

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.	(45) 공고일자	2006년03월17일
<i>C07D 473/04</i> (2006.01)	(11) 등록번호	10-0531964
<i>A61K 31/52</i> (2006.01)	(24) 등록일자	2005년11월23일

(21) 출원번호	10-1997-0023483	(65) 공개번호	10-1998-0024046
(22) 출원일자	1997년06월07일	(43) 공개일자	1998년07월06일

(30) 우선권주장	196 22 734.8	1996년06월07일	독일(DE)
	196 36 882.0	1996년09월11일	독일(DE)

(73) 특허권자 쾨스트 악티엔게젤샤프트
독일 테-65926 프랑크푸르트 암 마인

(72) 발명자 게베르트 올리히
독일 61479 글라쉬텐 암 회헨슈트라우흐 14

데포샤 엘리자베트
독일 65510 이드슈타인 슈틀츠비제 20

하이넬트 우베
독일 65187 비스바덴 모스바허 슈트라쎄 54

루돌피 카를
독일 55116 마인츠 카푸치너 슈트라쎄 19

그롬 존 제이
독일 65207 비스바덴 안 데어 라이멘카우트 21

(74) 대리인 김영관
이병호
홍동오

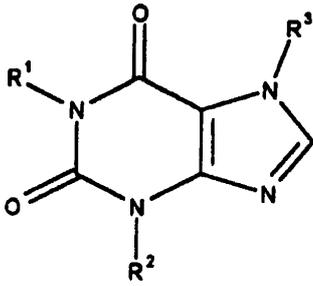
심사관 : 김경미

(54) 말단아민화알킬올측쇄를갖는크산틴화합물

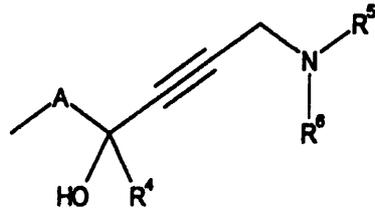
요약

다음 화학식 1의 화합물은 신경 보호 효과를 갖는 약제의 제조에 적합하다.

[화학식 1]

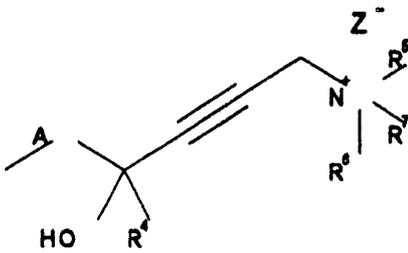


상기식에서,



라디칼 R¹ 및 R³중의 하나는 화학식

(I a) 또는 화학식



(I b)의 알킨올 잔기이다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 크산틴 골격의 1번 또는 7번 위치에 하나 이상의 알킨올 측쇄를 갖는 신규한 크산틴 유도체, 이의 제조방법 및 이의 약제, 특히 허혈증 및 이에 따른 신경 세포(뉴런)의 괴사성 파괴로 인해 야기된 손상을 특징으로 하는 뇌혈관성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 약제에서의 활성 물질로서의 용도에 관한 것이다.

허혈 후의 신경 세포 사멸과, 이에 상응하게 심각한 신경학적 및/또는 정신학적 징후를 수반하는, 상기 세포 사멸로 인해 야기된 기능상의 치사적 결핍증은 수 많은 뇌혈관성 장애에 공통적으로 나타나는 임상적 현상이다. 이들로는, 예를 들면, 발작; 순간적인 허혈성 발작(TIA); 다경색 치매, 혈관성 및 변성(알츠하이머) 구성과의 혼합 형태의 치매; 척수 손상; 머리 부상으로 인한 뇌손상; 및 심박동정지, (신생아) 질식 및 인공호흡, 및 뇌에 공급되는 주동맥 영역에서의 혈관성 외과 수술 (예를 들면, 바이패스 형성 수술) 후의 신경 세포 손상이 있다.

실제 임상시 발생하는 대부분의 발작은 또한 뇌혈관성 유발증상, 졸중, 뇌졸중 또는 졸중 발작으로 불리운다. 이는 모든 사망의 약 15% 정도를 차지하는 주요 사망 원인이고[참조: Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch(Clinical Dictionary) Walter de Gruyter-Verlag, 255th edition, 1986, page 105], 따라서 사망 원인에 관한 통계에서 심장 질환과 암에 이어서 세 번째로 높은 주 사망 원인이다[참조: Pharmazeutische Zeitung 1994, 139/31: 2482-2483]. 여성과 남성 모두에 있어서, 지난 60년대 이후로 급속한 질병 증가율을 나타내었다. 이러한 발병율은 현재 전 세계 인구의 약 0.8%를 차지하며, 특히 산업화된 국가에서는 예상 평균 수명이 꾸준히 증가하고 있기 때문에 발병율이 지속적으로 증가하고 있다.

발작을 견디어 내는 경우에도, 마비, 언어 장애 및/또는 경련과 같은 장애가 이후에 계속해서 유발되며, 이로 인해 환자는 주변 사람들에게 엄청난 정신적 고통을 주게되고 의료 시설 사용에 따른 막대한 비용 부담을 수반하는 지속적이고도 집중

적인 치료를 받을 필요가 있다. 따라서, 현재 미국에서 발작 환자의 치료와 발작 후의 치료에 소요되는 비용은 매년 200억 달러(US \$)인 것으로 추정된다. 또한, 발작을 견디어낸 모든 환자의 약 10% 정도가 그후로부터 5년간 상당히 악화된 예후를 나타내면서 또 다른 뇌혈관성 우발 증상을 앓고 있다.

따라서, 급성 사망률과 신경학적 결핍증 및 재발율을 감소시킴으로써 발작 후의 삶의 질을 현저히 개선시켜 주는 효과적인 약물 치료요법을 개발하고 임상 시설을 갖추는 것은 약제학적 연구에 대한 사회적 및 의학적 중요성을 지닌 상당히 해볼만한 일이다.

발작 원인은 항상, 산소 결핍과 연관된, 뇌의 편재된 영역에서의 혈액순환의 장애로 인한 것이다. 이의 특징적인 증상으로는 혼수 상태로까지 이어지는 의식 불명, 빈번한 경련성 편마비, 다양한 중추 운동 및 감각 결핍 증상 및 국소 또는 전신 경련이 있다. 기본 장애로서 고혈압, 아테롬성 동맥경화증 또는 두개내 동맥류로 인한 혈관, 주로 황문렌즈형 동맥의 파열 후에 유발되고 높은 사망률과 관련이 있는 뇌출혈(초기 출혈성 발작; 발생의 약 15%를 차지; 종종 대량 출혈을 일으킴)과, 통상 심장 기원의 기능성 허혈증, 특히 고혈압 발증으로 인한 기능성 허혈증에 의해 유발되거나, 또는 주로 내부 경동맥, 중뇌 및 추골 동맥에 우선적으로 위치한 두개의 및/또는 두개내 동맥류 영역에서 아테롬성 동맥경화증, 혈전증 및 색전증 기원의 혈관 돌기의 협착 또는 폐색으로부터 발생된 진행성 또는 지속적인 허혈로 인해 유발된 허혈성 병소 연화(괴사) 진행을 수반하는 뇌경색 또는 뇌연화(초기 비-출혈성 발작; 발생의 약 85% 차지)간의 병인학은 구별되어야 한다. 드물게 서서히 진행되는 뇌연화증의 증상은 "진행성 발작"으로서 지칭된다.

뇌혈관성 우발 증상이 위험 수위에 도달하였음을 나타내는 예비 징후는 협착 또는 미소색전증에 의해 야기된 혈류의 순간적이고도 편재된 장애로부터 유발된, 일시적인 신경학적 결핍 증상을 수반하면서 2 내지 15분 동안 지속되고 대부분에 있어서 수심분 내지 24시간 이내에 완전히 회복되는 순간적인 허혈성 발작(TIA)이 빈번하게 재발되는 것으로 간주된다. 따라서, 이들 허혈성 발작의 효과적인 치료는 발작의 예방에 매우 중요할 것이다.

뇌허혈증의 진행을 촉진시키는 역학적으로 확인된 위험 인자는, 예를 들면, 동맥성 고혈압, 과유지질혈증, 과노산혈증, 진성 당뇨병, 유동학적 혈액 장애, 심기능부전증 및 호르몬성 피임제 복용이다[참조: Pschyrembel, Klinisches Wörterbuch(Chemical Dictionary) Walter de Gruyter-Verlag, 255th edition, 1986, page 1840].

현재 뇌혈관성 장애에 적용되고 있는 치료법은 뇌허혈증에 직접적인 효과를 나타내지 않는 치료로 한정된다[참조: Schweiz. Med. Wochenschr. 1994, 124/45: 2005-2012]. 이러한 치료법의 유일한 목적은 뇌 조직의 진행성 경색을 기껏해야 제한하기 위해서 허혈성 병소 가장자리 상의 본래의 영역내에서 적당한 관류를 유지하는 것이다. 이와 같은 조치가 적합한 경우에는, 대부분의 사람들은 벽내 데소블리테이션(desobliteration)과 같은 혈관성 외과 수술 또는 두개외/두개내 바이패스에 의한 혈관성 협착의 브릿지 형성이 비교적 높은 수술상의 위험과 연관이 있다 할지라도 이들 수술을 실시한다. 특히, 현재 이용되고 있는 의학적 치료는 원인 치료요법을 행하는 것이 아니라, 오로지 징후를 제거하는 데에만 관심을 두고 있다. 이러한 치료는 먼저, 지두 글리코사이드와 부정맥 치료제를 투여함으로써 적절한 심기능을 확보하고, 혈압을 억제하며, 주로 전해질과 글루코즈 균형에서의 대사성 장애를 제거한 다음, 아세틸살리실산 또는 헤파린을 이용한 항혈전증 치료요법에 의해 추가의 혈전성 병소를 방지하는 것을 포함하는 반면, 바이타민 K 길항제 유형의 항진경제(쿠마린)의 사용은 출혈의 위험성이 높기 때문에 금기되고 있다. 또한, 앞서 공지된 위험 인자의 제거 또한 치료학적 중요성을 지니는 것으로 사료된다.

따라서, 뇌허혈증의 급성 약물 치료는 아직까지 해결되지 않은 임상적 문제점을 나타낸다[참조: Ann. Radiol. 1994, 37/1-2: 132-135]. 이는 또한 지금까지 수행된 대다수의 임상 치료 연구 모두에 관해 최근에 발표된 비판적 분석의 결론이며 [참조: Lancet 1992, 339/8792: 537-539], 여기서는 사망률을 감소시키고 살아 남은 사람들의 신경학적 후유증을 제한하는 것이 치료 결과를 평가하는데 있어 마찬가지로 중요한 기준이 된다는 것을 다시 한번 강조하였다.

따라서, 임상자들은 원인에 보다 역점을 둔 새로운 치료학적 사상을 요구하고 있다. 이에 대한 유망한 접근법은 악순환의 형태로 급성 뇌허혈증의 진행성 과정의 근간이 되는 혈관 및 세포 농도에서 복잡한 병리 생리학적 과정에 의해 제공된다. 현 당해 분야의 기술 수준에 따르면, 세포성 허혈증으로부터 세포 사멸까지의 병원성 경로는 불충분한 공급, 고에너지 화합물의 소모 및 에너지 대사의 붕괴로 시작하여 여기성 신경전달인자(예: 글루타메이트 및 아스파르테이트)의 과도한 방출을 통해, 재흡수를 제한시키거나 없게 하면서 주로 세포 독성을 유발시키는 세포내 칼슘 농도의 병리학적 증가를 유도하는 다수의 매개 인자 시스템을 수반하는 생리학적 과정과 생화학적 과정의 케스캐이드를 특징으로 한다. 칼슘 동적 평형의 치사적 장애는 세포 통합성 상실의 원인이 되는 다른 유해한 과정과 서로 협조한다. 이들로는 특히, 유리 지방산을 형성하고 이들을 사이클로옥시게나제 및 리폭시게나제 반응 경로를 통해 염증 매개 인자로서의 프로스타글란딘과 류코트리엔으로 분해시키는 것을 수반하는, 막-결합된 포스포리파제 및 아라키돈산 대사의 활성화 작용; 세포막 손상에 대해 뛰어난 효능을 지닌 공격성 산소 자유 라디칼의 생성; 막 투과성의 상당한 증가; 혈액형성 및 세포독성 뇌부종의 발육; 및 칼슘 이온에

의해 유발된, 세포에 내재한 단백질 구조물의 단백질 분해 작용이 있다. 이들 기전 모두는 시간 의존적이기 때문에, 허혈증이 발생되어 세포가 사멸하기까지는 약 6시간 내지 최대 12시간의 잠복기가 있으며 의학적 중재는 단지 이러한 시간 영역에서만 성공을 예상할 수 있다[참조: Rev. Med. Interne 1994, 15/5: 350-356].

새로운 원인 치료요법에 관한 시도는 현재, 급성 뇌허혈증의 진행성 과정을 가능한 한 빨리 중단시킴으로써 허혈 후의 신경 세포 상실을 영구적으로 억제시키도록 병원성 반응 캐스케이드에 특이적으로 중재하는 것에 집중되어 있다. 현재, 필수적으로 두가지 방법 수행되었는데[참조:Stroke 1990, 21/8 Suppl. 1: 1-130-1-131]; 즉, 한편으론, 동맥 시스템의 초기 재채널화를 목표로 하여, 스트렙토키나제, 우로키나제 또는 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제 r-tPA 등의 섬유소 용해제를 사용하여 혈전색전성 및 아테로혈전성 봉쇄를 혈전분괴시키는 방법; 또 다른 한편으론, 허혈 조건하에 신경 세포의 생존을 목표로 한 세포 보호 방법이 수행되었다.

특히 약리학자에 의해서 집중적으로 연구되어 온(그러나, 몇몇 경우에는는 임상시에 의해서 이미 연구되어 온) 신경 보호 치료 원리는, 예를 들면, 칼슘 길항제(예를 들면, 니모디핀, 니카르디핀, 플루나리진 및 레베모파일), EAA(여기성 아미노산) 길항제[예를 들면, 경쟁적 및 비-경쟁적 NMDA(N-메틸-D-아스파르테이트) 및 비-NMDA 길항제] 또는 강글리오사이드(예를 들면, GM-1)를 이용한 신경 세포의 칼슘 유입 억제; 포스포리파제, 사이클로옥시게나제 및 리폭시게나제 억제제 또는 PAF(혈소판 활성화 인자), 트롬복산 및 류코트리엔 길항제를 이용한 아라키돈산 캐스케이드의 봉쇄 및 이의 유해한 대사 생성물의 제거; 산소 자유 라디칼 스캐빈저 (예를 들면, 슈퍼옥사이드 디스무타제, 카탈라제, 알파-토코페롤, 아스코르브산, 은행잎, 알로푸리놀, 티릴라자드 및 멜라토닌) 또는 중금속 킬레이트제(예를 들면, 데페록사민)를 사용한, 세포막에 손상을 입히는 지질 과산화의 억제; 부종 억제 활성 물질(예를 들면, 코르티코스테로이드)을 사용한 부종 확산의 제한; 항응고제(예를 들면, 헤파린) 및 혈소판 응집 억제제(예를 들면, ASA, 티클로피딘, 프로스타사이클린 및 이의 보다 안정한 합성 유도체)를 이용한 혈전증에 대한 경향 감소; 및 세로토닌 1A 작동제(예를 들면, 우라피딜 및 이프사피론), 아테노신 조절제(예를 들면, 프로펜토필린 및 빈포세틴) 또는 신경 영양성 성장 인자(예를 들면, 형질전환하는 성장 인자 TGF-β1 및 뇌-유도된 신경영양 인자) 및 이들의 방출 활성화제를 이용한 내인성 보호 인자의 촉진을 포함한다[참조: Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry 1993, 17/1: 21-70; Clin. Neuropharmacol. 1990, 13 Suppl 3: S9-S25]. 이 중에서 가장 큰 성공을 이룰것으로 예상되는 것은 물론, 선택적으로 작용하는 상이한 약물들의 조합에 의해서든, 또는 보다 유리하게는 가능한 가장 넓은 약리학적 효과 스펙트럼을 갖는 단일 약물에 의해서든지 간에, 상호적으로 증폭하는 매개인자 시스템의 복잡한 네트워크를 갖는 병원성 반응 캐스케이드에서의 다인성 중재에 기인된 것이다[참조: Drugs 1988, 35/4: 468-476].

앞서 언급되었던 프로펜토필린(3-메틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴) 이외에도, 지금까지 급성 허혈성 발작의 예방 및 치료에서 명백한 치료 이점이 인지된 바 없는 기타 크산틴, 예를 들면, 천연에 널리 분포되어 있는 메틸크산틴 테오필린(1,3-디메틸크산틴), 테오브로민(3,7-디메틸크산틴) 및 카페인(1,3,7-트리메틸크산틴), 및 합성 1,3,7-트리알킬 유도체 펜톡시필린[3,7-디메틸-1-(5-옥소헥실)크산틴; 참조: Drugs & Aging 1995, 7/6: 480-503] 및 덴부필린[1,3-디부틸-7-(2-옥소프로필)크산틴]이 약리학자에 의해 다소 연구되었으며 대부분의 경우에는 또한 임상시에 의해 연구되었다. 이와는 대조적으로, 천연의 메틸크산틴은 사실상, 임상 상황에서 열화를 유발시킬 수도 있으므로[참조: Schweiz. Rundsch. Med. Prax. 1989, 78/23: 663-666] 금기되어 왔다. 그러나, 프로펜토필린만이 이의 독특한 약리학적 효과 프로필로 인해 예외적인 것으로 여겨지긴 하나[참조: Gen. Pharmac. 1994, 25/6: 1053-1058; Drug. Dev. Res. 1993, 28/3: 438-444], 상기 생성물의 치료 값을 신뢰할 수 있을 정도로 평가하기 위해서는 충분히 많은 수의 환자를 대상으로 한 추가의 조절된 임상 연구가 요구된다[참조: J. Cereb. Blood. Flow Metab. 1993, 13/3: 526-530].

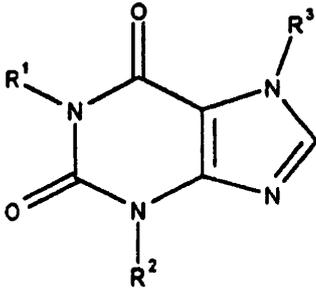
발명이 이루고자 하는 기술적 과제

놀랍게도, 말단 아미노 작용기를 갖는 알킨올 측쇄를 크산틴 골격의 1번 및/또는 7번 위치에 도입하면, 임상적으로 관련된 실험 모델에서 프로펜토필린 보다 현저하게 우수하므로 뇌혈관성 장애의 예방 및 치료에 있어 보다 큰 치료학적 효능을 가지는 화합물이 생성된다는 것이 본 발명의 의해 밝혀졌다.

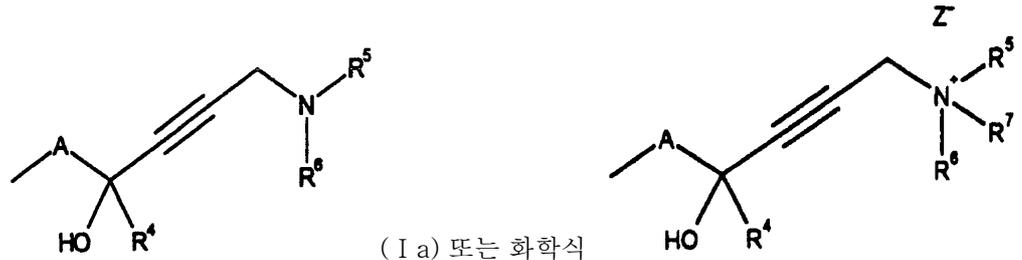
발명의 구성 및 작용

따라서, 본 발명은 다음 화학식 1의 신규한 크산틴 화합물에 관한 것이다:

[화학식 1]



상기식에서,



1) 라디칼 R¹ 및 R³은 화학식 (I b)의 알킨을 잔기이고,

(I a) 또는 화학식

R²은 a) 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₅)-알킬, b) (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 c) (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬이며,

R⁴은 수소 원자 또는 (C₁-C₃)-알킬이고,

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 a) 수소 원자, b) (C₁-C₆)-알킬, c) (C₃-C₆)-사이클로알킬, d) (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬, e) Ar-(C₁-C₂)-알킬 또는 f) 트리-(C₁-C₄)-알킬실릴이거나,

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 질소 원자와 함께, (C₁-C₄)-알킬에 의해 1회 내지 4회 치환되거나 치환되지 않은 4원 내지 7원 포화 환을 형성하거나, 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나의 환 -CH₂- 그룹이 O, S, SO, SO₂ 및 NR¹³의 그룹 중에서 선택된 라디칼로 대체된 4원 내지 7원 포화 환을 형성하는데, 여기서 R¹³은 수소 원자, (C₁-C₃)-알킬카보닐 또는 (C₁-C₄)-알킬이고 상기 환은 (C₁-C₄)-알킬에 의해 1회 내지 4회 치환되거나 치환되지 않고,

A는 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬렌이며,

Z⁻는 생리학적으로 허용되는 무기 또는 유기산의 음이온이거나, 또는

2) R¹ 또는 R³은 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고, 다른 라디칼 R³ 또는 R¹은 a) 수소 원자 또는 b) R⁸(여기서, R⁸은 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬이다)이고,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A 및 Z⁻는 1)에서 정의한 바와 같다.

바람직한 화학식 1의 화합물은 2개의 라디칼 R¹ 및 R³중의 하나만이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고, 다른 라디칼이 수소 원자 또는 R⁸인 화합물이다.

추가로 바람직한 화학식 1의 화합물은 R¹이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킬을 잔기이고, R³이 수소 원자 또는 R⁸인 화합물이다.

