

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 471/04
C07D 487/04

(45) 공고일자 1988년09월08일
(11) 공고번호 특1988-0001718

(21) 출원번호	특 1982-0002835	(65) 공개번호	특 1984-0000546
(22) 출원일자	1982년06월25일	(43) 공개일자	1984년02월25일
(30) 우선권주장	277576 1981년06월26일 미국(US) 356052 1982년03월08일 미국(US)		
(71) 출원인	쉐링 코오레이슨 스테이나 칸스타드 · 로즈마리 아이젠링 미합중국 07033 뉴저지, 케닐월쓰, 갈로핑 힐 로드 2000		

(72) 발명자 제임스 에이. 브리스틀
미합중국 48013 미시간, 앤 아보, 하이 할로우 드라이브 1921
체스터 푸찰스키
미합중국 07801 뉴저지, 도버, 로쿠스트, 애브뉴 9
레이몬드 조오지 로베이
미합중국 07006 뉴저지, 웨스트 칼드웰, 우드사이드 애브뉴 65
(74) 대리인 이병호

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1445호)

(54) 이미다조[1,2-a] 피리딘 및 피라진의 제조방법

요약

내용 없음.

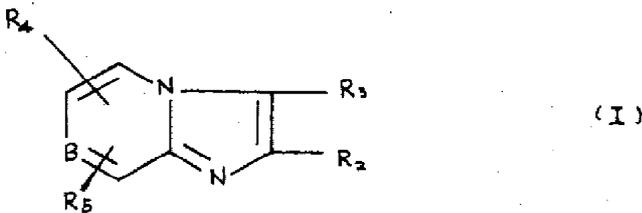
명세서

[발명의 명칭]

이미다조[1,2-a] 피리딘 및 피라진의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 소화성 궤양 질환의 치료제로서 유용한 다음 일반식(I)의 신규한 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-다하이드로, 5,6,7,8-테트라하이드로 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서, B는 CH 또는 N이고 : B가 CH인 경우, R₂는 수소, 저급알킬 또는 히드록시 저급알킬이고 : R₅는 수소, 할로겐 또는 저급알킬이며, : R₃는 저급알킬, -CH₂CN, 히드록시 저급알킬, -NO, -CH₂NC



또는 이거나, R₂가 수소가 아닌 경우에 또한 수소이고, R₄는 핵의 5,6 또는 7-위치에 결합된, -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, -R₈-Ar, -CH=CH-Ar, -CH=CH-CH₂-Ar, 또는 -O-CH₂-CH=CH₂ 이거나 : R₃는 상기 정의한 바와 같고, R₄는 핵의 8-위치에 결합된, -CH=CH-Ar, -CH=CH-CH₂-Ar 또는 -O-CH₂-CH=CH₂ 이거나



: 또는 R₃는 -NO, -CH₂NC 또는 이고, R₄는 핵의 8-위치에 결합된 -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar 또는 -R₈-Ar이며 : B가 N인 경우, R₅는 상기 정의한 바와 같고 : R₂ 및 R₃는 서로 무관하게 수소, 저급알킬, 히드록시 저급알킬, -CH₂CN, -NO 또는 -NR₆R₇ 이며 : R₄는 -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, -R₈-Ar,

-CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar이고 ; R₆ 및 R₇은 서로 무관하게 수소 또는 저급알킬이며 : R₈은 직쇄 또는 측쇄의 저급알킬렌 그룹이고 ; Ar은 티에닐, 푸라닐, 피리딜, 페닐, 또는 할로겐 및 저급알킬 중에서 선택된 하나 이상의 치환제로 치환된 페닐이다.

본 명세서에 사용된 "할로겐"이란 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 의미하며, 불소 및 염소가 바람직하다. "저급"이란 탄소수 6개 이하의 직쇄 및 측쇄의 탄화수소 그룹을 의미하며, 예를들면 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 3급-부틸, 이소프로필, 네오펜틸, 디메틸부틸 등이고, 메틸 및 에틸이 바람직하다. 마찬가지로 R₈의 정의에서 나타난 저급알킬렌 그룹은 탄소수가 1 내지 6인 그룹으로서, 에틸렌, 메틸렌 및 프로필렌이 바람직하다.

"피리딜"에는 2-, 3- 및 4-이성체가 포함되며, "티에닐" 및 "푸라닐"에는 2- 및 3-이성체가 포함된다.

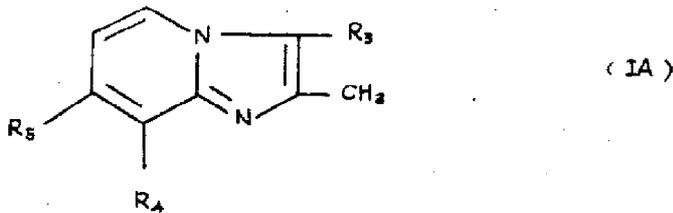
R₅가 수소 이외의 그룹인 경우, 이러한 치환체는 이미다조[1,2-a] 피리딘 핵의 5-, 6-, 7- 또는 8-위치중 어느 위치에나 존재할 수 있거나, R₄ 그룹이 없는 이미다조[1,2-a] 피라진 핵의 5-, 6- 또는 8-위치중 어느 위치에나 존재할 수 있다. R₄그룹의 바람직한 위치는 핵의 8-위치이다.

바람직한 화합물 그룹(그룹 I)은 B가 CH이고, R₂가 -CH₃ 또는 -C₂H₅이며, R₅가 수소 또는 -CH₃이고, R₃는 -NH₂, -NHC₂H₅, -CH₂CN 또는 -CH₃이며, R₄는 5,6 또는 7-위치에 결합된, -O-R₆-Ar, -NH-R₆-Ar, -R₆-Ar, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar (여기에서, R₆은 에틸렌 메틸렌 또는 프로필렌이고, Ar는 페닐, 0-플루오로페닐, P-플루오로페닐, P-클로로페닐, 티에닐 또는 푸라닐이다)인 화합물그룹이다.

또 다른 바람직한 화합물 그룹 (그룹 II)은 B가 CH이고, R₂, R₄ 및 R₅는 상기 그룹 I에서 정의된 바와 같으나 R₄가 핵의 8-위치에 결합되어 있으며, R₃가 -NH₂ 또는 -NHC₂H₅인 화합물 그룹이다.

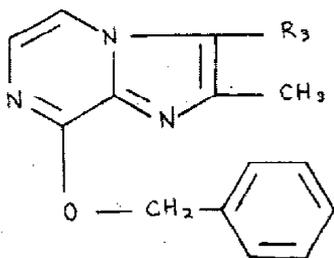
또 다른 화합물 그룹(그룹III)은 B가 CH이고, R₂ 및 R₅는 상기 그룹 I에서 정의된 바와 같으며, R₃는 -CH₂CN 또는 -CH₃이고, R₄는 핵의 8-위치에 결합된 -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar (여기에서, Ar는 그룹 I에서 정의한 바와 같다)인 화합물그룹이다.

가장 바람직한 화합물 그룹(그룹 IV)은 하기 일반식(I A)의 화합물 그룹이다.



상기식에서, R₅는 수소 또는 메틸이고 ; R₃는 -NH₂이고, R₄는 -CH₂-CH₂-Ar 또는 -CH₂-CH₂-CH₂-Ar이거나 ; 또는 R₃는 -NH₂, -CH₂CN 또는 -CH₃이고, R₄는 -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar (여기에서, Ar는 페닐 또는 3-티에닐이다)이다.

또 다른 가장 바람직한 그룹의 화합물(그룹 V)은 하기 일반식의 화합물이다.



상기식에서 R₃는 저급알킬, -CH₂CN, NH₂ 또는 -NHC₂H₅이다.

본 발명의 화합물은 이와 유사한 구조를 갖는 화합물을 제조하기 위한, 일반적으로 공지된 공정을 이용하여 수득할 수 있다. 기본적인 단계는 (치환된)이미다조[1,2-a] 피리딘 또는 피라진 핵을 형성시키는 것이다. 기본적인 공정은 하기의 반응을 포함한다(공정 A) :

공정 E : R₂, R₄ 및 R₅가 일반식(I)에 대하여 정의한 바와 같고, R₃가 CH₂X (여기에서, X는 양호한 이탈 그룹이다)로 치환된 일반식(I)의 화합물을 금속 시아나이드와 반응시켜 목적하는 화합물을 제

조한다. 바람직한 이탈 그룹은 할로겐, 알콕시, 아릴옥시, 메실, 토실, $N^{\oplus}(CH_3)_3 I^{\ominus}$ 와 같은 4급 그룹 및 4급 이온이 BF_4^{\ominus} , PF_6^{\ominus} , $CF_3SO_3^{\ominus}$, FSO_3^{\ominus} 등과 같은 비-친핵성 카운터 이온(counter ion)인 4급 그룹이다. 또한 크라운 에테르 존재하에서 치환 반응을 수행할 수 있다. 바람직한 금속 시아나이드는 알칼리금속 시아나이드이다.

표준 조건하에서, 예를들면 불활성 용매, 바람직하게는 디메틸포름아미드 중에서 반응물을 가열시켜 반응을 수행한다. 4급 음이온이 비-친핵성 카운터 이온인 경우, 또한 수성 용매중에서 반응시킬 수 있다.

이 공정의 출발물 화합물은 표준 공정으로 예를들면 하기의 4급 요다이드염에 대해 설명할 바와 같이 수득할 수 있다 :

(i) 일반식(II)의 화합물을 상기 공정 A에 따라 R₃가 수소인 일반식(III)의 화합물과 반응시킨다.

(ii) 단계(i)로 부터 생성된 화합물인 R₃가 수소인 일반식(I)의 화합물을, 메탄올 중 환류 온도에서 디메틸아민 하이드로클로라이드 및 파라포름알데히드와 더 가열시켜 반응시킨다.

(iii) 단계(ii)의 생성물인 R₃가 -CH₂N(CH₃)₂인 일반식(I)의 화합물을 CH₃I와 반응시키면 목적하는 매트요오다이드가 제조된다.

