알킬-3-피리딜(예: 2-메틸-3-피리딜 등)과 같은 적합한 치환체(들)를 가질 수 있는 3-피리딜과 같은 저급 알킬을 가질 수 있는 피리딜이고, R⁴는 수소, 저급 알킬(예: 메틸, 에틸, 프로필 등), 저급 알케닐(예: 알릴 등) 또는 하이드록시(저급)알킬(예: 하이드록시메틸 등)이며, R⁵는 수소, 하이드록시 또는 저급 알카노일옥시(예: 아세톡실 등) 등과 같은 아실옥시이거나, R⁴ 및 R⁵는 함께 연결되어 추가의 결합을 형성한다.

본 발명의 목적 화합물(I)을 제조하기 위한 방법 1 내지 11은 하기에서 더욱 상세히 기술된다.

[방법 1]

목적 화합물(Ia) 또는 이의 염은 화합물(II)를 화합물(III) 또는 이의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

통상적으로, 본 반응은 알킬 리튬(예: n-부틸리튬 등), 알칼리 금속 수소화물(예: 수소화나트륨, 수소화칼륨 등) 등과 같은 염기의 존재하에 수행한다.

통상적으로, 본 반응은 디옥산, 디메틸설포사이드, 디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 벤젠, 헥산, 테트라하이드로푸란과 같은 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 용매중에서 수행한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 일반적으로 반응을 냉각하에, 주위 온도에서 또는 가열하에 수행한다.

[방법 2]

목적 화합물(Ib) 또는 이의 염은 화합물(IV)를 화합물(V) 또는 이의 염과 반응시켜 제조할 수 있다.

통상적으로, 반응은 물, 알코올(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 아세트산, 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설포사이드와 같은 용매, 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 유기 용매, 또는 이의 혼합물 중에서 수행한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 일반적으로 반응을 주위 온도에서, 가온하에 또는 가열하에 수행한다.

[방법 3]

목적 화합물(Ic) 또는 이의 염은 화합물(Ic) 또는 이의 염으로부터 이미노-보호 그룹을 제거시키는 반응을 통해 제조할 수 있다.

이들 이미노-보호 그룹을 제거하기 위한 적합한 방법에는 가수분해, 환원 등과 같은 통상적인 방법이 포

함될 수 있다. 가수분해는 염기 또는 산의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

적합한 염기에는, 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물(예: 수산화나트륨, 수산화칼륨 등), 알칼리 토금속 수산화물(예: 수산화마그네슘, 수산화칼슘 등), 알칼리 금속 탄산염(예: 탄산나트륨, 탄산칼륨 등), 알칼리 토금속 탄산염(예: 탄산마그네슘, 탄산칼슘 등), 알칼리 금속 중탄산염(예: 중탄산나트륨, 중탄산칼륨 등), 알칼리 금속 아세테이트(예: 아세트산나트륨, 아세트산칼륨 등), 알칼리 토금속 인산염(예: 인산마그네슘, 인산칼슘 등), 알칼리 금속 수소 인산염(예: 인산수소이나트륨, 인산수소이칼륨 등) 등과 같은 무기 염기, 및 트리알킬아민(예: 트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 피콜린, N-메틸피롤리딘, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비사이클로[4,3,0]논-5-온, 1,4-디아자비사이클로[2,2,2]옥탄, 1,5-디아자비사이클로[5,4,0]운데센-5과 같은 유기 염기가 포함될 수 있다. 염기를 사용한 가수분해는 종종 물, 친수성 유기 용매 또는 이의 혼합 용매 중에서 수행한다.

적합한 산에는 유기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산 등) 및 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산 등)이 포함될 수 있다.

통상적으로, 가수분해 반응은 유기 용매, 물 또는 이의 혼합 용매 중에서 수행한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 일반적으로 반응을 주위 온도에서 또는 가온 또는 가열하에 수행한다.

