(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.[6]
C07D 491/056

(45) 공고일자 2003년10월04일
(11) 등록번호 10-0386934
(24) 등록일자 2003년05월27일

(21) 출원번호 10-1995-0027528
(22) 출원일자 1995년08월30일

(65) 공개번호 특1996-0007597
(43) 공개일자 1996년03월22일

(30) 우선권주장 08/298645 1994년08월31일 미국(US)
08/412242 1995년03월28일 미국(US)

(73) 특허권자 일라이 릴리 앤드 캄파니
미국 46285 인디애나주 인디애나폴리스 릴리 코포레이트 센터

(72) 발명자 벤자민알란앤더슨
미합중국인디애나46077지온스빌카탈리나웨이1644

마빈마틴한센
미합중국인디애나46227인디애나폴리스포레스트커먼스불리바드6409

제프리토마스비센치
미합중국인디애나46112브라운스버그팀버레인49

데이비드리베리
미합중국인디애나46220인디애나폴리스모히칸로드5363

밀튼죠셉쯔미예프스키,쥬니어
미합중국인디애나46033카멜파트릿지플레이스10152

에드워드그랜트그롤류
미합중국인디애나46260인디애나폴리스웨스트78번스트리트1025

(74) 대리인 김영
장수길

심사관 : 이재정

(54) 신규한결정형태의디하이드로-2,3-벤조디아제핀유도체

요약

본 발명은 d 간격이 12.78, 9.48, 8.99, 8.64, 8.23, 6.39, 6.27, 5.73, 4.01 및 3.96Å인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 물리적 형태의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀에 관한 것이다. 상기 화합물은 AMPA 길항 물질로서 유용하다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신경계 질환의 치료에 약제로서 유용한 신규한 물리적 형태의 디하이드로-2,3-벤조디아제핀 유도체에 관한 것이다.

유럽 특허원 공고 제 EP-A1-0492485 호에는 1-(4-아미노페닐)-3-아세틸-4-메틸-7,8-메틸렌디옥시-3,4-디하이드로-5H-2,3-벤조디아제핀 화합물이 개시되어 있다. 상기 화합물은 흥분성 아미노산 AMPA 수용체의 효능있고 선택적인 길항물질이며, 다양한 신경학적 질환의 치료 능력을 갖는 것으로 여겨진다. 상기 화합물의 (R)-에난티오머(이후부터는 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀이라 칭함)가 가장 효능있는 에난티오머이다.

본 발명은 d 간격이 12.78, 9.48, 8.99, 8.64, 8.23, 6.39, 6.27, 5.73, 4.01 및 3.96Å인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h] [2,3]벤조디아제핀의 물리적 형태를 제공한다. 본 발명은 또한 상기 형태의 제조 방법, 상기를 함유하는 약학 조성 물 및 상기의 사용 방법을 제공한다.

(R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀은 다형태를 갖는 것으로 밝혀졌다.

밝혀진 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조더아제핀의 첫번째 물리적 형태는 약 168 내지 172℃의 융점, 및 6.57 및 5.24Å의 특징적인 d 간격을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다. 상기 물리적 형태를 이후부터는 I 형이라 칭한다. 상기는 촉매로서 수소 및 탄소상 팔라듐을 사용하여 에탄올중의 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀을 환원시키고, 이어서 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 에탄올을 증발시키고, 잔사를 5.7배 부피의 1:1 물/에탄올중에서 가열환류시키고, 이어서 생성된 용액을 냉각시킴으로써 제조하였다.

놀랍게도, 수소 및 탄소상 팔라듐 대신에 포름산 암모늄 및 탄소상 팔라듐을 사용함으로써 I 형의 제조에 사용된 방법을 변형시켜 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 새로운 물리적 형태를 제조하였으며, 이를 이후부터는 II 형이라 칭한다. 따라서 II 형은 촉매로서 탄소상 팔라듐 및 포름산 암모늄을 사용하여 에탄올중의 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀을 환원시키고, 이어서 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 에탄올을 증발시키고, 잔사를 6배 부피의 1:1 물/에탄올중에서 가열환류시키고, 이어서 생성된 용액을 냉각시킴으로써 제조하였다. II 형은 13.12 및 5,01Å의 특징적인 d 간격을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다.

포름산 암모늄 및 탄소상 팔라듐 대신에 포름산 칼륨 및 탄소상 팔라듐을 사용함으로써 II 형의 제조에 사용된 방법을 변형시켜 놀랍게도 더욱 또다른 물리적 형태를 제조하였으며, 이를 이후부터는 III 형이라 칭한다. 따라서 III 형은 촉매로서 탄소상 팔라듐 및 포름산 칼륨을 사용하여 에탄올중의 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀을 환원시키고, 이어서 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 에탄올을 증발시키고, 잔사를 6배 부피의 1:1 물/에탄올중에서 가열환류시키고, 이어서 생성된 용액을 냉각시킴으로써 제조하였다. III 형은 10.61, 8.83, 6.78, 5.83, 4.13 및 3.74Å의 특징적인 d 간격을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 물리적 형태는 동시 계류중인 특허원(참고번호 X9386C)의 주제이다.

놀랍게도, 더욱 또다른 물리적 형태(이후부터는 IV 형이라 칭함)가 또한 발견되었다. 상기 형태는 처음에 II 형을 가열시킨 후에 형성되는 것으로 관찰되었다. 후속적으로 IV 형은 III 형의 제조에 사용된 방법을 변형시킴으로써, 특히 결정화 단계에 사용된 물/에탄올의 부피 비를 증가시킴으로써 직접 제조할수도 있는 것으로 밝혀졌다. 따라서 IV 형은 촉매로서 탄소상 팔라듐 및 포름산 칼륨을 사용하여 에탄올중의 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀을 환원시키고, 이어서 상기 촉매를 여과에 의해 제거하고, 에탄올을 증발시키고, 잔사를 8배 부피의 5:3 물/에탄올 또는 7배 부피의 4:3 물/에탄올중에서 가열환류시키고, 임의로 70 내지 80℃에서 IV형 결정으로 시이딩시키고, 이어서 생성된 용액을 냉각시킴으로써 제조하였다. IV 형은 12.78, 9.48, 8.99, 8.64, 8.23, 6.39, 6.27, 5.73, 4.01 및 3.96Å의 특징적인 d 간격을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 물리적 형태는 본 발명의 한 태양으로서 제공된다.

I 형은 여러가지 불리한 특성들을 갖는 것으로 밝혀졌다. 특히, 상기는 교반하고 이동시키기 어려운 농후한 슬러리로서 결정화되는 것으로 밝혀졌다. 여과 시간은 대규모 생산에 대해 허용되지 않을 정도로 길고, 여과된 습윤 케이크의 건조 시간도 또한 긴 것으로 밝혀졌다. 더우기, I 형은 열적으로 불안정한 것으로 밝혀졌고, IV 형, 또는 때때로 더욱 또다른 물리적 형태(이후부터는 V 형이라 칭함)로 전환되는 것으로 밝혀졌다. V 형은 6.12, 5.94 및 5.48Å의 특징적인 d 간격을 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 것으로 밝혀졌다. V 형은 차동 주사 열량 측정시 복수 상 전이를 보인다.

II 형은 쉽게 여과될수 있는 교반가능한 현탁액으로서 결정화되는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 상기는 느리게 건조되고 결정화 용매를 보유하는 것으로 밝혀졌다. I 형과 마찬가지로, 상기는 IV 형으로의 전환에 대해 열적으로 불안정한 것으로 밝혀졌다.

III 형은 쉽게 여과 및 건조될수 있는 교반가능한 현탁액으로서 결정화되는 것으로 밝혀졌다. 상기는 또한 III형과 마찬가지로 열적으로 안정한 것으로 밝혀졌다.

IV 형도 또한 쉽게 여과 및 건조될수 있는 교반가능한 현탁액으로서 결정화 되는 것으로 밝혀졌다. 상기는 또한 III형과 마찬가지로 열적으로 안정한 것으로 밝혀졌다.