또한 바람직한 화학식 1의 화합물은

R¹이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킬을 잔기이고,

R²가 직쇄 (C₁-C₄)-알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필메틸이며,

R³이 a) 수소 원자 또는 b) R⁸(여기서, R⁸은 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필메틸이다)이고,

R⁴가 수소 원자, 메틸 또는 에틸이고,

R⁵, R⁶ 및 R⁷이 서로 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₄)-알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 벤질이거나, 또는

R⁵ 및 R⁶이 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴린, 4-(C₁-C₃)-알킬카보닐피페라진, 4-(C₁-C₂)-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 및 티오모르폴린의 그룹 중에서 선택된 5원 내지 6원 포화 환을 형성하고,

A는 직쇄 (C₁-C₅)-알킬렌이며,

Z는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 음이온이다.

특히 바람직한 화학식 1의 화합물은

R¹이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킬을 잔기이고,

R²가 (C₁-C₄)-알킬이며,

R³이 직쇄 (C₂-C₄)-알킬 또는 사이클로프로필이고,

R⁴가 수소 원자 또는 메틸이고,

R⁵, R⁶ 및 R⁷이 서로 독립적으로 수소 원자, (C₁-C₄)-알킬 또는 벤질이거나, 또는

R⁵ 및 R⁶이 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘, 4-메틸피페라진 또는 4-아세틸피페라진 환을 형성하고,

A는 직쇄 (C₂-C₄)-알킬렌이며,

Z는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 음이온이다.

특히 바람직한 화합물은 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-, 1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피롤리디노-6-옥티닐)-3-메틸-, 3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피페리디노-6-옥티닐)-, 1-(5-디에틸아미노-2-하이드록시-2-메틸-3-펜티닐)-3-프로필-, 1-(6-디메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-에틸-,

1-(7-디에틸아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-에틸-, 1-[8-(4-아세틸피페라지노)-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐]-3-메틸-7-프로필크산틴 및 이들의 생리학적으로 허용되는 산 부가염, 및 N,N-디에틸-N-[4-하이드록시-4-메틸-8-(3-메틸-7-프로필-1-크산티닐)-2-옥티닐]-N-메틸암모늄 요오다이드이다.

용어 "(C₄-C₈)-사이클로알킬알킬"은 (C₃-C₆)-사이클로알킬에 의해 치환되는 알킬 라디칼을 나타내며 모든 탄소원자의 총수는 8이하이다. 이들로는, 예를 들면, 사이클로프로필메틸 내지 -펜틸, 사이클로부틸메틸 내지 -부틸, 사이클로헥실메틸 내지 -프로필, 및 사이클로헥실메틸 및 -에틸 라디칼이 있다. "Ar"은 벤젠 또는 나프탈렌으로부터 유도되는 라디칼을 지칭한다. 구조 요소 -NR⁵R⁶에 적합한 4원 내지 7원 포화 환은, 예를 들면, 4-(C₁-C₄)-알킬피페라진, 아제티딘, 2,5-디메틸피롤리딘, 2,6-디메틸피페리딘, 모르폴린, 피하이드로아제핀(아제판), 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘, 2,2,6,6-테트라메틸피페리딘, 티오모르폴린 및 이의 설폭사이드 또는 설폰이다.

화학식(Ib)의 구조 요소를 갖는 화학식 1의 생리학적으로 허용되는 산 부가염 및 암모늄염을 형성하는데 적합한 것은 특히 할로젠화수소산(예, 염산, 브롬화수소산 및 요오드화수소산), 황산, 인산, 아세트산, 락트산, 말산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 시트르산, D-글루콘산, 4-톨루엔설폰산, 메탄설폰산, 벤젠설폰산 및 사이클로헥실설폰산, 또는 이들의 특정 이온 Z⁻이다.

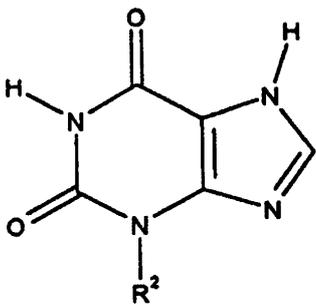
본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물은 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기내의 2급 또는 3급 알콜 구조로 인해 항상 키랄 중심을 갖기 때문에 에난티오머 형태로 존재한다. 또한, 알킬 라디칼이 R² 및/또는 R⁵ 내지 R⁸ 위치에서 비대칭적으로 분지된 경우 및/또는 알킬렌 그룹 A가 비대칭적으로 분지된 경우에는, 추가의 비대칭 탄소가 존재하여 당해 화학식 1의 화합물은 또한 부분입체이성체 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본 발명을 입체이성체적으로 순수한 모든 화합물 뿐만 아니라 이들의 혼합물도 포함한다.

더욱이, 본 발명은 당해 화학식 1의 화합물의 제조방법에 관한 것이다. 공정 A에서는, 화학식 2의 3-알킬크산틴을 축합제의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 2의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜, 화학식 1에서의 R³이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기이고 R¹이 수소 원자인 화학식 4의 화합물을 수득한 다음, 연속적으로 상기 화학식 4의 화합물을 축합제의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 4의 화합물의 염의 존재하에서 다시 한번 화학식 3의 화합물을 사용하여 알킬화하여, 화학식 1에서의 R¹ 및 R³이 2개의 동일하거나 상이한 화학식(Ia)의 알킨을 잔기인 화학식 5의 화합물을 수득하거나, 또는 화학식 6의 화합물을 사용하여 알킬화하여, 화학식 1에서의 R¹이 라디칼 R⁸이고 R³이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기인 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계;

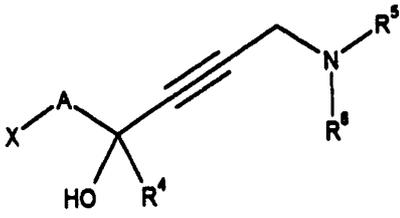
화학식 8의 1,3-디알킬크산틴을 축합제의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 8의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득하는 단계; 또는

화학식 9의 3,7-디알킬크산틴을 축합제의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 9의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜, 화학식 1에서의 R¹이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기이고 R³이 라디칼 R⁸인 화학식 10의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

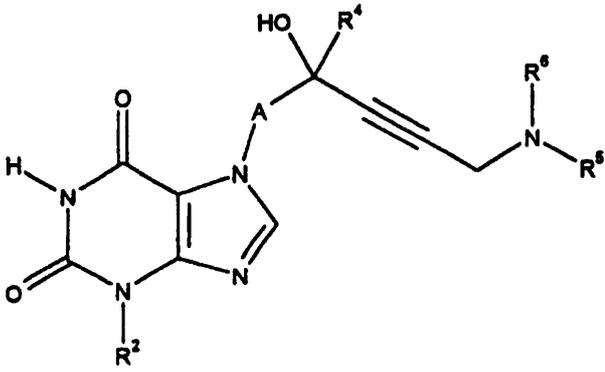
[화학식 2]



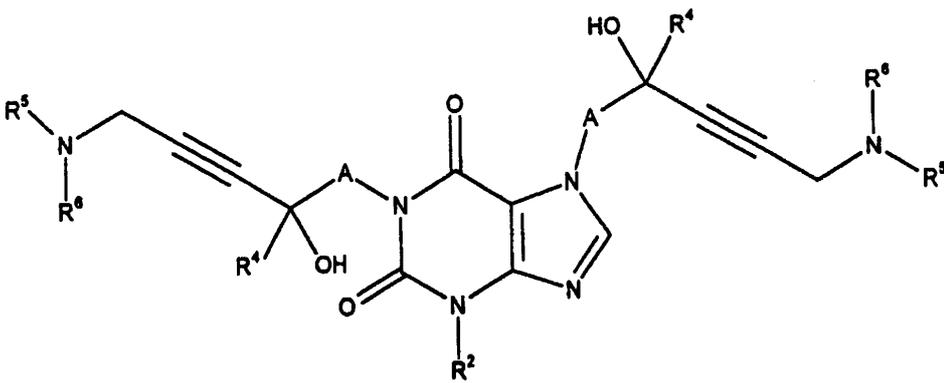
[화학식 3]



[화학식 4]



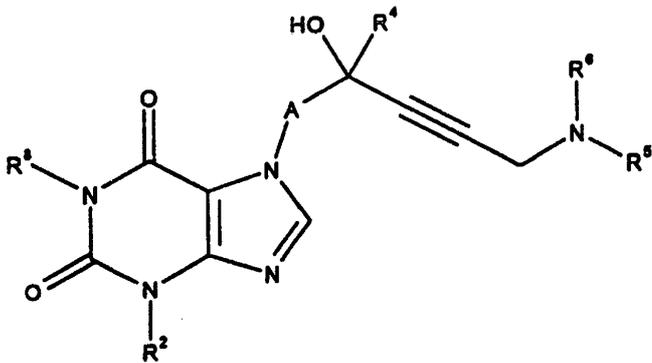
[화학식 5]



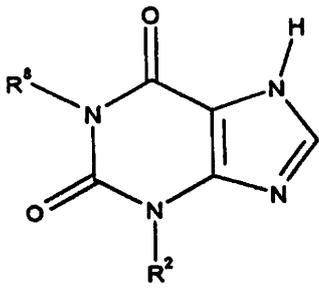
[화학식 6]

R⁸-X

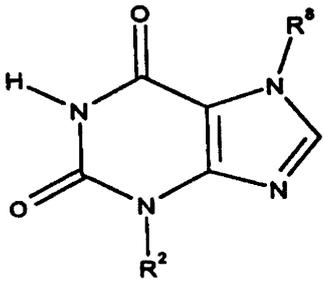
[화학식 7]



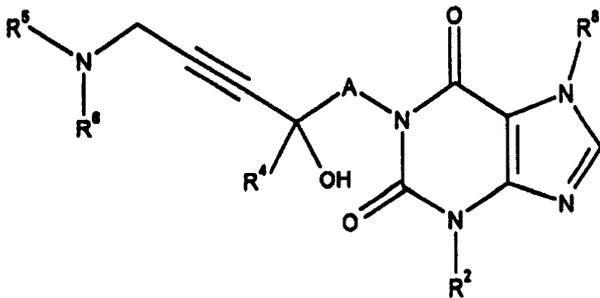
[화학식 8]



[화학식 9]



[화학식 10]



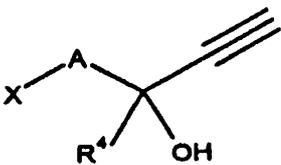
상기식에서,

R^2 , R^4 , R^5 , R^6 , R^8 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

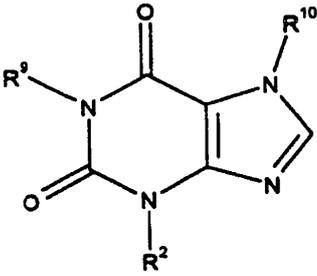
X는 할로겐 원자, 바람직하게는 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 설폰산 에스테르 또는 인산 에스테르 잔기이다.

공정 B에서는, 화학식 2, 8 또는 9의 화합물을 공정 A와 유사하게 화학식 11의 화합물로 알킬화하여 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 연속적으로 화학식 12의 화합물을 만나히 반응 조건[참조: ROMPP Chemie Lexikon, 9th edition, Volume 4(1991), page 2632]하에서 말단 에티닐 그룹(들) 상에서 화학식 13의 아민 및 포름알데히드로 아미노메틸화하여 화학식 4, 5, 7 또는 10의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

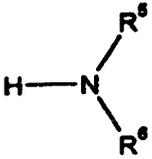
[화학식 11]



[화학식 12]



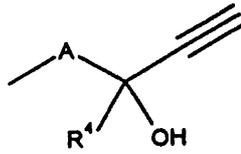
[화학식 13]



상기식에서,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

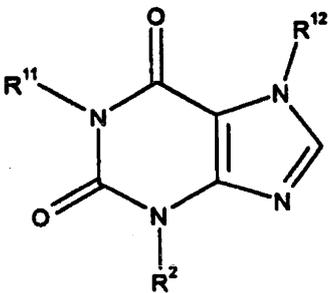
X는 화학식 3에서 정의한 바와 같으며,



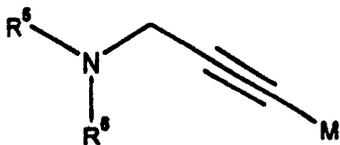
R⁹ 및 R¹⁰은 2개의 동일하거나 상이한 화학식 (IXa)의 라디칼이거나, 또는 R⁹ 또는 R¹⁰ 중의 하나만이 화학식 (IXa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹⁰ 또는 R⁹는 수소 원자 또는 R⁸이다.

공정 C에서는, 화학식 14의 1,3- 또는 3,7-이치환되거나 1,3,7-삼치환된 크산틴을, 카보닐 그룹(들)을 환원적 알킬화시키면서 화학식 15의 유기 금속 화합물과 반응시켜 화학식 1에서의 R¹이 화학식 (Ia)의 알킨을 잔기이고 R³이 수소 원자인 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

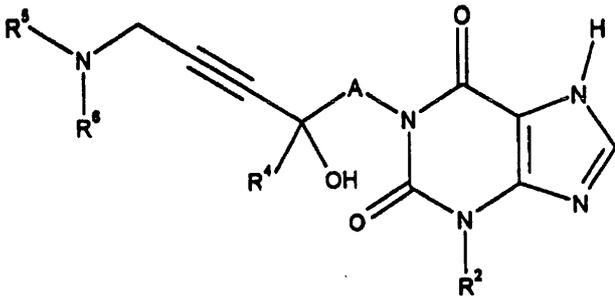
[화학식 14]



[화학식 15]

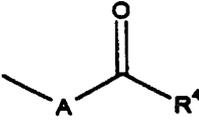


[화학식 16]



상기식에서,

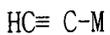
R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 화학식 1에서 정의한 바와 같고,

R¹¹ 및 R¹²은 2개의 동일하거나 상이한 화학식  (XIa)의 라디칼이거나, 또는 R¹¹ 또는 R¹² 중의 하나만이 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹² 또는 R¹¹은 수소 원자 또는 R⁸이며,

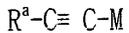
M은 나트륨, 칼륨 또는 특히 리튬 등의 알칼리 금속; 칼슘 또는 특히 마그네슘, 예를 들면, 그리냐드 화합물(-Mg-할라이드) 형태의 마그네슘 등의 알칼리 토금속; 또는 세륨, 구리 또는 은 등의 중금속이다.

공정 D에서는, 화학식 14의 크산틴(여기서, R¹¹ 및/또는 R¹²은 화학식(XIa)의 라디칼이다)을 네프 유형(Nef type)의 반응 [참조: R_UMPP Chemie Lexikon, 9th edition, Volume 4(1991), page 2954]으로 카보닐 그룹을 에틸화시키면서 화학식 17의 아세틸리드 또는 화학식 18의 말단 보호된 아세틸리드와 반응시켜, R⁹ 및/또는 R¹⁰이 화학식(XIa)의 라디칼인 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 이로써 수득된 화학식 12의 화합물을 공정 B와 유사하게 만나히 반응으로 포름알데히드 및 화학식 13의 아민으로 아미노메틸화하여 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물을 수득하는 단계를 포함한다.

[화학식 17]



[화학식 18]



상기식에서,

M은 화학식 15에서 정의한 바와 같고,

R^a은 후속적으로 용이하게 제거될 수 있는 이탈 그룹, 예를 들면, 플루오라이드에 의한 촉매작용으로 제거될 수 있는 트리메틸실릴 그룹(TMS)이다.

공정 E에서는, 공정 A 내지 D에서 제조된 화학식 4, 5, 7 또는 10, 또는 공정 C 또는 D에서 제조된 화학식 16의 화합물(여기서, R⁵ 및/또는 R⁶은 각각 수소 원자이다)을 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤)로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화한다.

공정 F에서는, 공정 A 내지 E에서 제조된 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 HZ를 사용하여 화학식 1의 산 부가염(여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨올 잔기이고 R^7 은 수소 원자이며 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시킨다.

공정 G에서는, 공정 A 내지 E에서 제조된 화합물을 화학식 19의 알킬화제를 사용하여 화학식 1의 4급 암모늄염(여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨올 잔기이고 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시킨다.

[화학식 19]

R^7-Z

상기식에서,

R^7 은 수소를 제외하고는 화학식 1에서 정의된 바와 같고,

Z는 X에 대해 화학식 3에서 정의한 바와 같다.

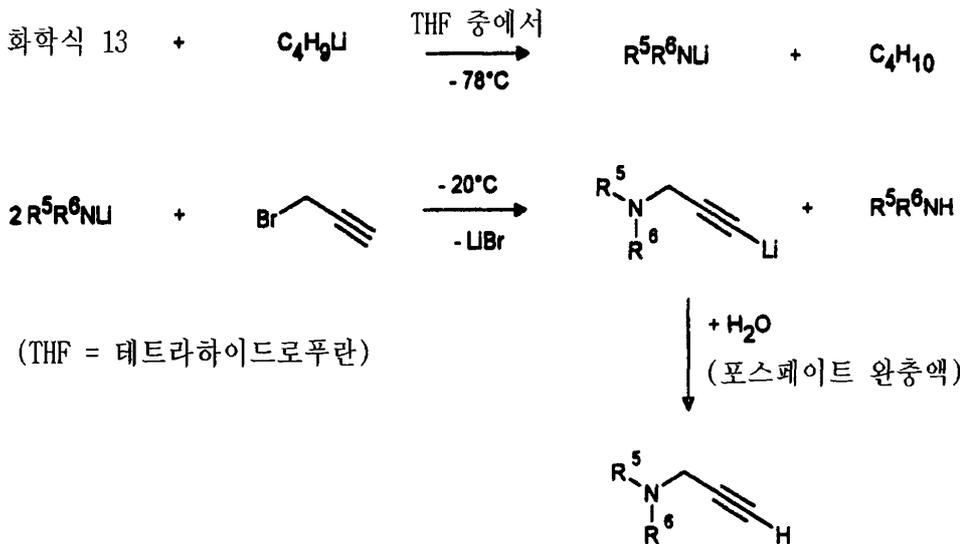
공정 H에서는, 공정 A 내지 G에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시킨다.

공정 A 내지 D에서 출발물질로서 사용된 화학식 2, 8, 9 또는 14의 크산틴, 화학식 3, 6, 19 또는 11의 알킬화제, 화학식 15, 17 또는 18의 유기 금속 화합물 및 화학식 13의 아민은 공지되어 있거나 공지된 방법으로 제조할 수 있다.

따라서, 염기성 치환체를 갖는 화학식 3의 알킨올은, 예를 들면, 화학식 Hal-A-CO-R^4 의 입체적으로 장애되지 않은 할로 알데히드 또는 할로 케톤을, 표준 조건(공정 C 및 D에 대해 상세히 후술되는 바와 같음)하에서 카보닐 작용기를 환원적 알킬화시키면서, 바람직하게는 리튬 또는 할로마그네슘(그리냐드) 화합물 형태의 화학식 $15(\text{R}^5\text{R}^6\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-M})$ 의 2-프로피닐아민 금속 화합물과 빌드업 반응으로 반응시킴으로써 유기 금속성 합성에 의해 수득할 수 있다. 할로 알데히드 및 할로 케톤과 화학식 17($\text{HC}\equiv\text{C-M}$) 또는 화학식 18($\text{R}^a\text{-C}\equiv\text{C-M}$)의 아세틸리드와의 유사한 반응은 화학식 18을 사용할 때 보호 그룹 R^a 을 제거시킨 후에, 화학식 11의 알킨올을 생성시킨다.

화학식 15의 유기 금속 화합물을 기준으로 한 2-프로피닐아민($\text{R}^5\text{R}^6\text{N-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}$)은 2-프로피닐 브로마이드 및 화학식 13의 아민으로부터, 직접적인 할로젠/아민 교환에 의해 또는 문헌[참조: Tetrahedron 1992, 48/30: 6231-6244]에 기술된 다음 윈-포트 반응에서 중간체로서 제조된 금속 아미드를 통한 간접적 경로에 의해 어렵지 않게 합성할 수 있다.

[반응식 1]



화학식 2, 4, 16, 8, 9 및 12의 일치환 및 이치환된 크산틴 유도체와 화학식 3, 6 또는 11의 관련 시약과의 반응은 통상적으로 상기 반응물에 대해 불활성인 분산제 또는 용매에서 수행된다. 특히 적합한 것은 쌍극성 비양자성 용매, 예를 들면, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 테트라메틸우레아, 헥사메틸포스포릭 트리아미드 또는 디메틸설폭사이드이지만, 포름아미드, 아세트니트릴, 아세톤, 부탄올 또는 알콜[예: 메탄올, 에틸렌 글리콜 및 이의 모노- 및 디(C₁-C₄)알킬 에스테르, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올 및 각종 부탄올]; 탄화수소(예: 벤젠, 톨루엔 또는 크실렌); 할로겐화 탄화수소(예: 디클로로메탄 또는 클로로포름); 피리딘 및 이들의 혼합물, 또는 상기 용매와 물과의 혼합물을 사용할 수도 있다.

