

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 401/14

(45) 공고일자 1985년05월 14일
(11) 공고번호 특허1985-0000684

(21) 출원번호	특1980-0000201	(65) 공개번호	특1983-0001926
(22) 출원일자	1980년01월21일	(43) 공개일자	1983년05월 19일
(30) 우선권주장	1493 84 1979년01월08일 미국(US) 1493 272 1979년10월12일 미국(US)		
(71) 출원인	자아센 파아마슈우티가 엔. 부이, 폴 아드리안 잔 자아센 벨지움, 2340-바아제, 턴하우쓰에반 30		
(72) 발명자	잔 완덴벨크 벨지움, 2340-바아제, 캄펜란 15 루우드 에드몬드 조세핀 케니스 벨지움, 2350-보오세라아, 파아크란 5 마아셀 조오제프 마리아 벨지움, 2350-보오세라아 메레란 46 알바아트 헨리어거스 마리아 세에레에사아 완헨텀 벨지움, 2350-보오세라, 알바아트스트라트 10		
(74) 대리인	최재철, 김경진		

심사관 : 권동용 (책자공보 제1071호)

(54) (피페리딘일알킬)퀴나졸린 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

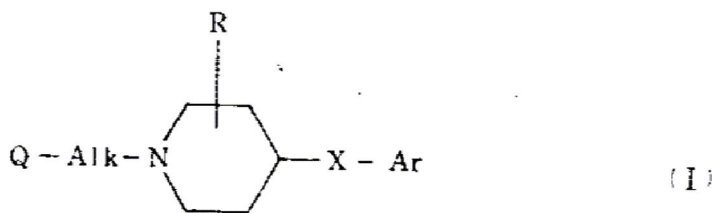
명세서

[발명의 명칭]

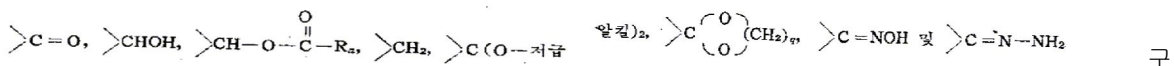
(피페리딘일알킬)퀴나졸린 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 다음 일반식 (I)으로 표시되는 (피페리딘일알킬)퀴나졸린 유도체와 이의 약학적으로 허용되는 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



식중에서, Ar은 아릴 라디칼이고 ; X는



구
성되는 군으로부터 선택한 것이며 이때 R_q는 수소 또는 저급알킬이고, 또 q는 2 또는 3의 정수이며 ; R은 수소, 하이드록시 및 저급알킬로 구성되는 군으로부터 선택한 것이고, Alk는 1개 내지 4개의 탄소원자를 갖는 알킬렌이며 ; Q는 1-, 2-, 3- 또는 4-위치에서 알킬렌 측쇄와 연결되는 퀴나졸린일 라디칼로서, 이 때 이 퀴나졸린일 라디칼은 2- 및 4-위치의 하나 또는 양쪽에 카르보닐 또는 티오카르보닐 기를 갖는 한편, 퀴나졸린일 라디칼의 벤젠고리는 할로, 저급알킬, 저급알킬옥시, 트리플루오로메틸, 니트로 및 시아노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택한 1개 내지 3개의 치환기로 임의 치환할 수 있고 또 이퀴나졸린일 라디칼의 피리미딘 고리는 부분적 또는 완전 포화시킬수도 있으며, 또 이 피리미딘 고리는 저급알킬, 아릴 및 아릴(저급알킬)로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택한 1개 내지 3개의 치환기로 임

의 치환시킬수 있으며, 상기 Ar 및 Q의 정의에서 사용된 아릴은 페닐, 치환된 페닐, 티에닐 및 피리딘일 로 구성되는 군으로부터 선택한 것으로서 이때 치환된 페닐은 할로, 저급알킬, 저급알킬옥시, 트리플루 오로메틸 및 아미노로 구성되는 군으로부터 각각 독립적으로 선택한 1개 내지 3개의 치환기를 갖는다.

상기 정의에서 사용한 바와 같이 "저급알킬"이란 용어는 예컨데 메틸, 에틸, -메틸에틸, 1,1-디메틸에 티, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 등과 같은 1개 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 탄화수소를 말 하며, Alk의 정의에 사용된 "알킬렌"은 1개 내지 4개의 탄소원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 알킬렌 사슬을 포 함하고 또 "할로"란 용어는 플루오르, 클로로, 브로모 및 요오드를 포함한다.