X가 할로겐인 출발 화합물은 X가 히드록시인 상응하는 화합물을 염소화시켜, 예를들면, 포스포릴로라이드로 처리하여 수득할 수 있다.

공정 F : R₂ 및/또는 R₃가 히드록시 저급알킬 그룹인 화합물은 R₂ 및/또는 R₃가 -(R')_n COOR (여기에서, R'는 탄소수 1 내지 5의 저급알킬렌 그룹이고, R은 탄화수소그룹이며, n은 0 또는 1이다)인 일반식(I)의 화합물을 환원시켜 제조할 수 있다. 따라서, R₃가 -COOC₂H₅로 치환된 일반식(I) 화합물을, 예를들면 테트라하이드로푸란 중에서 리튬 알루미늄 하이드라이드를 사용하여 환원시키면 R₃가-CH₂OH인 상응하는 일반식(I)의 화합물이 생성된다.

출발 화합물, 즉 R₂ 및 /또는 R₃가 -(R')_n COOR인 화합물은 상기 공정 A에 따라 2- 또는 3-위치에서 목적하는 카복실산 에스테르를 제공하는 일반식(III)의 화합물을 사용하여 제조할 수 있다.

본 분야의 어떤 숙련자에게도 자명한 바와 같이 특정 R₂ 및/또는 R₃ 그룹을 분자내로 도입하거나, 한 형태의 R₂ 및/또는 R₃를 다른 형태로 치환시키기 위하여 여러가지 표준 반응을 사용할 수 있다.

공정 G : R₃가 -NO인 화합물은 R₃가 수소인 일반식(I)의 화합물을 니트로소화하여 제조할 수 있다. 반응은 표준 조건하에서, 예를들면, HCl의 존재하에서 아질산염(예를들면, 아질산나트륨)과 반응시켜 수행한다.

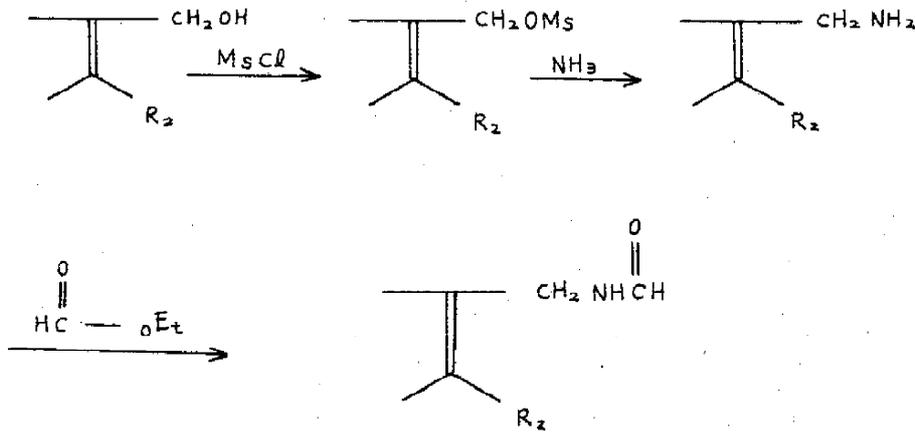
공정 H : 상기 공정 G에 따라 수득한 일반식(I)의 화합물 R₃가 -NH₂인 화합물을 제조하는데에 사용할 수 있는데, 즉 니트로소 화합물을 표준 환원 공정으로, 예를들면, 아세트산 중 아연분말로 환원시켜 R₃가 NH₂인 화합물을 제조한다. NO대신에 NO₂를 갖는 출발 화합물도 유사한 방법으로 환원시킬 수 있다.



공정 I : R₃가 $\begin{array}{c} R_6 \\ \diagdown \\ N \\ \diagup \\ R_6 \end{array}$ (여기에서, R₆ 및/또는 R₇은 저급알킬이다)인 화합물은 R₃가 아미노 그룹인 일반식(I)의 화합물을 단순히 알킬화시켜 제조하는 것이 바람직하다.



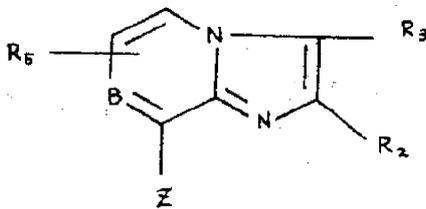
공정 J : R₃가 이소시아노메틸인 일반식(I)의 화합물은 R₃가 $\begin{array}{c} O \\ || \\ CH_2NHC H \end{array}$ 인 일반식(I)의 화합물을 아민의 존재하에서 POCl₃와 반응시켜 제조할 수 있다. 출발 화합물은 R₃가 -CH₂OH인 화합물을 하기 순서의 반응단계로 반응시켜 수득할 수 있다.



(Ms는 메실이며, Et는 에틸이다)

2,3-디하이드로, 5,6,7,8-테트라하이드로 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체는 표준 환원공정으로, 예를들면 팔라듐 촉매 존재하의 H₂로 환원시켜 제조할 수 있다.

어떤 반응의 순서를 변경시킬 수 있음은 본 분야의 숙련가에게는 자명한 일이다. 따라서, 예를들면 상기 공정 A에 따라 먼저 하기 일반식의 화합물을 제조하고, R₂ 및 R₃ 그룹내에서 상기한 전위 반응을 실시한 다음, 상기 공정 B를 실시하여 목적하는 분자를 완성시킨다.



[실시에 1]

8-벤질옥시-2-메틸-니트로소 이미다조[1,2-a] 피리딘

단계 A : 2-아미노-3-벤질옥시피리딘의 제조.

기계적 교반기 및 온도계가 장치된 12ℓ들이 3-구 둥근 바닥 플라스크에 2.5ℓ의 40% 수산화나트륨 용액, 26.5g의 아도겐464 (Adogen[®] 464) 및 2.5ℓ의 디클로로메탄을 넣는다. 격렬하게 교반된 이 혼합물에 550g의 2-아미노-3-히드록시피리딘을 가한다. 온도는 38℃이다. 갈색 빛나는 오렌지색의 혼합물을 25℃로 냉각시키고, 677.5g의 벤질 클로라이드를 한꺼번에 가하여 혼합물이 2개의 상으로 분리되게 한다. 아래에 있는 수상을 분리하여 빙수1ℓ로 희석한 다음, 디클로로메탄(3×15ℓ)으로 추출한다. 디클로로메탄 추출물을 합하여, 원래의 디클로로메탄 상에 가하고, 1ℓ의 염화나트륨 포화용액으로 세척한 다음, 탄산칼륨 상에서 건조시킨다. 디클로로메탄 추출물을 여과한 다음 회전 증발기상에서 농축시켜 오렌지색의 고체를 수득한다. 이 고체를 1ℓ의 비등하는 무수 에탄올에 용해시키고, 용액을 여과한다. 여액을 냉각시켜 생성된 결정을 여과한 다음, -10℃에서 500ml의 에탄올로 세척한 후 진공 오븐중 50℃에서 건조시켜 목적 생성물을 수득한다.

단계 B : 8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a] 피리딘의 제조

기계적 교반기 및 냉각기가 장치된 12ℓ들이 3-구 플라스크에 750g의 단계 A에서 수득한 2-아미노-3-벤질옥시-피리딘, 6.75ℓ의 무수 에탄올(또한 메탄올 3ℓ를 사용할 수 있다) 및 360ml의 클로로아세톤을 넣는다. 용액을 4시간 동안 환류하에 가열한다.

180ml의 클로로아세톤을 추가로 더 가하고, 암흑색의 용액을 18시간 동안 환류하에 가열한다. 용매를 증발 제거하고, 잔류하는 흑색 오일을 7ℓ의 물에 용해시킨다. 생성된 용액을 15% 수산화나트륨으로 강염기성이 되게 한 다음, 디클로로메탄(4×1.5ℓ)으로 몇회 추출한다. 추출물을 합하고, 염수로 세척한 다음, 세척한 추출물을 증발시켜 암흑색 검이 되게 하고, 이것을 7ℓ의 디이소프로필 에테르와 함께 끓인다. 용액을 글래스 울 플러그(glass wool plug)를 통하여 불용성 물질로부터 경사시켜 분리하고, 여액을 냉각시킨다. 생성된 결정물을 여과하고, 차가운 디이소프로필 에테르로 세척한다. 재결정화시켜 용점 93 내지 95℃의 순수한 목적 생성물을 수득한다.

단계 C : 표제 화합물의 제조

10.0g(42.2밀리몰)의 8-벤질옥시-2-메틸-이미다조-[1,2-a]피리딘 150 ml 의 물 및 150ml의 클로로포름의 교반된 혼합물에 179.5ml (2.15밀리몰)의 농염산을 조심스럽게 가하고 (발열반응), 생성된 혼합물을 약 55℃의 내부 온도로 가열한다. 가열되고 교반된 혼합물에 약 7ml/분의 속도로 물 600ml중의 아질산나트륨 150g(2.11몰)용액을 가하여 격렬하지만 제어할 수 있을 정도로 환류시킨다. 첨가가 완결되었을 때, 반응 혼합물을 실온으로 냉각시킨다. 아래에 있는 층(CHCl₃)을 분리해내고, 수층을 클로로포름 150ml분획으로 3회 추출한다.

클로로포름 추출물을 합하여 2.4M 탄산나트륨 용액 450ml 분획으로 2회 세척한 다음, 염화나트륨 포화수용액 500ml로 1회 세척한다. 추출물을 원래 용적의 절반 이하가 되도록 회전 증발기상, 45°C에서 농축시키고, 무수 황산나트륨상에서 건조시킨 다음 증발시켜 점성 오일을 수득한다. 이 오일을 실리카겔상에서 클로로포름/에틸 아세테이트(1/1)를 용출제로 사용하여 크로마토그래피하여 결정성 고체로서 표제화합물을 수득한다. 융점 : 147.5 내지 149.5°C(분해).