이러한 반응은 염기성 촉합제의 존재하에서 수행하는 것이 유리하다. 이에 적합한 것은, 예를 들면, 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 수산화물, 탄산염, 수화물, 알콜레이트 및 유기 염기, 예를 들면, 트리알킬아민(예: 트리에틸- 또는 트리부틸아민), 4급 암모늄 또는 포스포늄 수산화물 및 부착되고 임의로 치환된 암모늄 또는 포스포늄 그룹과 가교결합된 수지이다. 그러나, 크산틴 유도체가 별개로 제조된 염, 예를 들면, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 임의로 치환된 암모늄 또는 포스포늄 염의 형태로 직접 사용될 수도 있다. 더욱이, 크산틴 화합물은 상기 언급된 무기 촉합제의 존재하에서 및 이들의 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염의 형태로 상 전이 촉매(예: 3급 아민, 4급 암모늄 또는 포스포늄 염, 또는 바람직하게는 2-상 시스템중의 크라운 에테르)의 보조하에 상 전이 촉매작용 조건하에서 용이하게 알킬화할 수 있다. 대부분이 시판되고 있는 적합한 상 전이 촉매는 특히, 테트라-(C₁-C₄)알킬- 및 메틸트리옥틸암모늄 및 -포스포늄, 메틸-, 미리스틸-, 페닐- 및 벤질-트리-(C₁-C₄)알킬- 및 세틸트리메틸암모늄 또는 (C₁-C₁₂)알킬- 및 벤질트리페닐포스포늄 염이며, 보다 효과적인 것으로 입증된 화합물은 대체로, 보다 대형적 구조의 보다 큰 양이온을 갖는 것이다. 이에 대한 반응 온도는 경우에 따라 승압 또는 감압하에서, 그러나 통상적으로 대기압하에서 일반적으로 0°C 내지 각 경우에 있어서 사용된 반응 매질의 비점이며, 바람직하게는 20 내지 130°C이며, 이러한 경우에 반응 시간은 1시간 미만 내지 수 시간일 수 있다.

화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물을 알킨올 측쇄에서 말단 1급(R⁵ 및 R⁶=H) 또는 2급(R⁵ 또는 R⁶=H) 아미노 그룹으로 임의로 환원적 알킬화하여 2급 또는 3급 아민을 수득하는 것은 적합한 환원제의 존재하에서 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤)(모두 문헌으로부터 공지되어 있음) 중의 하나와 반응시킴으로써 수행한다. 옥소 화합물 및 아민으로부터 중간체로서 형성된 아조메틴을, 예를 들면, 포름산 및 이의 유도체를 사용하여 환원시키지만, 리튬 알라네이트, 리튬 또는 나트륨 보라네이트 및 특히, 나트륨 시아노보라네이트 등의 착물 금속 수화물로 수소화시키는 것이 바람직하다. 이는 상기 반응물에 대해 불활성인 분산제 또는 용매, 예를 들면, 에테르, 예를 들면, 디에틸 에테르, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란; 저급 알콜, 바람직하게는 메탄올 또는 에탄올; 물 또는 이와 상기 용매와의 혼합물 중에서 20°C 내지 반응 혼합물의 비점에서 수행하는 것이 유리하다.

화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 크산틴을 산 HZ를 사용하여 생리학적으로 허용되는 산 부가염으로 전환시키는 것은 당해 분야에 공지된 방법을 사용하여 수행할 수 있다. 바람직하게는 알킬 할라이드(R⁷Hal), 특히 요오다이드 R⁷I, 또는 디알킬 설페이트(R⁷₂SO₄)의 형태의 화학식 19의 시약으로 알킬화시킴으로써 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 크산틴으로부터 생리학

적으로 허용되는 4급 암모늄염을 제조하는 것은 디(C_1-C_4)알킬 에테르, 사이클릭 에테르, 방향족 또는 할로젠화 탄화수소 또는 케톤(예를 들면 아세톤) 등의 불활성 용매 또는 분산액, 또는 이들 용매의 혼합물중에서 또는 쌍극성 비양성자성 용매(예를 들면 디메틸포름아미드)를 첨가하면서 20°C 내지 관련 반응 매질의 비점에서 수행하는 것이 유리하며, 이러한 반응이 완료될 때까지는 종종 수 시간이 필요하다. 이로써, 통상적으로 결정성 형태의 4급 염이 생성된다. 경우에 따라, 이들의 음이온 Z⁻는 음이온 교환체의 보조하에 필요에 따라 연속적으로 변할 수 있다.

산성 CH를 사용하여 말단 아세틸렌 그룹에서 화학식 12의 화합물을 아미노메틸화하기 위한 만니히 3-성분 축합반응[참조: Weygand/Hilgetag: Organisch-chemische Experimentierkunst, (Experiments in organic chemistry) 4th edition, 1970, pages 990-993]은 원칙적으로 카보닐 성분으로서의 포름알데히드(수용액중에서, 또는 유리하게는 파라포름알데히드로서 고체 형태로 사용됨)의 존재하에서 염기와 산 모두의 촉매적 영향하에 암모니아, 1급, 또는 바람직하게는 화학식 13의 2급 아민을 사용하여 수행할 수 있다. 그러나, 산-촉매된 공정이 바람직한데, 여기서 화학식 13의 아민은 이들의 염, 예를 들면, 하이드로클로라이드 또는 아세테이트의 형태로 반응된다. 촉매적 양의 금속 염, 예를 들면, 아연(II), 철(III) 또는 특히, 구리(I) 클로라이드를 가하는 것이 종종 적합하다[참조: J. Med. Chem. 1990, 33: 3182-3189]. 일반적으로, 저급 알콜, 디-(C_1-C_4)알킬 에테르 또는 바람직하게는 사이클릭 에테르, 특히 디옥산을 반응 매질로서 사용한다. 반응 온도는 일반적으로 20°C 내지 반응 혼합물의 비점, 바람직하게는 30 내지 70°C이며, 이때 반응 시간은 수 시간 이하가 보통이다.

공정 C 및 D에서 유기 금속 반응에서 출발물질로서 사용되는 화학식 14의 3-알킬화 모노- 또는 디옥소알킬크산틴은 대부분 공지되어 있고, 특히 독일 공개특허공보 D-A 23 30742 및 D-A 24 02908로부터 공지되어 있거나, 또는 앞서 상세히 기술된 바와 같은 알킬화 반응 조건하에서, 화학식 2 및 8 또는 9의 모노- 또는 디알킬크산틴, 및 화학식 Hal-A-CO-R⁴의 할로 알데히드 또는 할로 케톤(이는 경우에 따라 또한 이들의 개환된 형태 또는 사이클릭 아세탈 또는 케탈의 형태로 존재한다)으로부터 용이하게 제조할 수 있다. 더욱이, R¹² 위치에 수소 원자를 갖고 R¹¹ 위치에 화학식(XIa)의 옥소알킬 라디칼을 갖는 화학식 14의 화합물은 7번 위치의 알킬 라디칼이 용이하게 제거될 수 있는 이탈 그룹, 예를 들면, 환원에 의해 제거될 수 있는 벤질 그룹 또는 가수분해에 의해 제거될 수 있는 메트-, 에트-, 프로프- 또는 부톡시메틸 라디칼의 형태의 이탈 그룹인 1-옥소알킬-3,7-디알킬크산틴을 사용하는 또다른 경로를 통해 용이하게 수득할 수 있다[WO 87/00523에 상세히 기술된 방법 참조].

카보닐 그룹의 알킬화에 적합한 화학식 15, 17 또는 18의 유기 금속 화합물 중에서, 리튬 및 할로마그네슘(그리냐드) 유도체가 수득 및 조작용이하기 때문에 바람직한 위치를 차지하고 있다. 따라서, 상기 언급된 화학식 R⁵R⁶N-CH₂-C≡CH의 2-프로피닐아민, 및 한쪽 말단이 보호된 화학식 R^a-C≡CH의 아세틸렌, 바람직하게는 에틸리튬트리메틸실란을 후술되는 용매 목록중의 하나, 주로 무수 테트라하이드로푸란 중에서 -50°C 내지 -80°C의 저온하에 (C_1-C_4)알킬리튬 화합물, 바람직하게는 부틸리튬을 사용하여 금속화하거나, 또는 저-비점 에테르, 대체로 디에틸 에테르 중에서 비점하에 (C_1-C_4)알킬마그네슘 할라이드, 예를 들면, 메틸- 또는 에틸마그네슘 클로라이드 또는 브로마이드를 사용하여 금속화하여 화학식 15 또는 18의 화합물을 정량적으로 수득할 수 있으며, 이를 중간체 분리없이 화학식 14의 카보닐 화합물과 반응시킨다. 화학식 17의 시약으로서, 안정한 에틸렌디아민 착물 형태의 시판용 리튬 아세틸리드를 사용하는 것이 가능하고 또한 유리하며, 화학양론적 양 이상의 양의 무수 세륨(III) 클로라이드를 첨가하는 것이 상기 반응성을 증가시키기 위해 권장된다[참조: Tetrahedron Letters 1984, 23/38: 4233-4236]. 고도의 친핵성 유기 금속성 화합물은 가수분해와 산화 반응에 매우 민감하기 때문에, 이의 안전한 조작용을 위해서는 수분을 엄격히 배제시켜야 하고 경우에 따라서는 보호 가스 대기를 사용해야 한다. 알킬화 반응에 통상적인 용매 또는 분산제가 주로 유기 금속성 화합물의 제조에 또한 적합한 것이다. 특히 적합한 것은 하나 이상의 에테르 산소 원자를 갖는 에테르, 예를 들면, 디에틸, 디프로필, 디이소프로필 또는 디부틸 에테르, 1,2-디메톡시에탄, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 테트라하이드로피란, 푸란 및 아니졸, 및 지방족 또는 방향족 탄화수소(예: 석유 에테르, 사이클로헥산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 디에틸벤젠 및 테트라하이드로나프탈렌)이나, 3급 아민(예: 트리에틸아민) 또는 쌍극성 비양성자성 용매(예: 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, N-메틸피롤리돈, 헥사메틸포스포릭 트리아미드 및 디메틸 설폭사이드), 및 이들 용매의 혼합물을 사용할 수도 있다.

알킬화 반응은 대체로, 외부 냉각 없이 -40°C 내지 100°C, 바람직하게는 -20°C 내지 +70°C, 또는 실온에서 수행하며, 이때 특정의 유기 금속성 화합물은 통상적으로 다소 과량으로 사용한다. 반응 시간은 수 분에서 수 시간 이하로 연장된다. 형성되는 알콜레이트는 물, 염화암모늄 수용액, 또는 묽은 염산 또는 아세트산을 사용하여 분해시키는 것이 바람직하다.

화학식 12의 중간체 화합물을 수득하기 위해 리튬 트리메틸실릴아세틸라이드(18)와의 반응에 의해 화학식 14의 카보닐 화합물로부터 수득되고 에틸릴 잔기가 보호된 알킨올과, N-트리알킬실릴화 알킨올 촉매를 갖는 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물 모두를 탈실릴화시키는 공정은 유리하게는, 20°C 내지 메탄올의 비점에서 수 시간 이내에 정량적으로 수행되는, 촉매적 량의 불화칼륨의 존재하에서의 가메탄올 분해에 의해 수행될 수 있다.

본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물은 화학식 3 또는 11(경우에 따라 또한 화학식 2, 6, 8, 9, 19, 13 및/또는 14)의 입체적으로 균질한 출발물질 및 화학식 12의 중간체 화합물로부터 출발하거나, 또는 공정 C 및 D에서, 화학식 15, 17 또는 18의 유기 금속 화합물을 이용한 프로키랄 카보닐 화합물(14)로부터의 알킨올 형성이 키랄 보조제의 존재하에서 비대칭적 도입에 의해 에난티오머 선택적이 되도록 고안함으로써 입체이성체적으로 순수한 형태로 제조할 수 있다. 그러나, 이러한 입체이성체적 형태가 공지된 방법에 의해 연속적으로 분리되는 것이 바람직하다. 부분입체이성체는 에난티오머와는 대조적으로 상이한 물리적 및 화학적 성질을 가지기 때문에, 이들 혼합물을, 예를 들면, 분별 결정화 또는 크로마토그래피하여 분리시키는 것이 어렵지는 않다. 이와 대조적으로, 에난티오머 형태(대장체)로의 물리적 라세메이트 분할은 부가의 조치를 필요로 하기 때문에, 광학적 활성 산 HZ으로 부분입체이성체 염을 형성한 후에야만 분별 결정화가 가능하고 크로마토그래피에 의한 분리는 에난티오머에 대한 상이한 공간적 친화도를 나타내는 키랄 정지기를 사용할 때에만 바람직하다.

화학식 12의 알킨올은 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물을 합성하는데 있어 유용한 중간체일 뿐만 아니라 그 자체로서도, 수증 가용성이 덜 하긴 하지만, 화학식 1의 최종 생성물과 동일한 유형의 약리학적 효과를 나타낸다.

화학식 1의 화합물은 이들의 유용한 약리학적 특성으로 인해, 약제, 특히 허혈증에 의해 야기된 뇌혈관성 장애, 예를 들면, 발작; 순간적인 허혈성 발작(TIA); 다경색 치매; 혈관성 및 변성(알츠하이머) 구성분과의 혼합 형태의 치매; 척수 손상; 머리 부상으로 인한 뇌손상; 및 심박동정지, (신생아) 질식 및 인공호흡, 및 뇌에 공급되는 주동맥 영역에서의 혈관성 외과 수술(예를 들면, 바이패스 형성 수술) 후의 신경 세포 손상을 효과적으로 치료 및 예방시켜 주는 약제에서 활성 성분으로서 사용하기에 적합하다. 게다가, 당해 화학식 1의 화합물은 그 자체로서, 예를 들면, 미세캡셀체의 형태로 투여하거나, 또는 서로 혼합하거나 적합한 부형제와 배합하여 투여할 수 있다.

따라서, 본 발명은 활성 성분으로서 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 포함하는 약제에 관한 것이다.

더욱이, 본 발명은 한편으로, 현재 뇌혈관성 장애 치료에 사용되어 온 모든 유형의 치료요법[참조: Schweiz. Med. Wochenschr. 1994, 124/45: 2005-2012], 예를 들면, 허혈성 발작 위험을 억제시키기 위한 1차적 예방, 허혈증세가 나타난 후의 조직의 경색을 제한하기 위한 급성 치료 및 허혈증세 이후의 재발율을 감소시키기 위한 2차 예방에 있어서의, 본 발명에 따르는 약제의 용도에 관한 것이고, 또 다른 한편으로, 특히 비경구 및 경구 투여를 위한, 또한 경우에 따라서는 직장 또는 경피 투여를 위한, 약제학적 조성물 형태의 당해 약제의 용도에 관한 것이다.

적합한 고형 또는 액상 약제는, 예를 들면, 과립제, 산제, 정제, 제피정, (미세)캡셀제, 시럽제, 유제, 현탁제, 겔제, 활성 물질의 방출을 지연시키는 제형, 좌제, 활성 물질을 방출시키는 경고, 에어로졸, 적하제, 및 특히 앰플 또는 연속 주입용 주입병 형태의 주사용 용제이며, 이의 제조에는 부형제, 붕해제, 결합제, 피복제, 팽윤제, 활탁제 또는 윤활제, 향료, 감미제 또는 가용화제 등의 보조제가 통상적으로 사용된다. 종종 사용되고 언급될 수 있는 보조제의 예는 탄산마그네슘, 이산화티탄, 락토즈, 만니톨 및 기타 당, 탈크, 젤라틴, 전분, 바이타민, 셀룰로즈 및 이의 유도체, 동물성 및 식물성 오일, 폴리에틸렌 글리콜 및 용매[예: 멸균수, 생리 식염수, 알콜, 글리세롤 및 기타 다가 알콜(폴리올)]이다.

약제학적 생성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제조되어 투여되는데, 각 단위는 활성 성분으로서 특정 용량의 화학식 1의 화합물을 함유한다. 고체 단위 투여 형태, 예를 들면, 정제, 캡셀제 및 좌제인 경우에는, 상기 특정 용량이 1000mg 이하, 바람직하게는 100 내지 600mg일 수 있으며 앰플 형태의 주사용제의 경우에는, 300mg 이하, 바람직하게는 20 내지 200mg일 수 있다.

성인 환자를 치료하는데 필요한 1일 투여량은 사람에게 있어서의 당해 화학식 1의 화합물의 활성 및 치명적 질환의 중증도에 따라서, 경구 투여시에는 활성 성분을 기준하여 100 내지 5000mg, 바람직하게는 300 내지 3000mg이고 정맥내 투여시에는 30 내지 3000mg, 바람직하게는 50 내지 2000mg이다. 이러한 1일 투여량은 단일 투여 단위로 또는 다수개의 보다 작은 투여 단위로 1회 투여하거나 수회분으로 나뉜 용량을 특정 시간 간격으로 수회 투여함으로써 투여할 수 있다. 연속적인 정맥내 주입시의 1일 투여량은 100 내지 5000mg, 바람직하게는 500 내지 2000mg이며, 이는 0.1 내지 3mg/체중 kg/h, 바람직하게는 0.3 내지 1mg/kg/h의 주입 속도에 상응한다. 그러나, 특정한 상황에서는 이 보다 많거나 적은 1일 투여량이 모든 투여 형태에 고려될 수 있다.

당해 화학식 1의 화합물은 또한 기타 적합한 활성 물질, 특히 급성 뇌허혈증의 병원성 반응 캐스케이드를 억제시키는 것을 증대하는 활성 물질, 예를 들면, 섬유소 용해제, 칼슘 길항제, EAA(여기성 아미노산) 길항제, 강글리오사이드, 포스포리파제, 사이클로옥시게나제 및 리폭시게나제 억제제, PAF(혈소판-활성화 인자), 프롬복산 및 류코트리엔 길항제, 산소 자유 라디칼 스캐빈저, 중금속 킬레이트제, 부중 억제 활성 물질, 항진경제, 혈소판 응집 억제제, 세로토닌 1A 작동제, 아데노신 조절제 또는 신경 영양 성장 인자 및 이들의 방출 활성화제와 함께 투여할 수 있거나; 또는 약제학적 형태를 제조하는데 있어서 이들과 함께 제형화할 수 있다.

표 1에서 구조적 측면에서 요약된 화학식 1의 화합물의 합성은 대표적인 제조 실시예를 통해 상세히 설명된다. 표 2는 화학식 12의 화합물에 대한 것이다.

당해 제조 방법에 의해 제조된 모든 중간체 및 최종 생성물은 ¹H-NMR 분광광도계 및 원소 분석 또는 질량 스펙트럼으로 확인하였다.

실시예 1

1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

공정 D 및 F 이용:

D1) 1-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

디옥산 750ml중의 3-메틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 153.2g(0.5mol)의 용액을, 수분을 배제시키고 실온에서 교반시키면서 디옥산 500ml 중의 에틸렌디아민 착물로서의 리튬 아세틸리드 75.5g(0.82mol)의 현탁액에 적가한다. 이러한 적가 동안에 출발된 약간 발열성인 반응을, 교반시키고 70°C에서 6시간 동안 가열함으로써 완결시킨다. 이어서, 실온에서 물을 가하고 유기 용매를 가능한 한 감압하에 증류시켜 제거하며, 수성 상을 클로로포름으로 철저히 추출하고, 추출물을 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 농축시키고 잔사를 용출제로서 클로로포름 중에서 실리카겔 칼럼을 통해 여과시킴으로써 정제하여, 점차적으로 고형화되고 비점에서 석유 에테르의 첨가로 에틸 아세테이트로부터 재결정될 수 있는 오일상 생성물을 150.4g(이론치의 91%) 수득한다.

수득량: 136.8g(이론치의 81%); 용점: 98°C

C₁₇H₂₄N₄O₃(MW=332.41g/mol)

원소 분석: 계산치: C 61.42% H 7.28% N 16.86%

실측치: C 61.48% H 7.37% N 16.68%

D2) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

단계 D1)으로부터의 중간체 화합물 16.6g(50mmol), 파라포프알데히드 1.8g(60mmol), 디에틸아민 7.3g(0.1mol) 및 아연(II) 클로라이드 0.8g을 무수 디옥산 250ml 중에서 환류하에 5시간 동안 교반시킨다. 이어서, 용매를 감압하에 증류시켜 제거하고 적색 오일상 잔사를 용출제로서 클로로포름/메탄올(19:1) 중에서 실리카 겔 칼럼을 통해 여과시켜 정제한다.

수득량: 12.6g(이론치의 60%); 담황색 오일 C₂₂H₃₅N₅O₃(MW=417.56g/mol)

F3) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

염 형성을 위해, 단계 D2)로부터의 염기 12.6g(30mmol)을 1N 염산 30ml에 용해시키고 감압하에 건조 증발시키며, 고체 잔사를 오일 펌프 진공하에 밤새 건조시키고 뜨거운 에탄올에 흡수시키며, 용액을 활성 탄소로 탈색시키고 여과 가열하며, 디소프로필 에테르를 혼탁해질 때까지 비점에서 가한 다음, 냉각시키면서 하이드로클로라이드가 결정화되도록 정치시켜 둔다.

수득량: 11.5g(이론치의 84%); 융점: 132°C



원소 분석: 계산치: C 58.20% H 7.99% Cl 7.81% N 15.43%

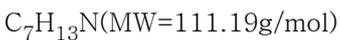
실측치: C 58.12% H 8.24% Cl 7.84% N 15.37%

공정 C 및 F 이용:

C1) N,N-디에틸-2-프로필크산틴

n-헥산중의 n-부틸리튬의 1.6M 용액 100ml(0.16mol)와 테트라하이드로푸란 100ml의 혼합물을 교반시키면서 -78°C로 냉각시키고 이 온도에서 디에틸아민 11.7g(0.16mol)을 적가하고, 연속적으로 이 혼합물을 실온에 도달하게 하고 1시간 동안 교반시킨 다음, 다시 -20°C로 냉각시키며, 테트라하이드로푸란 50ml중의 2-프로피닐 브로마이드 9.04g(76mmol) 용액을 적가한다. 이 반응 혼합물을 실온에서 밤새 정치시켜 둔 다음, 차가운 인산염 완충 수용액내로 교반시키고 클로로포름으로 철저히 추출하며, 잔사를 칼럼을 통해 분별 증류시킨다.