환원 반응에는 방법 6에서 설명된 바와 있는 촉매 환원 반응 및 화학적 환원 반응이 포함될 수 있으며, 통상적 방법에 의해 수행될 수 있다.

이 제거 반응에 적용되는 방법은 이미노-보호 그룹의 종류에 따라 선택한다.

제거반응은 이의 범주내에 R⁵를 나타내는 하이드록시 또는 아실옥시 또는 R⁴ 및 R⁵가 결합하여 형성시킨 추가의 결합을 반응 도중 또는 본 방법의 후-처리단계에서 제거하는 경우를 포함한다.

이러한 경우, 반응을 가열하에 촉매(예: 탄소상 팔라듐 등), 암모늄 포르메이트 및 아세트산의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

[방법 4]

목적 화합물(Ie) 또는 이의 염은 화합물(Ia) 또는 이의 염을 아실화제와 반응시켜 제조할 수 있다.

화합물(Ia)는 하이드록시 그룹에서 이의 통상적인 반응성 유도체 형태로 사용될 수 있다.

아실화제는 하기 일반식의 화합물로 표시될 수 있다.

화학식 2



상기식에서, R⁵_a는 상기에서 정의한 바와 같은 아실옥시 및 하이드록시 그룹에서의 이의 통상적인 반응성 유도체이다.

적합한 예로는 산 할라이드(예: 산 클로라이드 등), 산 무수물(예: 아세트산 무수물 등), 활성화 아미드, 활성화 에스테르 등을 들 수 있다.

통상적으로, 반응은 물, 아세톤, 디옥산, 아세토니트릴, 클로로포름, 디클로로메탄, 에틸렌 클로라이드, 테트라하이드로푸란, 에틸 아세테이트, N,N-디메틸포름아미드, N,N-디메틸아세트아미드, 피리딘과 같은 통상적인 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 용매 중에서 수행한다. 또한, 이들 통상적인 용매는 물과의 혼합물로서 사용될 수 있다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 통상적으로 반응을 냉각 내지 가온하에 수행한다.

또한, 반응을 알칼리 금속 중탄산염, 트리(저급)알킬아민, 피리딘, N-(저급)알킬모르폴린, N,N-디(저급)알킬벤질아민 등과 같은 무기 또는 유기 염기의 존재하에 수행할 수도 있다.

[방법 5]

목적 화합물(If) 또는 이의 염은 화합물(Ie) 또는 이의 염으로부터 HR⁵_a 그룹을 제거시키는 반응에 의해 제조할 수 있다.

통상적으로, 제거 반응은 알칼리 금속 수소화물(예: 수소화나트륨, 수소화칼륨 등)등과 같은 무기 염기, 및 트리알킬아민(예: 트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 피콜린, N-메틸피롤리딘, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비사이클로[4,3,0]논-5-엔, 1,4-디아자비사이클로[2,2,2]옥탄, 1,8-디아자비사이클로[5,4,0]운데크-7-엔 등과 같은 유기 염기에 의해 수행할 수 있다.

통상적으로, 본 반응은 디옥산, 디메틸, 설폭사이드, 디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 벤젠, 테트라하이드로푸란, 톨루엔과 같은 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 용매 중에서 수행한다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 통상적으로 냉각하에, 주위 온도에서 또는 가열하에서 수행한다.

[방법 6]

목적 화합물(Ih) 또는 이의 염은 화합물(Ig) 또는 이의 염을 환원 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 통상적인 방법. 예를 들어, 화학적 환원 반응 또는 촉매 환원 반응을 통해 수행할 수 있다.