Q의 범위내의 쿠나졸린일 라디칼의 예로는 임의 치환된 1,4-디하이드로-2,4-디옥소-3(2H)-쿠나졸린일, 3,4-디하이드로-2,4-디옥소-1(2H)-쿠나졸린일, 3,4-디하이드로-4옥소-1(2H)-쿠나졸린일, 1,2,3,4-테트라 하이드로-4-옥소-2-쿠나졸린일, 1,4,-디하이드로-4-옥소-3(2H)-쿠나졸린일 등이 있다.

일반식(I)의 범위내에 속하는 바람직한 화합물은 X가 CO를 나타내는 화합물이고, 보다 바람직한 화합물 은 X가 CO이고 Alk가 1,2-에탄디일 라디칼을 나타내는 화합물이며, 화합물 3-[2-[4-(4-플루오로로 벤조일)-1-피페리딘일]에틸]-2,4-(1H,3H)-쿠나졸린디온이 특히 바람직하다.

「헤테로시클로 고리상에서 피페리딘일알킬 측쇄로 치환된 많은 약리학적 활성 쿠나졸린온이 당해분야에 공지되었는데 이러한 화합물들은 하기 문헌에서 찾아볼 수 있다.

미합중국특허 제3,322,766호 ; 제3,528,982호 ; 제3,635,976호 ; 제3,812,257호 ; 제3,865,827호 ; 제4,096,144호 및 제4,099,002호.

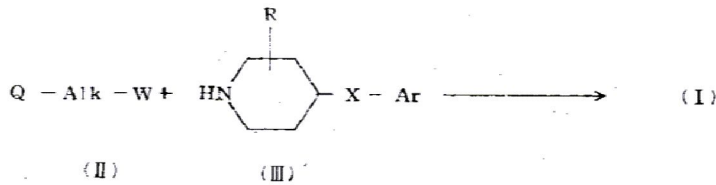
프랑스특허 제1,431,815호 및 J. Med. Chem., 8,807(1965).

본 발명의 화합물들은 피페리딘일-알킬 측쇄의 피페리딘 고리상에 특별한 치환기가 존재하는 점에서 상 기 화합물과는 근본적으로 상이하다.

미합중국특허 제4,035,369호에서는 일련의 1-(벤조아졸릴알킬)-4-치환 피페리딘이 기술되었는데 본 발명 의 화합물들은 벤조아졸기를 쿠나졸린 기로 대체하였다는 점에서 상기 특허 화합물과 근본적으로 차이가 있다.

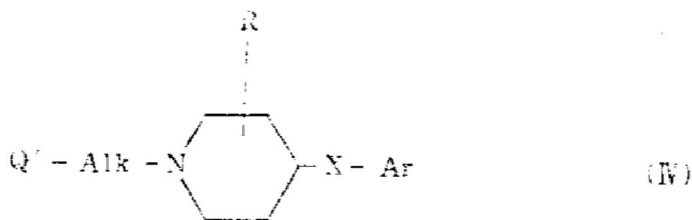
일반식(I)의 화합물들은 염기성을 갖는 관계로 적당한 산 예컨데, 염산, 브롬산 등의 할로겐산, 황산, 질산, 인산등의 무기산 ; 과 식초산, 프로판산, 하이드록시아세트산, 2-하이드록시프로판산, 2-옥소프로 판산, 프로판디산, 부탄디산, (Z)-2-부텐디산, (E)-2-부텐디산, 2-하이드록시부탄디산, 2,3-디하이드록 시부탄디산, 2-하이드록시-1,2,3-프로판트리카르복실산, 벤조산, 3-페닐-2-프로펜산, α-하이드록시-벤 젠아세트산 메탄술폰산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-메틸벤젠술폰산, 시클로헥산술폰산, 2-하이드록시벤 조산, 4-아미노-2-하이드록시벤조산 등과 같은 유기산으로 처리함으로써 '이들의 치료활성인 비독성 산 부가염 형태로 전환시킬 수도 있고, 반대로 염 형태를 알칼리로 처리하여 유리염기 형태로 전환시킬수도 있다.