수득량: 6.2g(이론치의 73%); 비점: 117°C(문헌: 119°C)



C2) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 n-부틸리튬 1.6M 용액 32.4ml(52mmol)를 -60 내지 -65°C에서 테트라하이드로푸란 40ml에 용해된 단계 C1)으로부터의 N,N-디에틸-2-프로피닐아민 5.8g(52mmol)에 30분 동안 적가한다. 이 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시키고, 테트라하이드로푸란 60ml중의 3-메틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 12.3g(40mmol)의 용액을 20분간에 걸쳐 적가하면, 이 동안에 반응 혼합물의 온도가 35°C로 상승된다. 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후, 찬 1N 염산 100ml를 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 수회 진탕시킴으로써 추출하며, 수성상을 탄산나트륨으로 알칼리성이 되게하고, 반응 생성물을 디클로로메탄으로 추출한 다음 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하에 농축시킨다. 오일상 잔사를 용출제로서 클로로포름/메탄올(19:1) 중에서 실리카 겔 칼럼을 통해 여과시켜 정제한다.

수득량: 13.9g(이론치의 83%); 무색 오일 $C_{22}H_{35}N_5O_3(MW=417.56g/mol)$

F3) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 C2)로부터의 염기 13.9g(33.3mmol)을 하이드로클로라이드로 전환시키는 것은 공정 D에 대해 기술된 바와 같이 수행하지만, 에탄올/디이소프로필 에테르로부터의 재결정화에 있어서 활성 탄소의 사용을 배제할 수도 있다.

수득량: 13.8g(이론치의 91%); 융점: 132°C



원소 분석: 계산치: C 58.20% H 7.99% Cl 7.81% N 15.43%

실측치: C 58.02% H 8.26% Cl 7.94% N 15.27%

공정 B 및 F 이용:

B1) 1-클로로-5-하이드록시-5-메틸-6-헵틴

에틸렌디아민 착물 형태의 리튬 아세틸리드 200g(2.17mol)을 무수 디옥산 800ml에 현탁시키고, 격렬하게 교반시키고 얼음에서 냉각시키면서, 1-클로로-5-헥산온 269.2g(2.0mol)을 신속하게 적가하면, 이 동안에 온도가 48℃로 상승된다. 발열성 반응을 추가의 외부 냉각 없이 3시간 동안 교반시키면서 중지시키고, 물을 조심스럽게 가하며, 이 혼합물을 여과하고 대부분의 디옥산을 감압하에 증류시켜 제거하며, 수성 상을 클로로포름으로 철저히 추출하고, 추출물을 황산나트륨으로 건조시키며, 용매를 감압하에 증발시킨 다음, 잔사를 분별 증류시킨다.

수득량: 190.2g(이론치의 59%); 비점(8mbar): 87-88℃

$C_8H_{13}ClO$ (MW=160.65g/mol)

B2) 1-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

디메틸포름아미드 150ml중의 3-메틸-7-프로필크산틴 6.25g(30mmol), 단계 B1)으로부터의 클로로알킨올 4.8g(30mmol) 및 탄산칼륨 4.15g(30mmol)의 혼합물을 130℃에서 3시간 동안 교반시킨 다음, 여과 가열하고 감압하에 농축시킨다. 잔사를 클로로포름에 흡수시키고, 먼저 1N 수산화나트륨으로 세척한 다음 물로 세척하여 중성이 되게 하고, 황산나트륨으로 건조시키며, 용매를 감압하에 증류시킨 다음, 비점에서 석유 에테르를 첨가하면서 상기 생성물을 에틸 아세테이트로부터 재결정화한다.

수득량: 3.6g(이론치의 36%); 융점: 98℃

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ (MW=332.41g/mol)

원소 분석: 계산치: C 61.42% H 7.28% N 16.86%

실측치: C 61.63% H 7.41% N 16.87%

이러한 중간체 화합물은 실시예 1D1)의 생성물과 동일하며 파라포름알데히드 및 디에틸아민을 사용하는 만니히 반응 및 염 형성 반응(실시예 1D2) 및 1F3))에 의해 최종 생성물로 전환시킨다.

공정 A 및 F 이용:

A1) 1-클로로-8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥틴

n-헥산 중의 n-부틸리튬 1.6M 용액 12.37ml(19.8mmol)를 -78℃에서 테트라하이드로푸란 50ml중의 N,N-디에틸-2-프로피닐아민(실시예 1C1)) 2.0g(18mmol)의 용액에 서서히 적가한다. -78℃에서 1시간 후, 이 혼합물을 실온으로 가온시키고, 1-클로로-5-헥산온 2.42g(18mmol)을 가한다. 실온에서 1시간 동안 교반시킨 다음, 2N 염산을 사용하여 pH를 7로 조정하고 5% 농도의 중탄산나트륨 용액과 디클로로메탄으로 분별시킨다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 용매를 감압하에 제거시킨다. 수득량: 4.38g(이론치의 99%); 오일상 생성물

$C_{13}H_{24}ClNO$ (MW=245.83g/mol); 1H -NMR(DMSO- d_6 , 200MHz): δ =0.97(t, 6H, $N(CH_2CH_3)_2$); 1.33(s, 3H, CH_3); 1.40-1.85(m, 6H, CH_2); 2.45(q, 4H, $N(CH_2CH_3)_2$); 3.33(s, 2H, $NCH_2C\equiv C$); 3.63(t, 2H, CH_2Cl); 5.12(s, 1H, OH)

상기 물질을 추가의 정제 없이 단계 A2)에서의 알킬화 반응에 직접 사용할 수 있다.

A2) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

탄산칼륨 2.12g(15.3mmol)를 60℃에서 디메틸포름아미드 60ml중의 3-메틸-7-프로필크산틴 2.0g(9.6mmol)의 용액에 가하고 이 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반시킨다. 이어서, 단계 A1)으로부터의 1-클로로-8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥틴 3.07g(12.5mmol)을 적가하고 이 혼합물을 80℃에서 12.5시간 동안 교반시킨다. 이어서, 실온으로 냉각시키고, 물을 가하며, 3급-부틸 메틸 에테르로 3회 추출한다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에 농축시키고 석광 크로마토그래피(디클로로메탄/메탄올=19/1)하여 정제한다.

수득량: 2.29g(이론치의 57%); 황색 오일

$C_{22}H_{35}N_5O_3$ (MW=417.56g/mol)

상기 물질은 실시예 1D2) 및 1C2)에서 제조된 생성물과 동일하며 실시예 1F3)와 유사하게 하이드로클로라이드로 전환시킨다.

실시예 1a:

(+)-1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

실시예 1b:

(-)-1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

공정 H 및 F 이용:

실시예 1에서 공정 A, B, C 또는 D 및 F에 의해 제조된 라세미 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드를, 0.1% 디에틸아민을 첨가하면서 용출제 n-헥산/2-프로판올(85+15) 중에서 키랄 지지체 물질(CSP Chiralpak AD)을 갖는 칼럼(250 × 4.6mm) 상에서 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)하여 에난티오머적으로 순수한 염기로 분할시킨다.

$C_{22}H_{35}N_5O_3$ (MW=417.56g/mol)

(+)-에난티오머: 보유 시간 11.61분; 광학적 순도 100%

(-)-에난티오머: 보유 시간 14.46분; 광학적 순도 100%

에난티오머 염기를 공정 C에 의한 실시예 1F3)에서와 같이 하이드로클로라이드로 전환시킨다.

$C_{22}H_{36}ClN_5O_3$ (MW=454.03g/mol)

(+)-에난티오머 1a: 수율 82%; 융점 86°C

(-)-에난티오머 1b: 수율 70%; 융점 89°C

실시예 2

N,N-디에틸-N-[4-하이드록시-4-메틸-8-(3-메틸-7-프로필크산틴-1-일)-2-옥티닐]-N-메틸암모늄 요오다이드(공정 G 이용)

실시예 1A2), 1C2) 또는 1D2)에서와 같이 제조된 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 1g(2.4mmol)을 디에틸 에테르 30ml에 도입하고, 에틸 요오다이드 425g(3.0mmol)을 가하며, 혼합물을 실온에서 20시간 동안 교반시킨다. 이어서, 메틸 요오다이드 212g(1.5mmol)을 추가로 가하며, 혼합물을 환류하에 2시간 동안 교반시킨다. 생성된 결정을 흡인여과시키고, 디에틸 에테르로 세척한 다음 건조시킨다.

수득량: 813mg(이론치의 60%); 융점: 160°C

$C_{23}H_{38}IN_5O_3$ (MW=559.51g/mol); 질량 스펙트럼: 432(100%, M⁺)

실시예 3

1-(6-디에틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트

공정 C 및 F 이용:

C1) 1-(6-디에틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

N,N-디에틸-2-프로피닐아민 4.32g(52mmol), n-헥산 중의 1.6M 용액으로서의 n-부틸리튬 32.4ml(52mmol) 및 3-메틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 11.1g(40mmol)를 테트라하이드로푸란에서 반응시키고 실시예 1C2)와 유사하게 후처리하는데, 단 추출제로서 디클로로메탄 대신 클로로포름을 사용한다.

수득량: 13.2g(이론치의 91%); 오일상 생성물

$C_{18}H_{27}N_5O_3$ (MW=361.45g/mol)

F2) 1-(6-디에틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트

염기를 푸마레이트로 전환시키기 위하여, 단계 C1)으로부터의 오일상 물질 13.2g(36.5mmol)을 에탄올 50ml에 흡수시키고 에탄올 100ml중의 푸마르산 4.24g(36.5mmol)의 뜨거운 용액을 가한다. 이 용액을 연속적으로 농축시켜 혼탁하게 하고, 비등시킨 다음 염을 결정화하기 위해 방치시킨다.

수득량: 14.1g(이론치의 81%); 융점: 170°C

$C_{22}H_{31}N_5O_7$ (MW=477.53g/mol)

공정 D 및 F 이용:

D1) 1-(3-하이드록시-3-메틸-4-펜티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

디옥산과 톨루엔 각 200ml의 혼합물중의 3-메틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 55.7g(0.2mol)의 용액을 디옥산과 톨루엔 각 500ml의 혼합물 중의 에틸렌디아민 착물로서의 리튬 아세틸리드 36.8g(0.4mol) 및 무수 세륨(III) 클로라이드 98.6g(0.4mol)의 교반된 현탁액에 45분 동안 적가한다. 이어서, 이 혼합물을 50°C에서 7시간 동안 교반시키고, 냉각시키며, 냉수를 가하고 2N 염산으로 산성화한 후, 클로로포름으로 철저히 추출하고, 추출물을 물로 세척하며 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 증발시키고 잔사를 용출제로서 클로로포름/메탄올(50:1) 중에서 실리카 겔 칼럼을 통해 여과시킴으로써 정제하여, 많은 손실과 함께 에탄올로부터 재결정화시킨 고체를 35.0g(이론치의 58%) 수득한다.

수득량: 18.0g(이론치의 30%); 융점: 149°C

$C_{15}H_{20}N_4O_3$ (MW=304.36g/mol)

원소 분석: 계산치: C 59.20% H 6.62% N 18.41%

실측치: C 58.72% H 6.51% N 18.33%

이러한 중간체 화합물은 실시예 1D2)와 유사하게 파라포름알데히드 및 디메틸아민 하이드로클로라이드를 사용하는 만히 반응 및 실시예 3F2)에서와 같이 후속적인 염 형성 반응에 의해 최종 생성물로 전환시킨다.

실시예 4

1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피롤리디노-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트(공정 B 또는 D 및 F 이용)

무수 디옥산 150ml중의, 실시예 1D1)으로부터의 또는 실시예 1B2)에서와 같이 제조된 중간체 화합물 1-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 9.97g(30mmol), 파라포름알데히드 1.02g(34mmol), 빙초산 2.05g

(34mmol), 피롤리딘 2.42g(34mmol) 및 구리(I) 클로라이드 0.6g을 45°C에서 18시간 동안 교반시킨 다음, 감압하에 농축시키고, 디클로로메탄에 흡수시키며, 1N 염산 70ml로 각각 3회 추출하고, 산 추출물을 탄산나트륨을 사용하여 알칼리성이 되게 하고 생성물을 디클로로메탄으로 진탕시킴으로써 추출한다. 황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 증발시켜 만니히 염기(C₂₂H₃₃N₅O₃; MW=415.55g/mol)를 거의 정량적 수율로 오일상 조 생성물로서 수득하고, 이를 실시예 3G2)와 유사하게 푸마르산 3.5g(30mmol)을 사용하여 푸마레이트로 전환시킨다.

수득량: 12.4g(이론치의 78%); 융점: 151°C

C₂₆H₃₇N₅O₇(MW=531.62g/mol)

원소 분석: 계산치: C 58.74% H 7.02% N 13.17%

실측치: C 58.18% H 6.81% N 12.69%

실시예 5

1-(9-디에틸아미노-6-하이드록시-6-메틸-7-노니닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 D 및 F 이용)

D1) 1-(6-하이드록시-6-메틸-7-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 n-부틸리튬 1.6M 용액 16.2ml(26mmol)를 -60 내지 -70°C에서 질소 대기하에 및 수분과 교반을 배제시키면서, 테트라하이드로푸란 25ml에 용해된 에티닐트리메틸실란 2.55g(26mmol)에 45분 동안 적가한다. 이 혼합물을 -70°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시키고, 테트라하이드로푸란 20ml중의 3-메틸-1-(6-옥소헵틸)-7-프로필크산틴 6.4g(20mmol)을 20분간에 걸쳐 적가한다. 이어서, 이 혼합물을 실온에서 4시간 동안 교반시킨 후, 찬 1N 염산 50ml를 가하고, 클로로포름으로 철저히 추출한 다음 유기 상을 황산나트륨으로 건조시킨 후, 감압하에 증발시키고, 오일상 잔사를 용출제로서 클로로포름/메탄올(10:1) 중에서 실리카 겔 칼럼을 통해 여과시킴으로써 정제하여 에티닐 상에서 트리메틸실릴화된 알키닐을 6.8g(이론치의 81%) 수득한다. C₂₁H₃₄N₄O₃Si(MW=418.62g/mol; 융점: 91°C) 탈실릴화하기 위해, 메탄올 50ml중의 상기 생성물 4.19g(10mmol)의 용액을, 불화칼륨 58.1mg(1mmol)을 첨가한 후에 환류하에 2시간 동안 교반시킨다. 이어서, 이를 감압하에 농축시키고, 클로로포름중에서 흡수시키며 물로 세척하고 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 오일상 잔사를 장기간 정치시켜 두면 완전히 결정화되며 이를 석유 에테르와 함께 교반시킴으로써 추출한다.

수득량: 3.2g(이론치의 92%); 융점: 79°C

C₁₈H₂₆N₄O₃(MW=346.44g/mol)

원소 분석: 계산치: C 62.41% H 7.56% N 16.17%

실측치: C 62.23% H 7.41% N 16.41%

상기 중간체 화합물을 또한, 옥소알킬크산틴을 실시예 1D1)와 유사하게 및 실시예 3D1)에서와 같이 세륨(III) 클로라이드에 의해 촉진된 반응으로 리튬 아세틸리드와 반응시킴으로써 제조할 수도 있으나, 이와 같은 방법들에 의해서는 수율이 30 내지 50%로 현저하게 떨어지는데, 이는 상기와 같은 특정 방법의 경우에는, 아세틸렌 분자가 양 말단에서 케톤과 반응하여 부산물로서 알킨디올 C₃₄H₅₀N₈O₆(MW=666.84g/mol; 융점: 129°C)을 형성하는 경향을 특별히 주목할 만한 수준으로 방해하고, 목적하는 일치환되고 순수한 생성물의 분리가 상당히 많은 손실을 수반하는 것으로 입증되었기 때문이다.

D2) 1-(9-디에틸아미노-6-하이드록시-6-메틸-7-노니닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

단계 D1)에서 제조된 중간체 화합물 10.4g(30mmol)을 피롤리딘 대신 디에틸아민 2.49g(34mmol)을 사용하여 실시예 4와 유사하게 만니히 반응시킨다. 수득된 오일상 조 생성물을 용출제 클로로포름/메탄올(10:1) 중에서 실리카 겔 칼럼을 통해 여과시켜 정제한다.

수득량: 8.3g(이론치의 64%); 오일상 생성물



F3) 1-(9-디에틸아미노-6-하이드록시-6-메틸-7-노닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 D2)로부터의 만니히 염기 8.3g(19.2mmol)을 메탄올에 용해시키고, 염산중의 화학양론적 양의 메탄올을 사한다. 용매를 감압하에 증류시켜 제거하고, 잔사를 고진공하에 건조시키고 무수 디에틸 에테르로 분해시킨 다음 고체를 흡인 여과시켜 제거한다.

수득량: 8.8g(이론치의 98%); 융점: 약 100°C(흡습성);



실시예 6

1-(6-디부틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

C1) 1-(6-디부틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 6.73ml(10.77mmol)를 -65°C에서 테트라하이드로푸란 20ml에 용해된 N,N-디부틸-2-프로피닐아민 2.09ml(10.77mmol) 용액에 서서히 적가한다. 이 혼합물을 -60 내지 -65°C에서 1시간 동안 교반시킨 다음 실온으로 가온시키고, 테트라하이드로푸란 30ml중의 3-메틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 2.0g(7.18mmol)의 용액을 가한다. 약간 발열성인 반응을 30분 후에 완료시킨다. 이 혼합물을 1N 염산을 사용하여 pH 5 내지 6으로 조정하고 디클로로메탄과 물로 분별시킨다. 유기 상을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에 농축시킨다. 오일상 조 생성물을 용출제로서 디클로로메탄/메탄올(19:0.75)중에서 섬광 크로마토그래피하여 정제한다.

수득량: 2.37g(이론치의 74%); 융점: 73°C



F2) 1-(6-디부틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 C1)에서 제조된 크산틴 597mg(1.34mmol)을 1N 염산 1.34ml에 용해시키고, 고진공하에 농축시키며, 디에틸 에테르와 함께 2일 동안 교반시킴으로써 추출한 다음, 여과한다.

수득량: 591mg(이론치의 91%); 융점: 179°C



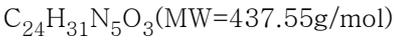
질량 스펙트럼: 446.5(100%, M+ H); 428.5(32%)

실시예 7

1-(6-N-벤질-N-메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

C1) 1-(6-N-벤질-N-메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

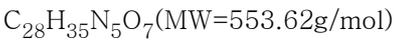
1-(6-N-벤질-N-메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-메틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 및 N-벤질-N-메틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 86%의 수율로 제조한다.



F2) 1-(6-N-벤질-N-메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트

단계 C1)에서 제조된 크산틴 540mg(1.23mmol)을 에탄올에 용해시키고, 에탄올 중의 푸마르산 146mg(1.23mmol)의 뜨거운 용액을 가하고, 혼합물을 50°C에서 30분 동안 교반시킨다. 이를 고진공하에 농축시키며, 디에틸 에테르와 함께 교반 시킴으로써 추출한 다음, 여과한다.

수득량: 570mg(이론치의 83%); 융점: 104°C



질량 스펙트럼: 438.4(100%, M+ H); 420.4(87%)

실시예 8

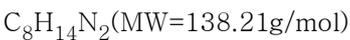
1-(4-하이드록시-4-메틸-7-[4-메틸피레라지노]-5-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트

공정 C 및 F 이용

C1) 4-메틸-1-(2-프로피닐)-피페라진

톨루엔 중의 80% 농도의 2-프로피닐 브로마이드 용액 11.1ml(0.10mol)을 얼음에서 냉각시키면서 톨루엔 100ml 중의 N-메틸-피페라진 22.2ml(0.20mol)의 용액에 가한다. 환류하에 30분 후, 생성된 N-메틸피레라진 하이드로브로마이드를 흡인 여과시켜 제거하고 톨루엔으로 세척하며, 여액을 15% 농도의 수산화나트륨과 포화 염화나트륨 용액으로 각각 2회 세척하고 농축시킨 다음 진공하에 증류시킨다.

수득량: 4.19g(이론치의 30%); 비점: 100°C/47mbar(GC: 98.6%)

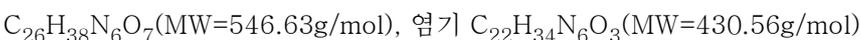


질량 스펙트럼: 139.2(100%, M+ H); 138.2(22%); 101.1(24%); ¹H-NMR(DMSO-d₆, 300MHz): δ=2.10-2.54(m, 8H, CH₂); 2.13(s, 3H, NCH₃); 3.12(t, 1H, C≡CH); 3.23(d, 2H, NCH₂C≡C)

C2) 1-(4-하이드록시-4-메틸-7-[4-메틸피레라지노]-5-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트

1-(4-하이드록시-4-메틸-7-[4-메틸피레라지노]-5-헵티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-메틸-1-(4-옥소펜틸)-7-프로필크산틴 및 4-메틸-1-(2-프로피닐)-피페라진을 사용하여 오일상 물질로서 82%의 수율로 제조한다. 푸마르산과의 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 55%의 수율로 수행한다.

융점: 168°C



질량 스펙트럼: 431.4(100%, M+ H); 413.4(7%)

공정 D 이용:

D1) 1-(4-하이드록시-4-메틸-5-헥시닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

상기 화학식 12의 중간체 화합물을 3-메틸-1-(4-옥소펜틸)-7-프로필크산틴으로부터, 실시예 3D1)에서와 같이 세륨(III) 클로라이드에 의해 촉진된 리튬 아세틸리드로의 에틸화에 의해 67%의 수율로 합성하고 실시예 5D1)에서와 유사하게 리튬화 에틸트리메틸실란과의 반응 및 후속의 탈실릴화 반응에 의해 총 69%의 수율로 합성한다.