화학적 환원 반응에 사용하기 적합한 환원제는 알루미늄 하이드라이드 화합물(예: 수소화알루미늄리튬, 수소화알루미늄나트륨, 수소화알루미늄, 리튬 트리메톡시 알루미늄, 하이드라이드, 리튬 트리-t-부톡시 알루미늄 하이드라이드 등)과 같은 금속 하이드라이드 화합물, боро하이드라이드 화합물(예: 나트륨 боро하이드라이드, 리튬 боро하이드라이드, 나트륨 시아노боро하이드라이드, 테트라메틸암모늄боро하이드라이드 등), 보란, 디보란, 알루미늄 할라이드(예: 염화알루미늄 등), 포스포러스 트리할라이드(예: 포스포러스 트리클로라이드, 포스포러스 트리브로마이드 등), 철(II) 옥살레이트, 금속(예: 주석, 아연, 철 등) 또는 금속 화합물(예: 염화크롬, 아세트산크롬 등) 및 유기 또는 무기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 트리플루오로아세트산, p-톨루엔설폰산, 염산, 브롬화수소산 등)의 혼합물 등이다.

촉매 환원 반응에 사용하기에 적합한 촉매는 백금 촉매[예: 백금 플레이트, 스폰지 백금, 백금 블랙(black), 콜로이드성 백금, 산화백금, 백금선 등], 팔라듐 촉매(예: 스폰지 팔라듐, 팔라듐 블랙, 산화팔라듐, 탄소상 팔라듐, 콜로이드성 팔라듐, 황산바륨 상의 팔라듐, 탄산바륨 상의 팔라듐 등), 니켈 촉매[예: 환원 니켈, 산화니켈, 라니(Raney) 니켈 등], 코발트 촉매(예: 환원 코발트, 라니 코발트 등), 철 촉매(예: 환원 철, 라니 철 등), 구리 촉매[예: 환원 구리, 라니 구리, 울만(Ullman) 구리 등] 등과 같은 통상적인 촉매이다.

바람직한 방법은 촉매 환원 반응이다.

통상적으로, 반응을 물, 알코올(예: 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 아세트산, 디에틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드와 같은 용매, 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 유기 용매 또는 이의 혼합물 중에서 수행한다.

반응을 암모늄 포르메이트의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다.

반응을 냉각 내지 가온하와 같은 온화한 조건하에서 수행하는 것이 바람직하다.

본 반응을 이의 범주내에, 반응 도중 또는 본 방법의 후-처리 단계에서 R³을 나타내는 이미노-보호 그룹을 제거하는 경우를 포함한다.

[방법 7]

목적 화합물(Ii) 또는 이의 염은 화합물(Id) 또는 이의 염을 화합물(VI)와 반응시켜 제조할 수 있다.

통상적으로, 반응은 알킬 리튬(예: n-부틸 리튬 등), 알칼리 금속 수소화물(예: 수소화나트륨, 수소화칼륨 등), 디(저급)알킬아민(예: 디아소프로필아민 등), 트리(저급)알킬아민(예: 트리메틸아민, 트리에틸아민 등), 피리딘 또는 이의 유도체(예: 피콜린, 루티딘, 4-디메틸아미노피리딘 등) 등과 같은 염기의 존재하에 수행한다.

통상적으로, 반응은 디옥산, 디메틸 설폭사이드, 디메틸포름아미드, 디에틸 포름아미드, 디메틸아세트아미드, 벤젠, 테트라하이드로푸란과 같은 용매 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 용매 중에서 수행한다. 사용된 염기가 액체인 경우, 이를 용매로서 사용할 수도 있다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 일반적으로 반응 냉각하에, 주위 온도에서 또는 가열하에 수행한다.

[방법 8]

목적 화합물(Ik) 또는 이의 염은 화합물(Ij) 또는 이의 염에 R⁴_a를 도입시키는 반응에 의해 제조할 수 있다.

도입되는 R⁴_a가 저급 알킬 또는 저급 알케닐인 경우, R⁴_a의 도입제는 하기 일반식으로 표시될 수 있는 화합물이다.

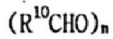
화학식 3



상기식에서, R⁴_a는 저급 알킬 또는 저급 알케닐이고, X¹은 상기에서 정의한 바와 같은 산 잔기이다.

도입되는 R⁴_a가 하이드록시(저급)알킬인 경우, R⁴_a의 도입제는 하기 일반식으로 표시될 수 있는 화합물이다.