일반식(I)의 화합물들은 일반적으로 Q와 Alk가 전술한 바와 같고, 또 W가 예컨데 클로로, 브로모 또는 요오드와 같은 할로 ; 또는 메틸술폰닐옥시, 4-메틸페닐술폰닐옥시 같은 술폰닐옥시 등의 반응성 에스테 르 잔기인 일반식(II)의 적당한 반응성 에스테르를 R, X 및 Ar가 전술한 의미를 갖는 일반식(III)의 적당 한 피페리딘 유도체와 반응시켜 제조한다.



상기 반응은 표준 N-알킬화 방법에 따라 실시할 수 있다. 상기 반응은 예컨데 메탄올, 에탄올, 프로판 올, 부탄올 등의 저급알칸올 ; 벤젠, 메틸벤젠, 디메틸벤젠 등의 방향족 탄화수소 ; 1,4-디옥산, 1,1'- 옥시비스프로판 등의 에테르 ; 4-메틸-2-펜탄온 등의 케톤 ; N,N-디메틸포름아미드 ; 니트로벤젠 등과 같은 적당한 반응불활성 유기용매 내에서 바람직하게는 진행된다. 예컨데, 알카리 또는 알카리로 금속 탄산염 또는 중탄산염과 같은 적당한 염기의 첨가는 반응중 유리되는 산을 제거하는데 사용된다. 소량의 적당한 요오드화 금속, 예컨데 요오드화나트륨이나 칼륨을 반응촉진제로서 첨가할수도 있으며, 반응속도 를 증가시키기 위하여 다소 상승된 온도를 사용하는 것이 좋으며 또 반응은 반응화합물의 환류온도에서 진행시키는 것이 바람직하다.

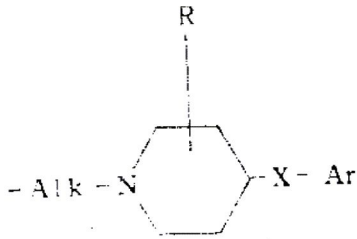
일반식(I)의 화합물은 또한 Alk, R, X 및 Ar가 상술한 바와 같고 Q'가 Q의 적당한 선구물인 일반식(IV) 의 상응하는 중간체를 출발물질로 하여 공지된 방법에 따라 Q를 Q로 전환시킴으로서 제조할 수 있다.



이러한 제법은 예컨데 "The Chemistry of Hetero-cyclic Compounds-Fused Pyrimidines: Part I :

Quinazolines" Fd. D. J. Brown, Interscience Publishers : New York, London, Sidney(1967), 74 내지 102 페이지 및 116 내지 128페이지에 기술되어 있으며, Q'를 Q로 전환시키는 실예를 다음에 설명하였다.

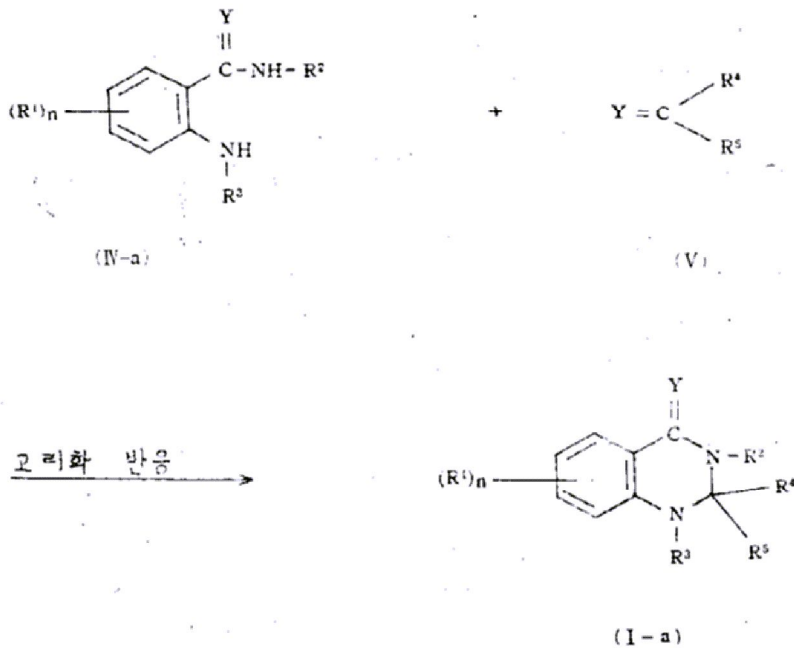
일반식(1)의 화합물 및 이들의 선구물이나 중간체의 구조적 표시를 간단히 하기위하여 이후 일반식



의 적당히 치환된 피페리딘알킬 라디칼을 기호 D로 표시하기로 한다.