$C_{16}H_{22}N_4O_3$ (MW=318.38g/mol); 융점: 108°C

원소 분석: 계산치: C 60.36% H 6.97% N 17.60%

실측치: C 60.09% H 7.10% N 17.39%

상기 생성물을 실시예 4에 기술된 반응 조건하에서 N-메틸피레라진 및 파라포름알데히드와 만나히 반응시키면, 마찬가지로 염기 형태의 본 실시예의 표제 화합물이 생성된다.

실시예 9

1-(5-디에틸아미노-2-하이드록시-2-메틸-3-펜티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

1-(5-디에틸아미노-2-하이드록시-2-메틸-3-펜티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-메틸-1-(2-옥소프로필)-7-프로필크산틴 및 N,N-디에틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 48%의 수율로 제조한다. 푸마르산과의 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 98%의 수율로 수행한다.

융점: 109°C

$C_{23}H_{33}N_5O_7$ (MW=491.56g/mol), 염기 $C_{19}H_{29}N_5O_3$ (MW=375.48g/mol)

질량 스펙트럼: 376.2(30%, M+H); 358.2(66%); 285.1(100%); 150.2(48%)

실시예 10

1-(7-디프로필아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-에틸-7-프로필크산틴 헤미푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

C1) 1-(7-디프로필아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-에틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 5.3ml(8.45mmol)를 -78°C에서 테트라하이드로푸란 6ml에 용해된 N,N-디프로필-2-프로피닐아민 1.36ml(7.8mmol) 용액에 서서히 적가하고 이 혼합물을 -78°C에서 1시간 동안 교반시킨다. 실온으로 가온시키고, 테트라하이드로푸란 8ml중의 3-에틸-1-(4-옥소펜틸)-7-프로필크산틴 2.0g(6.5mmol)의 용액을 가한다. 실온에서 7시간 후, 이 혼합물을 4N 염산을 사용하여 pH 6 내지 7로 조정하고 5% 농도의 중탄산나트륨 용액과 디클로로메탄으로 분별시킨다. 유기 상을 황산마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨 다음, 용출제로서 디클로로메탄/메탄올(19:1)중에서 섬광 크로마토그래피하여 정제한다.

수득량: 0.71g(이론치의 24%), 오일상 생성물

$C_{24}H_{39}N_5O_3$ (MW=445.62g/mol)

F2) 1-(7-디프로필아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-에틸-7-프로필크산틴 헤미푸마레이트

헤미푸마레이트를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 1당량의 푸마르산을 사용하여 86%의 수율로 수행한다. 융점: 117°C

$C_{26}H_{41}N_5O_5$ (MW=503.65g/mol)

질량 스펙트럼: 446.2(100%, M+H); 392.2(50%); 307.1(56%); 100.1(83%); 1H -NMR(DMSO- d_6 , 200MHz); δ =0.79(t, 6H, N((CH₂)₂CH₃)₂); 0.83(t, 3H, N⁷(CH₂)₂-CH₃); 1.23(t, 3H, N³CH₂CH₃); 1.33(s, 3H, CH₃); 1.26-1.89(m, 10H, CH₂); 2.32(t, 4H, N(CH₂CH₂CH₃)₂); 3.31(s, 2H, NCH₂C≡C); 3.88(t, 2H, N¹-CH₂); 4.03(q, 2H, N³-CH₂); 4.20(t, 2H, N⁷-CH₂); 5.12(s, 1H, OH); 6.61(s, 1H, C=CH-COOH); 8.10(s, 1H, N=CH)

실시예 11

1-(8-디메틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-에틸-7-프로필크산틴 푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

1-(8-디메틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-에틸-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-에틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 및 N,N-디메틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 57%의 수율로 제조한다. 푸마레이트를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 51%의 수율로 수행한다.

용점: 117℃

$C_{25}H_{37}N_5O_7$ (MW=519.60g/mol), 염기 $C_{21}H_{33}N_5O_3$ (MW=403.54g/mol)

질량 스펙트럼: 404.2(100%, M+H); 386.2(44%); 321.2(49%)

실시예 12

3-에틸-1-(3-하이드록시-3-메틸-6-피롤리디노-4-헥시닐)-7-프로필크산틴 푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

3-에틸-1-(3-하이드록시-3-메틸-6-피롤리디노-4-헥시닐)-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-에틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 및 N-(2-프로피닐)피롤리딘을 사용하여 오일상 물질로서 50%의 수율로 제조한다. 푸마레이트를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 90%의 수율로 수행한다.

용점: 133℃

$C_{25}H_{35}N_5O_7$ (MW=517.59g/mol), 염기 $C_{21}H_{31}N_5O_3$ (MW=401.52g/mol)

질량 스펙트럼: 402.2(100%, M+H); 116.9(65%)

실시예 13

3,7-디프로필-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-[4-메틸피페라지노]-6-옥티닐)크산틴 푸마레이트(공정 C 및 F 이용)

3,7-디프로필-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-[4-메틸피페라지노]-6-옥티닐)크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3,7-디프로필-1-(5-옥소헥실)크산틴 및 실시예 8C1)으로부터의 4-메틸-1-(2-프로피닐)피페라진을 사용하여 오일상 물질로서 71%의 수율로 제조한다. 푸마레이트를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 7F2)에서와 같이 95%의 수율로 수행한다.

용점: 98℃

$C_{29}H_{44}N_6O_7$ (MW=588.71g/mol), 염기 $C_{25}H_{40}N_6O_3$ (MW=472.64g/mol)

질량 스펙트럼: 473.2(98%, M+H); 335.1(95%); 138.9(100%); 85.1(67%)

실시예 14

3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피페리디노-6-옥티닐)-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

C1) 3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피페리디노-6-옥티닐)-7-프로필크산틴

상기 화합물을 실시예 6C1)에서와 같이 3-부틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 및 N-(2-프로피닐)피페리딘을 사용하여 오일상 물질로서 56%의 수율로 제조한다.

$C_{26}H_{41}N_5O_3$ (MW=471.65g/mol)

F2) 3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피페리디노-6-옥티닐)-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 C1)에서 제조된 크산틴 470mg(1mmol)을 메탄올에 용해시키고, 1N 염산 1ml를 가하고, 혼합물을 고진공하에 농축시키며, 아세톤과 함께 교반시킴으로써 추출한 다음, 여과한다.

수득량: 450mg(이론치의 84%); 용점: 177°C

$C_{26}H_{42}ClN_5O_3$ (MW=508.11g/mol)

질량 스펙트럼: 472.5(100%, M+ H); 454.4(12%)

실시예 15

3-부틸-1-(6-디프로필아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-7-프로필크산틴(공정 C 이용)

3-부틸-1-(6-디프로필아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-부틸-1-(3-옥소부틸)-7-프로필크산틴 및 N,N-디프로필-2-프로피닐아민을 사용하여 28%의 수율로 제조한다.

용점: 101°C; $C_{25}H_{41}N_5O_3$ (MW=459.64g/mol)

질량 스펙트럼: 460.2(100%, M+ H); 442.2(15%)

실시예 16

3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-모르폴리노-6-옥티닐)-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-모르폴리노-6-옥티닐)-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-부틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 및 N-(2-프로피닐)모르폴린을 사용하여 오일상 물질로서 76%의 수율로 제조한다. 푸마레이트를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 14F2)에서와 같이 86%의 수율로 수행한다.

용점: 126°C

$C_{25}H_{40}ClN_5O_4$ (MW=510.08g/mol), 염기 $C_{25}H_{39}N_5O_4$ (MW=473.63g/mol)

질량 스펙트럼: 474.3(100%, M+ H); 456.4(83%)

실시예 17

7-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-1-프로필크산틴 하이드로클로라이드

공정 C 및 F 이용:

7-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-1-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-메틸-7-(5-옥소헥실)-1-프로필크산틴 및 N,N-디에틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 35%의 수율로 제조한다. 하이드로클로라이드를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 14F2)에서와 같이 64%의 수율로 수행한다.

용점: 127°C

$C_{22}H_{36}ClN_5O_3$ (MW=454.01g/mol), 염기 $C_{22}H_{35}N_5O_3$ (MW=417.55g/mol)

질량 스펙트럼: 418.3(100%, M+H); 400.3(35%)

공정 B 및 F 이용:

B1) 7-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸크산틴

디메틸포름아미드 350ml중의 3-메틸크산틴 33.2g(0.2mol)을 탄산칼륨 13.8g(0.1mol)의 존재하에 실시예 1B1)로부터의 1-클로로-5-하이드록시-5-메틸-6-헵틴 32.1g(0.2mol)과 함께 120°C에서 6시간 동안 교반시킨다. 뜨거운 혼합물을 여과하고, 감압하에 건조 증발시키며, 에탄올에 흡수시키고, 비점에서 디이소프로필 에테르를 가하여 탁하게 한 다음, 혼합물을 냉각시키면서 결정화되도록 방치시켜 둔다.

수득량: 38.8g(이론치의 67%); 용점: 173°C

$C_{14}H_{18}N_4O_3$ (MW=290.33g/mol)

원소 분석: 계산치: C 57.92% H 6.25% N 19.30%

실측치: C 57.62% H 6.27% N 19.20%

B2) 7-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸-1-프로필크산틴

단계 B1)으로부터의 중간체 화합물 19.5g(67mmol), 탄산칼륨 9.3g(67mmol) 및 프로필 브로마이드 8.24g(67mmol)을 단계 B1)에서 기술된 바와 같이 디메틸포름아미드 200ml에서 반응시킨다. 오일상 조 생성물을 용출제로서 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 칼럼을 통해 여과시켜 정제한 다음, 용액이 청청해 질때까지 비점에서 에틸 아세테이트를 첨가하면서 디이소프로필 에테르로부터 고체를 결정화한다.

수득량: 15.1g(이론치의 68%); 용점: 97°C

$C_{17}H_{24}N_4O_3$ (MW=332.41g/mol)

원소 분석: 계산치: C 61.42% H 7.28% N 16.86%

실측치: C 61.20% H 7.39% N 16.74%

단계 B1) 및 B2)의 생성물을 화학식 12의 화합물로서 만니히 반응시킬 수 있다. 따라서, 단계 B2)로부터의 알킨올을 디에틸아민과 파라포름알데히드와 실시예 4와 유사하게 반응시키고 실시예 1F3)에서와 같이 염 형성시켜 본 실시예의 표제 화합물을 또한 수득한다.

실시예 18

1,7-비스-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸크산틴(공정 C 이용)

상기 화합물을 실시예 6C1)에서와 같이 1,7-비스-(5-옥소헥실)-3-메틸크산틴 및 N,N-디에틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 30%의 수율로 제조한다.

$C_{32}H_{52}N_6O_4$ (MW=584.82g/mol) 1H -NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ =0.93 및 0.94(2t, 12H, N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 1.20-1.62 및 1.71-1.85(m, 12H, CH $_2$); 1.31(s, 6H, CH $_3$); 2.32-2.48(m, 8H, N(CH $_2$ CH $_3$) $_2$); 3.35(2s, 4H, NCH $_2$ C \equiv C); 3.42(s, 3H, N 3 CH $_3$); 3.80-3.90(m, 2H, N 7 CH $_2$); 4.24(t, 2H, N 1 CH $_2$); 5.10 및 5.11(2s, 2H, OH); 8.08(s, 1H, N=CH)

실시예 19

1-(7-디프로필아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-메틸크산틴

공정 C 이용:

상기 화합물을 실시예 6C1)에서와 같이 3-메틸-1-(4-옥소헵틸)크산틴 및 N,N-디프로필-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 51%의 수율로 제조한다.

$C_{20}H_{31}N_5O_3$ (MW=389.51g/mol)

질량 스펙트럼: 390.2(100%, M+H); 372.2(47%)

1H -NMR(DMSO- d_6 , 300MHz): δ =0.80(t, 6H, N(CH $_2$) $_2$ -CH $_3$); 1.32-1.88(m, 8H, CH $_2$); 1.32(s, 3H, C(OH)CH $_3$); 2.32 (m br., 4H, NCH $_2$ -C $_2$ H $_5$); 3.33(s, 2H, NCH $_2$ -C \equiv C); 3.45(s, 3H, N 3 -CH $_3$); 3.90(t, 2H, N 1 -CH $_2$); 5.12(s, 1H, OH); 8.04(s, 1H, N=CH); 13.53(s br., 1H, N 7 -H)

공정 B 이용:

B1) 7-에톡시메틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸크산틴

7-에톡시메틸-3-메틸크산틴 44.84g(0.2mol)을 실시예 1B1)로부터의 1-클로로-5-하이드록시-5-메틸-6-헵틴 32.13g(0.2mol)과 반응시킨 다음, 실시예 1B2)와 유사하게 후처리한다.

수득량: 52.3g(이론치의 75%); 융점: 106 $^{\circ}$ C

$C_{17}H_{24}N_4O_4$ (MW=348.41g/mol)

원소 분석: 계산치: C 58.61% H 6.94% N 16.08%

실측치: C 58.41% H 7.08% N 15.97%

B2) 1-(5-하이드록시-5-메틸-6-헵티닐)-3-메틸크산틴

단계 B1)으로부터의 알킨올 41.8g(0.12mol)을 1N 염산과 빙초산 각각 600ml에서 60 $^{\circ}$ C 하에 4시간 동안 교반시킨다. 이어서 혼합물을 감압하에 농축시키고 1N 수산화나트륨 용액으로 중화시키고, 생성물을 클로로포름으로 추출하며, 추출물을 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 감압하에 증발시키며, 잔사를 이동상으로서 클로로포름을 사용하여 섬광 크로마토그래피하여 정제시킨 다음, 에탄올/석유 에테르로부터 재결정화한다.

수득량: 23.6g(이론치의 68%); 융점: 172 $^{\circ}$ C

$C_{14}H_{18}N_4O_3$ (MW=290.33g/mol)

원소 분석: 계산치: C 57.92% H 6.25% N 19.30%

실측치: C 57.65% H 6.25% N 19.33%

상기 중간체 화합물을 디프로필아민과 파라포름알데히드와 실시예 4와 유사하게 만나히 반응시켜 본 실시예의 표제 화합물을 또한 수득한다.

실시예 20

3-사이클로프로필-1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

3-사이클로프로필-1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-7-프로필크산틴을 실시예 6C1)에서와 같이 3-사이클로프로필-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 및 N,N-디에틸-2-프로피닐아민을 사용하여 오일상 물질로서 89%의 수율로 제조한다. 하이드로클로라이드를 수득하기 위한 염 형성은 실시예 6F2)에서와 같이 93%의 수율로 수행한다.

융점: 146°C

$C_{24}H_{38}ClN_5O_3$ (MW=480.06g/mol), 염기 $C_{24}H_{37}N_5O_3$ (MW=443.60g/mol)

질량 스펙트럼: 443.3(100%, M+H); 426.3(41%); 253.1(21%)

실시예 21

1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

C1) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 2.93ml(4.68mmol)를 아르곤하에 -78°C에서 테트라하이드로푸란 4ml에 용해된 N,N-디에틸-2-프로피닐아민 676μl(4.9mmol)의 교반된 용액에 서서히 적가한다. 이 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반시키고 실온으로 가온시킨 후, 테트라하이드로푸란 5ml중의 3-메틸-1-(5-옥소헥틸)-7-프로필크산틴 1.05g(3.6mmol)의 용액을 서서히 가한다. 1.5시간 후에 반응을 완결시킨다. 4N 염산을 사용하여 중화시키고, 테트라하이드로푸란을 진공하에 스트립핑시키고, 잔사를 디클로로메탄에 흡수시키며, 용액을 포화 중탄산나트륨 용액으로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시키고 건조제를 여과하여 제거한 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 조 생성물을 이동상으로서 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액(19:1:0.05) 혼합물을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다.

수득량: 1.1g(이론치의 76%), 황색 오일

$C_{21}H_{33}N_5O_3$ (MW=403.52g/mol)

F2) 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 C1)에서 제조된 크산틴 430mg(1.07mmol)을 1N 염산 1.07ml에 용해시키고, 고진공하에 농축시킨 후, 펜탄을 가하고, 혼합물을 3일 동안 교반시킨다. 펜탄을 스트립핑한 후, 디에틸 에테르를 가하고, 혼합물을 결정화가 완결될 때까지 4주간 더 교반시킨다. 에테르를 스트립핑시키고 잔사를 다시 펜탄과 함께 10분 동안 교반시킨다. 펜탄을 스트립핑시킨 후, 잔사를 펜탄으로 다시 처리하고 이를 회전 증발기에서 연속적으로 제거한 다음 고진공하에서 제거한다. 생성물은 백색 고체로 잔존한다.

수득량: 460mg(이론치의 98%); 융점: 65°C

$C_{21}H_{34}ClN_5O_3$ (MW=439.99g/mol)

질량 스펙트럼: 404.3(100%, M+H)

실시에 22

1-(8-아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드(공정 C 및 F 이용)

C1) N,N'-비스-(트리메틸실릴)-2-프로피닐아민

헥사메틸디실라잔 32ml(154mmol)을 에테르 95ml 및 n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 95ml(152mmol)의 교반된 용액에 아르곤하에 -78°C 에서 서서히 적가한다. 이 혼합물을 실온으로 만들고 1시간 동안 교반시킨 다음, -20°C 로 냉각시키고, 톨루엔 중의 2-프로피닐 브로마이드의 80% 농도 용액 8.24ml(73mmol)을 서서히 적가한다. 이러한 적가 후, 냉각 욕을 꺼내고 혼합물을 실온에서 5시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 인산이수소칼륨 7.36g, 인산수소이나트륨 5.81g 및 물 200ml로 구성된 인산염 완충액 200ml에 연속적으로 가한다. 침전물을 흡인 여과시키고, 상을 분리하고, 유기 상을 물로 세척하며, 탄산나트륨으로 건조시키며, 건조제를 여과시켜 제거하고, 용매를 회전 증발기에서 제거한 다음, 잔사를 진공하에 2회 분별 증류시킨다.

수득량: 9.26g(이론치의 63%); 비점: $50^{\circ}\text{C}/4\text{mbar}$

$\text{C}_9\text{H}_{21}\text{NSi}_2$ (MW=199.45g/mol)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 250MHz): $\delta=0.11(\text{s}, 18\text{H}, ([\text{Si}(\text{CH}_3)_3]_2)$; 3.00(t, 1H, $\text{C}\equiv\text{CH}$); 3.50(d, 2H, $\text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C}$)

C2) 1-(8-아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 29ml(46.5mmol)를 아르곤하에 -40°C 에서 테트라하이드로푸란 50ml에 용해된 단계 C1)으로부터의 N,N'-비스-(트리메틸실릴)-2-프로피닐아민 9.26g(46.5mmol)의 교반된 용액에 서서히 적가한다. 이 혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 다시 -40°C 로 냉각시키고, 테트라하이드로푸란 40ml중의 3-메틸-1-(5-옥소펜틸)-7-프로필크산틴 14.25g(46.5mmol)의 용액을 서서히 가한다. 냉각 욕을 꺼낸 후, 혼합물을 실온에서 6시간 동안 교반시킨다. 이어서, 반응 혼합물을 0°C 에서 포화 염화암모늄 용액에 가하고 수성 상을 에테르로 추출하고, 유기 상을 황산나트륨으로 건조시키고 건조제를 여과하여 제거한 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 조 생성물을 이동상 혼합물로서 먼저 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액(19:1.5:2.5)을 사용한 다음 (9/1/2.5)를 사용하여 섬광 크로마토그래피한다.

수득량: 9.79g(이론치의 58%); 황색 오일

$\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_3$ (MW=361.45g/mol)

상기 화합물은 또한 2-프로피닐아민과의 직접적인 반응으로 수득할 수 있다: 즉, n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 5.3ml(8.49mmol)를 아르곤하에 -78°C 에서 테트라하이드로푸란 20ml에 용해된 2-프로피닐아민 630 μl (9.1mmol)의 교반된 용액에 서서히 적가한다. 이 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반시키고, 실온으로 가온시킨 다음, 테트라하이드로푸란 5ml중의 3-메틸-1-(5-옥소펜틸)-7-프로필크산틴 2.0g(6.53mmol)의 용액을 황색이 되버린 상기 현탁액에 서서히 가한다. 3시간 후에 반응을 중지시켰다. 이 혼합물을 2N 염산 및 5% 농도의 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 건조제를 여과하여 제거한 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 조 생성물을 이동상 혼합물로서 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액(19:1:0.02)을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다. 이로써 수득된 생성물 1.4g은 여전히 약간 불순하기 때문에, 이들을 새로이 섬광 크로마토그래피(이동상 혼합물 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액=9/1.5/0.02)한다.

수득량: 1.01g(이론치의 43%); 황색 오일

F3) 1-(8-아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 하이드로클로라이드

단계 C2)에서 제조된 크산틴 940mg(2.6mmol)을 1N 염산 2.6ml에 용해시키고, 고진공하에 농축시킨 후, 펜탄을 가하고, 혼합물을 3주간 교반시킨다. 생성된 고체를 흡인 여과시켜 제거한다. 이미 액화된 분획(흡습성)을 플라스크에 다시 반송시키고, 소량의 물에 용해시키며, 진공하에 건조시키고, 펜탄을 새로이 첨가한 후에 교반시킨다. 2일 후에, 펜탄을 스트립핑시킨 후, 잔존하는 분말상 고체를 결정화되지 않은 생성물로부터 분리시킨다.