I, II, III, IV 및 V 형들은 각각 X-선 회절, ^{13}C 고체상태 NMR 분광분석 및 차동 주사 열량측정에 의해 특성화되었다. 사용된 기법들, 및 각 형태의 샘플들에 대해 측정된 물리적 특징들을, 다수의 상이한 샘플을 사용하여 차동 주사 열량 측정에 의해 수득된 일반적인 범위와 함께(III 및 IV 형에 대해서만) 하기에 나타낸다.

X-선 회절(XRD) 패턴은 40mA 및 50KV의 튜브 하중으로 작동하는 Cu Kα(λ=1.54056Å)원이 장착된 지멘스(Siemens) D5000 X-선 회절측정계상에서 얻었다. 데이타는 케벡스(Kevex) 고체 상태 검출기를 사용하여 수집하였다. 각 샘플을 0.03° 의 단계 크기 및 2초/단계의 최대 주사 속도로 4와 35° 2θ 사이에서 주사하였다.

차동 주사 열량측정법(DSC)의 측정은 세이코(Seiko) 차동 주사 열량계상에서 수행하였다. 알루미늄 팬으로 밀봉한 샘플들(2 내지 5mg)을 주변온도(25℃)에서 적어도 200℃로 10℃/분의 속도로 가열하였다.

^{13}C 교차 편광/매직 앵글 주사(CP/MAS) NMR 스펙트럼은 100.577 MHz의 탄소 주파수에서 작동하고 완전한 고체 액세서리 및 배리안(Varian) 5 또는 7 mm VT CP/MAS 탐침이 장착된 배리안 유니티(Varian Unity) 400 MHz 분광광도계를 사용하여 얻었다. 전형적인 측정 조건들은 하기와 같다; 90(도) 양자 r. f. 펄스 5.0분, 접촉 시간 1 내지 2분, 펄스 반복 시간 5초, MAS 주파수 7kHz, 스펙트럼 폭 50kHz, 및 포착 시간 50분, 화학적 이동은 샘플 치환에 의한 헥사메틸벤젠의 CH_3 그룹(델타=17.3ppm)을 기준으로 하였다.

I 형

DSC: =171.5℃에서 주 흡열반응, 207.4℃에서 소규모 흡열반응

XRD:	간격, d(Å)	상대 강도
	17.30	100
	12.28	34
	7.76	71
	6.57	37
	5.24	35
	4.81	94
	4.34	30
	4.21	29
	4.09	19
	3.98	14
	3.62	18
	2.85	12

II 형

DSC: 85.2℃에서 흡열반응, 91.4℃에서 발열반응, 192.3℃에서 흡열반응

XRD:	간격, d(Å)	상대 강도
	13.12	100
	9.72	23
	6.73	37
	6.61	60
	5.25	28
	5.01	94
	4.89	70
	4.75	41
	4.24	28
	3.74	25

III 형

DSC: 상기 샘플에 대해 194.7℃에서 흡열반응. 다른 샘플들은 192 내지 195℃ 범위의 온도에서 흡열반응을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

XRD:	간격, d(Å)	상대 강도
	10.61	78
	8.83	73
	8.33	15
	7.85	9
	6.78	100
	5.83	17
	5.68	6
	5.31	25
	5.11	68
	4.94	62
	4.78	20
	4.55	5
	4.41	25
	4.13	71
	4.07	19
	3.90	24
	3.74	40
	3.53	16
	3.42	18
	3.37	26
	3.28	11
	3.21	30
	3.02	5
	2.85	7
	2.78	6

IV 형

DSC: 상기 샘플에 대해 203.2℃에서 흡열반응. 다른 샘플들은 201 내지 207 ℃ 범위의 온도에서 흡열반응을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

XRD:	간격, d(Å)	상대 강도
	12.78	100
	9.48	29
	8.99	17
	8.64	23
	8.23	59
	6.53	58
	6.39	13
	6.27	20
	5.73	33
	5.37	44
	5.22	14
	5.18	11
	5.10	15
	4.95	32
	4.89	61
	4.75	12
	4.56	10
	4.41	29
	4.32	20
	4.01	53
	3.96	35
	3.77	22
	3.59	31
	3.39	15
	3.11	19

V 형

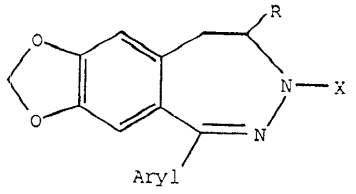
DSC: 170.6℃에서 흡열반응, 177.3℃에서 발열반응, 206.2℃에서 흡열반응.

XRD:	간격, d(Å)	상대 강도
	17.37	51
	12.29	21
	7.75	29
	6.79	32
	6.12	13
	5.94	14
	5.48	15
	5.34	24
	4.89	82
	4.33	100
	4.26	50
	4.08	34
	4.02	20
	3.65	21
	2.86	13

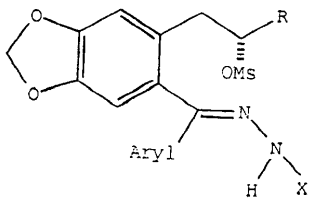
표 I. 용액 및 고체 상태 ^{13}C NMR 화학적 이동 데이타

I형	II형	III형	IV형	V형
176.4	173.7	175.4	174.1, 176.3	175.3
128.6	126.9	126.3	127.5, 129.4	148.5
115.9	150.4	109.4	114.1	149.4
148 9	147.6	116.1	116.3	146.7
146.3	134.5	149.9	148.0,150.2	135.4
136.4	123.3	146.0	146.4	136.7
123.9	129.2	135.9	136.1	151.1
131.7	135.8	124.3	124.7	154.3
154.5	152.1	129.1	131.2,133.6	155.1
168.4	170.7	132.8	152.7	163.0
22.2	22.2	153.5	167.7,169.7	167.2
18.6	18.3	171.4	23 2,23.7	20.6
		24.3	18.5,19.2	19.1
		19.4		17.4

또 다른 면에 따라서, 본 말명은
a) 하기 일반식(VII)의 화합물을 가성 소다와 반응시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 제조하는 단계;
b) 일반식(I)의 p-니트로페닐 그룹을 촉매로서 목탄상 팔라듐의 존재하에서 포름산 칼륨을 사용하여 아닐린 그룹으로 환원시켜 Aryl 이 p-아미노페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 단계; 및
c) Aryl 이 p-아미노페닐인 일반식(I)의 화합물을, 물의 부피 대 에탄올의 부피가 1.1/1.0 이상인 물과 에탄올의 혼합물로 부터 결정화시키는 단계를 포함하는
IV 형의 제조 방법을 제공한다:



I



VII

상기식들에서,
Ms 는 메탄설포닐이고,
R 은 메틸이고,
X 는 아세틸이고,
Aryl 은 p-니트로페닐이다.

상기 방법의 단계(a) 는 편의상 0 내지 100℃ 범위의 온도에서 수행한다. 적 합한 용매로는 메탄올 또는 에탄올과 같은 알칸올, 및 테트라하이드로푸란과 같은 에테르가 있다.

단계(c)에서, 물의 부피 대 에탄올의 부피비는 바람직하게 1.15 내지 2.0, 보다 바람직하게 1.2 내지 1.8범위이다.