Q가 1,2,3,4-테트라하이드로-4-옥소 또는 4-티옥소-퀴나졸린일 라디칼을 나타내는 일반식(1)의 화합물, (1-a)는 일반식(IV-a)의 적당히 치환된 2-아미노벤조아마이드 또는 벤젠티오아마이드를 일반식(V)의 적당히 치환된 카르보닐 또는 티오카르보닐 화합물로 고리화시켜 제조할 수 있다.

하기 반응식에서 R², R³, R⁴ 및 R⁵의 하나는 D이고 나머지의 각각은 수소, 저급알킬, 아릴 및 아릴저급알킬로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되며 ; R¹은 할로, 저급알킬, 저급알킬옥시, 트리플루오르메틸, 니트로 및 시아노로 구성되는 군으로부터 선택한 것이고 ; 각 Y는 O 또는 S이며, 또 n은 0 내지 3포함의 정수이다.



전술한 고리화반응은 예컨데 메탄올, 에탄올, 프로판올 등의 저급알칸올 같은 적당한 용매 존재하에서 반응물질을 함께 교반시켜 유리하게 진행시킬수 있다.

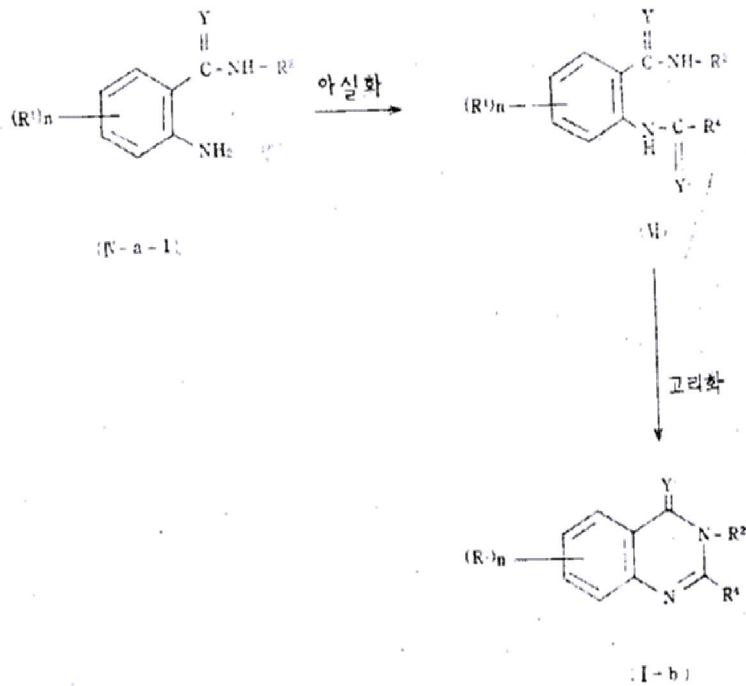
다소 상승된 온도와 적당한 강산, 예컨데 4-메틸벤젠술폰산, 염산 등의 촉매량 만큼의 첨가를 반응속도를 증가시키기 위하여 사용할수도 있으나 반응은 반응혼합물의 환류온도에서 실시하는 것이 특히 바람직하다.

상기 반응에서, 일반식(V)의 반응물질은 예컨데 디(저급알킬) 아세탈, 고리화 아세탈 등과 같은 기능적으로 동일한 이들의 적당한 유도체로 대체시킬수도 있다.

Q가 3,4-디하이드로-4-옥소-2-퀴나졸린일 라디칼, 4-옥소-3(4H)-퀴나졸린일 라디칼 또는 이들의 상응하는 티옥소 유사체를 나타내는 일반식(1)의 화합물, (1-b)는 R³가 수소인 일반식(IV-a)의 적당히 치환된 2-아미노벤조아마이드 또는 2-벤젠티오아마이드, (IV-a-1)을 일반식(IV)의 상응하는 2-(아실아미노)벤조아마이드 또는 -벤젠티오아마이드로 전환시킨 다음 공지된 고리화 반응에 따라 고리화시켜 제조할 수 있다.