[실시예 2]

3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a] 피리딘 포스페이트

A. 빙초산 24ml 및 물 33.5ml 중의 8-벤질옥시-2-메틸-3-니트로서-이미다조[1,2-a] 피리딘 3.2g(12밀리몰)의 교반된 혼합물에 2시간 걸쳐 3.23g(49.5밀리몰)의 아연 분말을 조금씩 가한다. 첨가가 완결되었을 때 반응 혼합물을 30분간 실온에서 교반한다. 혼합물을 셀라이트를 통하여 여과하고, 여액을 각각 75ml의 에테르와 메틸렌 클로라이드로 희석한 다음, 250ml의 1.7M 수산화나트륨 용액으로 세척한다. 생성된 유액을 셀라이트를 통하여 여과하고, 셀라이트 패드를 250ml의 뜨거운 클로로포름으로 완전히 세척한다. 여액의 층을 분리하고, 수층을 셀라이트 패드 세척에 사용한 클로로포름으로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 물 125ml 분획으로 2회, 염화나트륨 포화 수용액 150ml 분획으로 1회 세척한 다음, 감압하에 농축시켜 약 100ml로 되게 한다. 농축물을 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 감압하에 회전 증발기상 40°C에서 용매를 제거하여, 약간 끈적거리는 갈색 분말을 수득하고, 이것을 에테르(75ml)-메틸렌 클로라이드(1ml)중에서 연마하여 연갈색 분말로서 융점 126 내지 131.5°C(분해)의 표제 화합물의 유리 염기를 수득한다.

B. 850mg(3.37밀리몰)의 유리 염기를 약 40ml의 무수 아세트니트릴에 용해시킨다. 교반 용액에 3.4밀리몰의 인산을 함유하는 아세트니트릴 용액을 8ml를 가한다. 침전이 생성되며, 혼합물을 70ml의 에테르로 희석한 다음 여과한다. 고체를 60ml의 신선한 에테르로 연마하고, 여과시켜 조질의 인산염을 수득하고, 이것을 메탄올-에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 1.3몰의 결정수를 함유하는 융점 214 내지 214.5°C(분해)의 표제 화합물을 수득한다.

[실시예 3]

5-벤질옥시-2,3-디메틸이미다조[1,2-a] 피리딘

수산화나트륨(오일중 50%, 4.8g)을 디메틸 포름아미드(200ml) 중 벤질알콜(6.48g)의 용액에 가하고, 5-클로로-2,3-디메틸이미다조[1,2-a] 피리딘 하이드로브로마이드(10.5g)을 가한 다음 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다.

용매를 진공중에 제거하고, 잔사를 물(500ml)과 에테르(400ml)사이에 분배시킨다. 에테르 층을 분리하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시키고, 진공중에 농축시켜 황색 오일을 수득하고, 이 오일을 용출제로서, 에테르를 사용하여 실리카겔 (300g)상에서 크로마토그래피한다. 황색 오일의 초기 4회의 런(run)이 나온 다음, 생성물을 수득하며 이것을 1-클로로부탄-핵산 혼합물로 결정화시킨다.

유사하게, 벤질알콜 대신에 벤질아민을 사용하여 5-벤질아미노-2,3-디메틸이미다조[1,2-a] 피리딘을 수득한다.

[실시예 4]

7-벤질옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a] 피리딘

단계 A : 3-클로로-4-옥소펜타노니트릴의 제조

3ℓ 들이 1-구 둥근 바닥 플라스크에 1ℓ의 디에틸에테르(Et₂O) 및 100g의 4-옥소펜타토니트릴을 넣는다. 기계적으로 교반시킨 용액을 0 내지 5°C로 냉각시키고, HCl/Et₂O를 한 방울 가한 다음, 5 내지 10°C로 미리 냉각시킨 97%의 SO₂Cl₂ 185ml를 한꺼번에 가한다. 빙욕을 제거하고, 열은 녹색 용액을 뜨거운 수욕으로 5분간에 걸쳐 20±1°C로 가온한다. 냉수욕으로 2.5시간 동안 20±1°C의 온도로 유지시킨다. 연황색 용액을 30°C의 수욕중 80mmHg의 진공하에 회전 증발기 상에서 증발시키면서 조심스럽게 관찰한다. 용매가 거의 제거되고, 거의 무색의 잔사가 오렌지색으로 변하는 순간에 플라스크를 재빨리 제거하고 1ℓ의 차가운 Et₂O로 희석한다. 1ml의 SO₂Cl₂를 가하고, 15분간 교반한 다음, 유기 용액을 1ℓ의 차가운 Et₂O로 희석한다.

에테르 용액을 1ℓ의 차가운 포화 NaHCO₃ 용액으로 세척하고, 차가운 CH₂Cl₂ 0.5ℓ 씩으로 2회 추출한다. CH₂Cl₂를 증발시키고, 잔사를 200ml의 Et₂O에 용해시킨 다음 중탄산염-세척한 에테르 용액에 가한다. 에테르 용액을 차가운 10% NaHSO₃ 용액 1ℓ 씩으로 2회 추출한 다음 폐기한다. 중아황산염 용액을 빙욕중에서 냉각시키고, 25% NaOH를 서서히 가해 pH 7(약 100ml)이 되게 한 다음 100g의 NaHCO₃를 가해 용액을 포화시키고, 이것을 CH₂Cl₂ 1ℓ 씩으로 5회 추출한다 : 25g의 K₂CO₃를 가한 다음 1ℓ의 CH₂Cl₂로 추출하고 이 과정을 반복한다. 추출물을 합하여 MgSO₄ 상에서 건조시킨 다음 증발시켜 갈색 빛나는 오렌지색 오일을 수득한다. pmr로부터 상기 수득한 오일이 3-Cl 이성체, 5-Cl 이성체, 몇가지 미지 화합물 및 CH₂Cl₂를 함유하고 있는 것으로 추정된다.

이 오일을 0.3mmHg에서 자켓이 있는 15-m 비그룩스(vigreux) 칼럼을 통하여 증류시켜 3-클로로-4-옥소펜타노니트릴(비점 : 83 내지 93°C)을 수득한다.

단계 B : 표제화합물의 제조

메탄올 40ml 중의 2-아미노-4-페닐메톡시 피리딘(1.45g), 트리에틸아민(0.73g) 및 3-클로로-4-옥소펜타노니트릴(0.95g)의 용액을 환류하에 3시간 동안 가열하고, 1시간 후에 3-클로로-4-옥소펜타노니트

릴(0.5g) 및 트리에틸아민(0.36g)을 추가로 가한다. 용매를 진공하에 제거하고, 잔사를 메틸렌 클로라이드(50ml) 및 2% 수산화나트륨(50ml)사이에 분배시킨다. 메틸렌 클로라이드층을 분리하여 진공하에 농축시켜 0.5g의 조 생성물을 수득한다.

p-디옥산 20ml 중의 조 생성물 (1.1g)과 0.6ml의 피리딘 용액을 병용중에서 냉각시키고, p-디옥산 2ml중의 트리플루오로아세트산 무수물 0.6ml로 처리한다. 병용을 제거한 후에 1시간 동안 반응물을 교반하고, 물(300ml)로 희석한 후 중탄산 나트륨 포화 용액으로 처리하여 pH 7 내지 8이 되게한다. 여과하여 0.8g의 고체를 수득하고, 이것을 메틸렌 클로라이드 중의 3% 메탄올을 사용하여 실리카겔 (125g)상에서 크로마토그래피하여 생성물을 수득하고, 이 생성물을 에틸 아세테이트로 결정화시킨다.

유사하게, 상기 공정에서 2-아미노-4-벤질아미노-피리딘을 사용하여 7-벤질아미노-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

[실시예 5]

8-알릴옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘

A. 8-벤질옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]-피리딘(40g, 0.14몰), 1,4-시아노클로헥사디엔(50g, 0.62몰), 디메틸포름아미드(600ml) 및 팔라듐 블랙(2g)을 함께 가열 교반한다.

45°C에서, 갑자기 발열반응이 일어나 온도는 75내지 80°C로 급속히 상승된다. 가열을 중단하고 혼합물을 1시간동안 교반한다. 여과하여 촉매를 제거하고 사이클로헥사디엔을 진공중에 제거한다. 디메틸포름아미드를 55°C에서 진공(0.1mm)중에 제거하여 3-시아노메틸-2-메틸-8-히드록시이미다조[1,2-a]피리딘(27g, 0.14몰)을 수득한다.

B. 3-시아노메틸-2-메틸-8-히드록시이미다조[1,2-a]피리딘(60.5g, 0.32몰) 및 무수디메틸포름아미드(1600ml)를 함께 교반하고, 수소화나트륨(15.4g, 0.32몰, 오일중50%)을 15분 동안 가한다. 수소화나트륨을 가한 후 1.5시간 동안 혼합물을 교반한다. 알릴브로마이드(38.7g, 0.32몰)를 1시간 동안 적가하고, 적가를 끝낸후에 반응 혼합물을 1시간더 교반한다. 디메틸포름아미드를 진공하에 제거하고, 잔사를 물(1ℓ) 및 글로로포름(3ℓ) 사이에 분배시킨 다음, 유기층을 분리한다. 물(1ℓ)로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨 다음, 용매를 진공하에 제거한다. 잔존하는 디메틸포름아미드를 진공(0.1mmHg)하에 제거한다. 잔존하는 오일을 클로로포름(300ml)에 용해시키고, 실리카겔 플러그(100g, TLC 용 60H)를 통해 여과하여 유색 물질을 제거하여 29.2g의 오일을 수득한다.

C. 단계 B에서 수득된 오일을 에테르성 염화수소로 처리하여 하이드로클로라이드 반수화물로서 용점이 177 내지 179°C인 8-알릴옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘(29.9g, 0.11몰)을 수득한다.

[실시예 6]

3-시아노메틸-2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘

단계A : 3-디메틸아미노메틸-2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘의 제조

1ℓ 들이 플라스크에 2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘(112g), 디메틸아민 하이드로플로라이드, 파라포름알데하이드(15.23g) 및 메탄올(450ml)을 넣고, 혼합물을 교반하면서 1.5시간 동안 환류시킨다. 이어서, 혼합물을 공기에 노출시킨 채로 3/4시간 동안 비등시킨다. 실온으로 냉각시킨 후에, 농염산(45ml)으로 처리하고 혼합물을 18시간 동안 교반한다. 여과하여 생성된 농밀한 백색 고체 덩어리를 메탄올과 200ml의 무수에테르로 세척한 다음 건조시킨다.