일반식(VII)의 화합물을 메틸렌디옥시페닐 케톤 유도체로 부터 출발하여 다단계 공정에 의해 제조할수도 있다. 상기 공정은 하기의 단계들을 포함한다:

a) 다량의 하기 일반식(II)(이때 R 은 메틸이다)의 화합물을 제공하는 단계;

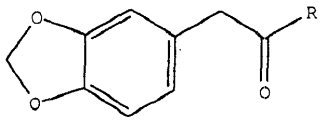
b) 일반식(II)의 화합물을 비대칭적으로 환원시켜 하기 일반식(III)의 화합물을 제조하는 단계;

c) 일반식(III)의 화합물을 일반식 Aryl · CHO의 p-니트로벤즈알데히드 화합물과 반응시켜 하기 일반식(IV)의 이소크로만 화합물을 제조하는 단계;

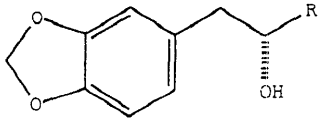
d) 일반식(IV)의 화합물을 산화제와 반응시켜 하기 일반식(V)의 화합물을 제조하는 단계;

e) 일반식(V)의 화합물을 아세트산 히드라지드와 반응시켜 하기 일반식(VI)의 화합물을 제조하는 단계; 및

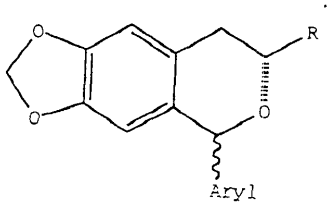
f) 일반식(VI)의 화합물을 메탄설포닐 클로라이드 및 3급 아민과 반응시켜 일반식(VII)의 화합물을 제조하는 단계를 포함한다:



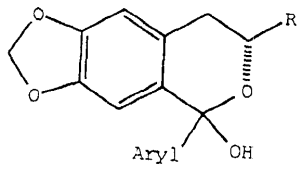
(II)



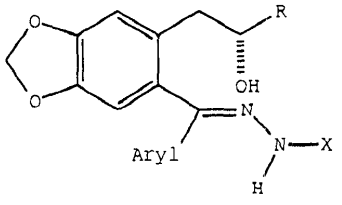
(III)



(IV)



(V)



(VI)

바람직한 방법은 케톤의 알콜로의 초기 키랄 환원을 포함한다. 치환체들을 다-단계 공정으로 가하여 벤조-융합된 피란 고리를 닫은 후에, 히드라진 시약을 도입시켜 상기 고리를 개환시키고 필요한 질소 성분들을 가한다. 최종적으로, 2차 고리를 강염기를 가하여 닫고, 상기 화합물을 환원시켜 목적하는 화합물을 제조한다.

가장 바람직하게, 키랄 환원 단계는 케톤으로 부터 일반식(I) 화합물을 합성하는 첫번째 단계이다. 상기 키랄 환원은 특정한 화학물질의 사용, 또는 바람직하게 하기 기술하는 생물학적 시약들을 사용함으로서 수행할수도 있다. 상기 방법에서 입체화학은 초기에 정하는 것이 유리하며, 이는 나중의 단계들을 비교적 에난티오머가 순수한 물질상에서 수행할수 있게 한다. 이는 처리량 및 에난티오머 순도 모두를 증가시킨다.

상기 방법의 첫번째 단계는 3,4-메틸렌디옥시페닐 아세톤을 키랄 환원시켜 실질적으로 에난티오머가 순수한 1,2-메틸렌디옥시벤젠의 알콜 유도체를 제조함을 포함한다. 바람직하게, 상기 형성된 에난티오머는 상기 알콜의 S 또는 (+) 입체 이성체이다.

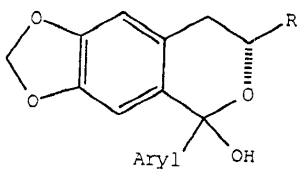
한편으로, 상기 처음 단계는 1,2-메틸렌디옥시벤젠의 할로 유도체와 에난티오머가 풍부한 에폭사이드의 결합을 포함할수도 있다. 이는 또한 에난티오머가 매우 풍부한 1,2-메틸렌디옥시벤젠의 알콜 유도체를 생성시킨다.

상기 키랄 환원의 초기 단계를 수행하는데 사용되는 물질은 화학적 또는 바람직하게 생물학적 물질일수 있다. 생물학적 시약의 경우에, 바람직한 시약은 환원 효소, 가장 바람직하게 지고사카로마이세스(Zygosaccharomyces) 그룹의 효모이다. 사용할수 있는 다른 생물학적 시약들은 다음과 같다: 피키아 페르멘탄스(Pichia fermentans), 엔도마이코프시스 피불리게라(Endomycopsis fibuligera), 네마토스포라 코릴리(Nematopora coryli), 사카로마이세스 스페시즈(Saccharomyces sp.), 칸디다 파마타(Candida famats), 사카로마이세스 파스토리아누스(Saccharomyces pastorianus), 사카로마이세스 세레비지아에 (Saccharomyces cerevisiae), 사카로마이세스 우바륨(Saccharomyces uvarum), 칸디다 유틸리스(Candida utilis), 사카로마이세스 글로보수스(Saccharomyces globosus), 클루이베로마이세스 도브즈한스크(Kluyveromyces dobzhansk), 클루이베로마이세스 락티스(Kluyveromyces lactis), 칸디다 알비칸스(Candida albicans), 빵 효모, 지고사카로마이세스 룩시(Zygosaccharomyces rouxii), 락토바실러스 액시도필러스(Lactobacillus acidophilus), 아우레오바시디움 풀루란스(Aureobasidium pillulans), 모르티에렐라 이사벨리나(Mortierella isabellina), 리조푸스 오리자에(Rhizopus oryzae), 클로엑케바 자바니카(Kloeckeva javanica), 한세니아스포라 발비엔시스(Hanseniaspora valbyensis), 옥토스포로마이세스 옥토스포리(Octosporomyces octospori), 칸디다 귈리에르몬디(Candida guilliermondi), 칸디다 파라프실로시스(Candida parapsilosis), 칸디다 트로피칼리스(Candida tropicalis), 토루로프시스 타보아다에(Torulopsis taboadaae), 토루로프시스 에타노리토레란스(Torulopsis ethanolitolerans), 토루로프시스 프타르미가니(Torulopsis ptarmiganii), 토루로프시스 소노렌시스(Torulopsis sonorensis), 트리고노프시스 바리아빌리스(Trigonopsis variabilis), 토루로프시스 에노키(Torulopsis enokii), 토루로프시스 메타노쎄르모(Torulopsis methanothermo), SAF 즉석 효모, 애쉬랜드 효모 불활성물, 칸디다 보이디니(Candida boidinii), 칸디다 블란키(Candida blankii) 및 레드 스타 효모.

상기 초기 단계에서 형성된 바람직한 중간체는 1,2-메틸렌디옥시벤젠의 알콜 치환된 동족체이며, 가장 바람직한 동족체는 (S)-α-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-에탄올로 이루어진다.

이어서 상기 초기 단계에서 형성된 바람직한 중간체 화합물을 픽텟-스펭글러(Pictet-Spengler) 반응시켜 벤조디아제핀 탄소 구성물들을 수렴 융합시킨다. 바람직한 시약으로 p-니트로벤즈알데히드가 선택되지만, 당해분야의 숙련가들에게 공지된 다른 시약들, 예를들어 아세탈도 사용할수 있다. 바람직한 중간체는 디하이드로벤조피랄이며, 가장 바람직한 화합물은 7,8-디하이드로-7-메틸-5-(4-니트로페닐)-5H-1,3-디옥솔로-벤조[b]피란이다.

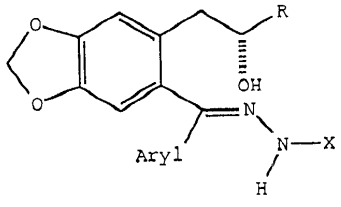
이어서 디하이드로벤조피란 동족체를 C5위치에서 산화시켜 하기 일반식(V)의 헤미케탈 유도체를 수득한다:



(V)

바람직한 산화제로는 과망간산 칼륨, DDQ(2,3-디클로로-5,6-디시아노-1,4-벤조퀴논) 또는 기타의 것들이 있으며, 가장 바람직한 산화제는 수산화 나트륨 및 공기 배합물이다.