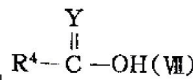
다음의 R²와 R⁴의 하나는 D이고, 다른 하나는 수소, 저급알킬, 아릴 및 아릴저급알킬로 구성되는 군으로

부터 선택한 것이다.



전술한 고리화 반응은 적당한 반응불활성 유기용매 예컨대 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 저급알칸올, 헥산, 벤젠, 메틸벤젠 등의 지방족이나 방향족 탄화수소 ; 및 트리클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소 중에서 2-(아실아미노) 벤조아마이드 또는 -벤젠티오아마이드(VI)를 교반 및 가열, 바람직하게는 환류시켜 진행시킬 수 있다.

반응속도를 증가시키기 위하여 알칼리 또는 알칼리토금속 수산화물, 탄산염 또는 중탄산염 예컨대 수산화나트륨, 탄산칼륨, 중탄산나트륨등과 같은 적당한 염기를 첨가할 수도 있다. 2-아미노벤조아마이드나-벤젠티오아마이드(VI-a-1)를 2-(아실아미노) 벤조아마이드나-벤젠티오아마이드(VI)로 전환시키는 반응은

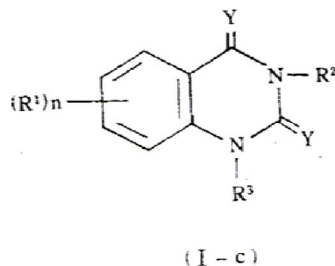
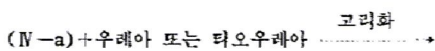


화합물(IV-a-1)을 R⁴가 상술한 의미를 갖는 산 유도된 적당한 아실화제와 반응시켜 진행시킬 수 있다.

적당한 아실화제는 화합물(VII)로부터 유도된 무수물 및 아실할라이드를 포함하여 경우에 따라서는 산(VII) 자체도 아실화제로서 사용할 수 있다. 산(VII) 자체를 사용하는 경우 반응중 생성되는 물을 공비증류에 의하여 제거하는 것이 적당하다.

Q가 1,4-디하이드로-2,4-디옥소-3(2H)-퀴나졸린일라디칼, 3,4-디하이드로-2,4-디옥소-1(2H)-퀴나졸린일라디칼 또는 이들의 모노-또는 디티옥소 유도체인 일반식(1)의 화합물(1-c)은 일반식(IV-a)의 적당한 2-아미노벤조아마이드 또는 -벤젠티오아마이드를 우레아, 티오우레아 또는 이들의 동일 기능 유도체를 고리화 반응시켜 제조할 수 있다.

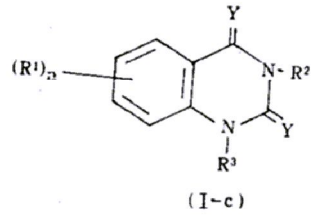
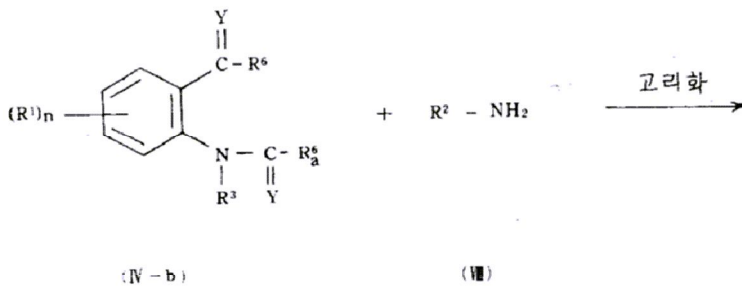
다음 반응식에서 R²와 R³의 하나는 D이고 나머지 하나는 수소, 저급알킬, 아릴 및 아릴저급알킬로 구성되는 군으로부터 선택한 것이고, R¹ 및 n은 상술한 바와 같고 또 각 Y는 O와 S로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택한 것이다.