화학식 4



상기식에서, R¹⁰은 수소 또는 저급 알킬이고, n은 정수이다.

반응은 방법 7과 거의 동일한 방법을 통해 수행할 수 있으며, 따라서 본 반응의 반응 양태 및 반응 조건(예: 용매, 염기, 반응온도 등)은 방법 7에 기술된 것들을 참조한다.

[방법 9]

목적 화합물(Im) 또는 이의 염은 화합물(II) 또는 이의 염을 만나히 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 만나히 반응에서 사용되는 포르말데하이드 및 N,N-디(저급)알킬아민의 존재하에 수행한다.

통상적으로, 반응은 유기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산 등) 및 무기산(예: 염산, 브롬화수소산, 황산 등)의 존재하에 수행한다.

통상적으로, 본 반응은 디옥산, 디메틸, 설폭사이드, 디메틸포름아미드, 디에틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 벤젠, 테트라하이드로푸란과 같은 용매 또는 반응에 악영향을 미치지 않는 임의의 다른 용매 중에서 수행한다. 사용할 산이 액체인 경우, 이를 용매로서 사용할 수도 있다.

반응 온도는 중요하지 않으며, 일반적으로 냉각하에, 주위 온도로 또는 가열하에 수행한다.

[방법 10]

목적 화합물(In) 또는 이의 염은 화합물(Im) 또는 이의 염을 촉매 환원 반응시켜 제조할 수 있다.

반응은 방법 6에 기술된 것과 같은 촉매 환원 반응일 수 있으며, 따라서, 이 반응의 반응 양태 및 반응 조건(예: 용매, 염기, 반응 온도 등)은 방법 6에 기술된 것을 참조한다.

본 반응은 이의 범주내에 R³상 이미노-보호 그룹을 반응 도중 또는 본 방법의 후-처리 단계에서 제거하는 단계를 포함한다.

[방법 11]

목적 화합물(Ip) 또는 이의 염은 화합물(Io) 또는 이의 염을 환원 반응시켜 제조할 수 있다.

이 반응은 방법 6과 거의 동일한 방법을 통해 수행할 수 있으며, 따라서 이 반응의 반응 양태 및 반응 조건(예: 용매, 염기 반응 온도 등)은 방법 6에 기술된 것을 참조한다.

출발 화합물(III), (III), (IV), (V) 및 (VI) 중 몇몇은 신규한 것이며, 이들 화합물은 후술될 제조방법에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 목적 화합물(I)을 통상적인 방법, 예를 들어, 추출, 침전, 분별결정화, 재결정화, 크로마토그래피 등을 통해 분리 정제한다.

이와 같이 수득한 목적 화합물(I)을 통상적인 방법에 의해 이의 염으로 전환시킬 수 있다.

목적 화합물(I)의 광학 활성 이성체는 통상적인 방법, 예를 들어, 이성체 혼합물을 광학 활성제와 반응시켜 분할시키는 방법에 의해 분할시킬 수 있다. 이러한 광학 활성제에는 광학 활성 산(예: 벤질옥시카보닐-L-페닐알라닌, 디-p-톨루오일타르타르산 등) 또는 산 클로라이드(예: 1-메톡시아세틸 클로라이드 등) 또는 산 무수물과 같은 산 유도체, 2-피롤리딘메탄올 등이 포함된다.

허혈성 질환용 치료제로서 사용된 목적 화합물(I)의 용도를 예시하기 위해, 본 발명의 대표적 화합물의 약리학적 활성을 하기에 명시하였다.

시험 화합물:

(+)-8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온 하이드로클로라이드

시험 방법:

체중이 305 내지 330g인 위스타 랫트(수컷)를 나트륨 펜토바비탈을 사용하여 마취시킨다. 호흡을 인위적으로 유지시킨다. 흉부를 절개하여 심장을 노출시킨다. 시험 화합물을 정맥내 투여한다. 10분후, 좌측 상행 관상 동맥(LAD)의 표면을 5분 동안 서킹(Sucking)하여 LAD를 거의 원형 상태로 폐색시킨다. 이어서, 서킹을 중지하여 재환류시킨다. 심전도를 기록하고, 심실 빈맥(VT), 심실 세동(VF) 및 사망률의 발생에 대한 억제율을 대조 그룹과 비교 조사하여 분석한다.