이어서 상기 C5-헤미케탈을 히드라존 중간체의 형성을 위해 산의 존재하에서 아세트산 히드라지드와 반응시킨다. 상기 단계에서, 상기 히드라존 성분이 상기 C5 탄소에 결합되도록 상기 벤조피란 고리를 개환시킨다. 상기 반응은 편의상 환류 방향족 또는 양성자성 용매중에서 수행하며, 바람직한 히드라존은 하기 일반식(VI)의 화합물이다:



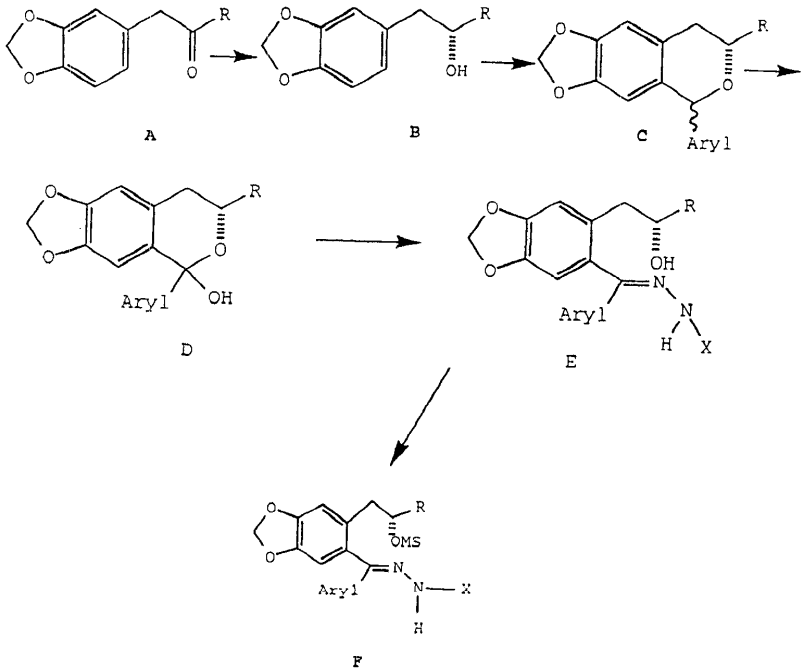
(VI)

상기식에서,

R 은 CH_3 이고, X 는 아세틸이고, Aryl 은 p-니트로페닐이다.

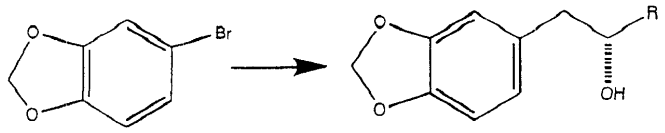
상기 방법을 하기의 도식으로 요약할수 있다:

도 식(I)



도식(I)에서, 상기 방법의 첫번째 단계는 생물학적 시약, 가장 바람직하게 지고사카로마이세스 룩시를 가하여 상기 케톤을 목적하는 알콜로 환원시키는 것을 포함한다. 적합한 양의 흡수성 수지, 예를들어 AD-7, XAD-7, HP2MGL(가교결합된 폴리메타크릴레이트, 롬 앤드 하스사), HP2O(폴리스티렌성) 또는 SP207(브롬화된 폴리스티렌, 미쯔비시사)을 상기 반응 혼합물에 가하여 미생물의 죽음을 방지하고 형성되는 알콜을 흡수할수도 있다. 다른 유사한 수지들도 또한 사용할수 있다.

도 식(II)



도식(II)에서, 상기 방법의 첫번째 단계는 아릴 할라이드 유도체, 예를들어 4-브로모-1,2-(메틸렌디옥시)벤젠을 알칼리 금속 탄화수소(2급-부틸리튬이 바람직함) 및 에난티오머가 순수한 에폭사이드와 반응시킴을 포함한다. 한편으로, 아릴 할라이드를 먼저 마그네슘과 반응시켜 그리냐드 시약으로 전환시킨 다음, 촉매로서 요오드화 구리(I)의 존재하에서 에난티오머가 순수한 에폭사이드와 반응시킬수도 있다. 바람직한 것은 (S)-(-)-프로필렌 옥사이드이다. 상기 도식(I) 및 (II) 모두에서, 그 목적은 가능한한 빨리 상기 벤조디아제핀 고리의 C8 원자의 입체화학을 정하는 것이다. 상기 두 도식들은 모두 상기 목적을 이루었고, 형성된 에난티오머 풍부(ee) 알콜이 98%의 순도 범위로 형성됨이 관찰되었다.

(R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀은 AMPA 수용체에 대한 선택적인 길항물질로서 알려져 있다. 따라서, 더욱 또다른 태양에 따라, 본 발명은 AMPA 수용체의 차단을 필요로 하는 포유동물에서 AMPA 수용체를 차단하는 약제의 제조를 위한 IV 형의 용도를 제공한다.

과도하거나 부적합한 흥분성 아미노산 신경전달 자극에 의해 영향받기 쉬운 다양한 생리학적 기능들이 밝혀졌다. (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드 로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀은 심장 우회수술 및 이식술에 따른 대뇌 결손, 발작, 대뇌 허혈, 척수 손상, 두부 손상, 분만후 저산소증, 심장 마비 및 저혈당성 신경 손상과 같은 급성 신경학적 질환을 포함한 질환과 관련된 포유동물의 다양한 신경학적 질환을 치료하는 능력을 갖는 것으로 여겨진다. 상기 화합물은 다양한 만성적인 신경학적 질환들, 예를들어 알쯔하이머병, 헌팅톤 무도병, 근위축성 측삭 경화증, AIDS-유발된 치매, 안구 손상 및 망막증, 및 특발성 및 약물 유발된 파킨슨증을 치료하는 능력을 갖는 것으로 여겨진다. 본 발명은 또한 상기 질환들의 치료 약제를 제조하기 위한 IV 형의 용도를 제공한다.

상기 화합물은 또한 근육 경련, 경련, 편두통, 뇨실금, 정신병, 약물 내성 및 금단, 불안증, 구토, 뇌부종, 만성 통증 및 지발성 운동이상증을 비롯한 글루타메이트 기능부전과 관련된 포유동물의 다양한 기타의 신경학적 질환들을 치료하는 능력을 갖는 것으로 여겨진다. 상기 화합물은 또한 진통제로서도 유용하다. 따라서, 본 발명은 또한 상기 질환들의 치료 약제를 제조하기 위한 IV 형의 용도를 제공한다.

본원에 사용된 '유효량'이란 용어는 AMPA 흥분성 아미노산 수용체를 차단할 수 있는 IV 형의 양을 나타낸다. 본 발명에 따라 투여되는 화합물의 특정 투여량은 투여되는 화합물, 투여경로, 치료하려는 특정 상태, 및 유사한 고려사항들을 비롯한 개개의 경우들을 포함하는 특정 상황들에 의해 결정될 것임은 물론이다. 상기 형태는 경구, 직장, 경피, 피하, 정맥내, 근육내 또는 비내 경로를 비롯한 다양한 경로에 의해 투여할수 있다. 한편으로, 상기 형태를 연속 주입에 의해 투여할 수도 있다. 전형적인 1일 투여량을 본 발명의 활성 화합물 약 0.01 내지 약 30mg/kg을 함유할 것이다