전술한 고리화 반응은 필요에 따라 적당한 용매, 예컨대 벤젠 같은 방향족 탄화수소, 테트라하이드로푸란과 같은 고리상 에테르의 존재하의 바람직하게는 승온상태에서 반응물질을 함께 교반하여 진행시킬 수 있다. 우레아와 티오우레아의 적당한 유도체는 예컨대, 1,1'-비스 [1H-이미다졸-1-일] 메탄올 및 이들의 상응하는 티온이 있다.

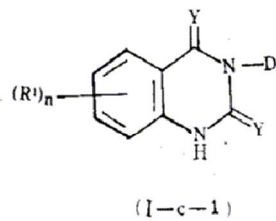
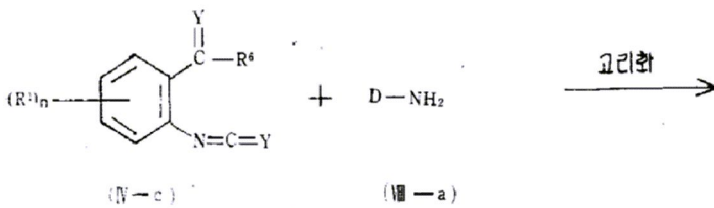
일반식(1-c)의 화합물은 또한 일반식(IV-b)의 적당히 치환된 화합물을 일반식(VIII)의 적당한 일급 아민으로 고리화시켜 제조할 수 있다.

다음 반응식에서 Y, R¹ 및 n은 상술한 의미를 갖고 R²와 R³의 하나는 D이며, 나머지는 수소, 저급알킬 또는 아릴저급알킬이고 또 R⁶와 R^{6a}는 각각 저급알킬옥시, 아미노와 모노-및 디-(저급알킬)아미노 같은 적당한 유리기이다.



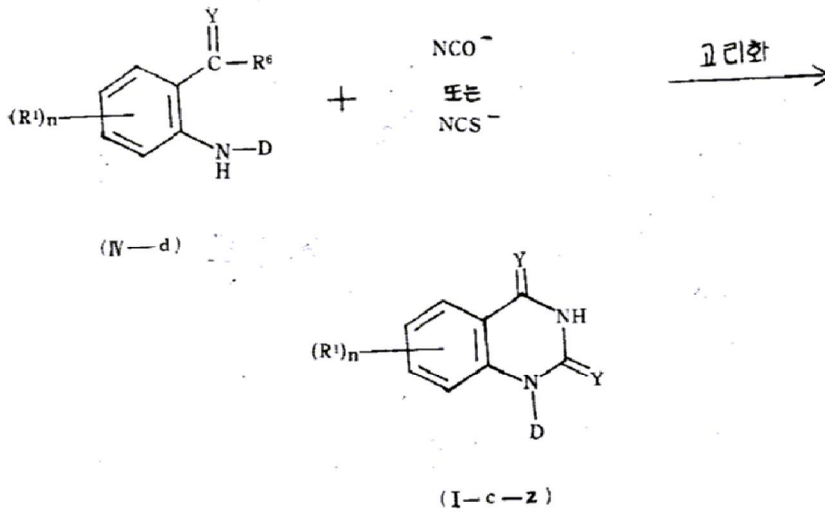
R³가 수소이고, R²가 D인 일반식 (I-c)의 화합물, (I-c-1)은 일반식 (IV-c)의 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트를 R²가 D인 일반식 (VIII)의 일급 아민, (VIII-a)로 고리화시켜 제조할 수 있다.

다음 반응식에서 R⁶은 적당한 유리기를 나타내고, R¹, n 및 Y는 전술한 바와 같다.



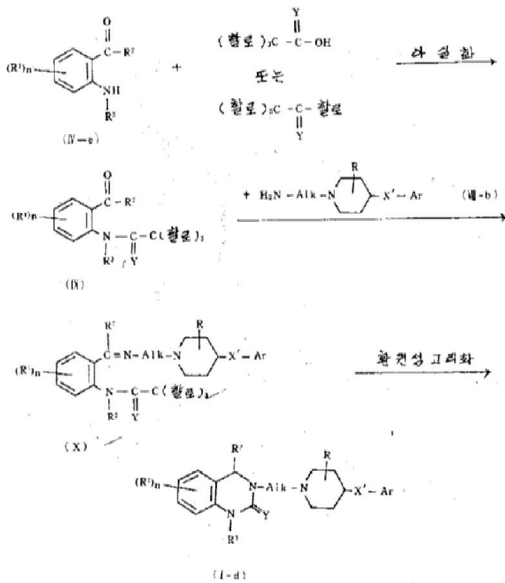
R³가 D이고 R⁶가 수소인 일반식 (I-c)의 화합물 (I-c-2)는 D, Y 및 R⁶가 전술한 바와 같은 일반식 (IV-d)의 적당히 치환된 벤젠아민 또는 벤젠티오아민을 알카리금속 시안화물이나 티오시아나화물 예컨대 시안화