[표 1]

투여량 (mg/kg)	대조 그룹과 비교한 발생에 대한 억제율(%)		
	VT	VF	사망률
1.0	25	75	100

상기 시험 결과로부터 명백해지는 바와 같이, 화합물(1)은 재한류 손상을 경감시킨다. 따라서, 이들 화합물은 부정맥, 심근경색, 심기능부전, 협심증 등과 같은 허혈성 질환용 치료제로서 유용하다.

본 발명의 화합물(1)은 추가로 5-HT 길항작용, 특히 5-HT 길항작용 등과 같은 약리학적 활성을 나타내며, 따라서, 정신병(예: 정신분열증 조병 등), 불안 및 우울증과 같은 중추신경계(CNS) 질환; 두통(예: 편두통, 복합두통, 혈관성 두통 등) 및 신경통(예: 삼차신경통 등)과 같은 동통; 소화 불량, 위궤양, 역류성 식도염 및 풍기와 함께 일어나는 위장 기능 장애 증상, 및 과민성 장 증후군(IBS)과 같은 위장 질환; 각각 암 치료와 관련될 수 있는 구기 또는 구도; 동요병 등을 치료 또는 예방하기 위한 5-HT 길항 물질로서 유용하다.

또한, 본 발명의 화합물(1)은 비만증, 폐색전증; 약제 첨가 또는 물질의 오용에서 비롯되는 금단증후군; 스트레스와 관련된 정신 질환; 비염; 세로토닌-유도된 코의 질환; 및 치매 및 기타 인식 질환 등의 치료 및/또는 방지제로서 유용할 것으로 기대된다.

치료 또는 예방을 위한 투여에 있어서, 본 발명의 목적 화합물(1)은 상기 화합물을 활성 성분으로서, 경구, 비경구 및 외부 투여에 적합한 유기 또는 무기 고체 또는 액체 부형제와 같은 약제학적으로 허용되는 담체와의 혼합물 형태로 포함하는 통상적인 약제학적 제제 형태로 사용된다. 약제학적 제제는 정제, 입제, 산제, 캡슐제와 같은 고체 형태이거나 액제, 현탁제, 시럽, 유제, 레모네이드 등과 같은 액체 형태일 수 있다.

필요할 경우, 상기 제제는 보조 물질, 안정화제, 습윤제 및 통상적으로 사용되는 다른 첨가제(예: 락토오스, 시트르산, 타르타르산, 스테아르산, 마그네슘 스테아레렌, 테라 알바, 슈크로오스, 옥수수 녹말, 활석, 젤라틴, 한천, 펙틴, 땅콩 오일, 올리브유, 카카오버터, 에틸렌 글리콜 등)를 포함할 수 있다.

화합물(1)의 투여량은 환자의 연령, 상태, 질병의 종류 및 상태, 사용할 화합물(1)의 종류 등에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로, 환자에게 1일에 0.01 내지 약 500mg 이상의 양을 투여할 수 있다. 질병을 치료하는데 사용할 수 있는 본 발명의 목적 화합물(1)의 평균 단일 투여량은 약 0.05mg, 0.1mg, 0.25mg, 0.5mg, 1mg, 20mg, 50mg, 100mg이다.

하기의 제조 실시예 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적으로 제시한 것이다.