. 바람직한 1일 투여량 범위는 약 0.05 내지 약 24mg/kg, 보다 바람직하게 약 0.1 내지 약 20mg/kg일 것이다.
IV 형은 일반적으로 약학 조성물의 형태로 투여될 것이다. 또다른 태양에 따라, 본 발명은 IV 형 및 약학적으로 허용가능한 희석제 또는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
본 발명 조성물의 제조에 있어서, 활성 성분을 대개 담체와 혼합하거나, 담체로 희석하거나, 또는 캡슐, 사세(sachet), 종이 또는 다른 용기일수도 있는 담체로 둘러싼다. 상기 담체가 희석제로 사용되는 경우, 상기는 활성 성분에 대한 비히클, 부형제 또는 매질로서 작용하는 고체, 반-고체 또는 액체 물질일수도 있다. 상기 조성물은 예를들어 정제, 환제, 분말, 로젠지(lozenge), 사세, 카세(cachet), 현탁제, 에어로졸, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 및 멸균 포장된 분말의 형태일수 있다.
적합한 담체, 희석제 및 부형제의 몇몇 예로 락토오즈, 덱스트로즈, 슈크로즈, 솔비톨, 만니톨, 전분, 고무, 아라비아고무, 인산 칼슘, 알기네이트, 트라가칸트, 젤라틴, 규산 칼슘, 미정질 셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로즈, 메틸 셀룰로즈, 메틸 및 프로필 하이드록시벤조에이트, 활석, 스테아르산 마그네슘 및 광물성 오일이 있다. 상기 제형들은 윤활제, 습윤제, 유화 및 현탁제, 보존제, 감미제 또는 풍미제를 추가로 함유할수 있다. 본 발명의 조성물을 당해 분야에 잘 공지된 방법을 사용하여 환자에게 투여한 후 활성 성분이 신속히, 서서히 또는 지연 방 출되도록 제형화할수도 있다.
상기 조성물을 바람직하게 각각의 투여량이 약 5 내지 약 5000mg, 보다 바람직하게 약 25 내지 약 3000mg의 활성 성분을 함유하는 단위 투여형으로 제형화한다. 가장 바람직한 단위 투여형은 약 100 내지 약 2000mg의 활성 성분을 함유한다. '단위 투여형'이란 용어는 각 단위가 적합한 약학 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성시키도록 계산된 예정량의 활성 물질을 함유하는, 인간 대상자 및 다른 포유동물에게 1회 투여량으로서 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다.
하기 실시예들은 본 발명을 예시한다.
실 시 예 1
(S)-α-메틸-1,3 벤조디옥솔-5-에탄올의 합성 방법
1 당량의 3,4-메틸렌디옥시페닐 아세톤, 0.45 당량의 인산 이나트륨, 0.03 당량의 인산, 12.5배 부피의 AD-7 수지 및 5.8배 부피의 물을 서로 혼합하고, 20 내지 25℃에서 15 내지 60분동안 교반하였다. 2.27 당량의 글루코즈를 첨가하고, 지고사카로마이세스 룩시(Z. rouxii) ATCC 14462를 케톤 g 당 1.5 g의 습성 세포 페이스트(건조 중량을 기준으로 0.375 g/g)를 첨가하였다. 상기 혼합물을 물로 희석시켜 25배 부피로 만들고, 이어서 8 내지 16시간동안 33 내지 35℃에서 서서히 교반하였다. 혼합물을 100 메쉬 (150 마이크론 이하)의 스테인레스 강철 스크린으로 여과시키고, 스크린에 의해 걸러진 수지를 4개의 분리된 부분으로 분할된 25배 부피의 물로 세척하였다. 수지에 흡수된 생성물을 이어서 25배 부피의 아세톤에 의해 수지로부터 제거시켰다. 이어서, 아세톤/생성물 용액을 진공 건조하에 스트립핑 시켜 황색의 중간정도의 점성 오일로서 표제 중간체를 수득하였다. 동일 계내에서의 수율은 97 내지 100%인 반면, 단리시킨 수율은 85 내지 90%이었다. 효능은 80 내지 95%이고, EE는 100%이다.
실 시 예 2
(5RS,7S)-7,8 디하이드로-7-메틸-5-(4-니트로페닐)-5H-1,3-디옥솔로- [4,5-G][2]
벤조피란의 합성 방법
상기 중간체를 4.64배 부피의 톨루엔중에 용해시키고, 하이플로상에서 여과시키고, 1.55배 부피의 톨루엔으로 세척하였다. 1.05 당량의 p-니트로-벤즈알데히드 및 1.05 당량의 농축 염산을 첨가하고, 혼합물을 55 내지 65℃로 가열하고, 1시간동안 교반하였다. 이어서, 톨루엔을 12.4배 부피의 93% 이소프로판올/7% 물과 대체하면서 250 mmHg에서 용매교환을 수행하였다. 상기 용매 교환시 부피는 11 내지 14배 부피이지만, 최종 부피는 약 11배 부피 이었다. 혼합물을 0 내지 10℃로 냉각시키고 1시간동안 교반하였다. 바늘형 생성 결정을 여과시키고, 1.85배 부피의 이소프로판올로 2회 세척하고, 50 내지 60℃에서 진공하에 건조시켰다. 동일계내에서 표제 화합물의 수율은 95+%인 반면, 단리된 수율은 87 내지 93%이었다. 효능은 99+%이고, EE는 100%이다.
실 시 예 3
(S)-α-메틸-1,3 벤조디옥솔-5-에탄올의 또다른 합성 방법
3.47 g의 4-브로모-1,2(메틸렌디옥시)벤젠을 -78℃에서 100 ml의 테트라하이드로푸란중에 용해시키고, 사이클로헥산중의 13.9 ml의 1.3M 2급-부틸리튬을 첨가 하여 30분도 안되어 할로겐화 아릴을 소비하였다. 2 ml THF중의 1.00 g의 (S)-(-)-산화 프로필렌을 주사기로 첨가하고, 용액을 45분동안 교반하였다. 이어서, 용액을 16시간동안 23℃로 가온시켰다. 반응 혼합물을 3M 염화 암모늄 용액중에 붓고, 생성물을 에틸 아세테이트에 의한 추출에 의해 단리시켰다. 합한 추출물을 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 플로리실을 통해 여과시키고, 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 잔류 오일을 헥산과 디에틸 에테르의 50:50의 혼합물로 용출시키면서 실리카 겔 크로마토그래피에 의해 정제시켜 1.40 g (45%)의 표제의 중간체를 수득하였다.

Pchem: [α]365 +117.2℃ (c 1.0, $CHCl_3$) TLC Rf=0.26

(50:50 헥산:에테르); IR ($CHCl_3$) 3598, 3012, 2973, 2887, 1490, 1249, 1041cm^{-1};

^{13}C NMR ($CDCl_3$) d 147.75, 146.19, 132.26, 122.27, 109.68, 108.30; 질량 스펙트럼, *m/z* (FD, M^+) 180; $C_{10}H_{12}O_3$에 대한 원소분석: 계산치 C, 66.65; H, 6.71. 실측치 C, 66.42; H. 6.66.

실 시 예 4

(5RS,7S)-7,8-디하이드로-7-메틸-5-(4-니트로페닐)-5H-1,3-디옥솔로-[4,5-G][2]벤조피란의 또다른 합성 방법

244 g의 p-니트로벤즈알데히드를 4.45 L의 톨루엔중의, 실시예 1의 생촉매 환원 단계에서 형성된 300 g의 중간체의 용액에 첨가하였다. 166.5 mL의 농축 염산을 15 내지 20분동안 적가하고, 생성 혼합물을 2.5시간동안 60℃로 가열하였다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발기로 농축시켰다. 3 L의 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 고체로 농축시켰다. 두번째 3 L의 에탄올을 첨가하고, 혼합물을 1시 간동안 교반하였다. 슬러리를 밤새 냉각시키고, 결정성 생성물을 진공 여과에 의해 단리시켰다. 여과 케이크를 에탄올로 세척하고, 이어서 40 내지 60℃에서 진공 오븐중에 건조시켜, 450 g (86%)의 회색 고체를 수득하였으며, 이는 상기 표제의 광학적으로 활성인 중간체의 이성체성 혼합물임이 측정되었다.

P chem: [a]365 + 55 ° (c0.4, $CHCl_3$).

실 시 예 5

(5RS,7S)-7,8-디하이드로-7-메틸-5-(4-니트로페닐)-5H-1,3-디옥솔로[4,5-G][2]벤조피란-5-올의 합성 방법

실시예 4의 350 g의 이성체성 중간체를 731 mL의 디메틸설폭사이드 및 2923 mL의 디메틸포름아미드의 용액에 첨가하였다. 혼합물을 8 내지 12℃로 냉각시키고, 압축 공기를 혼합물에 통과시켰다. 117.5 mL의 50% 수성 수산화 나트륨을 한번에 첨가하고, 생성 혼합물을 4.5시간동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10 내지 15℃에서 8.25 L의 교반된 1N 염산 용액에 30 내지 60분동안 캐뉼라에 의해 첨가하였다. 생성된 침전물을 여과시키고, 3 L의 물로 세척하고, 이어서 공기 건조시켜, 일정 중량 (384 g)으로 만들었다. 습윤 케이크를 다시 건조시키지 않고 실시예 6에서 사용하였다. P chem: 3:1의 이성체성 혼합물로부터 기록된 데이타.

TLC Rf=0.19 (75:25 헥산:에틸 아세테이트); IR ($CHCl_3$) 3605, 3590, 3015, 3000, 2960, 2910, 1608, 1522, 1484, 1352, 1240, 1042cm^{-1}; ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz) d (주 이성질체) 8.16 (d, 2H, J=6.9 Hz), 7.73 (d, 2H, J=6.9 Hz), 6.55 (s, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.38 (M, 1H), 2.70 (m, 2H), 1.39 (d, 3H, J=6.3 Hz); d (소량의 이성질체) 8.27 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.90 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.95 (m, 1H), 2.7 (흐림, m, 2H), 1.24 (d, 3H, J=6.1 Hz); 질량 스펙트럼, *m/z* (FD, M^+) 329; $C_{17}H_{15}NO_6$에 대한 원소분석: 계산치 C, 62.01; H, 4.59; N, 4.25. 실측치 C, 62.22, H, 4.79; N, 4.29.