수득량: 백색 고체 587mg(이론치의 57%); 용점: 80°C

결정화되지 않은 생성물 345mg(이론치의 33%)

$C_{18}H_{28}ClN_5O_3$ (MW=397.91g/mol), 염기 $C_{18}H_{27}N_5O_3$ (MW=361.45g/mol)

질량 스펙트럼: 362.3(7%, M+H); 344.2(59%); 209.0(100%)

실시에 23

1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴(공정 C 이용)

C1) N-에틸-2-프로피닐아민

에틸아민 33ml(0.5mol)을 표백시키고 아르곤으로 플라싱된 플라스크에서 -78°C하에 응축시킨다. 0°C로 가온시킨 후, 톨루엔 중의 2-프로피닐 브로마이드의 80% 용액 5.57ml(50mmol)을 45분간에 걸쳐 서서히 적가한다. 1시간 후의 기체 크로마토그래피는 반응이 완료되었음을 나타낸다. 빙욕을 꺼낸 후 과량의 에틸아민을 질소를 사용하여 건조시키고, 잔사를 에테르와 물의 혼합물에 흡수시키며, 수성 상을 에테르로 수회 추출하고, 합한 에테르 상을 탄산칼륨으로 건조시키며, 건조제를 여과시켜 제거한 다음, 여액을 회전 증발기에서 농축시킨다. 연속적으로 분별 증류시켜 83% N-에틸-2-프로피닐아민과 17% 톨루엔의 혼합물을 937mg(이론치의 18%) 수득하는데, 이는 즉시 추가로 반응된다.

C_5H_9N (MW=83.15g/mol) 1H -NMR($CDCl_3$, 250MHz): δ =1.12(t, 3H, CH_2CH_3); 1.30(s br, NH); 2.20(t, 1H, $C\equiv CH$); 2.74(q, 2H, CH_2CH_3); 3.42(d, 2H, $NCH_2C\equiv C$)

C2) 1-(8-에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴

n-헥산 중의 15% 농도의 부틸리튬 용액 5.34ml(8.69mmol)를 아르곤하에 -78°C에서 테트라하이드로푸란 30ml에 용해된 N-에틸-2-프로피닐아민(단계 C1)으로부터의 톨루엔 중의 83% 농도) 937mg(9.35mmol)의 교반된 용액에 서서히 적가한다. 이 혼합물을 상기 온도에서 1시간 동안 교반시키고, 실온으로 가온시킨 다음, 테트라하이드로푸란 12ml중의 3-메틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴 2.05g(6.68mmol)의 용액을 백색이 되버린 상기 현탁액에 서서히 가한다. 1시간 후에, 이 혼합물을 2N 염산 및 5% 농도의 중탄산나트륨 용액으로 중화시키고 디클로로메탄으로 추출하고, 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 건조제를 여과하여 제거한 다음, 용매를 감압하에 제거한다. 조 생성물을 이동상 혼합물로서 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액(19:1.5:0.02)을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다.

수득량: 2.35g(이론치의 90%); 오일

여전히 디클로로메탄으로 오염된 상기 생성물 1.3g을 아세톤과 물의 혼합물에 용해시킨 다음, 용매를 다시 회전 증발기에서 제거한 다음 고진공하에 제거한다. 점성의 용매가 없는 오일 1.3g이 잔존한다.

$C_{20}H_{31}N_5O_3$ (MW=389.56g/mol)

질량 스펙트럼: 390.2(100%, M+H); 372.2(28%); 209.1(47%);

$^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6, 200\text{MHz)}$: $\delta=0.85(\text{t}, 3\text{H}, \text{N}^7(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)$; $0.98(\text{t}, 3\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_3)$; $1.30\text{--}1.65(\text{m}, 6\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.30(\text{s}, 3\text{H}, \text{C}(\text{OH})\text{CH}_3)$; $1.79(\text{sex}, 2\text{H}, \text{N}^7\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$; $2.56(\text{q}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_3)$; $3.30(\text{s}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C})$; $3.44(\text{s}, 3\text{H}, \text{N}^3\text{CH}_3)$; $3.77\text{--}3.95(\text{m}, 2\text{H}, \text{N}^1\text{CH}_2)$; $4.21(\text{t}, 2\text{H}, \text{N}^7\text{CH}_2)$; $5.07(\text{s}, 1\text{H}, \text{OH})$; $8.10(\text{s}, 1\text{H}, \text{N}=\text{CH})$

실시예 24

1-(8-에틸프로필아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴(공정 E 이용)

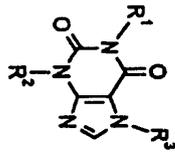
실시예 23으로부터의 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-7-프로필크산틴 650mg (1.67mmol)을 에탄올 30ml에 용해시킨다. -78°C 로 냉각시킨 후, 프로피온알데히드 602 μl (8.34mmol)를 가하고, 0°C 로 가온한 후, 나트륨 시아노보로하이드라이드 105mg(1.67mmol)을 가한다. 반응을 완료하기 위해서, 나트륨 시아노보로하이드라이드의 스페툴라 팁을 2시간 후에 가하고 3시간 후에 프로피온알데히드 602 μl (8.34mmol) 및 나트륨 시아노보로하이드라이드 105mg(1.67mmol)을 더 가한다. 반응이 완료된 후, 반응 혼합물을 감압하에 회전 증발기에서 농축시키고, 중탄산나트륨 용액을 상기 잔사에 가하며, 수성 상을 디클로로메탄으로 추출하며, 합한 추출물을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 건조제를 여과하여 제거한 다음, 여액을 감압하에 회전 증발기에서 농축시킨다. 조 생성물을 이동상 혼합물로서 디클로로메탄/메탄올/포화 암모니아 용액(19:1:0.02)을 사용하여 섬광 크로마토그래피함으로써 정제한다.

수득량: 503mg(이론치의 70%); 오일

$\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{N}_5\text{O}_3(\text{MW}=431.65\text{g/mol})$; 질량 스펙트럼: 432.4(100%, M+H); 414.3(44%); $^1\text{H-NMR(DMSO-d}_6, 200\text{MHz)}$: $\delta=0.75\text{--}0.88(\text{t}, 6\text{H}, \text{N}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3, \text{N}^7(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3)$; $0.94(\text{t}, 3\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_3)$; $1.30\text{--}1.68(\text{m}, 8\text{H}, \text{CH}_2)$; $1.30(\text{s}, 3\text{H}, \text{C}(\text{OH})\text{CH}_3)$; $1.79(\text{sex}, 2\text{H}, \text{N}^7\text{CH}_2\text{--CH}_2\text{CH}_3)$; $2.24\text{--}2.45(\text{m}, 4\text{H}, \text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3, \text{NCH}_2\text{CH}_3)$; $3.32(\text{s}, 2\text{H}, \text{NCH}_2\text{C}\equiv\text{C})$; $3.43(\text{s}, 3\text{H}, \text{N}^3\text{CH}_3)$; $3.76\text{--}3.95(\text{m}, 2\text{H}, \text{N}^1\text{CH}_2)$; $4.21(\text{t}, 2\text{H}, \text{N}^7\text{CH}_2)$; $5.06(\text{s}, 1\text{H}, \text{OH})$; $8.10(\text{s}, 1\text{H}, \text{N}=\text{CH})$

[표 1a]

화학식 1의 화합물					
실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점 [°C]
1		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로로 클로라이드	132
1a		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로로 클로라이드	86
1b		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로로 클로라이드	89
2		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	160



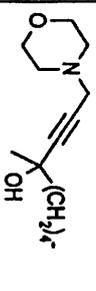
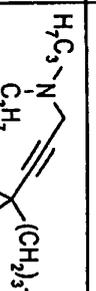
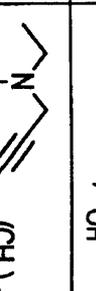
[표 1b]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
3		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	170
4		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	151
5		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	≈100
6		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	179
7		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	104
8		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	168

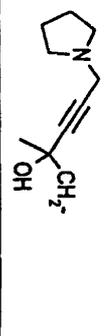
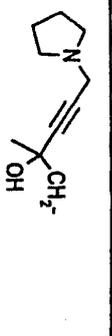
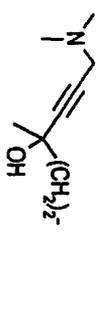
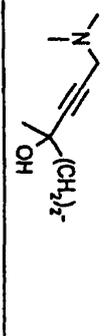
[표 1c]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	응점 [°C]
9		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	109
10		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미푸마레이트	117
11		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	117
12		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	133
13		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	98
14		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	177

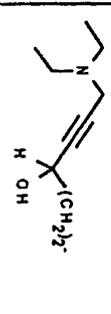
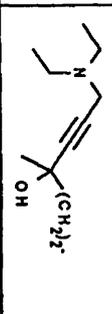
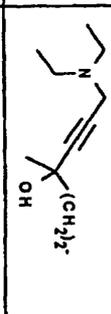
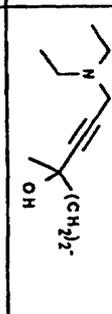
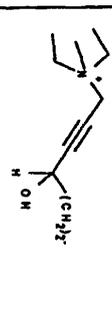
[표 1d]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점 [°C]
15		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	101
16		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	126
17		-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ -OH	하이드로 클로라이드	127
18		-CH ₃	-(CH ₂) ₄ -CH ₂ -N(CH ₂) ₂ -CH ₂ -OH	염기	오일
19		-CH ₃	-H	염기	오일
20			-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	146

[표 1e]

	1	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
28		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	105
29		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	140
30		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	85
31		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	85
32		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	102
33		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	85

[표 1g]

	1	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
34		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기 하이드로 클로라이드	108 162 (분해)
35		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	Oil
36		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	107
37		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	110
38		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기 하이드로 클로라이드	118 122
39		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일

[표 1h]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점[°C]
40		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	145
41		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	208
42		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	161
43			-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	162
44			-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	75
45		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일

[11 页]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
46		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	123
47		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	오일
48		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	119
49		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로클로라이드	101
50		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	180
51		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미 푸마레이트	166
52		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	108

[표 1]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
53		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	169
54		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트 염기	80 118
55		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	165
56		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	152
57		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	125
58		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	70
59		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	153

[표 1k]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
60		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	76
61		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	128
62		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	140
63		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	99
64		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일
65		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	145

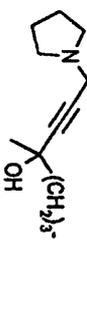
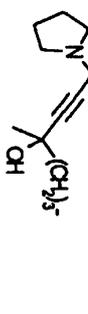
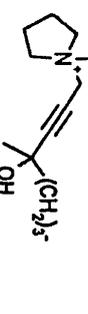
[11 頁]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점 [°C]
66		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일
67		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	화이드로 클로라이드	137
68		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	145
69		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	화이드로 클로라이드	135
70		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	화이드로 클로라이드	119
71		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일
72		-CH ₃	-H	염기	오일

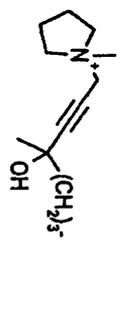
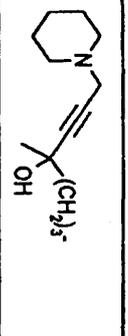
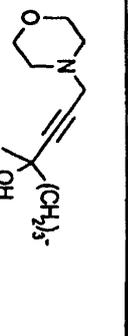
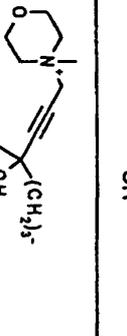
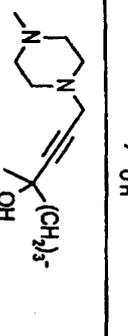
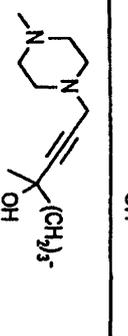
[표 1m]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
73		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기 하이드로 클로라이드	75 169
74		-CH ₃	-H	요오다이드	139
75		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	157
76		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	오일
77		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	71
78		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	88
79		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미포마레이드	186

[표 1n]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
80		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	78
81		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	85
82		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일
83		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	100
84		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일

[표 10]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
85		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	118
86		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미 푸마레이트	198
87		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미 푸마레이트	178
88		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	121
89		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	103
90		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	132

[표 1p]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점 [°C]
91		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	흡습성
92		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	헤미 푸마레이트	137
93		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	89
94		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	127
95		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	75
96		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	110

[표 1g]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
97		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	128
98		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	97
99		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	118
100		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	175
101		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	148
102		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	130

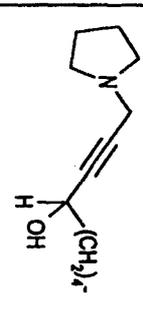
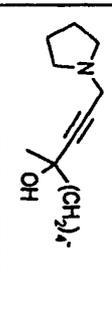
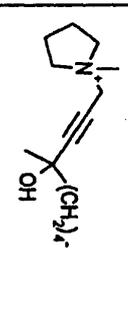
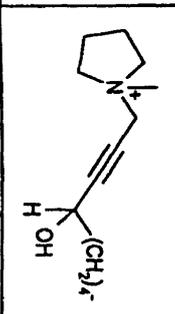
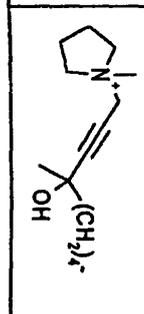
[표 1r]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점 [°C]
103		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	193
104		-CH ₃	-H	염기	오일
105		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	161
106		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	173
107		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	138
108			-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	213

[표 1s]

질시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
109		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	72
110		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	146
111		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	192
112		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	≈100 흡습성
113		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	흡습성
114		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	58

[표 1t]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점 [°C]
115		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	132
116		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	82
117		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	134
118		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	오일
119		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	82

[표 1u]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	용점[°C]
120		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	79
121		-(CH ₂) ₂ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	104
122		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	129
123			-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	오일
124		-(CH ₂) ₃ -CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	117
125		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	하이드로 클로라이드	131

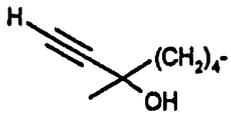
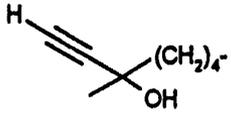
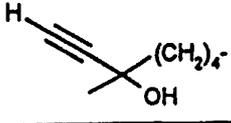
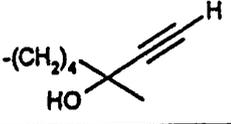
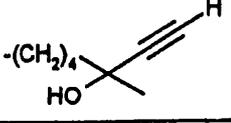
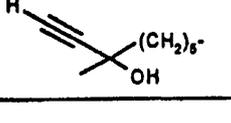
[표 1A]

실시예	R ¹	R ²	R ³	분리된 형태	융점[°C]
126		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	97
127		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	푸마레이트	80
128		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	요오다이드	흡습성
129		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	오일
130		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	염기	오일

[표 2a]

화학식 12의 화합물				
실시예	R ⁹	R ²	R ¹⁰	융점 [°C]
131		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	149
132		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	108
133		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	78
134		-CH ₃	-H	172
135		-CH ₃	-CH ₃	121
136	 라세메이트	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	98

[표 2b]

실시예	R ⁹	R ²	R ¹⁰	융점[°C]
136a	 (-)-에난티오머	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃ [α] _D ²⁰ = -6.05 (CHCl ₃ ; c= 6.0)	75
136b	 (+)-에난티오머	-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃ [α] _D ²⁰ = + 5.97 (CHCl ₃ ; c= 11.6)	75
137		-C ₂ H ₅	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	96
138	-H	-CH ₃		173
139	H ₃ C-(CH ₂) ₂ -	-CH ₃		97
140		-CH ₃	-(CH ₂) ₂ -CH ₃	79

약리학적 시험 및 결과

임상적으로 관련있는 동물 실험상 적합한 모델에서 본 발명의 화학식 1의 화합물의 뛰어난 신경 보호 효과를 입증할 수 있었으며, 이러한 연구에서는 비교 생성물로서 크산틴 유도체 프로펜토피린(3-메틸-1-(5-옥소헥실)-7-프로필크산틴)을 사용하였다. 시험 결과는 본 발명에 따르는 화합물이 비교 생성물 보다 현저히 우수하므로 뇌혈관성 장애의 예방 및 치료에 대해 보다 큰 치료학적 효능을 지니는 것으로 나타났다.

1. 게르빌루스(gerbilus)의 순간적인 허혈증 모델에서의 신경보호 효과

독일 동물 보호법령의 규정에 따라서 수행된 본 실험을 실시하기 위하여, 체중이 60 내지 70g인 몽고산 게르빌루스 숫컷 30마리를 각 15마리씩의 두 그룹간에 임의로 분포시킨다. 제1 그룹의 동물에게는 허혈증상을 나타낸지 30분 후에 특정의 시험 물질을 복강내 주입하는 반면, 처리되지 않은 대조 그룹으로서 분류되는 제2 그룹의 동물에게는 단지 동일한 용량의 관련 비히클만을 투여한다.

일시적인 전뇌 허혈을 유도하기 위하여, 동물을 할로탄으로 마취시키고 가열된 수술대 위에 양와 고정시키며, 양 총경동맥을 조심스럽게 절개하고 3분 후에 미세동맥류 협자를 사용하여 봉합한다[참조: J. Cereb. Blood Flow Metab. 1987, 7/1: 74-81]. 3분간의 허혈이 있는 지 7일 후에, 동물을 할로탄으로 마취시켜 단두하고, 뇌를 신속하고도 조심스럽게 꺼내어, 먼저 카르노이 고정액(에탄올/클로로포름/아세트산 6:3:1)에 액침시킨 다음 파라핀에 봉매시키고, 연속적으로 대략 전정 높이에서 해마를 관통하여 두께가 4 내지 6μm인 관상봉합 영역이 형성되며 이를 헤마톡실린 및 에오신으로 염색한다. 이어서, 블라인드 시험에서는, 해마의 CA1영역에서의 추체 세포의 호산구증다증 피사 정도를, 반정량적 조직병리학적 스코

어(0=없음; 1=약함; 2=적당함; 3=심각함; 4=완전한 괴사)를 사용하여 경현미경으로 결정한다. 신경보호 효과를 평가하기 위해 사용된 양은 처리되지 않은 대조 그룹에 대한 것과 비교한, 생성물 그룹에서의 평균 조직병리학적 스코어의 변화율(%)이다. 그 실험 결과는 표 3에 나타내었다.

[표 3a]

몽고산 게르빌에서 허혈성 신경 세포 손상의 억제

실시예의 화합물	투여량(mg/kg)	뉴우론성 CA1 해마 손상의 억제율(%)
1	10	31
1	5	19
2	10	49
3	10	30
4	10	45
4	5	39
6	10	30
13	10	36
14	10	48
18	10	38
21	10	38
25	10	54
32	10	48
41	10	42
44	10	39
52	10	31
62	10	22
63	10	50
77	10	39
87	10	39
94	10	25
97	10	34
107	10	30
110	10	32

[표 3b]

111	10	34
112	10	21
124	10	31
126	10	36
129	10	45
137	10	38
프로펜토피렌 (대조용)	10	19

또한, 다음에 보다 정교한 방법상의 기술을 수반하는 실험 고안에서 본 발명에 따르는 화학식 1의 화합물의 놀랍고도 우수한 신경보호 활성을 명백하게 입증할 수 있다.

2. 랫트의 영구적인 국부적 뇌허혈증 모델에서 신경학적 증상에 대한 억제 효과

실험 동물은 중뇌 동맥(MCA)의 영구적 교합에 의해 실험상 유발된 국부적 뇌경색 증상을 나타내는 체중 300 내지 400g의 성숙한 숫컷 스프라그-도울리 랫트이다[참조: J. Cereb. Blood Flow Metab. 1981, 1: 53-60].

외과적 준비는 약 20 내지 30분이 소요되며 자발적 흡입시키는 기체 마스크를 통한 공기 흡입과 혼합하여 1 내지 1.2% 할로탄을 함유하는 아산화 질소로 마취시켜 수행한다. 혈압을 측정하고, 혈액 샘플을 취하며 나중에 시험 물질을 투여하기 위하여 우측 대뇌 동맥 및 정맥에 카테테르를 삽입한 후, 협궁 및 측두근을 제거하지 않고서도 측두하의 접근을 통하여, 전기 응고 및 후속의 혈관 절단에 의해 외과용 현미경으로 강력하게 확대시켜 관찰해 보면 좌측 MCA의 교합이 발생되었으며, 이러한 수술 과정은 전기기계적 변압기[모델 7E Polygraph; Grass, USA]를 통하여 평균 동맥 혈압을 연속적으로 기록함으로써 모니터한다. 수술 후, 동물이 마취로부터 깨어나게 하고 항온성 가열 드레이프[Homeothermic Blanket System; Harvard Apparatus, UK]를 사용하여 이들의 체온을 약 37°C의 정상 범위로 유지시킨다.

혈관 교합이 있는지 15분 후에, 생성물 그룹의 동물(n=8)에게 시험 물질을 복강내 보울 주입 형태로 투여하는데, 초기 투여량은 10mg/kg이고 자유롭게 회전할 수 있는 특수한 턴버클 시스템[Harvard Apparatus, UK]을 사용하여 정맥내 카테테르를 통하여 24시간 지속적으로 0.1mg/kg/min씩 투여하는 반면, 처리되지 않은 대조 그룹(n=7)에게는 동일한 경로를 통해 비히클(생리 식염수)만을 투여한다. 혈관 교합 이전 15분, 혈관 교합 직후 15분 및 시험 생성물 또는 비히클의 지속적 주입을 시작한 직후, 동맥혈액 기체 및 pH(178pH/혈액 기체 분석기; Corning, USA) 및 헤마토크릿 및 혈중 글루코즈 농도를 체크하여 생리학적 부정심박증을 검정하며; 이어서 동맥 카테테르를 제거할 수 있다. 또한, 수술 시작부터 지속적 주입 후 10분까지 및 실험을 종료하기 10분 전에 양 측면상의 측두근의 온도(Therm 2250-1; Ahlborn Mess-und Regeltechnik, FRG) 및 직장 체온을 측정한다. 혈관 교합이 일어난지 24시간 후에 지속적 주입을 중단하고 다음 평가 기준을 갖는 문헌[참조:Bederson et al., Stroke 1986, 17:422-476]의 4-포인트 증상 스케일을 이용하여 허혈증에 의해 야기된 신경학적 결핍 정도를 결정한다:

- 0 = 신경학적 결핍 증상이 없음;
- 1 = 사지 정면은 자유롭게 유지됨;
- 2 = 특정 원안에서 움직이지 않고 측면으로부터의 공격에 대한 저항이 감소됨
- 3 = 2에 대해서와 동일한 증상을 나타내지만, 원안에서 움직인다.

