

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴ (45) 공고일자 1985년04월03일
C07D 207/327 (11) 공고번호 85-000431
C07D 401/12

(21) 출원번호 특1984-0004379(분할) (65) 공개번호 특1985-0001458
(22) 출원일자(22) 출원 일자 IND="분할">1984년07월24일 (43) 공개일자 1985년03월18일
(62) 원출원 특허 특1981-0000303
원출원일자 : 1981년01월31일

(71) 출원인 사노피 에스. 에이. 장코마르
프랑스공화국 파리시 아비뉴 죠오지 브이 40번지

(72) 발명자 클라우드 베른하르트
프랑스 공화국 생 켈 드 페스 뒤 드 무리어 144
장 피에르 개그놀
프랑스공화국 생 마르틴 드 롱드레 플렌드 레글리제
파트릭 고티어
프랑스공화국 구농 레알 마나비엘르

(74) 대리인 이준구, 백락신

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1057호)

(54) 피롤 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

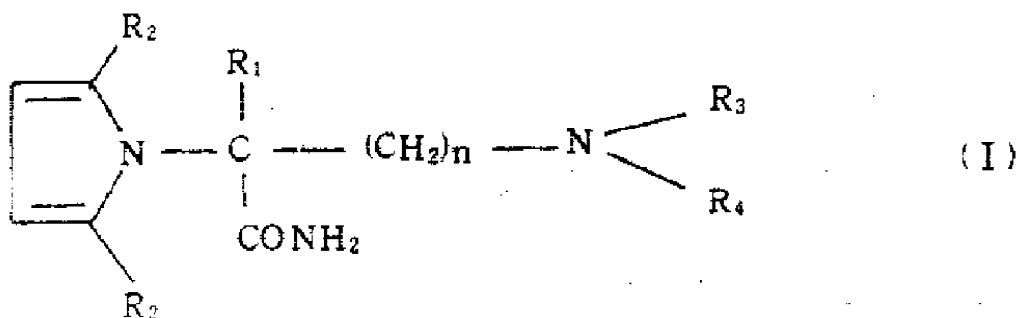
명세서

[발명의 명칭]

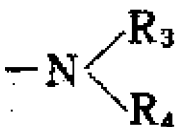
피롤 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

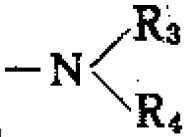
본 발명은 항부 정맥 작용 및 혈소판 응집 억제 작용을 갖는 피롤 유도체, 보다 상세하게는 하기 일 반식 (1)로 표시되는 피롤 유도체의 공업적 제조방법에 관한 것이다.



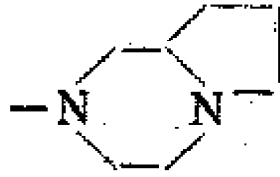
(식중, R₁은 페닐기 또는 피리달-2 라디칼을 나타내고, R₂는 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내며, R₃와 R₄는 동일 또는 상이한 것으로서, 각각 저급 알킬기 또는 시클로알킬기를 나타내거나, 기



아민기이며, n는 1 또는 2개의 환으로 구성되며, 제2의 복소원자 또는 치환체를 가질수 있는 환식



기 환식 아민 라디칼일 경우에는 상기아민류 중에서도 피롤리딘, 피페리딘, 디메틸-2,



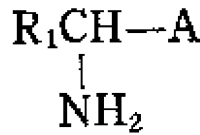
6피페리딘, 모르폴린, 피페라진 및 일반식

으로 표시되는 기를 열거할 수가 있다.