단계B : 3-디메틸아미노메틸-2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 메트요오다이드의 제조

3-디메틸아미노메틸-2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로플로라이드(1.325g)를 4.5ℓ 의 뜨거운 물에 용해시킨다. 용액을 50% NaOH용액으로 강염기성이 되게 한다.

냉각시킨 혼합물을 디클로로메탄(3×1.5ℓ)으로 추출하고, 추출물을 혼합하여 염수(1.5ℓ)로 세척한다.

디클로로메탄 추출물을 회전 증발기상에서 농축시킨다.

잔류하는 오일을 2.5ℓ 의 에탄올에 용해시킨다. 교반하면서 용액을 냉각시키고, 메탈요오다이드(232ml)를 1.5시간 동안에 걸쳐 적가한다. 혼합물을 계속 교반하면서 밤새 실온으로 가온한다. 교반한지 약 18시간후에 생성된 백색 침전물을 모아서 1.5ℓ 의 에탄올과 3ℓ 의 에테르로 세척한다. 생성된 생성물을 하기의 단계c 에서 바로 사용한다.

단계C : 표제 화합물의 제조

디메틸포름아미드 8.4 ℓ 중의 단계 A에서 제조된 메트요오다이드(1.552g)와 시안화나트륨 (310g)의 혼합물을 교반하고, 증기용 중에서 1시간 동안 가열한다.

질은 갈색의 반응 혼합물을 30ℓ 의 빙수에 붓고, 혼합물을 1시간 동안 교반한다. 갈색의 고체생성물을 모아서 냉수로 세척한 후 공기 건조시킨다.

이 물질을 3.8ℓ 의 뜨거운 메탄올에 용해시키고, 강한 산성이 될때까지 염화수소가스로 처리한다. 혼합물을 냉각하여 생성물을 모은다. 메탄올, 아세토니트릴 및 최종적으로 에테르로 세척하여 하이드로플로라이드염으로서 표제 생성물을 수득한다.

염을 물에 재현탁시키고, 10%수산화나트륨으로 강 알칼리성이 되게 한다. 생성물을 디클로로메탄(3×2.5ℓ)으로 추출하고, 추출물을 합하여 회전 증발기 상에서 농축시킨다. 잔사를 3.6ℓ 의 뜨거운 아세토니트릴에 용해시키고, 생성된 용액을 글래스울 플러그를 통해 여과시킨 다음, 여액을 밤새 냉

장시킨다. 목적하는 생성물을 차가운 아세트니트릴로 세척한다. (용점 118℃)

[실시예 7]

3-아미노-2-메틸-8-(트랜스-2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로클로라이드

A. 2-메틸-8-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘

디메톡시에탄(980ml)중의 2-아미노니코틴알데히드(92.8g, 0.76몰) 및 브로모아세톤(114.5g, 0.84몰)의 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 다음, 교반하면서 14시간 동안 65℃에서 가열한다. 분리된 고체를 여과하여 단리시키고, 800ml의 무수 에탄올에 용해시킨 후, 6시간 동안 환류하에 가열한다. 에탄올 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 물 750ml중 138ml의 6N염산으로 0.5시간 동안 처리한다.

산성 수층을 에테르(2×300ml)로 세척하고, 냉각시키면서 50% 수산화나트륨 78ml 및 중탄산나트륨 25g으로 염기성화 시킨다. 수층을 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 합하여 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 여과한 후에 용매를 감압하에 제거하여 용점 136 내지 139.5℃의 2-메틸-8-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

B. 2-메틸-8-히드록시메틸이미다조[1,2-a]피리딘

0℃의 이소프로판올 400ml중의 2-메틸-8-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘 56.8g (0.36몰)의 교반 현탁액에 8g (0.21몰)의 나트륨 보로하이드라이드를 조금씩 가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2시간 더 교반한다. 증류수를 가해 과량의 나트륨 보로하이드라이드를 분해시키고, 용액을 50℃에서 감압하에 농축시킨다. 잔사를 물에 용해시키고, 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 추출물을 합하여 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 여과한 후에 클로로포름을 감압하에 제거하여 2-메틸-8-히드록시메틸이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

C. 2-메틸-8-클로로메틸이미다조[1,2-a]피리딘

2-메틸-8-히드록시메틸이미다조[1,2-a]피리딘 21.4g (0.13몰)을 400ml의 디클로로메탄에 용해시킨다. 상기 용액에 교반시키면서 0℃에서 19ml의 티오닐클로라이드를 적가한다. 반응 혼합물을 1시간 동안 교반하고, 디클로로메탄을 감압하에 제거한다. 잔사를 증류수에 용해시키고, 0℃에서 수산화암모늄으로 중화하여 디클로로메탄으로 추출한다. 추출물을 합하고, 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 여과한 후에 디클로로메탄을 감압하에 제거하여 용점 110 내지 112℃의 2-메틸-8-클로로메틸-이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

D. 디에틸(2-메틸-8-이미다조[1,2-a]피리딜메틸)-포스포네이트

2-메틸-8-클로로메틸이미다조[1,2-a]피리딘 37.7g (0.21몰) 및 91ml 트리에틸포스포파이트를 함께 145 내지 150℃에서 2시간 동안 가열한다. 냉각시킨 후, 잔사를 석유 에테르로 연마하고, 에테르에 용해시킨다. 불용성 물질을 여과하여 제거하고, 에테르를 감압하에 증발시킨다. 수득한 오일을 디클로로메탄에 용해시키고, 무수 황산나트륨상에서 건조시킨다. 여과한 후에, 디클로로메탄을 감압하에 제거하여 오일로서 디에틸(2-메틸-8-이미다조-[1,2-a]피리딜메틸)포스포네이트를 수득한다.

E. 2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘

디메톡시에탄 400ml중의 디에틸(2-메틸-8-이미다조-[1,2-a]피리딜메틸)포스포네이트 48.5g (0.17몰) 및 벤즈알데히드 19.4ml의 용액을 0℃에서 디메톡시에탄중의 수소화나트륨(11.6g, 0.48몰)의 교반 현탁액에 적가한다.

방배 교반한 후, 디메톡시에탄을 감압하에 제거한다. 잔사를 물에 용해시키고, 디클로로메탄으로 추출한다. 디클로로메탄 추출물을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 여과한 후에, 디클로로메탄을 감압하에 제거시키고, 에틸아세테이트로부터 재결정화시켜 용점이 101 내지 105℃인 2-메틸-8-(2-페닐에테닐)이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

F. 3-니트로소-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘

5℃에서 40ml의 아세트산 및 100ml의 물에 용해시킨 5.0g (0.02몰)의 2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘의 용액에 아질산나트륨 2.7g (0.04몰)을 10분간에 걸쳐 조금씩 가한다. 혼합물을 0℃에서 20분간, 그리고 실온에서 2시간 동안 교반한다. 물(50ml)을 추가로 더 가하고, 여과하여 고체를 분리해 내고, 증류수(4×500ml)로 완전히 세척한다. 에틸아세테이트로부터 재결정화시켜 용점이 158 내지 160℃인 3-니트로소-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

G. 3-아미노-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조-[1,2-a]피리딘

0℃의 빙초산 50ml 및 물 50ml중의 3-니트로소-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 3.0g (0.01몰)교반된 혼합물에 3.0g (0.046몰)의 아연을 조금씩 가한다. 첨가가 완결되었을 때, 혼합물을 0℃에서 1시간 교반하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 물 및 디클로로메탄으로 희석한 다음, 10℃에서 80ml의 5N 수산화나트륨으로 염기성화한다. 생성된 유액을 셀라이트 패드를 통해 여과시키고, 셀라이트 패드를 뜨거운 클로로포름으로 완전히 세척한다. 여액의 층을 분리하고, 수상을 클로로포름으로 추출한다. 유기층을 물 및 염수로 세척하고, 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다.

여과한 후에, 클로로포름을 감압하에 제거하여 3-아미노-2-메틸-8-(페닐에테닐)이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다. 1.0g (0.004몰)의 유리염기를 에틸아세테이트에 용해시키고, 3.4ml의 에테르성 염화수소 2ml로 처리한다. 메탄올/에틸아세테이트로부터 고체를 재결정화시켜 용점 241 내지

250℃(분해)의 3-아미노-2-메틸-8-(트랜스-2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로클로라이드를 수득한다.

[실시예 8]

2-메틸-3-이소시아노메틸-8-페닐메톡시이미다조[1,2-a]피리딘

2-메틸-3-포르밀아미노메틸-8-페닐메톡시이미다조-[1,2-a]피리딘 100mg(0.29밀리몰)을 0.6ml의 디이소프로필에틸아민 및 0.1ml 옥시 염화인을 함유하는 6ml의 디클로로메탄에 가한다.

혼합물을 2시간 동안 교반하고, 물로 희석한다. 디클로로메탄 층을 분리하여 포화 중탄산나트륨 및 염수로 세척하고, 무수 황산마그네슘 상에서 건조시킨다.

여과한 후에 디클로로메탄을 감압하에 제거하여 2-메틸-3-이소시아노메틸-8-페닐메톡시이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

[실시예 9]

트랜스-2,3-디메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로클로라이드

A. 2,3-디메틸-8-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘

디클로로메탄 150ml 중의 2-아미노니코틴알데히드 207g (1.7몰) 및 3-브로모-2-부탄온 300g (2.0몰)의 용액을 증기욕 상에서 가열하여 용매를 증류시키고, 혼합물을 100 내지 105°C로 2시간 동안 유지시킨다.

반응 혼합물을 묽은 염산에 용해시키고, 에테르로 추출한다. 수층을 20% 수산화나트륨으로 중화시킨다. 고체 침전물을 여과하여 분리해내고, 에틸아세테이트로부터 재결정화시켜 융점 145 내지 148°C의 2,3-디메틸-8-포르밀이미다조-[1,2-a]피리딘을 수득한다.

B. 트랜스-2,3-디메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 하이드로클로라이드

300ml 디메틸포름아미드중 116g (0.51몰) 디에틸벤질포스포네이트의 교반된 용액을 28g (0.052몰)의 나트륨 메톡사이드로 처리한다.