칼륨 또는 티오시아나트륨으로 고리화시켜 제조할 수 있다.



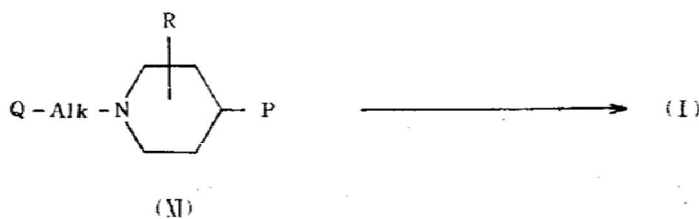
전술한 고리화 반응은 예컨대 석유 에테르, 디메틸벤젠 같은 지방족 및 방향족 탄화수소 같은 비교적 높은 비등점을 갖는 적당한 반응불활성용매 내에서 반응물질을 함께 교반 및 가열시켜 진행시킬 수 있다.

Q가 1,4-디하이드로-2-옥소-3(2H)-퀴나졸린일 라디칼이고, 또 X는 >CO를 제외하고는 전술한 바와 같으며 이를 X'로 표시한 일반식 (I)의 화합물 (I-b)을 R⁷이 수소, 저급알킬, 아릴 또는 아릴저급알킬이며, R¹, n 및 R³가 전술한 바와 같은 일반식 (IV-e)의 중간체를 트리할로아세트산이나 트리할로에탄디오산 또는 이들의 산화물(아실화시킨 다음 수득한 아실화물(IX)을 일반식(VIII-b)의 아민과 반응시켜 얻은 슈프(schiff) 염기(X)를 적당한 환원제 예컨대 나트륨 보로하이드라이드의 존재하에서 고리화시켜 제조할 수 있다.



아실화는 공지된 아실화 방법에 따라 실시한다. 슈프 염기는 예컨대 메탄올 등의 알콜 같은 적당한 용매 존재하에 중간체(IX)와 (VIII-b)(X)를 함께 교반 및 가열하여 제조할 수 있다. 환원성 고리화는 예컨대 N,N-디메틸포름아미드 같은 적당한 용매 존재하에서 슈프 염기(X)와 나트륨 보로하이드라이드와 같은 환원제를 함께 교반하여 진행시킬 수 있으며 때로는 외부냉각이 필요하다.

일반식 (I)의 화합물은 또한 P가 상응하는 Ar-X라디칼의 선구물인 일반식(XI)의 화합물의 P를 공지된 방법에 따라 원하는 Ar-X로 전환시킴으로서 제조할 수 있다.