[제조예 1]

톨루엔(100ml) 중의 p-클로로페닐하이드라진 하이드로클로라이드(8.52g)의 현탁액에 2-메틸사이클로로헥산-1,3-디온(5.0g)과 40% 황산(40ml)을 가하고, 혼합물을 80 내지 85°C에서 4시간 동안 교반한다. 냉각시킨 후에, 유기층을 분리한다. 수성 층을 톨루엔으로 추출한다. 유기층을 모으고, 수성 중탄산나트륨, 물 및 염수로 세척한다. 황산나트륨으로 건조시킨 후에 유기층을 증발시킨다. 잔사를 메탄올로부터 재결정화하여 2-클로로-8,9-디하이드로-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(4.63g)을 수득한다.

용점: 102-103°C

IR(Nujol): 1690, 1675, 1625cm⁻¹

NMR(CDC1₃, δ): 2.08 (2H, 5중선, J=6Hz), 2.12 (3H, s), 2.75 (2H, t, J=6Hz),

2.88 (2H, t, J=6Hz), 7.21 (1H, dd, J=8.5Hz, J=2Hz), 7.35 (1H, d, J=2Hz), 8.32

(1H, d, J=8.5Hz)

[제조예 2]

제조예 1과 유사한 방법으로 8,9-디하이드로-2,10-디메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온을 제조한다.

용점: 106-107°C

IR(Nujol): 1705, 1675, 1620cm⁻¹

NMR(CDC1₃, δ): 2.06 (2H, 5중선, J=6Hz), 2.15 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.74 (2H, t, J=6Hz), 2.88 (2H, t, J=6Hz), 7.10 (1H, d, J=8.5Hz), 7.20 (1H, s), 8.29 (1H, d, J=8.5Hz)

[제조예 3]

테트라하이드로푸란(15ml)중의 디소프로필아민(1.21g)의 용액에 질소대기하 -70°C에서 hexan중의 1.64M n-부틸 리튬(7.3ml)을 가한다. 동일한 온도에서 20분 동안 교반한 후, 혼합물을 테트라하이드로푸란(20ml) 중의 8,9-디하이드로-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(1.99g)의 용액으로 5분 동안 처리한다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하고, N,N-디메틸메틸렌암모늄 요오다이드(2.41g)을 적가한다. 반응 온도를 1시간 20분에 걸쳐 점진적으로 -40°C가 되게한다. 반응 혼합물을 물로 희석시키고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출한다. 유기 층을 물로 2회 및 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 진공하에서 증발시킨다. 수득한 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(1 내지 5% 메탄올-메틸렌 클로라이드)로 정제한다. 1차 용출분획은 오일로서 8,9-디하이드로-10-메틸-7-메틸렌피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(0.16g)을 함유한다.

IR(Nujol): 1680, 1615, 1185cm⁻¹

NMR(CDC1₃, δ): 2.13 (3H, s), 2.60-3.10 (4H, m), 5.60 (1H, s), 6.36 (1H, s), 7.30 (3H, s), 8.43 (1H, m)

2차 용출분획은 8,9-디하이드로-10-메틸-7-(디메틸아미노메틸)피리도-[1,2-a]인돌-6(7H)-온(1.15g)을 함유한다.

용점: 70-76°C

IR(Nujol): 1685, 1615cm⁻¹

NMR(CDC1₃, δ): 1.70-2.10 (2H, m), 2.13 (3H, s), 2.23 (6H, s), 2.70-3.10 (5H, m), 7.30 (3H, m), 8.40 (1H, m)

[제조예 4]

아세트니트릴(15ml)중의 5-메틸-1H-이미다졸-4-카복알데하이드(1.10g)와 트리에틸아민(1.67ml)의 용액에 실온에서 디메틸설파모일 클로라이드(1.18ml)를 가한다. 용액을 45°C에서 20시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 냉각수로 희석시키고, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출한다. 유기층을 물로 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘으로 건조시킨 다음, 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(2% 메탄올-메틸렌 클로라이드)로 정제하여 결정(1.57g)을 수득한다. 톨루엔-hexan으로부터 재결정화하여 4-포르밀-N,N-디메틸-5-메틸-1H-이미다졸-1-설폰아미드(1.16g)를 수득한다.