2,3-디메틸-8-포르밀이미다조[1,2-a]피리딘(80g, 0.46몰)을 온도를 30 내지 35°C로 유지시키면서, 35분간에 걸쳐 조금씩 가한다. 실온에서 2.5시간 동안 교반한 후에 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 300ml의 디클로로메탄 및 500ml의 물에 분배시킨다.

디클로로메탄 층을 분리하고, 용매를 감압하에 제거시킨다. 고체를 에테르(3×100ml)로 연마하고, 불용성 물질을 에테르용액으로부터 여과하여 제거한다.

에테르 여액을 합하여 에테르성 염화수소로 처리한다.

고체를 물로 재결정화시켜 융점 240 내지 255°C의 트랜스-2,3-디메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘을 수득한다.

[실시예 10]

8-벤질옥시-2,3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진

A. 8-브로모-및 8-클로로-2,3-디메틸-이미다조-[1,2-a]피라진의 혼합물

6.38g의 2-아미노-3-클로로-피라진, 7.44g의 3-브로모-2-부탄온 및 2.5ml의 무수 메탄올의 교반된 혼합물을 100°C의 항온으로 유지시킨 욕중에서 18시간 동안 가열한다. 혼합물을 실온으로 냉각시킨 후 중탄산나트륨 수용액 및 메틸렌클로라이드 사이에 분배시킨다. 층을 분리한 후에 수상을 메틸렌클로라이드로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔사를 실리카겔 상에서 크로마토그래피 한다. 잔사를 에틸아세테이트로부터 결정화시켜 융점이 169.5 내지 172°C인 8-클로로-및 8-브로모-2,3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진의 혼합물을 분리한다.

B. 10ml의 무수 디메틸포름아미드(DMF)중의 3.13g의 벤질알콜용액을 무수 DMF 20ml중의 50%수산화나트륨-광유 1.39g의 교반된 현탁액에 가하고, 실온에서 2시간 동안 교반한다. 50ml의 무수 DMF중의 단계A의 생성물 4.79g의 냉(약 15°C)용액을 가하고, 반응 혼합물을 실온에서 16시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 (55°C / 0.2torr)회전 증발기상에서 농축시키고, 잔사를 물과 메틸렌클로라이드 사이에 분배시킨다. 유기층 및 수층을 분리하고, 수상을 메틸렌클로라이드로 추출한다. 추출물을 합하여 물 및 염수로 세척한 후, 황산마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 감압하에 제거한다. 잔사를 차가운 이소프로필 에테르로 연마한다. 여과하여 고체를 분리하고, 메탄올/이소프로필 에테르로부터 재결정화시켜 분광학적 분석 및 연소분석으로 결정된, 융점 104.5 내지 109.5°C의 8-벤질옥시-2,3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진이 수득된다.

[실시예 11]

8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진

A. 8-클로로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진

0.53g의 2-아미노-3-클로로피라진 및 0.84g의 90% 클로로아세톤의 혼합물을 100°C에서 3시간동안 가열한다. 0.41g의 트리에틸아민을 가하고, 17시간동안 가열한다. 메틸렌클로라이드와 중탄산나트륨 수용액을 반응 혼합물에 가하여 격렬히 교반한다. 유기층 및 수층을 분리하고, 수상을 메틸렌클로라이드로 추출한다. 유기 추출물을 합하여 물로 세척한 후, 무수황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 용매를 감압하에 제거하고, 잔류하는 타르를 1 : 1의 헥산-에테르와 함께 교반한다. 불용성 물질을 제거하고, 용매를 감압하에 증발시켜 융점 127.5 내지 130°C의 8-클로로-2-메틸이미다조[1,2-a]피라진을 수득한다.

B. 10mg 무수 DMF중의 1.84g의 벤질알콜 용액을 무수 DMF 5ml중 50% 수소화나트륨-광유 0.86g의 교반 현탁액에 가하고, 혼합물을 실온에서 30분 동안 교반한다.

무수 DMF 15ml중의 8-클로로-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 2.60g 냉(약 10 내지 15°C)용액을 혼합물에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 16시간동안 교반한다. 반응 혼합물을 감압하에 농축시키고, 잔사를 에테르로 연마한 다음 여과하여, 분광학적 분석 및 연소분석에 의해 결정된 융점 99.5 내지 101.5°C의 8-벤질옥시-2-메틸-이미다조 [1,2-a]피라진을 수득한다.

[실시예 12]

8-벤질옥시-2-메틸-3-니트로소-이미다조[1,2-a]피라진

14.2g의 2-메틸-8-페닐메톡시-이미다조[1,2-a]피라진 129.3g의 n-부틸 니트라이트 및 142ml의 p-디옥산의 용액을 환류하에 0.5시간동안 가열하고, 소량의 검으로부터 경사시켜 분리한다. 상등액을 진공(40° /0.1mmHg)하에 교반하고, 잔사를 사이클로-헥산과 함께 공비증류시켜 연질의 녹색 고체로서 8-벤질옥시-2-메틸-3-니트로소-이미다조[1,2-a]피라진을 수득하며, 이 물질은 pmr 및 ms로서 확인한다.

[실시예 13]

3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진

8-벤질옥시-2-메틸-3-니트로소-이미다조[1,2-a]피라진 (18.3g)을 280ml의 아세트산에 용해시키고, 140ml의 물로 희석한 다음 용액을 18°C로 냉각시킨다. 추가로 아세트산(100ml)을 가한다. 아연 분말 (19.2g)을 18 내지 30°C에서 10분간에 걸쳐 조금씩 가한 다음, 실온에서 2시간동안 교반한다.

반응 혼합물을 진공하에 45°C에서 농축시키고, 잔사를 700ml의 디클로로메탄/물(5/2, V/V) 혼합물에 용해시킨 다음, 100ml의 2.5M 수산화나트륨으로 염기성화 한다. 생성된 현탁액을 셀라이트 패드를 통해 여과하고, 여과 케이크를 디클로로메탄으로 세척한 후, 합한 여액 및 세척액을 분리해 낸다. 수층을 디클로로메탄(3×100ml)으로 추출하고, 추출물을 합하여 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 진공하에 제거하여 갈색 고체를 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔상에서 플래쉬 크로마토그래피하여 융점 126.5 내지 133°C의 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진을 수득한다. 에틸 아세테이트로부터 재결정화시켜 융점 134.5 내지 136°C의 분석용 시료를 수득한다. 유리염기를 에테르성 염화수소로 처리하여 융점 119.5°C 내지 120.5°C(분해)의 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 하이드로클로라이드를 수득한다.

상기 개요된 공정에 따라 적당한 출발 화합물을 사용하여 하기 화합물들을 수득할 수 있다.

1. 2,3-디메틸-8-[1-E-(3-페닐프로페닐)]-이미다조[1,2-a]피리딘 : (하이드로클로라이드 염의 융점 : 201 내지 204°C, 분해).
2. 2,3-디메틸-8-[(2-페닐)-에테닐]-이미다조[1,2-a]피리딘 : (하이드로클로라이드 메탄올레이트 (HCl · CH₃OH)의 융점 : 243 내지 255°C).
3. 3-시아노메틸-2-메틸-8-[E-(2-페닐-1-에테닐)]-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 133 내지 136°C.
4. 3-시아노메틸-2-메틸-8-[E-1-(3-페닐-프로펜-1-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘 :
5. 3-시아노메틸-2-메틸-6-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 139 내지 141°C.
6. 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 109 내지 110°C.
7. 3-아미노-8-벤질옥시-2,7-디메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드 일수화물의 융점 : 181 내지 183°C.
8. 3-아미노-2-메틸-8-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 1몰의 메탄올 및 1/4몰의 물을 함유한 하이드로-클로라이드의 융점 : 74.5°C.
9. 3-아미노-2-메틸-8-(3-티에닐메톡시)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드의 융점 : 187°C (분해).
10. 3-디메틸아미노-2-메틸-8-페닐메톡시-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드의 융점 : 187°C (분해).
11. 3-아미노-8-벤질옥시-2,6-디메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 141 내지 142°C.
12. 8-벤질옥시-3-에틸아미노-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드의 융점 : 191°C (분해).
13. 3-아미노-2-메틸-8-[(3-티에닐메틸)-아미노]-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 161 내지 163°C (분해).
14. 3-아미노-2-메틸-8-[Z-(2-페닐에테닐)]-이미다조[1,2-a]피리딘 : 1/3수화물의 융점 : 116 내지 125°C.
15. 3-아미노-8-(4-클로로페닐메톡시)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 1/4수화물의 융점 : 156 내지 158°C (분해).
16. 3-아미노-2-메틸-7-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 143 내지 144°C.
17. 3-아미노-2-메틸-8-(2-티에닐메톡시)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 2/3수화물의 융점 : 147 내지

149°C.

18. 트란스-3-아미노-2,6-디메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드의 융점 : 237 내지 275°C.

19. 3-아미노-8-(2-플루오로페닐메톡시)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 1/4수화물의 융점 : 151 내지 152.5°C.

20. 3-아미노-8-(4-플루오로페닐메톡시)-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 1/4수화물의 융점 : 165 내지 166°C.

21. 3-아미노-8-벤질아미노-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 145 내지 155°C (분해).

22. 3-아미노-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 2/3몰의 H₂O를 가진 하이드로클로라이드의 융점 : 241 내지 250°C (분해).

23. 3-아미노-2-메틸-6-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 120 내지 122°C.

24. 3-아미노-2-메틸-8-[E-1-(3-페닐프로펜-1-일)]-이미다조[1,2-a]피리딘 : 하이드로클로라이드의 융점 : 222 내지 224°C (분해).

25. 3-에틸아미노-2-메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 : 145 내지 147°C (분해).

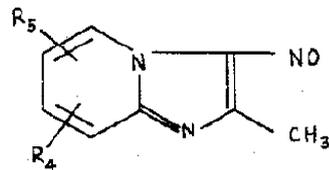
26. 3-아미노-2,7-디메틸-8-(2-페닐에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점 :

27. 8-벤질옥시-3-이소시아노메틸-2-메틸-8-이미다조[1,2-a]피리딘 : 융점

본 발명의 기타 전형적인 화합물이 하기 표 I 내지 V에 수록되어 있다.