실험적 데이터를 생체통계학적으로 분석하기 위하여, 생성물 그룹과 대조 그룹에서 신경학적 스코어의 빈도수 분포를, 스튜던츠 시험(유의도 $p < 0.5$)을 사용하여 비교한다. 여기서는, 예를 들면, 실시예 1의 화합물이 처리되지 않은 대조 동물에서의 신경학적 결핍(2.3 ± 0.5 ; 평균 \pm SD)과 비교하여 상당한 감소(1.1 ± 0.4 ; 평균 \pm SD)를 유발시켰으며($p < 0.01$), 이는 검사된 생리학적 파라미터에 대한 불리한 효과를 나타내지 않으면서 신경학적 상태를 52% 정도까지 개선시킨 것을 보여준다.

3. 랫트의 영구적인 국부적 뇌허혈증 모델에 대한 신경 보호 효과

실험 구상은 실험 2에서 기술된 방법에 거의 상응한다. 생성물 그룹과 대조 그룹은 각 경우에 있어서 6마리의 동물로 이루어진다. 그러나, 의식이 있는 동물에 대한 다소 복잡하고 지속적인 정맥내 주입을 하지 않고서도, 본 시험 물질을 완전히 복강내 투여하는데, 구체적으로 언급하면, 외과적 MCA 교합이 이루어진지 15분, 3시간 및 6시간의 간격으로 각 경우에 10mg/kg씩 3회 투여하는 것이다. 실험한지 24시간이 경과한 후에, 동물을 마취하에 단두시키고 뇌를 신속하고도 조심스럽게 꺼내어 -10°C 에서 10분간 동결시키고, 연속적으로 전뇌를 한정된 평면에서 8개의 관상방합 분획으로 자르며, 이러한 분획은 크레실 염색 기술로 염색한다. 이어서, 블라인드 시험에서는, 관상방합 분획의 경색된 영역(염색되지 않을 수 있음)을 그래프에 옮기고 평면 측정법으로 측정하고, 허혈증에 영향을 받은 좌측 뇌반구에서의 경색 용적을 모든 영역의 적분에 의해 결정한다[참조: Neurosci. Lett. 1992, 147: 41-44]. 대조 그룹과 생성물 그룹간의 차이의 유의성은 스튜던츠 시험으로 평가한다.

시험시, 본 발명에 따른 화합물을 프로펜토피린, 예를 들면, 제조 실시예 1로부터의 생성물과 직접적으로 비교하여 보면, $3 \times 10\text{mg/kg}$ ($3 \times 22\mu\text{mol/kg}$ 과 등량임)을 복강내 투여한 후에, 처리되지 않은 대조 그룹에서의 경색 용적($222 \pm 43\mu\text{l}$; 평균 \pm SD)과 비교하여 통계학적 유의성($p < 0.05$)을 지닌 경색 용적의 56% 감소($99 \pm 17\mu\text{l}$; 평균 \pm SD)를 가져오는 반면, 비교 생성물 프로펜토피린 $3 \times 10\text{mg/kg}$ ($3 \times 33\mu\text{mol/kg}$ 과 등량임) 투여량에서도 마찬가지로 43% 감소($127 \pm 28\mu\text{l}$; 평균 \pm SD)가 발생되었다.

4. 마우스의 영구적인 국부적 뇌허혈증 모델에 있어서의 신경 보호 효과

본 실험에서는, 우측 MCA의 영구적인 교합 후 뇌피질 표면에서의 괴사성 손상에 대한 당해 화학식 1의 화합물의 효과를 참조 물질로서 프로펜토피린의 효과와 비교하여, 경색 용적에 관한 신뢰성있는 방법으로 검사한다[참조: J. Pharmacol. Methods 1992, 27: 27-32].

본 실험 동물은, 이의 우측 MCA가 클로탈 하이드라이드 마취하에(400mg/kg 복강내 투여) 실험 2와 유사하게 외과적 중재에 의해 교합된, 체중이 33 내지 40g 인 스위스산 CD1 스킷 마우스이다. 4마리의 마우스를 대상으로, MCA를 동일한 방식으로 노출시키지만, 교합하지는 않는 모의 수술을 실시하고, 이들 동물을 신경 세포 손상에 대한 외과적 수술의 어떠한 효과에 관한 양을 정할 목적으로 대조 그룹을 형성한다. 마취와 허혈증 모두는 통상적으로, 경색 크기를 감소시킬 수도 있는 고혈압을 유도하기 때문에[참조: Brain Res 1992, 587: 66-72], 일시적인 근육 온도는, 주위 온도의 적절한 조정에 의해서 실험기간 내내 체온이 유지되는 바와 같이 할로겐 가열 램프를 사용하는 외과적 수술동안에도 약 37°C 정도의 정상 범위를 유지한다. MCA 교합한지 5분, 3시간 및 6시간 후에, 증류수에 용해된 특정의 시험 물질을 생성물 그룹의 동물($n=12$)에게는 각 경우에 10mg/kg 으로 복강내 투여하는 반면, 플라스보 그룹의 동물($n=12$)에게는 비히클만을 투여하며 대조 그룹의 마우스($n=4$)에게는 어떠한 생성물이나 비히클도 투여하지 않았다. 혈관 교합한지 24시간 후에, 동물을 이소플루란 마취하에 단두시키고, 뇌를 꺼내어 37°C 에서 2% 농도의 2,3,5-트리페닐테트라졸륨 클로라이드(TTC) 수용액에서 30 내지 40분간 염색한다. 이어서, 뇌피질을 우측 반구로부터 분리시키고 TTC에 의해 염색되지 않은 경색 영역을 영상 분석법(BIOCOM)으로 측정한다. 본 실험 결과의 통계적 분석은 크루스칼-발리스(Kruskal-Wallis) 및 만-휘트니(Mann-Whitney) 비-파라메트릭 시험으로 실시한다. 이로부터, 모의 수술을 한 대조 그룹의 마우스의 피질에서는 괴사가 거의 발생되지 않은 반면, 비히클로 처리된 플라스보 그룹의 마우스 피질에서는 국부적 허혈로부터 발생된 상당한 신경세포 손상이 나타났으며, 이의 경색 면적은 $31.3 \pm 1.7\text{mm}^2$ (평균 \pm SD; $p=0.0002$)이다.

이러한 손상은 당해 실시예 1의 화합물을 사용하여 38% 정도로 상당히 감소[$19.3 \pm 1.5\text{mm}^2$ (평균 \pm SD; $p=0.0001$)]시킬 수 있는 반면, 단지 20% 정도의 손상 감소[$25.2 \pm 2.1\text{mm}^2$ (평균 \pm SD; $p=0.0153$)]가 비교 생성물로서의 프로펜토피린을 사용한 경우에 달성되었다. 두 생성물 그룹간의 차이가 또한 통계학적으로 유의성($p < 0.05$)이기 때문에, 본 발명에 따른 화합물이 비교 생성물보다 더 우수한 신경보호 활성을 지니는 것으로 밝혀졌다.

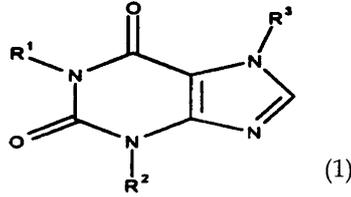
발명의 효과

본 발명에 의해 크산틴 골격의 1번 또는 7번 위치에 하나 이상의 알킨올 측쇄를 갖는 신규한 크산틴 유도체를 포함하는 약제는 특히 허혈증 및 이에 따른 신경 세포(뉴런)의 괴사성 파괴로 인해 야기된 손상을 특징으로 하는 뇌혈관성 장애를 치료 및/또는 예방하기 위한 약제로 그 성능이 우수함을 밝혀냈다

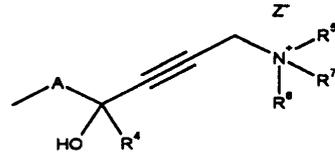
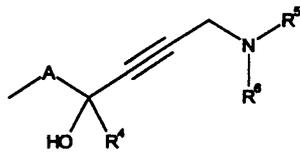
(57) 청구의 범위

청구항 1.

입체이성질적으로 순수한 형태 또는 입체이성질체의 혼합물로서의 화학식 1의 화합물.



상기 식에서,



1) 라디칼 R¹ 및 R³은 화학식 이고,

(Ia) 또는 화학식

(Ib)의 알킨올 잔기

R²은 a) 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₅)-알킬, b) (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 c) (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬이며,

R⁴은 수소 원자 또는 (C₁-C₃)-알킬이고,

R⁵, R⁶ 및 R⁷은 서로 독립적으로 a) 수소 원자, b) (C₁-C₆)-알킬, c) (C₃-C₆)-사이클로알킬, d) (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬, e) Ar-(C₁-C₂)-알킬 (여기서, Ar은 벤젠 또는 나프탈렌임) 또는 f) 트리-(C₁-C₄)-알킬실릴이거나,

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 질소 원자와 함께, (C₁-C₄)-알킬에 의해 1회 내지 4회 치환되거나 치환되지 않은 4원 내지 7원 포화 환을 형성하거나, 또는

R⁵ 및 R⁶은 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 하나의 환 -CH₂- 그룹이 O, S, SO, SO₂ 및 NR¹³의 그룹 중에서 선택된 라디칼로 대체된 4원 내지 7원 포화 환을 형성하는데, 여기서 R¹³은 수소 원자, (C₁-C₃)-알킬카보닐 또는 (C₁-C₄)-알킬이고 상기 환은 (C₁-C₄)-알킬에 의해 1회 내지 4회 치환되거나 치환되지 않고,

A는 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬렌이며,

Z⁻는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 음이온이거나, 또는

2) R¹ 또는 R³은 상기 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨올 잔기이고, 다른 라디칼 R³ 또는 R¹은 a) 수소 원자 또는 b) R⁸ (여기서, R⁸은 직쇄 또는 측쇄 (C₁-C₆)-알킬, (C₃-C₆)-사이클로알킬 또는 (C₄-C₈)-사이클로알킬알킬이다)이고,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, A 및 Z⁻는 상기 1)에서 정의한 바와 같다.

청구항 2.

제1항에 있어서, 2개의 라디칼 R^1 또는 R^3 중의 하나가 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고, 다른 라디칼이 수소 원자 또는 R^8 인 화학식 1의 화합물.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, R^1 이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R^3 이 수소 원자 또는 R^8 인 화학식 1의 화합물.

청구항 4.

제3항에 있어서, R^1 이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고,

R^2 가 직쇄 (C_1-C_4)-알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필메틸이며,

R^3 이 a) 수소 원자 또는 b) R^8 (여기서, R^8 은 직쇄 또는 측쇄 (C_1-C_6)-알킬, 사이클로프로필 또는 사이클로프로필메틸이다)이고,

R^4 가 수소 원자, 메틸 또는 에틸이고,

R^5 , R^6 및 R^7 이 서로 독립적으로 수소 원자, (C_1-C_4)-알킬, 사이클로프로필, 사이클로프로필메틸 또는 벤질이거나, 또는

R^5 및 R^6 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴린, 4-(C_1-C_3)-알킬카보닐피페라진, 4-(C_1-C_2)-알킬피페라진, 피페라진, 피페리딘, 피롤리딘 및 티오모르폴린의 그룹중에서 선택된 5원 내지 6원 포화 환을 형성하고,

A는 직쇄 (C_1-C_5)-알킬렌이며,

Z는 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 음이온인 화학식 1의 화합물.

청구항 5.

제4항에 있어서, R^1 이 화학식(Ia) 또는 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고,

R^2 가 (C_1-C_4)-알킬이며,

R^3 이 직쇄 (C_2-C_4)-알킬 또는 사이클로프로필이고,

R^4 가 수소 원자 또는 메틸이고,

R^5 , R^6 및 R^7 이 서로 독립적으로 수소 원자, (C_1-C_4)-알킬 또는 벤질이거나, 또는

R^5 및 R^6 이 이들이 결합된 질소 원자와 함께, 모르폴린, 피롤리딘, 피페리딘, 4-메틸피페라진 또는 4-아세틸피페라진 환을 형성하고,

A가 직쇄 (C₂-C₄)-알킬렌이며,

Z가 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산의 음이온인 화학식 1의 화합물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 1-(8-디에틸아미노-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐)-3-메틸-, 1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피롤리디노-6-옥티닐)-3-메틸-, 3-부틸-1-(5-하이드록시-5-메틸-8-피페리디노-6-옥티닐)-, 1-(5-디에틸아미노-2-하이드록시-2-메틸-3-펜티닐)-3-프로필-, 1-(6-디메틸아미노-3-하이드록시-3-메틸-4-헥시닐)-3-에틸-, 1-(7-디에틸아미노-4-하이드록시-4-메틸-5-헵티닐)-3-에틸-, 1-[8-(4-아세틸피페라지노)-5-하이드록시-5-메틸-6-옥티닐]-3-메틸-7-프로필크산틴 및 이들의 생리학적으로 허용되는 산 부가염, 또는 N,N-디에틸-N-[4-하이드록시-4-메틸-8-(3-메틸-7-프로필-1-크산티닐)-2-옥티닐]-N-메틸암모늄 요오다이드인 화학식 1의 화합물.

청구항 7.

A) 화학식 2의 3-알킬크산틴을 축합체의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 2의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜, 화학식 1에서의 R³이 화학식(Ia)의 알킨올 잔기이고 R¹이 수소 원자인 화학식 4의 화합물을 수득한 다음, 연속적으로 상기 화학식 4의 화합물을, 축합체의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 4의 화합물의 염의 존재하에서 다시 한번 화학식 3의 화합물을 사용하여 알킬화하여, 화학식 1에서의 R¹ 및 R³이 2개의 동일하거나 상이한 화학식(Ia)의 알킨올 잔기인 화학식 5의 화합물을 수득하거나, 또는 화학식 6의 화합물을 사용하여 알킬화하여, 화학식 1에서의 R¹이 라디칼 R⁸이고 R³이 화학식(Ia)의 알킨올 잔기인 화학식 7의 화합물을 수득하거나;

화학식 8의 1,3-디알킬크산틴을 축합체의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 8의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜 화학식 7의 화합물을 수득하거나; 또는

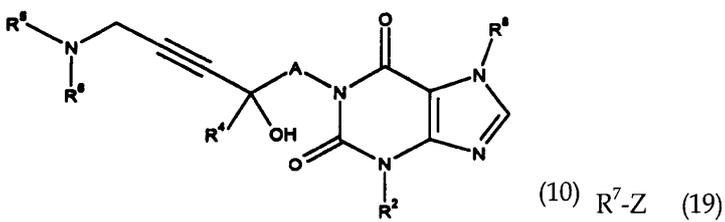
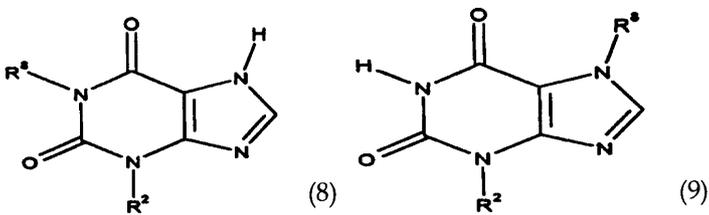
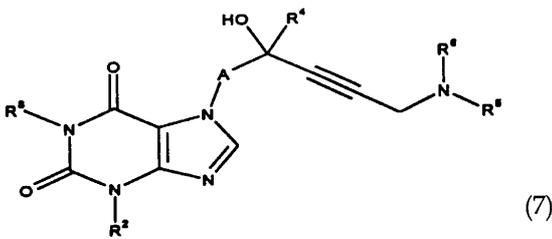
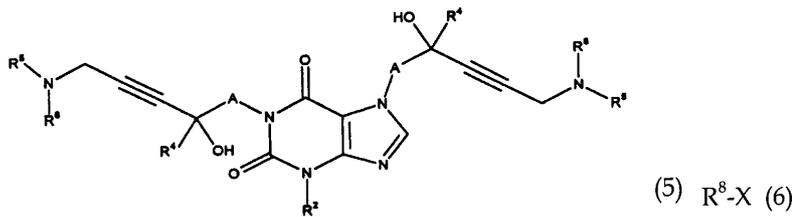
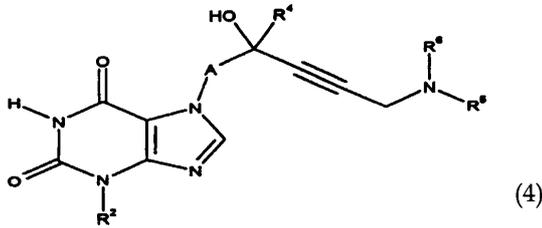
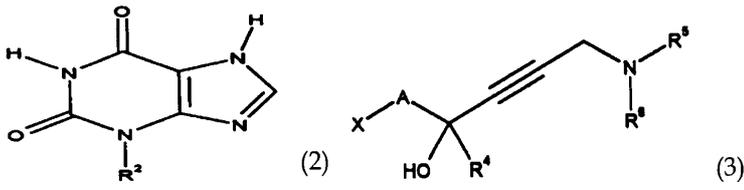
화학식 9의 3,7-디알킬크산틴을 축합체의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 9의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜, 화학식 1에서의 R¹이 화학식(Ia)의 알킨올 잔기이고 R³이 라디칼 R⁸인 화학식 10의 화합물을 수득하는 공정;

E) 공정 A 에서 제조된 화학식 4, 5, 7 또는 10을 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤, 여기서 Ar은 벤젠 또는 나프탈렌임)으로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화하는 공정;

F) 공정 A 및 E에서 제조된 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 HZ를 사용하여 화학식 1의 산 부가염(여기서, R¹ 및/또는 R³은 화학식(Ib)의 알킨올 잔기이고 R⁷은 수소 원자이며 R²는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정;

G) 공정 A 및 E에서 제조된 화합물을 화학식 19의 알킬화제를 사용하여 화학식 1의 4급 암모늄염(여기서, R¹ 및/또는 R³은 화학식(Ib)의 알킨올 잔기이고 R²는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정; 또는

H) 공정 A 내지 G에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시키는 공정을 포함하는, 제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조방법.



상기 식에서,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고,

R⁷은 수소를 제외하고는 제1항에서 정의된 바와 같고,

X는 염소, 브롬 또는 요오드; 또는 설펜산 에스테르; 또는 인산 에스테르 잔기이며;

Z는 X에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 8.

제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에서 청구된 바와 같은, 입체이성체적으로 순수한 형태의 또는 입체이성체들의 혼합물로서의 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 치료학적 유효량으로 포함하는 발작, 순간적인 허혈성 발작, 다경색 치매, 혈관성 및 변성(알쯔하이머) 성분과의 혼합 형태의 치매, 척수 손상 및 머리 부상으로 인한 뇌손상심박동정지, 질식, 신생아 질식, 인공호흡 또는 뇌에 공급되는 주동맥 영역에서의 혈관성 외과 수술 후의 신경 세포 손상으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 질환의 예방 및 치료용 약제.

청구항 9.

제8항에 있어서, 섬유소 용해제, 칼슘 길항제, 여기성 아미노산 길항제, 강글리오사이드, 포스포리파제, 사이클로옥시게나제 또는 리폭시게나제 억제제, PAF(혈소판 활성화 인자), 트롬복산 또는 류코트리엔 길항제, 산소 자유 라디칼 스캐빈저, 중금속 킬레이터, 부종 억제 활성 물질, 항진경제, 혈소판 응집 억제제, 세로토닌 1A 작동제, 아데노신 조절제 및 신경 영양 성장 인자 또는 이들의 방출 활성화제의 그룹중에서 선택된 하나 이상의 활성 물질의 유효량을 추가로 포함하는 약제.

청구항 10.

제8항에 있어서, 상기 질환의 1차 예방, 급성 치료 및 2차 예방용 약제.

청구항 11.