용점: 100-108°C

IR(Nujol): 1690, 1560, 1190, 1165cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.73 (3H, s), 2.98 (6H, s), 7.91 (1H, s), 10.03 (1H, s)

[실시예 1]

(a) 테트라하이드로푸란(30ml) 중의 디소프로필아민(1.89g)의 용액에 질소대기하에 -70°C에서 hexan 중의 1.64M n-부틸리튬(11.5ml)을 가한다. 동일한 온도에서 20분 동안 교반한 후에 혼합물을 15분에 걸쳐 테트라하이드로푸란(15ml) 중의 8,9-디하이드로-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(3.39g)의 용액으로 처리한다. 혼합물을 -70°C에서 30분 동안 교반하고, 테트라하이드로푸란(75ml) 중의 5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-카복알데하이드(6.0g)의 용액을 20분에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 -70°C에서 추가로 55분 동안 교반한 후에, 물로 희석시키고, 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 유기 층을 물(2회) 및 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 진공하에서 증발시켜

8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온을 수득한다. 생성물은 두가지 부분입체이성체의 혼합물이다.

(b) 수득된 오일은 TLC(2% 메탄올-클로로포름)에 의한 Rf 값이 근사한(각각 0.5 내지 0.4) 두가지 생성물을 함유한다. 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(0.8% 메탄올-메틸렌 클로라이드)로 분리하여 두가지 분획을 얻는다. 두가지 생성물의 혼합물인 1차 용출 분획을 클로로포름-에틸아세테이트-헥산으로부터 결정화하여 Rf값이 더 큰 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온의 이성체 A(3.8g)를 수득한다.

용점: 153-169°C

IR(Nujol): 1680, 1620, 1230cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.40 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.00 (2H, m), 2.60-3.20 (3H, m),

5.00-5.30 (2H, m), 6.70-7.50 (19H, m), 8.27 (1H, m)

2차 용출 분획과 1차 용출 분획의 여액을 합하고, 진공 하에 증발시켜 Rf 값이 더 작은 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온의 이성체 B(1.9g)를 비결정성 분말로써 수득한다.

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.43 (3H, s), 2.10 (3H, s), 2.10 (2H, m), 2.50-3.30 (3H, m),

5.10 (1H, d, J=6Hz), 5.33 (1H, m), 6.90-7.50 (19H, m), 8.27 (1H, m)

[실시예 2]

아세트산-물(3.5:1, 45ml)중의 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온의 이성체 A(0.9g)의 용액을 55°C에서 2.5시간 동안 교반한다. 용매를 증발시킨 후에 잔사를 물과 메틸렌 콜로라이드 사이에 분배하고, 중탄산나트륨 수용액으로 중화시켜 침전물을 얻는다. 침전물을 모으고, 물과 메틸렌 콜로라이드로 세척하여, 결정(0.363g)을 수득한다. 다음, 뜨거운 메탄올(20ml) 중의 말레산(0.136g)으로 처리한다. 수득한 용액을 진공하에서 증발시켜 오일을 수득하고, 메탄올-에테르로부터 결정화하여 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온 말레에이트의 이성체 A(0.45g)를 수득한다.

용점: 189-190°C

IR(Nujol): 1685, 1635, 1615, 1575cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.60-2.10 (2H, m), 2.10 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.66-3.40

(3H, m), 5.40 (1H, d, J=4.5Hz), 6.00 (2H, s), 7.10-7.50 (3H, m), 8.20 (1H,

m), 8.73 (1H, s)

[실시예 3]

아세트산-물(4:1, 40ml)중의 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온의 이성체 B(1g)의 용액을 45°C에서 4시간 및 60°C에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 물로 희석시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 중화한 다음, 메틸렌 콜로라이드로 3회 추출한다. 유기층을 모으고, 물과 염수로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(8% 메탄올-메틸렌 콜로라이드)로 정제하여 오일(0.41g)을 수득한다. 메탄올(10ml) 중의 오일(0.41g)의 용액을 말레산(0.155g)으로 처리하고, 증발시킨다. 수득한 잔사를 메탄올-에테르로부터 결정화하여 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온 말

레에이트의 이성체 B(0.50g)를 수득한다.