[표 1]

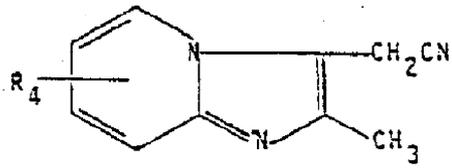
일반식



화합물 번호	R ₄	R ₅	융점(°C)
28.	(8)-O-CH ₂ -	H	
29.	(8)-CH=CH-	H	(암록색 고체)
30.	(8)-CH ₂ -CH ₂ -	H	131.5-132.5 (분해)
31.	(6)-CH ₂ -CH ₂ -	H	114-115 (분해)
32.	(8)-O-CH ₂ -	H	147.5-148.5 (분해)
33.	(8)-O-CH ₂ -	(7)-CH ₃	118-120
34.	(8)-O-CH ₂ -	H	120-122
35.	(7)-CH ₂ -CH ₂ -	H	116-118 (분해)
36.	(8)-CH=CH-	H	158-160
37.	(8)-O-CH ₂ -	H	133-134 (분해)

[표 II]

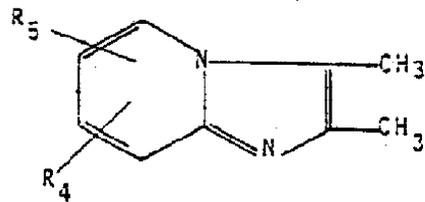
일반식



화합물 번호	R ₄	용점 (°C)
38.	(8) -CH=CH-	134-136
39.	(5) -CH ₂ -CH ₂ -	118-119
40.	(7) -CH ₂ -CH ₂ -	118
41.	(8) -O-CH ₂ -CH=CH ₂	177-179

[표 III]

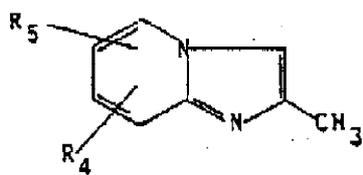
일반식



화합물 번호	R ₄	R ₅	용점 (°C)
42.	(8) -CH=CH-	(6-) -CH ₃	149-150
43.	(8) -CH=CH-	H	174-177
43A.	(8) -CH=CH-	H	240-255
44.	(7) -CH ₂ -CH ₂ -	H	88-93
45.	(6) -CH ₂ -CH ₂ -	H	105-107
46.	(5) -CH ₂ -CH ₂ -	H	101-103
47.	(5) -O-CH ₂ -	H	110
48.	(6) -CH ₂ -	H	216-218

[표 IV]

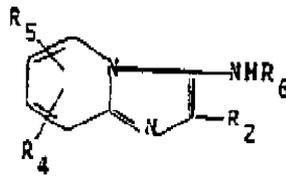
일반식



화합물 번호	R ₄	R ₅	용점 (°C)
49.	(8)-CH=CH-	(6)-CH ₃	93-94
50.	(8)-CH=CH-	H	(열은 황색 고체)
51.	(8) (8)-CH=CH-	H	100-102
52.	(6)-CH ₂ -CH ₂ -	H	104-105
53.	(5)-CH ₂ -CH ₂ -	H	86-88
54.	(8)-CH=CH-CH ₂ -	H	73.5-78
55.	(5)-O-CH ₂ -	H	(HCl-염) 136.5-138.5
56.	(6)-O-CH ₂ -	H	(HBr-염) 228-230
57.	(7)-CH ₂ -CH ₂ -	H	(·HCl·1/4H ₂ O) 92-122

[표 V]

일반식



화합물 번호	R ₂	R ₄	R ₅	R ₆	용점 (°C)
58.	CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	H	(· H ₃ PO ₄ · 1.33H ₂ O) 214-215.5(분해)
59.	CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	CH ₃	(· HCl · 0.25H ₂ O) 193.5-194
60.	C(CH ₃) ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	H	173-175
61.	CH ₃	(8)-O-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	(· HCl · 1/4H ₂ O) 138-140(분해)
62.	CH ₃	(5)-CH ₂ -CH ₂ -	H	H	(· HCl) 236-238
63.	CH ₃	(8)-CH ₂ -CH ₂ -	(6)-CH ₃	H	(· HCl) 218-220
64.	CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	(6)-Cl	H	157-158
65.	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	H	115-117
66.	CH(CH ₃) ₂	(8)-O-CH ₂ -	H	H	167-169
67.	CH ₂ CH ₂ CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	H	88-89
68.	CH ₃	(8)-O-CH ₂ -	H	H	120-121(분해)
69.	H	(8)-O-CH ₂ -	H	H	(HCl) 209-210

본 발명의 바람직한 이미다조[1,2-a]피라진 화합물은 하기와 같다 : 8-벤질옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 : 8-벤질옥시-2,3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진 : 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 : 및 8-벤질옥시-3-에틸아미노-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진.

본 발명에서 "약제학적으로 허용가능한 염"이란 산성 수소가 아민과 산부가염을 생성하는 염이 포함된다(예를들면, 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피리딘의 포스페이트 염).

약제학적으로 허용가능한 산부가염에 적절한 산으로는 염산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 프로피온산, 말레산, 아스코르브산, 시트르산 등이 있다. 산부가염은 본 분야에 공지된 공정으로 제조한다. 소화성 궤양(스트레스 궤양을 포함하여)의 증상을 경감시킬수 있고 위 및/또는 십이지장 궤양의 치유를 촉진시키는 특징을 가진 본 발명의 화합물은 소화성 궤양 치료에 유용하다. 쥐와 개에서 위액 분비억제 작용을 측정하는 시험과 쥐에서 세포 보호 작용(때때로 본 분야에서는 점막 보호작용이라고도 말한다)을 측정하는 시험으로 일반식(1) 화합물의 항-궤양 활성을 확인하였다. 본 발명의 화합물은 병용 치료제로서, 아스피린, 인도메타신, 페닐부타존, 이부프로펜, 나프록센, 톨메틴과 같은 소염/진통제 및 위장관에 손상을 주는 바람직하지 못한 부작용을 가진 기타의 약제와 함께 투여하는데 유용하다.

본 발명 화합물의 특징적인 적용을 평가하기 위해 표준 생물학적 방법에 따라 본 발명의 화합물을 시험했는데, 여기에서 본 발명의 화합물은 소화성 궤양, 십이지장 궤양 및 약물로 유발된 위궤양의 치료 및/또는 예방에 유용한 것으로 알려져 있는 화합물과 비교한 것과 단독으로 한 것의 두가지 모두에 근거하여 평가했다. 그러한 시험에는 무균적인 수술 조건하에서 위액 분비물을 용이하게 모으는

데 적합한 하이덴하인(Heidenhain)위 주머니 또는 간단한 위 누관을 장치한 개에서의 실험도 포함된다. 정맥내 투여 또는 경구 투여에 적합하고 잘 알려져 있는 부형제중의 피검 화합물을 함유시켜 투여한다. 위액분비를 촉진하는데 사용되는 효능 약의 예로는 히스타민, 펜타가스트린, 하이덴하인 주머니를 장치시킨 개에서의 급식 및 위 누관을 장치한 개에서의 인슐린 저혈당제(히스타민 및 펜타가스트린 이외의 저혈당제)가 포함된다.

유문부 결찰법을 사용한 위액 분비와, 아스피린으로 유도시킨 궤양을 사용한 항궤양 작용 연구에 제왕절개로 분만된 스프라그-돌리(Sprague-Dawley)숫쥐를 사용한다.

이러한 실험 및 기타의 실험으로부터 뿐만아니라 공지된 항궤양제와 비교함으로써, 본 발명의 화합물이 하루에 체중 kg당 약 0.5mg 용량에서 바람직하게는 하루에 3내지 4회 분배하여 상기한 궤양의 경구 처치에 유효하다는 것을 알았다. 본 발명의 화합물을 비경구로 투여(예를들면 정맥투여)하는 것이 바람직한 경우에는, kg당 본 발명의 화합물 약 0.01내지 10mg의 용량을 한번에 또는 하루에 수회로 분배하여 투여한다. 물론 질병상태의 정도 및 중증도와 치료받을 환자의 연령 및 전반적인 조건과 같은 요인들에 따라 전문의가 용량을 조절할 수 있다. 본 발명의 바람직한 화합물에 대한 권장되는 용량 범위는 75내지 1600mg/일의 경구 용량이며, 이를 3 내지 4회 분배하여 소화성 궤양의 증상을 경감시키고 위궤양 및/또는 십이지장 궤양의 치료를 촉진시킬 수 있다.

소화성궤양, 위 및 십이지장궤양 치료와 약물로 유발된 궤양 치료 및 예방에 본 발명의 화합물을 사용하는데 있어서, 본 발명의 화합물은 정제, 캡셀제, 환제, 산제, 과립제, 멸균 비경구 액제 또는 현탁제, 좌제 등과 같은 단위용량 형태로 투여한다. 그러한 제형은 본 분야에 잘 알려져 있는 표준 기술에 따라 제조한다. 그러한 약제학적 제형에 대한 몇가지 예가 하기에 기술되어 있다.

하기 조제형은 항궤양제로서 본 발명의 화합물이 사용될 수 있는 몇가지의 용량형의 예이다. 각각에서 활성성분은 "약물"이라고 표시했는데 이것은 하기 화합물중의 어느 하나를 의미한다. 3-아미노-2-메틸-8-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 2,3-디메틸-8-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘 : 3-시아노메틸-2-메틸-8-[E-1-(3-페닐-프로펜-1-일)]이미다조[1,2-a]피리딘 : 8-벤질옥시-3-아미노-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 : 및 8-벤질옥시-2,3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진.

그러나, 이들 화합물 각각은 동일한 효과를 나타내는 양의 일반식(1)로 정의되는 기타 화합물 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 대체시킬 수 있다.