실 시 예 6

(S)-아세트산-[[6-(2-하이드록시프로필)-1,3-벤조디옥솔-5-일](4-니트로페닐)메틸렌]히드라지드의 합성 방법

2300 mL의 에탄올중의 실시예 5에서 수득된 350 g의 습윤 케이크에 94.5 g의 아세트산 히드라지드 및 1 mL의 농축 염산을 첨가하였다. 생성 용액을 2.5시간동안 가열 환류시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 회전 증발기에 의해 황색 발포체로 농축시켰다. 농축물을 4.9 L의 에틸 아세테이트중에 용해시키고, 1.5 L의 포화된 중탄산 나트륨에 이어 1.5 L의 염수로 세척하였다. 유기상을 황산 나트륨상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켜 373 g의 황색 발포체 (91%)를 수득하였다. 상기 물질은 표제 화합물의 이성질체들의 분리할 수 없는 1:1의 혼합물로서 확인되었다(HPLC에 의한 97% 순도). P chem: 1:1 이성체성 혼합물로부터 기록된 데이타. 융점: 167.8 내지 169.7℃; TLC Rf=0.55 (에틸 아세테이트);

IR($CHCl_3$) 3590, 3485, 3310, 1694, 1673, 1520, 1485, 1346 cm^{-1}; ^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.64, 8.50(s, 1H, NH), 8.18(d, 2H, Ar-H), 7.74, 7.71(d, 2H, J=8, Ar-H), 6.99, 6.95(s, 1H, Ar-H), 6.52, 6.50(s, 1H, Ar-H), 6.06, 6.05(d, 2H, J=5, O_2CH_2), 2.44(s, 3H, CH_3), 3.87(m, 1H, CH), 2.4-2.2(m, 2H, CH_2), 1.12, 1.10(d, 3H, CH_3); ^{13}C NMR($CDCl_3$, 75 MHz) d 209.94(C), 173.38, 173.43(C), 149.38, 149.62(C), 148.31, 148.58(C), 147.90, 148.18(C), 147.54(C), 142.5, 143.04(C), 132.64(C), 127.53, 127.61(CH), 123.75, 123.77(CH), 122.86, 123.27(C), 112.13(CH), 110.55(CH), 108.03, 108.10(CH), 108.03, 108.10(CH), 101.83(CH_2), 67.51, 68.08(CH), 42.37, 42.97(CH_2), 23.48, 23.83(CH_3), 23.48, 23.83(CH_3), 20.47, 20.55(CH_3); $[\alpha]_{589}$=+103.8° (c=1, $CHCl_3$), 질량 스펙트럼, *m/z* (FD, M^+) 385; $C_{19}H_{19}N_3O_6$에 대한 원소분석: 계산치 C, 59.22, H, 4.97; N, 10.90. 실측치 C, 58.99; H, 5.04; N, 10.68.

실 시 예 7

(S)-아세트산[[6-[2-[(메틸설포닐)옥시]프로필]-1,3-벤조이옥솔-5-일](4-니트로페닐)메틸렌]히드라지드의 합성 방법

실시예 6의 중간체 340 g을 2380 mL의 염화 메틸렌중에 용해시켰다. 용액을 0℃ 내지 -10℃로 냉각시키고, 187 mL의 트리에틸아민을 첨가하였다. 이어서, 78.2 mL의 염화 메탄설포닐을 첨가하고, 생성 혼합물을 15 내지 30분동안 교반하였다. 510 mL의 물을 첨가하였다. 단리된 유기상을 460 mL의 1N 염산 용액에 이어 500 mL의 염수로 세척하였다. 염화 메틸렌 용액을 35 내지 45℃로 가온시키고, 4760 mL의 헥산을 90분동안 첨가하였다. 혼합물을 서서히 실온으로 냉각시키고, 이어서 다시 0 내지 5℃로 냉각시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리시키고, 40 내지 50℃에서 진공 오븐중에서 건조시켜 표제 화합물의 이성체성 혼합물 356.2 g (87%)을 황색 고체로서 수득하였다. P chem: 3:1의 이성체성 혼합물로부터 기록된 데이타. 융점: 150.5 내지 152.5℃; TLC Rf=0.80 및 0.73 (에틸 아세테이트); IR($CHCl_3$) 1696, 1520, 1486, 1346, 1175, 1041, 923 cm^{-1};

^1H NMR($CDCl_3$, 300 MHz) δ 8.44(s, 1H, NH), 8.20(d, 2H, J=8.8 Hz, Ar-H), 7.73(d, 2H, J=8.6 Hz), 6.94(d, 1H, J=2.7 Hz, Ar-H), 6.57(d, 1H, 2.6 Hz, Ar-H), 6.08(d, 2H, J=5.4 Hz), 4.77(m, 1H, CH), 2.90(s, 3H, SCH_3, 주요 피크), 2.83(s, 3H, SCH_3, 부차적 피이크), 2.66-2.57(m, 2H, CH_2), 1.30(d, 3H, CH_3, 부차적 피이크), 1.26(d, 3H, CH_3, 주요 피이크);

질량 스펙트럼, m/z (FD, M^+) 385, 원소분석. $C_{20}H_{21}N_3O_8S$에 대한 계산치, C, 51.83, H, 4.57, N, 9.07, S, 6.92; 측정치, C, 52.05, H, 4.53, N, 8.84, S, 6.96.

질량 스펙트럼, *m/z* (FD, M^+) 385; $C_{19}H_{19}N_3O_6$에 대한 원소분석: 계산치 C, 59.22; H, 4.97; N, 10.90. 실측치 C, 58.99; H, 5.04, N, 10.68.

실 시 예 8

(R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

실시예 7의 중간체 325 g을 3174 mL의 메탄올중에 용해시켰다. 교반된 용액에 38.1 mL의 50% 가성 소다 용액을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 4시간동안 교반하였다. 6348 mL의 물을 혼합물에 첨가하고, 내용물을 3시간동안 교반한 후, 생성 된 침전물을 진공 여과에 의해 단리시켰다. 물질을 45 내지 55℃에서 진공 오븐중에 건조시켜, HPLC 영역%로 순도 97.6%인 255 g (97%)의 표제 화합물을 수득하였다. 221 g의 건조된 물질을 1105 mL의 에탄올중에 재슬러리화시키므로써 다시 정제시키고, 가열 환류시켰다. 생성된 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 침전물을 진공 여과에 의해 단리시켰다. 단리물을 45 내지 55℃에서 진공 오븐중에서 건조시켜 HPLC 효능 분석에 의해 100% 순도인 199 g (90%)의 표제 화합물을 수득하였다.

실 시 예 9

IV 형의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

50 mL의 에탄올중의 실시예 8의 중간체 5 g에 물로 적신 0.5 g의 10% Pd/C를 첨가하였다. 교반된 슬러리를 4 mL의 수중의 4 g의 포름산 칼륨 용액으로 처리하였다. 생성된 혼합물을 2.5시간동안 교반하고, 이어서 하이플로상에서 여과시켰다. 여액을 증류에 의해 10 내지 20 mL로 농축시키고, 22 mL의 물을 서서히 고온 (78℃) 용액에 첨가하였다. 생성된 혼합물을 90℃로 가열하고, 이어서 실온으로 서서히 냉각시켰다. 생성물을 진공 여과에 의해 단리시키고 물 10 내지 20mℓ로 세척하였다. 단리된 고체를 50℃에서 진공하에 건조시켜 HPLC 효능 분석에 의해 100% 순도인 4.17 g (93%)의 최종 표제 화합물을 수득하였다. $[\alpha]_{365} = -303.7$ (c=1, 메탄올)

결정성 생성물은 나중에 IV 형인 것으로 밝혀졌다.