용점: 155-161°C

IR(Nujol): 2500-3200, 1715, 1690, 1650, 1620, 1530cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 2.10 (3H, s), 1.70-2.30 (3H, m), 2.23 (3H, s), 2.70-3.30

(3H, m), 5.57 (1H, d, J=3Hz), 6.00 (2H, s), 7.10-7.50 (3H, m), 8.27 (1H, m),

8.80 (1H, s), 12.50-14.50 (2H, br s)

[실시예 4]

아세트산 무수물(5ml)을 피리딘(50ml) 중의 8,9-디하이드로-7-[(하이드록시)(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(4g, 이성체 A와 B의 혼합물)의 용액에 가한다. 실온에서 20시간 동안 교반한 후에, 용액을 진공하에 증발시킨다. 수득한 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(1% 메탄올-메틸렌 클로라이드)하여 7-[(아세톡시)(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-8,9-디하이드로-10-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(4.30g)을 비결정성 분말로서 수득한다.

IR(Nujol): 1730, 1685, 1625, 1235cm⁻¹

[실시예 5]

톨루엔(50ml) 중의 7-[아세톡시(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]-8,9-디하이드로-10-10-메틸피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(4.30g)의 용액에 실온에서 1,8-디이소프로필아민(95,4,0)운데크-7-엔(5ml)을 가한다. 55°C에서 6시간 동안 교반한 후에, 용액을 냉각수로 희석시킨다. 유기층을 분리하고, 물로 3회 및 염수로 세척한 다음, 무수 황산 마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 증발시킨다. 수득한 오일을 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(0.5% 메탄올-메틸렌 클로라이드)로 정제하여 8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸렌]피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(3.60g)을 비결정성 분말로서 수득한다.

IR(Nujol): 1675, 1625, 1610, 1140cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.60 (3H, s), 2.17 (3H, s), 2.93 (2H, m), 3.60 (2H, m),

6.90-7.70 (20H, m), 8.40 (1H, m)

[실시예 6]

N,N-디메틸포름아미드-에탄올(6:1, 49ml) 중의 8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸렌]피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(2.0g)과 10% 팔라듐/탄소(0.4g)의 혼합물을 대기압 하에서 6시간 동안 수소화시킨다. 촉매를 여과한 후에, 여액을 진공하에 증발시켜, 오일로서 수득하고, 이것을 정제하지 않고 다음 반응에서 사용한다.

[실시예 7]

(a) 아세트산(50ml)과 물(15ml) 중의 조약한 8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1-트리틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온의 용액을 45°C에서 2시간 및 65°C에서 2시간 동안 교반한다. 용매를 증발시킨 후에, 잔사를 물로 희석시키고, 중탄산나트륨 수용액으로 중화시킨 다음, 메틸렌 클로라이드로 3회 추출한다. 유기층을 모으고, 물과 염수로 세척한 다음, 무수 황산마그네슘으로 건조시키고, 진공하에 증발시킨다. 잔사를 실리카 겔 칼럼 크로마토그래피(10% 메탄올-메틸렌 클로라이드)로 정제하여 8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)메틸]피리도[1,2-a]인돌-6(7H)-온(1.0g)을 결정으로서 수득한다.

용점: 226-229°C

IR(Nujol): 1690, 1615, 1325cm⁻¹

NMR(DMSO-d₆, δ): 1.60-2.10 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.50-3.40 (5H, m),

7.17-7.60 (3H, m), 7.37 (1H, s), 8.33 (1H, m), 11.60 (1H, s)

(b) 상기에서 수득한 결정을 메탄올(30ml) 중의 말레산(0.396g)으로 처리한다. 용매를 증발시킨 후에, 수득한 잔사를 메탄올-에테르로부터 결정화하여 8,9-디하이드로-10-메틸-7-[(5-메틸-1H-이미다졸-4-일)