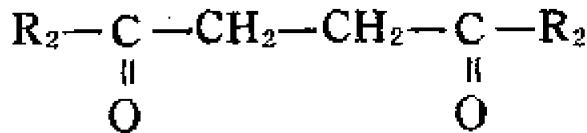
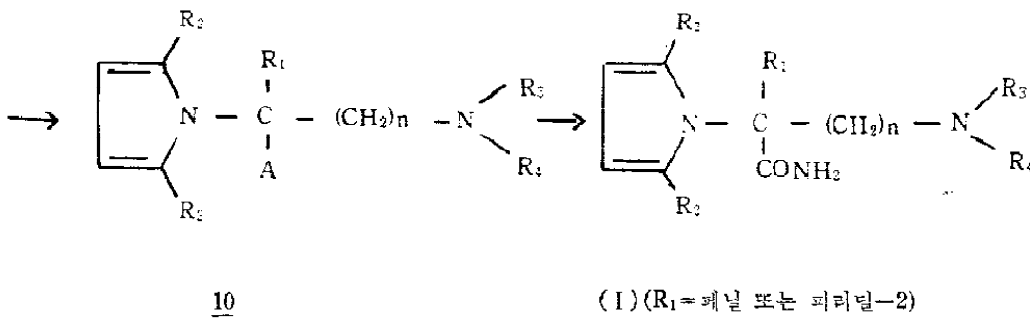
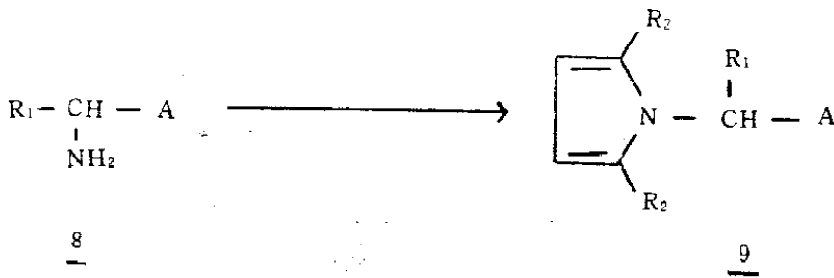
본 명세서 상에 있어서 저급 알킬기라는 용어는 1 내지 6개의 탄소원자를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬기를 의미한다.

본 화합물(1)은 무기산 또는 유기산과 함께 가용성 염류를 형성하는데, 약학적으로 무해한 산류에 의해 형성되는 이들 염류 또한 본 발명의 범위 내에 포함된다.

본 발명에 따른 유도체의 제조방법은 하기와 같다.

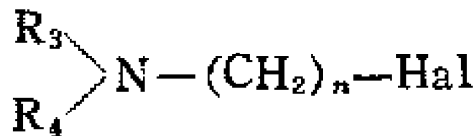


본 발명의 화합물(1)은 하기 반응 공정식에 의해 생성물 8, [단, R₁은 페닐 또는 피리딜-2기를 나타내고, A는 산관능기로부터 유도되는 기, 이를들면 니트릴기-C≡N 또는 에스테르기-COO-AIK(AIK는 메틸 또는 에틸기임)를 나타낸다] 으로부터 얻어진다.



아미노 화합물 8을 일반식 $R_2-C(=O)-CH_2-CH_2-C(=O)-R_2$ 의 γ-디케톤이나 또는 디메톡시-2,5-테트라히드로푸란으로 작용 시키면 상당하는 피롤 화합물 9로 전환된다.

화합물 9를 수소화나트륨과 같은 염기존재하에 톨루엔과 같은 불활성 용매와의 공존하에



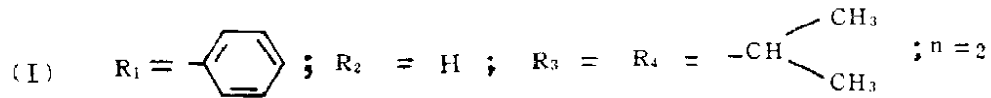
(Hal은 할로겐을 가리킴)으로 알킬화하면 화합물 10이 얻어진다. 화합물 10에 있어서 기 A를 아미드기로 전환시킨다. A가 니트릴기를 나타낼 경우에 화합물 10은 이를테면 묽은 알콜 용액중에서 수산화나트륨과 함께 가열을 행하여 가수분해를 행하며, A가 에

스테르를 나타낼 경우에는 암모니아를 작용 시키거나 또는 다량의 아민 경우에는 테트라히드로푸란 중에서 수소화알루미늄과 암모니아에 의하여 생성되는 착염을 작용시킴으로서 아미드로 전환시킨다.