실 시 예 10

(5RS,7S)-7,8-디하이드로-7-메틸-5-(4-니트로페닐)-5H-1,3-디옥솔로[4,5-G][2]벤조피란-5-올의 합성 방법

실시예 4의 중간체(지. 룩시-매개된 케톤 환원으로부터 유도됨) 15 g을 75 mL의 디메틸설폭사이드 및 75 mL의 디메틸포름아미드의 용액중에 용해시켰다. 용액을 7 내지 9℃로 냉각시키고, 이어서 질소중의 40% 산소로 통기시켰다. 수중의 7.62 g의 50% 수산화 나트륨을 첨가하고, 생성된 혼합물을 3 내지 4시간동안 교반하였다. 반응을 종결시키고, 온도를 12℃이하로 유지하면서 120 mL의 톨루엔을 첨가하고, 이어서 45 mL의 물과 10 mL의 염산의 혼합물을 첨가하였다. 상들을 분리하고, 유기층을 75 mL의 10% 수성 나트륨 티오설페이트 용액으로 세척하였다. 표제 중간체를 함유하는 유기층을 다음 단계에서 사용하였다.

실 시 예 11

(S)-아세트산-[[6-(2-하이드록시프로필)-1,3-벤조디옥솔-5-일](4-니트로페닐)메틸렌]히드라지드의 합성 방법

실시예 10의 중간체의 톨루엔 용액에 4.26 g의 아세트산 히드라지드 및 (0.01배 부피의) 염산을 첨가하였다. 생성 혼합물을 딘-스탁(Dean-Stark) 트랩에 의해 물을 제거하면서 3.5시간동안 가열 환류시켰다. 반응 혼합물을 진공 증류에 의해 농축시켜 1배 부피로 만들었다. 농축액을 105 mL의 염화 메틸렌으로 희석시키고, 각각 50 내지 55 mL의 포화된 중탄산 나트륨 및 염수로 세척하였다. 유기 용액을 마그네슘 설페이트 (0.25 중량%)상에서 건조시키고, 하이플로 케이크 상에서 여 과시켰다. 필터를 1배 부피의 염화 메틸렌으로 세척하였다. 표제 중간체를 함유하는 합한 유기상을 다음 단계에 사용하였다.

실 시 예 12

(S)-아세트산[[6-[2-[(메틸설포닐)옥시]프로필]-1,3-벤조디옥솔-5-일](4-니트로페닐)메틸렌]히드라지드의 합성 방법

실시예 11의 중간체를 함유하는 염화 메틸렌 용액을 0 내지 -5℃로 냉각시키고, 10 mL의 트리에틸아민을 첨가하였다. 4.1 mL의 염화 메탄설포닐을 서서히 첨가하여 반응 온도를 0℃ 이하로 유지시켰다. 1.5배 부피의 물을 생성된 용액에 첨가하였다. 유기상을 분리시키고, 2.5배 부피의 1N 염산 용액으로 세척하였다. 유기상을 단리시키고, 대기 증류에 의해 원래 부피의 반으로 농축시켰다. 45℃에서 상기 용액에 헵탄(2:1 부피의 헵탄:유기 농축물)을 적가함으로써 생성물을 침전시켰다. 교반된 혼합물을 1시간동안 20 내지 25℃로 냉각시키고, 이어서 0 내지 -5℃로 1 내지 2시간동안 냉각시켰다. 침전물을 진공 여과에 의해 단리시키고, 3배 부피의 4:1 헵탄:염화 메틸렌으로 세척하고, 이어서 45 내지 50℃에서 진공 오븐중에서 건조시켰다. 17.43 g의 표제 중간체(78%)를 HPLC 효능 분석에 의해 97.7% 순도인 광학 활성의 히드라존 이성질체의 혼합물로서 수득하였다.

실 시 예 13

(R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

실시예 12의 중간체 17.5 g을 175 mL의 에틸 알콜중에 현탁시켰다. 교반된 혼합물에 1.7 g의 분말 수산화 나트륨을 첨가하였다. 생성 혼합물을 1시간동안 교반하였다. 88 mL의 물을 혼합물에 첨가하고, 내용물을 1시간동안 교반한 후, 생성 침전물을 진공 여과에 의해 단리시키고, 175 mL의 물로 세척하였다. 상기 물질을 70℃에서 진공 오븐중에서 건조시켜 HPLC 효능 분석에 의해 99.9% 순도인 12.2g(86%)의 표제의 화합물을 수득하였다.

실 시 예 14

(R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]-벤조디아제핀의 합성 방법

실시예 13의 생성물을 사용하여, 표제 화합물을 실시예 9에 기재한 동일한 실험 절차에 의해 제조하였다.

실 시 예 15

(R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]-벤조디아제핀

70 mL의 테트라하이드로푸란중의 1.05 g의 (S)-아세트산 [[6-[2-[하이드록시]프로필]-1,3-벤조디옥솔-5-일](4-니트로페닐)메틸렌]히드라지드 및 0.78 g의 트리페닐포스핀을 0℃로 냉각시켰다. 5 mL의 테트라하이드로푸란중의 0.57 g의 디에틸 아조디카복실레이트를 15분동안 적가하였다. 생성된 혼합물을 2시간동안 교반하고, 이어서 2시간동안 실온으로 가온시켰다. 혼합물을 분리 깔때기로 옮기고, 용액을 1N HCl, 물 및 염수로 세척하였다. 유기상을 마그네슘 설페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 회전 증발기에 의해 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 컬럼 (1:1 에 틸 아세테이트:헥산)을 통해 용리시켰다. 목적하는 화합물을 함유하는 분획을 황색 오일로 농축시키고, 그대로 방치하여 고형화시켰다. 황색의 결정성 물질을 0℃에서 30 mL의 CH_2Cl_2와 헥산 (3:7)중에 슬러리화시켰다. 침전물을 여과에 의해 제거하고, 여액을 황색 발포체로 농축시켰다. 잔사를 10 mL의 에탄올중에 현탁시키고, 환류 가열하고, 이어서 서서히 실온으로 냉각시켰다. 침전물을 여과에 의해 수거하고, 60℃에서 진공 오븐중에서 건조시켜 HPLC 효능 분석에 의해 98.3%의 순도인 0.51 g (50%)의 표제 생성물 (100% ee)을 수득하였다.

실 시 예 16 내지 18

표 1의 미생물을 함유하는 냉동 효모 현탁액 0.5 ml를 250 ml의 플라스크중의 효모-맥아 배지 50 ml에 첨가하였다. 48시간동안 진탕시킨 후, 1.0 ml의 배양액을 추가로 50 ml의 배지에 첨가하고, 48시간동안 진탕시켰다. 3,4-메틸렌디옥시페닐 아세톤을 최종 농도가 10 g/l이 될 때까지 1 mL의 10% 글루코즈와 함께 첨가하였다. 배양액을 24시간동안 배양 및 진탕시키고, 이어서 실시예 1의 키랄 알콜 중간체의 존재에 대해 HPLC에 의해 분석하였다.

표 1

실시예	미 생 물	공급원	전환률 (%)	EE (%)
16	칸디다 파마타(C. f.) (*Candida famata*)	A.T.C.C. 26418	0.0	----
17	지고사카로마이세스 룩시 (Z r.) (*Zygosaccharomyces rouxii*)	A.T.C.C 14462	77 8	99.5
18	몰티에렐라 이소벨리나(M. i.) (*Mortierrela isobellina*)	N.R.R.L. 1557	1.7	94.3

실 시 예 19

I 형의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

10% 탄소상 팔라듐 7.79 g을 사용하여 수소 1 대기압하에 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀(38.93 g)을 2B-3 에탄올 730 mL (19배 부피)중에서 수소화시켰다. HPLC 분석으로 출발물질을 전부 소비하였음이 나타났을 때, 촉매를 여과에 의해 제거시키고, 여액을 증발시켜 조 생성물 38.7 g을 수득하였다. 조 생성물을 1:1의 물/에탄올 220 mL (5.7배 부피)중에 가열 환류시키므로써 용해시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 생성물을 거의 실온에서 침전시켰다. 생성된 농후하고 거의 교반되지 않는 슬러리를 실온에서 교반하고,이어서 빙/수욕중에서 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 55℃에서 밤새 진공 오븐중에서 건조시켜 정제된 생성물 31.6 g을 수득하였다. 동일한 조건하에서 두번째 재결정으로 28.7 g (80%)의 생성물을 수득한 후, 65℃에서 3일동안 및 실온에서 3일동안 진공하에서 건조시켰다. 생성물을 매우 서서히 건조시키고, 이때 1.6% 에탄올이 샘플상에 여전히 유지되었다. X-선 회절 분석(XRD), 고체 상태 NMR(SSNMR) 및 차동주사열량측정(DSC) 분석은 다형태의 I 형이 형성되었음을 나타냈다.