[제 형 1]

정제

번호	성 분	mg/정제	mg/정제	번호	성 분	mg/정제	mg/정제
1	약 물	25.0	400	5	옥수수 전분 USP	25.0	50.0
2	미세분말 락토즈 USP	114	241.5	6	마그네슘 스테아레이트 USP	1.00	3.50
3	옥수수 전분 USP	25.0	50.0			200	780
4	중류수 중의 5% 케이스트로서와 옥수수 전분	10.0	35.0				

제조 방법

적당한 혼합기 중에서 상기한 1,2및 3번을 5내지 15분간 혼합한다. 필요시 스크린(#40)으로 통과시킨다. 5내지 10분간 재혼합하고, 4번으로 과립화한다. 과립화된 축축한 덩어리를 적당한 분쇄기를 사용하여 스크린(#6)으로 통과시킨다. 축축한 과립을 40 내지 50°C에서 밤새 건조시킨다. 스크린(#20)을 사용하여 건조된 과립을 분쇄한다. 5번을 가하고 5 내지 10분간 혼합한 다음, 6번을 가하고 3 내지 5분간 더 혼합한다. 정제 혼합물을 적당한 정제기로 적당한 크기와 중량의 정제로 압축 타정한다.

[제 형 2]

캡셀제

번호	성 분	mg/캡셀	mg/캡셀	번호	성 분	mg/캡셀	mg/캡셀
1	약 물	25.0	400	3	옥수수 전분 USP	30.0	105
2	미세분말 락토즈 USP	144	191.5	4	마그네슘 스테아레이트 USP	1.00	3.50
						200	700

제조방법

적당한 혼합기 중에서 상기한 1,2및 3번을 5 내지 10분간 혼합한다. 필요시 미세한 스크린(#40)으로 통과시킨다. 5 내지 10분간 재혼합하고, 4번을 가한 다음 3 내지 50분간 더 혼합한다. 적당한 충전기를 사용하여 적당한 크기의 투-피스(two-piece)경질 젤라틴캡셀에 혼합물을 충전시킨다.

[제 형 3]

현탁제

성분	조성A (mg/kg)	조성B (mg/ml)	성분	조성A (mg/kg)	조성B (mg/ml)
약물	5.0	80.0	폴리솔베이트 30	5.0	5.0
슈크로즈	600.0	600.0	바닐린	0.2	0.2
벤질 알콜	10.0	10.0	정제수 적당량	1.0ml	1.0ml
메틸셀룰로오즈 (15cps)	4.0	4.0			

제조 방법

1. 스테인레스 강 탱크에 최종 용적의 약 40% 정도의 정제수를 채운다. 가열하여 끓인다. 적당한 교반기를 사용하여 교반하는데, 교반은 전과정을 통해 계속해야한다.
2. 슈크로즈를 가해 용해시킨다.
3. 메틸 셀룰로오즈를 서서히 가하여 잘 분산시킨다.
4. 혼합물을 실온으로 냉각시키기 시작한다.
5. 폴리솔베이트, 벤질 알콜 및 바닐린을 가해 모든 성분이 잘 분산되도록 한다.
6. 약물을 가하여 균질한 분산액이 되게한다.
7. 다음에 이 현탁액에 25℃에서 정제수를 적당량 가하여 최종 용적에 도달하게 한다.

[제 형 4]

비경구용 제제

	mg/ml		mg/ml
약물	25.00	디나트륨 에데테이트	0.20
메틸파라벤	1.30	황산나트륨	2.60
프로필파라벤	0.20	주사용 증류수 적당량	1.0ml 까지
중아황산 나트륨	3.20		

제조 방법

1. 65 내지 70℃ 에서 주사용 증류수 일부분(최종 용적의 약 85%)중에 파라벤을 용해시킨다.
2. 25 내지 35℃로 냉각시킨다. 중아황산나트륨, 디나트륨 에데테이트 및 황산나트륨을 가하여 용해시킨다.
3. 약물을 가하고 용해시킨다.
4. 용액에 주사용 증류수를 가해 최종 용적이 되게한다.
5. 용액을 0.22μ 멤브레인을 통해 여과시켜서 적당한 용기에 충전한다.
6. 최종적으로 고압 증기로 멸균 시킨다.

[제 형 5]

주사용 현탁제

	mg/ml		mg/ml
약물(멸균)	50.0	폴리에틸렌 글리콜 4000	10.0
벤질 알콜	9.0	포비돈	5.0
메틸파라벤	1.8	나트륨 시트레이트	15.0
프로필파라벤	0.2	디나트륨 에데테이트	0.1
나트륨 카복시메틸셀룰로오즈	5.0	주사용 증류수	적당량 1.0ml가 되게함

제조 방법

1. 65 내지 70℃에서 주사용 증류수 일부에 파라벤을 용해시킨다.
2. 25 내지 35℃로 냉각시킨다. 벤질알콜, 나트륨 시트레이트, 디나트륨 에데테이트, PEG 4000, 포비돈 및 나트륨 카복시메틸 셀룰로오즈를 가하여 용해시킨다.
3. 용액을 여과하고 고압 증기로 멸균시킨다.
4. 멸균된 활성 성분을 슬러리로 만들어 콜로이드 밀(milli)을 통과시킨다.

- 이것을 단계 3에서 제조한 용액과 잘 혼합하여 밀로 통과시킨다.
- 현탁액을 최종의 용적/중량이 되게하여 멸균용기에 충전시킨다.

[제 형 6]

좌 제

A.	조	성	mg/좌제
	약	물	5.0
	코코아 버터		1995.0

2.

0g

제조 방법

- 약 32내지 35℃로 하여 코코아 버터를 용융시킨다.
- 약물을 코코아 버터중에 혼합하여 잘 분산되게 한다.
- 테플론으로 코팅된 몰드에 따르고, 냉장고에서 굳힌다. 적당한 시간동안 냉장고에 둔다.
- 몰드로부터 좌제를 떼낸다.

B.	조	성	mg/좌제
	약	물	100.0
	PEG		1824.0
	PEG		76

2.0g

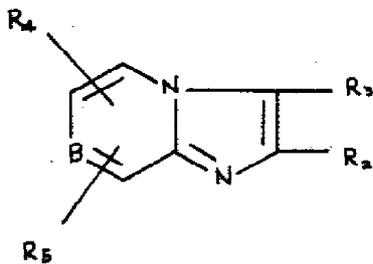
제조 방법

- 50℃로 하여 PEG 1000과 PEG 4000을 한 용기내에서 용융시킨다.
- 약물을 혼합물에 가한다. 혼합하여 잘 분산되게 한다.
- 몰드에 따르고, 냉장고에서 굳힌다. 적당한 시간동안 냉장고에 둔다.
- 몰드로부터 좌제를 떼낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

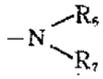
일반식(I)의 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-디하이드로, 5,6,7,8-테트라하이드로-및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용 가능한 염.



(I)

상기식에서, B는 CH 또는 N이고 : B가 CH인 경우, R₂는 수소, 저급알킬 또는 히드록시 저급알킬이고, R₅는 수소, 할로겐 또는 저급알킬이며, R₃는 저급알킬, -CH₂ N히드록시저급알킬, -NO,

-CH₂NC 또는  이거나, R₂가 수소가 아닌 경우에 또한 수소이고, R₄는 핵의 5,6 또는 7-위치에 결합된, -O-R₆-Ar, -NH-R₆-Ar, -R₆-Ar, CH=CH-Ar, -CH=CH-CH₂-Ar 또는 -O-CH₂-CH=CH₂ 이거나, 또는 R₃

는 -NO, -CH₂NC 또는  이고, R₄는 핵의 8-위치에 결합된, -O-R₆-Ar, -NH-R₆-Ar 또는 -R₆-Ar 이

며 : B가 N인 경우, R₅는 상기 정의한 바와 같고, R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 저급알킬, 히드록시 저급알킬, -CH₂CN, -NO 또는 -NR₆R₇이며, R₄는 -O-R₈-Ar, NH-R₈-Ar, -R₈-Ar, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar이고 : R₆ 및 R₇은 독립적으로 수소 또는 저급알킬이며 : R₈는 직쇄 또는 측쇄의 저급알킬렌 그룹이고 : Ar은 티에닐, 푸라닐, 피리달 또는 페닐이거나, 할로겐 및 저급알킬 중에서 선택된 하나 이상의 치환제로 치환된 페닐이다.

청구항 2

제 1 항에 있어서, B가 CH이고, R₂는 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃를 나타내며, R₅가 수소 또는 -CH₃를 나타내고, R₃는 -NH₂, -NHC₂H₅, -CH₂CN 또는 -CH₃를 나타내며, R₄는 핵의 5-, 6-또는 7-위치에 결합된, -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, -R₈-Ar, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar을 나타내고, 여기에서 R₈은 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이고 Ar은 페닐, 0-플루오로페닐, P-플루오로페닐, P-클로로페닐, 티에닐 또는 푸라닐인 일반식(I)의 화합물.

청구항 3

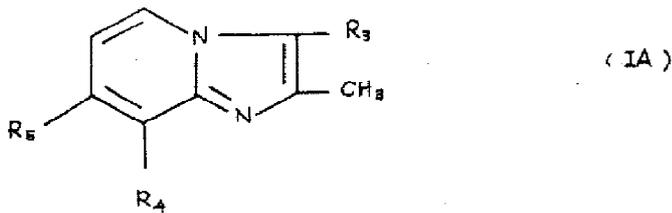
제 1 항에 있어서, B가 CH이고, R₂는 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃를 나타내며, R₅가 수소 또는 -CH₃를 나타내고, R₄는 핵의 8위치에 결합된, -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, -R₈-Ar, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar을 나타내고, 여기에서 R₈은 메틸렌, 에틸렌 또는 프로필렌이고 Ar은 페닐, 0-플루오로페닐, P-플루오로페닐, P-클로로페닐, 티에닐 또는 푸라닐이고, R₃는 -NH₂ 또는 -NHC₂H₅를 나타내는 일반식(I)의 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, B가 CH이고, R₂는 -CH₃ 또는 -CH₂CH₃이며, R₅가 수소 또는 -CH₃이고, R₃는 -CH₂CN 또는 -CH₃이며, R₄는 핵의 8위치에 결합된, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar이며, 여기에서 Ar은 페닐, 0-플루오로페닐, P-플루오로페닐, P-클로로페닐, 티에닐 또는 푸라닐인 일반식(I)의 화합물.