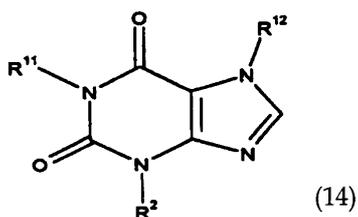
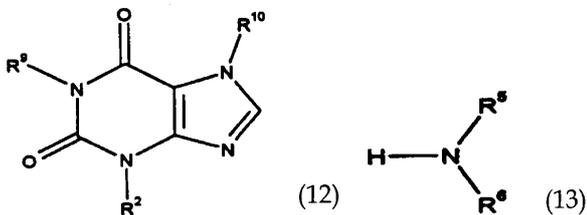
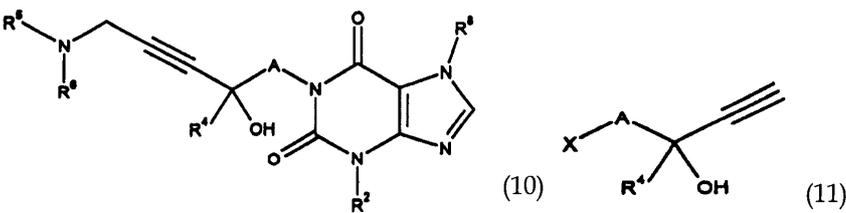
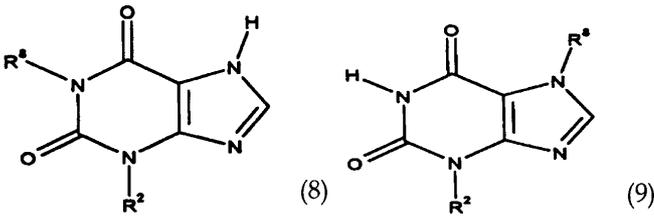
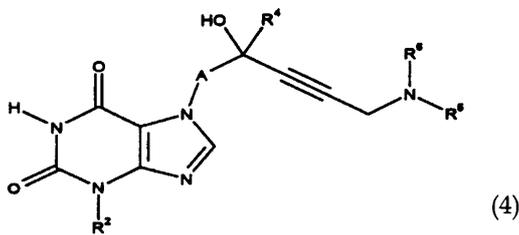
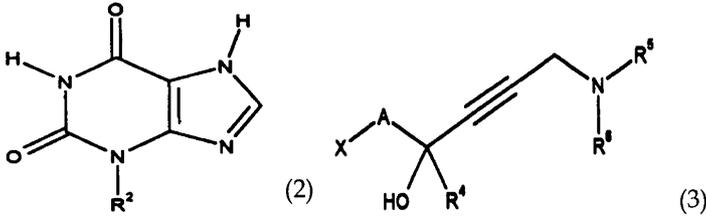
제8항에 있어서, 비경구, 경구, 직장 또는 경피 투여용 약제.

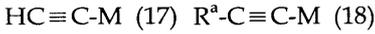
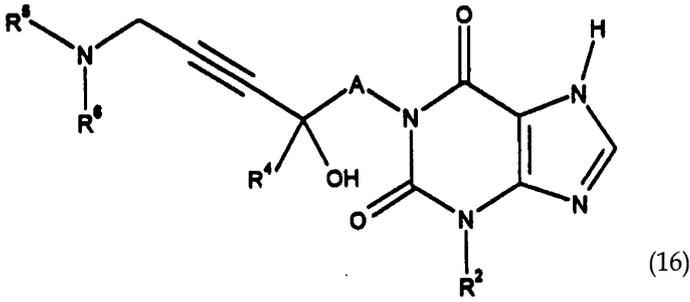
청구항 12.

- A) 화학식 9의 3,7-디알킬크산틴을 축합제의 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 9의 화합물의 염의 존재하에 화학식 3의 화합물과 반응시켜, 화학식 1에서의 R¹이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기이고 R³이 라디칼 R⁸인 화학식 10의 화합물을 수득하는 공정;
- B) 화학식 2, 8 또는 9의 화합물을 상기 공정 A와 유사하게 화학식 11의 화합물로 알킬화하여 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 연속적으로 화학식 12의 화합물을 만나히 반응 조건하에서, 말단 에틸닐 그룹(들) 상에서 화학식 13의 아민 및 포름알데히드로 아미노메틸화하여 화학식 4 또는 10의 화합물을 수득하는 공정;
- C) 화학식 14의 1,3- 또는 3,7-이치환되거나 1,3,7-삼치환된 크산틴을, 카보닐 그룹(들)을 환원적 알킬닐화시키면서 화학식 15의 유기 금속 화합물과 반응시켜 화학식 1에서의 R¹이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기이고 R³이 수소원자인 화학식 4, 10, 또는 16의 화합물을 수득하는 공정;
- D) 화학식 14의 크산틴(여기서, R¹¹ 및/또는 화학식(XIa)의 라디칼이다)을 네프 유형(Nef type)의 반응으로 카보닐 그룹(들)을 에틸닐화시키면서 화학식 17의 아세틸리드 또는 화학식 18의 말단 보호된 아세틸리드와 반응시켜, R⁹ 및/또는 R¹⁰이 화학식(IXa)의 라디칼인 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 이와 같이 수득된 화학식 12의 화합물을 공정 B와 유사하게 만나히 반응으로 포름알데히드 및 화학식 13의 아민으로 아미노에틸화하여 화학식 4, 10 또는 16의 화합물을 수득하는 공정;

E) 공정 A 내지 D에서 제조된 화학식 4 또는 10, 또는 공정 C 또는 D에서 제조된 화학식 16의 화합물(여기서, R⁵ 및/또는 R⁶은 각각 수소 원자이다)을 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤, 여기서 Ar은 벤젠 또는 나프탈렌임)으로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화하는 공정; 또는

H) 공정 A 내지 E에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시키는 공정을 포함하는, 제3항에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조방법.



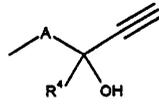


상기식에서,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고,

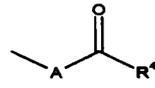
X는 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 설폰산 에스테르 또는 인산 에스테르 잔기이며,

R⁹ 및 R¹⁰은 2개의 동일하거나 상이한 화학식



(IXa)의 라디칼이거나, 또는 R⁹ 및 R¹⁰중의 하나가 상기 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹⁰ 또는 R⁹는 수소 원자 또는 R⁸이며,

R¹¹ 및 R¹²은 2개의 동일하거나 상이한 화학식



(XIa)의 라디칼이거나, 또는 R¹¹ 및 R¹² 중의 하나가 상기 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹² 또는 R¹¹는 수소 원자 또는 R⁸이며,

M은 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 중금속이고,

R^a은 후속적으로 용이하게 제거될 수 있는 이탈 그룹이다.

청구항 13.

제3항에서 청구한 바와 같은 입체이성체적으로 순수한 형태의 또는 입체이성체들의 혼합물로서의 하나 이상의 화학식 1의 화합물을 치료학적 유효량으로 포함하는 발작, 순간적인 허혈성 발작, 다경색 치매, 혈관성 및 변성(알쯔하이머) 성분과의 혼합 형태의 치매, 척수 손상 및 머리 부상으로 인한 뇌손상심박동정지, 질식, 신생아 질식, 인공호흡 또는 뇌에 공급되는 주동맥 영역에서의 혈관성 외과 수술 후의 신경 세포 손상으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 약제.

청구항 14.

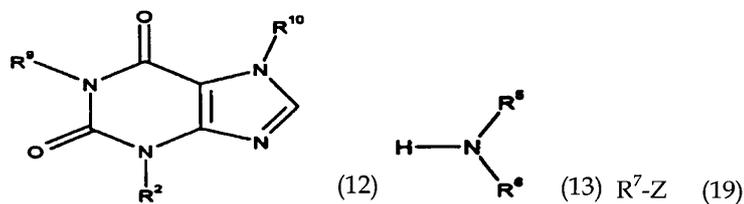
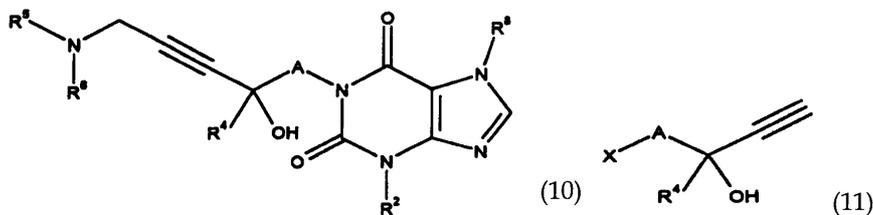
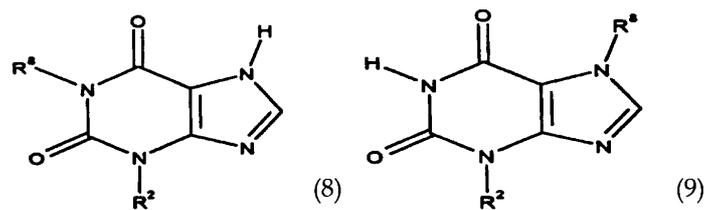
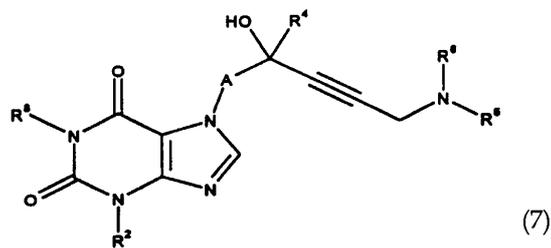
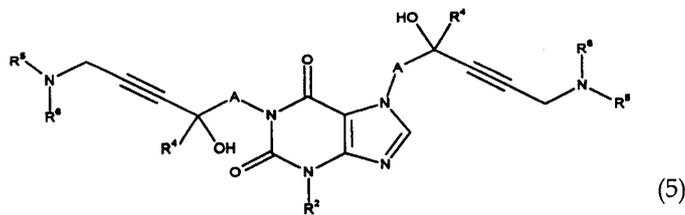
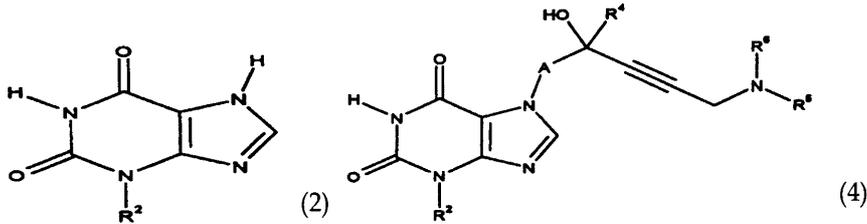
B) 화학식 2, 8 또는 9 화합물을 축합제 부재하에 또는 염기성 축합제 또는 화학식 2, 8 또는 9 화합물의염 존재하에 화학식 11의 화합물로 알킬화하여 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 연속적으로 화학식 12의 화합물을 만나히 반응 조건하에서, 말단 에틸닐 그룹(들) 상에서 화학식 13의 아민 및 포름알데히드로 아미노메틸화하여 화학식 4, 5, 7 또는 10의 화합물을 수득하는 공정;

E) 공정 B에서 제조된 화학식 4, 5, 7 또는 10을 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤)로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화하는 공정;

F) 공정 B 또는 E에서 제조된 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 HZ을 사용하여 화학식 1의 산 부가염 (여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R^7 은 수소 원자이며 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정;

G) 공정 B 또는 E에서 제조된 화합물을 화학식 19의 알킬화제를 사용하여 화학식 1의 4급 암모늄염(여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정; 또는

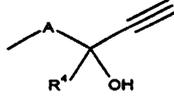
H) 공정 B, E, F 또는 G에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시키는 공정을 포함하는, 제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조방법.



상기 식에서,

R^2, R^4, R^5, R^6, R^8 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고,

X는 염소, 브롬 또는 요오드, 또는 설폰산 에스테르 또는 인산 에스테르 잔기이며,



R^9 및 R^{10} 은 2개의 동일하거나 상이한 화학식 (IXa)의 라디칼이거나, 또는 R^9 또는 R^{10} 중의 하나가 상기 화학식(IXa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R^{10} 또는 R^9 는 수소 원자 또는 R^8 이며,

R^7 은 수소를 제외하고는 제1항에서 정의된 바와 같고,

Z는 X에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 15.

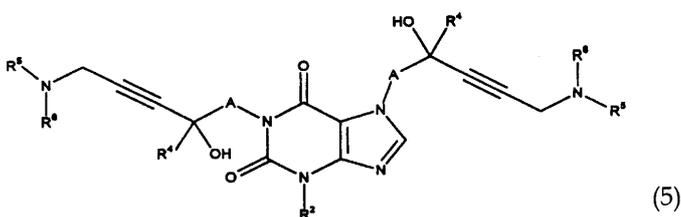
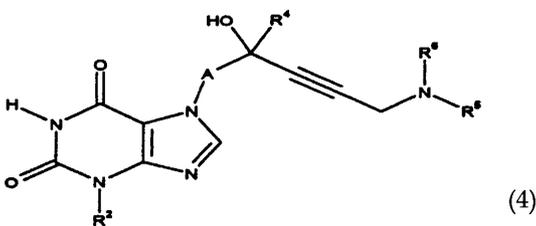
C) 화학식 14의 1,3- 또는 3,7-이치환되거나 1,3,7-삼치환된 크산틴을, 카보닐 그룹(들)을 환원적 알킬화시키면서 화학식 15의 유기 금속 화합물과 반응시켜 화학식 1에서의 R^1 이 화학식(Ia)의 알킨을 잔기이고 R^3 이 수소원자인 화학식 4, 5, 7, 10, 또는 16의 화합물을 수득하는 공정;

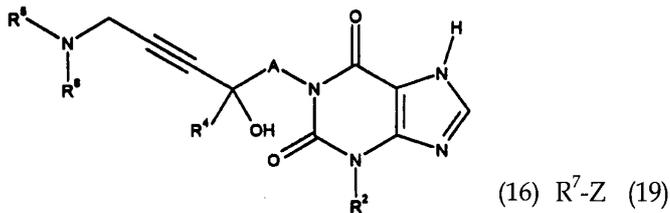
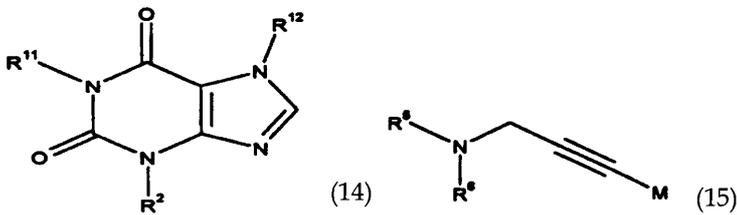
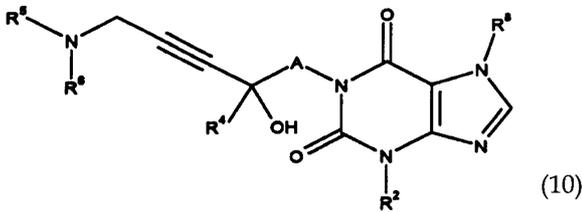
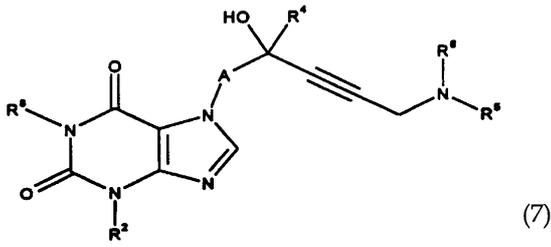
E) 공정 C에서 제조된 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물(여기서, R^5 및/또는 R^6 은 각각 수소 원자)을 (C_1-C_6)-알칸, (C_3-C_6)-사이클로알칸, (C_4-C_8)-사이클로알킬알칸 또는 $Ar-(C_1-C_2)$ -알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤, 여기서 Ar은 벤젠 또는 나프탈렌임)로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화하는 공정;

F) 공정 C 및 E 에서 제조된 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 HZ을 사용하여 화학식 1의 산 부가염(여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R^7 은 수소 원자이며 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정;

G) 공정 C 및 E에서 제조된 화합물을 화학식 19의 알킬화제를 사용하여 화학식 1의 4급 암모늄염(여기서, R^1 및/또는 R^3 은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R^2 는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정; 또는

H) 공정 C 내지 G에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시키는 공정을 포함하는, 제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조 방법.





상기 식에서,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고,

R¹¹ 및 R¹²은 2개의 동일하거나 상이한 화학식 (XIa)의 라디칼이거나, 또는 R¹¹ 및 R¹² 중의 하나가 상기 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹² 또는 R¹¹은 수소 원자 또는 R⁸이며,

R⁷은 수소를 제외하고는 제1항에서 정의된 바와 같고,

M은 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 중금속이고,

X는 염소, 브롬 또는 요오드; 또는 설펜산 에스테르; 또는 인산 에스테르 잔기이며;

Z는 X에 대해 정의한 바와 같다.

청구항 16.

D) 화학식 14의 크산틴(여기서, R¹¹ 및/또는 R¹²은 화학식(XIa)의 라디칼이다)을 네프 유형(Nef type)의 반응으로 카보닐 그룹(들)을 에틸화시키면서 화학식 17의 아세틸리드 또는 화학식 18의 말단 보호된 아세틸리드와 반응시켜, R⁹ 및/또는

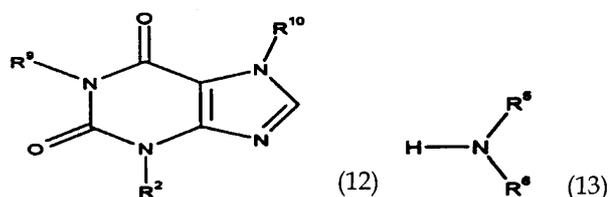
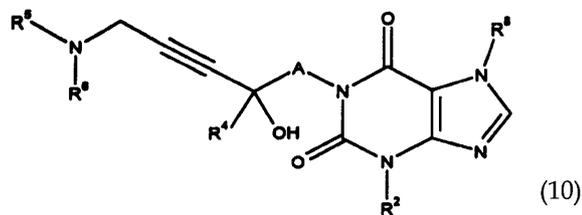
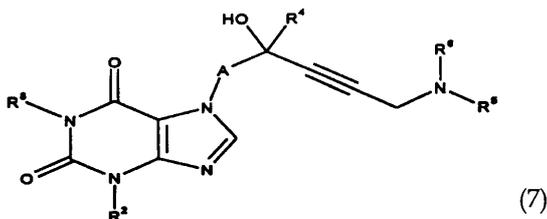
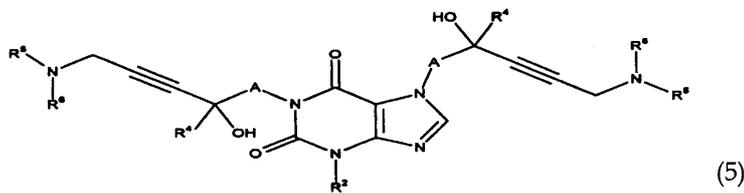
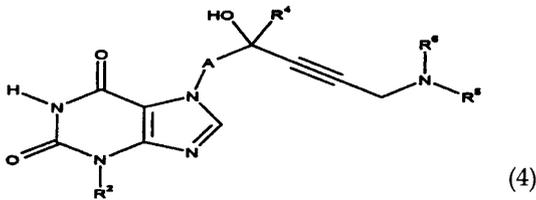
R¹⁰이 화학식(IXa)의 라디칼인 화학식 12의 화합물을 수득한 다음, 이와 같이 수득된 화학식 12의 화합물을 만니히 반응 조건하에서 포름알데히드 및 화학식 13의 아민으로 아미노메틸화하여 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물을 수득하는 공정,

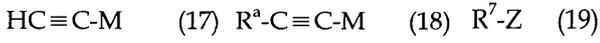
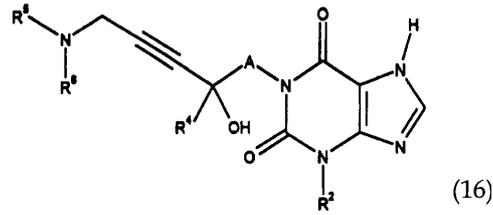
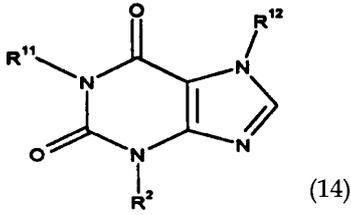
E) 공정 D에서 제조된 화학식 4, 5, 7, 10 또는 16의 화합물(여기서, R⁵ 및/또는 R⁶은 각각 수소 원자이다)을 (C₁-C₆)-알칸, (C₃-C₆)-사이클로알칸, (C₄-C₈)-사이클로알킬알칸 또는 Ar-(C₁-C₂)-알칸의 옥소 유도체(알데히드 또는 케톤, 여기서 Ar은 벤젠 또는 나프탈렌임)으로 1회 또는 2회 환원적으로 알킬화하는 공정;

F) 공정 D 및 E에서 제조된 화합물을 생리학적으로 허용되는 무기산 또는 유기산 HZ을 사용하여 화학식 1의 산 부가염(여기서, R¹ 및/또는 R³은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R⁷은 수소 원자이며 R²는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정;

G) 공정 D 및 E에서 제조된 화합물을 화학식 19의 알킬화제를 사용하여 화학식 1의 4급 암모늄염(여기서, R¹ 및/또는 R³은 화학식(Ib)의 알킨을 잔기이고 R²는 화학식 1에서 정의된 바와 같다)으로 전환시키는 공정; 또는

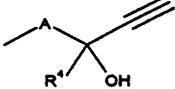
H) 공정 D 내지 G에서 제조된 화합물을 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해 순수한 입체이성체로 분별시키는 공정을 포함하는, 제1항, 제2항, 제4항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 따르는 화학식 1의 화합물의 제조 방법.

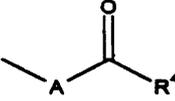




상기 식에서,

R², R⁴, R⁵, R⁶, R⁸ 및 A는 제1항에서 정의한 바와 같고,

R⁹ 및 R¹⁰은 2개의 동일하거나 상이한 화학식  (IXa)의 라디칼이거나, 또는 R⁹ 또는 R¹⁰중의 하나가 상기 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹⁰ 또는 R⁹는 수소 원자 또는 R⁸이며,

R¹¹ 및 R¹²은 2개의 동일하거나 상이한 화학식  (XIa)의 라디칼이거나, 또는 R¹¹ 또는 R¹² 중의 하나가 상기 화학식(XIa)의 라디칼이고 나머지 라디칼 R¹² 또는 R¹¹은 수소 원자 또는 R⁸이며,

M은 알칼리 금속, 알칼리 토금속 또는 중금속이고,

R^a은 후속적으로 용이하게 제거될 수 있는 이탈 그룹이며,

R⁷은 수소를 제외하고는 제1항에서 정의된 바와 같고,

X는 염소, 브롬 또는 요오드; 또는 설펜산 에스테르; 또는 인산 에스테르 잔기이며;

Z는 X에 대해 정의한 바와 같다.