실 시 예 20

II 형의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

수소 전이원으로서 5 mL의 수중의 4.59 g의 탄산 암모늄 및 10% 탄소상 팔라듐 0.86 g을 사용하여 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀 (8.63 g)을 2B-3 에탄올 170 mL (19배 부피)중에서 수소화시켰다. HPLC 분석으로 출발물질을 전부 소비하였음이 나타났을때, 촉매를 여과에 의해 제거시키고, 여액을 증발시켜 조 생성물 8.19 g을 수득하였다. 조 생성물을 1:1의 물/에탄올 50 mL (6.0배 부피)중에 가열 환류 시키므로써 용해시켰다. 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 이어서 빙/수욕중에서 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 60℃에서 밤새 진공 오븐중에서 건조시켜 정제된 생성물 7.41 g (93%)을 수득하였다. 큰 결정은 5.0% 에탄올 (GC) 및 4.2% 물 (KF)을 함유하였다. XRD, SSNMR 및 DSC에 의한 분석은 다형태의 II형이 형성되었음을 나타냈다.

실 시 예 21

III 형의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 합성 방법

수소 전달원으로서 4 mL수중의 1.47 g의 포름산 칼륨 및 0.20 g의 10% 탄소 상 팔라듐을 사용하여 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀 (2.04 g)을 2B-3 에탄올 20 mL (10배 부피)중에서 수소화시켰다. HPLC 분석으로 출발물질을 전부 소비하였음이 나타났을때 촉매를 여과에 의해 제거시키고, 여액을 증발시켜 조 생성물 2.09 g을 수득하였다. 조 생성물을 1:1의 물/에탄올 12 mL (6.0배 부피)중에 가열 환류시키므로써 용해시켰다. 혼합물을 냉각시키고, 약 40℃에서 다형태의 II 형으로 시드하였다. 실온에 이른 후, 혼합물을 빙/수욕중에서 냉각시켰다. 고체를 여과에 의해 단리시키고, 50℃에서 밤새 진공 오븐중에서 건조시켜 정제된 생성물 1.45 g (77%)을 수득하였다. 분석에 의해 0.05% 에탄올 (GC) 및 0.75% 물 (KF)이 함유되었음을 알았다. 다형태의 II 형 시드 결정을 사용하였음에도 불구하고, XRD, SSNMR 및 DSC에 의한 분석은 다형태의 III 형이 형성되었음을 나타냈다.

실 시 예 22

IV 형의(R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]-벤조디아제핀의 합성 방법

수소 전달원로서 20 mL 수중의 18.0 g의 포름산 칼륨 및 2.0g의 10% 탄소 상 팔라듐을 사용하여 (R)-7-아세틸-8,9-디하이드로-8-메틸-5-(4-니트로페닐)-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀 (25.2 g)을 2B-3 에탄올 250 mL(10배 부피)중에서 수소화시켰다. HPLC 분석으로 출발물질을 전부 소비하였음이 나타났을 때, 촉매 를 여과에 의해 제거시켰다. 여액을 잔여 에탄올이 약 70 mL (3배 부피)에 이를 때까지 증류에 의해 농축시켰다. 물 (93 mL, 4배 부피)을 환류 하에서 용액에 첨가하였다. 혼합물을 냉각시키고, 80℃에서 실시예 9의 결정성 생성물로 시드하였다. 생성된 슬러리를 실온으로 냉각시키고, 밤새 교반하였다.

고체를 여과에 의해 단리시키고, 24시간동안 50℃에서 진공 오븐중에 건조시켜 정재된 생성물 19.8 g (85%)을 수득하였다. 분석에 의해 검출 불가량의 에탄올(GC) 및 1.0% 물 (KF)이 함유되었음을 알았다.

XRD, SSNMR 및 DSC에 의한 분석은 다형태의 IV 형이 형성되었음을 나타냈다.

실 시 예 23

(S)-α-메틸-1,3-벤조디옥솔-5-에탄올의 또다른 합성 방법

50 mL 테트라하이드로푸란중의 마그네슘 가루 (17 g)의 현탁액에 5-브로모-1,3-벤조디옥솔 (93.6 g)의 용액을 적가하였다. 완전히 첨가한 후, 혼합물을 250 mL 테트라하이드로푸란으로 희석하고, 생성 혼합물을 밤새 교반하였다. 13 mL의 용액 (0.78 M)을 요오드화 제1구리 (0.12 g)를 함유하는 환저 플라스크로 옮겼다. 생성 혼합물을 -50℃로 냉각시키고, 3 mL 테트라하이드로푸란중의 (S)-(-)-산화 프로필렌의 용액을 서서히 첨가하고, 이어서 10분동안 교반하였다. 혼합물을 에테르로 희석하였다. 단리된 유기상을 물 및 염수로 세척하였다. 수성 세척물을 에테르(2x)로 추출하고, 합한 유기 용액을 마그네슘 설페이트상에서 건조시키고, 여과시키고, 농축시켰다. 잔사를 실리카 겔 크로마토그래픽 (펜탄 중의 50% 에테르)에 의해 정제시켜, 1.66 g의 목적하는 생성물 (91%)을 수득하였다. 키랄 HPLC 분석은 물질의 광학 순도가 98.3%임을 나타냈다.

실 시 예 24

약학 제형

활성 성분	1 mg	10	50	100
전분	444.5 mg	435.8	396.2	346.6
실리콘 유체	4.49 mg	4 22	3.84	3 36

성분들을 혼합하고, 사이즈 0의 경질 젤라틴 캡슐내에 충전시켜 450mg의 충전 중량을 만들었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

d 간격이 12.78, 9.48, 8.99, 8.64, 8.23, 6.39, 6.27, 5.73, 4.01 및 3.96 Å인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 물리적 형태의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀.

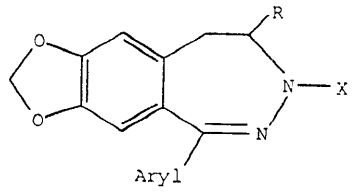
청구항 2.

a) 하기 일반식(VII)의 화합물을 가성 소다와 반응시켜 하기 일반식(I)의 화합물을 제조하는 단계;

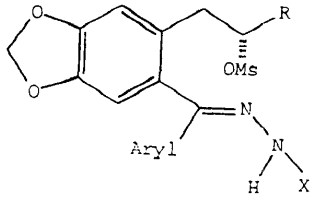
b) 일반식(I) 화합물의 p-니트로페닐 그룹을 촉매로서 목탄상 팔라듐의 존재 하에서 포름산 칼륨을 사용하여 아닐린 그룹으로 환원시켜 Aryl 이 p-아미노페닐인 일반식(I)의 화합물을 제조하는 단계; 및

c) Aryl 이 p-아미노페닐인 일반식(I)의 화합물을 물의 부피 대 에탄올의 부피가 1.1 대 1.0 이상인 물과 에탄올의 혼합물로 부터 결정화시키는 단계를 포함하는

제 1 항에 기재된 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀의 물리적 형태의 제조방법:



I



VII

상기식들에서,
Ms 는 메탄설포닐이고,
R 은 메틸이고,
X 는 아세틸이고,
Aryl 은 p-니트로페닐이다.

청구항 3.

d 간격이 12.78, 9.48, 8.99, 8.64, 8.23, 6.39, 6.27, 5.73, 4.01 및 3.96 Å인 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 물리적 형태의 (R)-7-아세틸-5-(4-아미노페닐)-8,9-디하이드로-8-메틸-7H-1,3-디옥솔로[4,5-h][2,3]벤조디아제핀 및 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 신경학적 질환 치료용 약학 조성물.