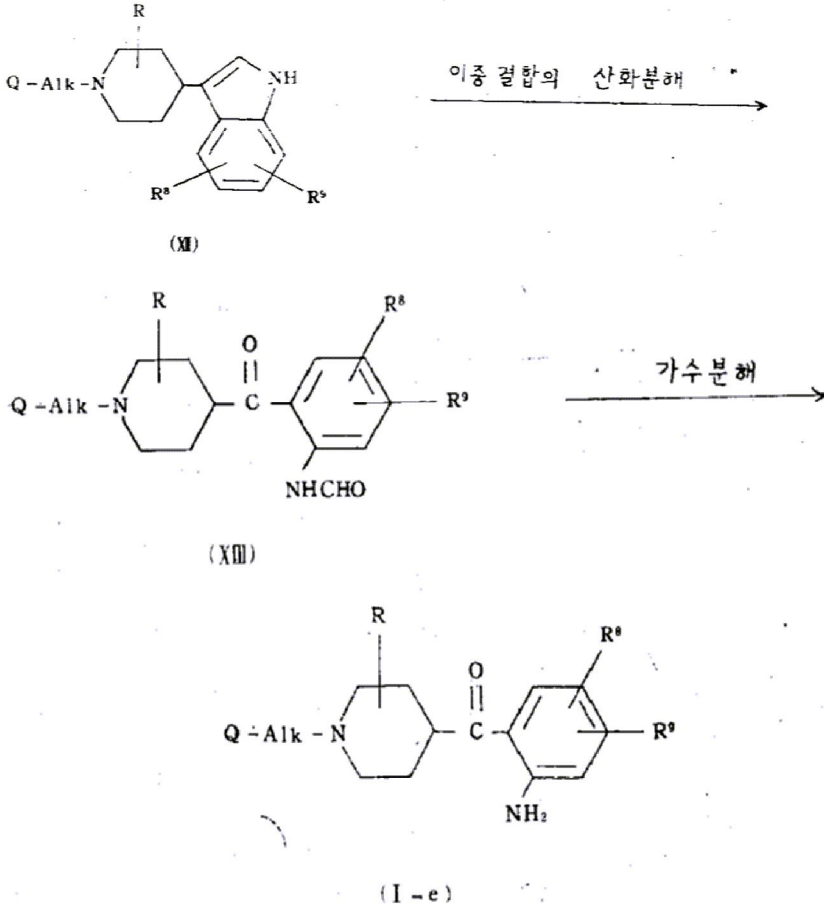


예를들면 Ar-X가 임의로 치환된 2-아미노벤조일 라디칼인 일반식(I)의 화합물, (I-e)는 상응하는 인돌-유도체(XII)의 이중결합을 산화분해시킨 다음 수득된 포름아미드(XII)를 가수분해하여 제조할 수

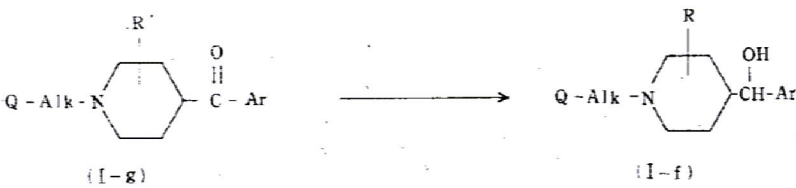
있다.

상기 산화 분해는 촉매량만큼의 오스미움테트록사이드의 존재하의 1,4-디옥산과 같은 적당한 용매중에서 화합물(X II)을 과요오드나트륨 같은 적당한 산화제와 반응시켜 진행시킬 수 있다. 산화는 오존화된 산소를 화합물의 식초산 용액에 통과시켜 중간체로 생성된 오존나이드를 물로 가수분해 시킴으로서 진행시킬 수 있다. 이같이 수득한 (포르밀아미노)-페닐카르보닐 중갈체(X III)를 산성매질 중에서 가수분해시켜 화합물(I-e)로 전환시킨다.

하기 반응식에서 R⁸와 R⁹는 각각 수소, 할로, 저급알킬, 저급알킬옥시, 트리플루오로메틸 및 아미노로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택된 것이다.



X가 CHO라디칼인 일반식(I)의 화합물, (I-f)은 상응하는 카르보닐 유도체(I-g)의 카르보닐 기를 공지된 방법에 따라 예컨대 나트륨 боро하이드라이드, 나트륨 시아노보로하이드라이드 같은 적당한 환원제로 환원시켜 제조할 수 있다.



예컨대 나트륨 боро하이드라이드를 환원제로 사용할 경우, 반응은 알칼리 수용성 매질중에서, 필요에 따라 테트라하이드로푸란, 1,4-디옥산 등의 지환족 에테르; 및 메탄올, 프로판올 등의 저급알칸올; 같은 물과 잘 섞이는 유기용매와의 혼합물 중에서 편리하게 진행시킬 수 있다.

R_a가 전술한 의미를 가질때 X가 >CHOH(O)-R_a라디칼인 일반식(I)의 화합물, (I-h)는 상응하는 알콜(I-f)을 공지된 방법에 따라 적당한 아실화제로 아실화시켜 제조될 수 있다.

본 목적에 사용할 수 있는 적당한 아실화제는 저급알칸산, 아실할라이드 및 이들로부터 유도된 무수물을