청구항 5

일반식 (I A)의 화합물.



상기식에서, R₃는 -NH₂이고, R₄는 -CH₂-CH₂-Ar 또는 -CH₂-CH₂-CH₂-Ar이며, 여기에서 Ar은 페닐 또는 3-티에닐이며, R₅는 수소 또는 메틸이다.

청구항 6

제 5 항에 있어서, R₃가 -NH₂, -CH₂CN 또는 -CH₃이고, R₄는 -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar이며, 여기에서 Ar은 페닐 또는 3-티에닐이고, R₅는 수소 또는 메틸인 일반식(I A)의 화합물.

청구항 7

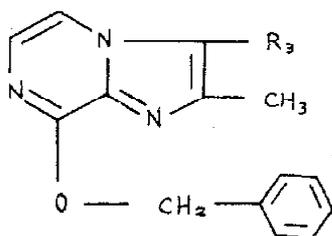
제 6 항에 있어서, 2,3-디메틸-8-(2-페닐-에테닐)-이미다조[1,2-a]피리딘 및 3-시아노메틸-2-메틸-8-[E-1-(3-페닐-프로펜-1-일)이미다조[1,2-a]피리딘인 화합물.

청구항 8

제 5 항에 있어서, 3-아미노-2-메틸-8-(2-페닐에틸)-이미다조[1,2-a]피리딘인 화합물.

청구항 9

하기 일반식의 화합물.



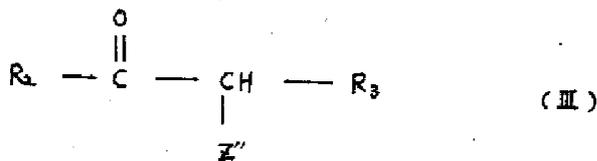
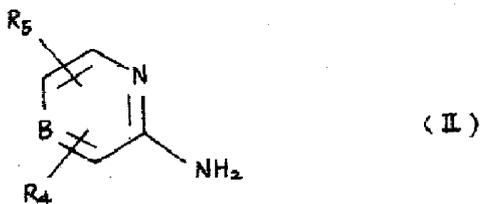
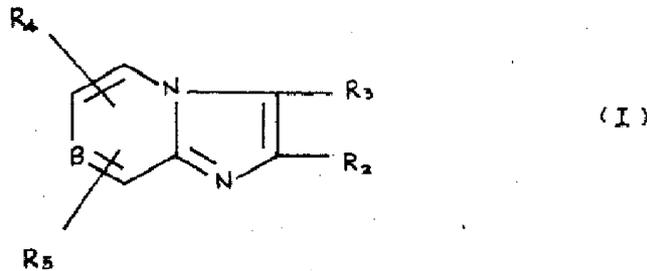
상기식에서, R₃는 저급알킬, -CH₂CN, -NH₂ 또는 -NHC₂H₅이다.

청구항 10

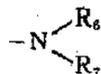
제 9 항에 있어서, 8-벤질옥시-3-시아노메틸-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진 : 8-벤질옥시-2, 3-디메틸-이미다조[1,2-a]피라진 및 3-아미노-8-벤질옥시-2-메틸-이미다조[1,2-a]피라진인 화합물.

청구항 11

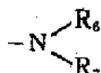
하기 일반식(II)의 화합물을 일반식(III)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-디하이드로-, 5,6,7,8-테트라하이드로- 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.



상기식에서, B는 CH 또는 N이고 : B가 CH인 경우, R₂는 수소, 저급알킬 또는 히드록시 저급알킬이고, R₅는 수소, 할로겐 또는 저급알킬이며, R₃는 저급알킬, -CH₂CN, 히드록시저급알킬,



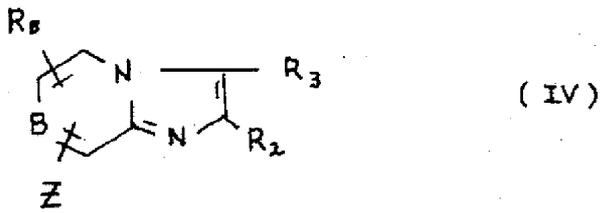
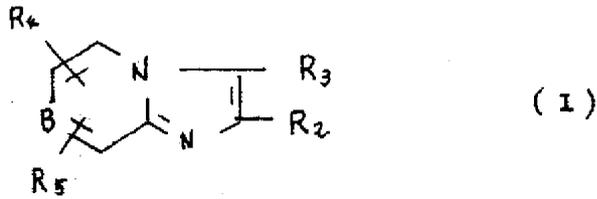
-NO, -CH₂CN 또는 이거나, R₂가 수소가 아닌 경우에 또한 수소이고, R₄는 핵의 5,6 또는 7- 위치에 결합된, -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, -R₈-Ar, -CH=CH-Ar, CH=CH-CH₂-Ar 또는 -O-CH₂-CH=CH₂ 이거나, R₃는 상기 정의한 바와 같고, R₄는 핵의 8- 위치에 결합된, -CH=CH-Ar, -CH=CH-CH₂-Ar 또는 -O-CH₂-



CH=CH₂ 이거나, 또는 R₃는 -NO, -CH₂CN 또는 이고, R₄는 핵의 8- 위치에 결합된, -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar 또는 -R₈-Ar이며 : B가 N인 경우, R₅는 상기 정의한 바와 같고 : R₂ 및 R₃는 독립적으로 수소, 저급알킬, 히드록시 저급알킬, -CH₂CN, -NO 또는 -NR₆R₇이며 : R₄는 -O-R₈-Ar, -NH-R₈-Ar, R₈-Ar, -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar이고 : R₆ 및 R₇는 독립적으로 수소 또는 저급알킬이며 : R₈은 직쇄 또는 측쇄의 저급알킬렌 그룹이고 : Ar은 티에닐, 푸라닐, 피리딜 또는 페닐이거나, 할로겐 및 저급알킬 중에서 선택된 하나 이상의 치환제로 치환된 페닐이며 : Z'는 이탈그룹이고 : 단, 일반식(III)에서, R₂ 또는 R₃에 존재하는 유리 아미노 또는 히드록시 그룹은 보호기로 보호된후 제거될 수 있다.

청구항 12

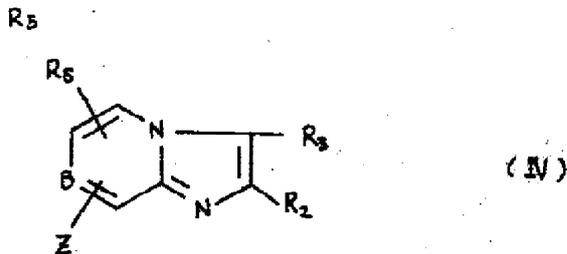
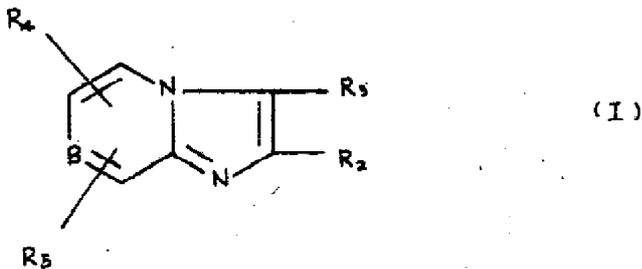
하기 일반식(IV)의 화합물과 일반식(V)의 화합물을 반응시킴을 특징으로 하여, 일반식(I)의 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-디하이드로-, 5,6,7,8-테트라하이드로- 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.



상기식에서, B, R₂, R₃ 및 R₅는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, R₄는 -O-R₆-Ar, -O-CH₂-CH=CH₂, -NH-R₆-Ar, 또는 -R₆-Ar(여기에서 R₆ 및 Ar은 제 1 항에서 정의한 바와 같다)이고 : Hal은 Br, Cl 또는 I 이며 : Z는 할로겐, OH 또는 NH₂이고 : Z'는 -R₆-Ar 또는 -CH₂-CH=CH₂이다.

청구항 13

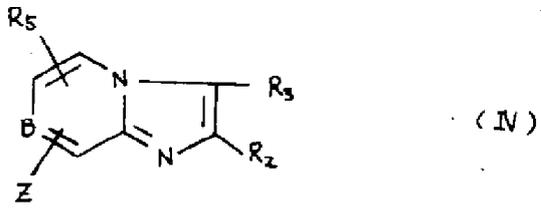
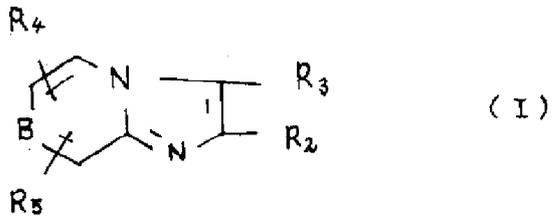
일반식(IV)의 화합물을 적절한 Wittig 시약과 Wittig 반응을 특징으로 하여, 일반식(I)의 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-디하이드로-, 5,6,7,8-테트라하이드로- 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.



상기식에서, B, R₂, R₃ 및 R₅는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며, R₄는 -CH=CH-Ar 또는 -CH=CH-CH₂-Ar 이고 : Z는 CHO-그룹을 나타낸다.

청구항 14

일반식(IV)의 화합물을 일반식 Ar-CHO의 화합물과 반응을 특징으로 하여, 일반식(I)의 이미다조[1,2-a]피리딘 및 피라진, 그의 2,3-디하이드로-, 5,6,7,8-테트라하이드로- 및 2,3,5,6,7,8-헥사하이드로 유도체 및 이들 화합물의 약제학적으로 허용가능한 염을 제조하는 방법.



상기식에서, B, R₂, R₃ 및 R₅는 제 1 항에서 정의한 바와 같으며 : R₄는 -CH=CH-Ar(여기에서, Ar은 제 1 항에서 정의한 바와 같다)이고 : Z는 포스피닐메틸그룹을 나타낸다.

청구항 15

제 1 항에서 정의된 화합물을 함유하는 궤양치료 조성물.