하기에 실시예들을 열거하여 본 발명에 따른 화합물의 제조방법에 대하여 기술하겠으며, 본 발명은 이들 실시예들 만으로 한정되는 것은 아니다.

[실시예 1]

페닐-2(피롤릴-1)-2 디이소프로필아미노-4 부티르아미드(CM 7611)



1) 페닐-2(피롤릴-1)-2-아세트니트릴

초산 200ml 중에 아미노-2 페닐-2 아세트니트릴 16.85g, 용융 초산나트륨 8.2g 및 디메톡시-2,5-테트라히드로푸란 26.4g과의 혼합물을 용해시키고, 100℃에서 2시간 가열을 행하였다. 다음에, 초산을 진공중에서 증발건고시키고 잔사를 에테르 중에 용해시켜 석출되는 고상물을 가열을 행하지 않고 건조 시켰다. 다음에, 에테르 용액을 수세하고, 황산나트륨상에서 건조를 행하여 에테르를 증발 건조시켰다.

잔사를 b.p/0.03mm 수은, 108 내지 112℃의 고진공하에 증류시키고, 유출액을 결정화하고 핵산중에서 재결정하였다. 무게 : 8g, 융점 : 51℃.

2) 페닐-2(피롤릴-1)-2 디이소프로필아미노-4 부티로니트릴

톨루엔 150ml 중에 상기에서 얻은 니트릴 5.16g, 나트륨아미드 1.3g 및 클로로-1-디이소프로필아미노-2 에탄 5.1g과의 혼합물을 용해시키고, 2시간 동안 가열 환류 시켰다. 냉각후 유기용액을 묽은 염산 용액으로 추출하고 수증(산)을 분리시켜 수산화나트륨으로 알칼리화한 다음 에테르로 추출하였다. 에테르 용액을 건조시키고, 용매를 증발건고시켜 얻어지는 잔사를 실리카 칼럼상에서 크로마토그래피를 행하였다. 핵산-초산에틸 혼합물(8 : 2 용적비)로 전개를 행하여 목적 생성물 6.35g을 얻었다.

이것을 다음 조작에 사용하였다.

3) CM 7611

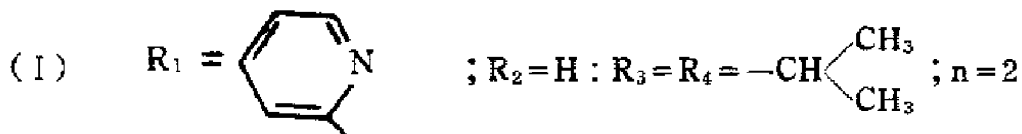
96° 에탄올 180ml과 물 45ml 중에 상기에서 얻은 니트릴 6.07g과 탄산칼륨 22.5g을 용해시킨 용액을 5시간 동안 가열 환류 시켰다.

알콜을 증발시킨 후 잔사를 물과 클로로포름 중에 용해시키고, 유기층을 분리시켜 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 용매를 증발 건조시켰다. 잔사를 알루미나 칼럼상에서 크로마토그래피를 행하고, 핵산-초산에틸 혼합물(8 : 2 용적비)로 전개시켜 불순물을 전개시킨 다음, 핵산-초산에틸 혼합물(1 : 1 용적비)로 전개를 시켜 목적 생성물을 용출시켰다. 다음에, 이소프로필에테르 중에서 재결정하여 무색결정 4.5g을 얻었다.

융점 103 내지 104℃.

[실시예 2]

(피리달-2)-2(피롤릴-1)-2 디이소프로필아미노-4-부티르아미드(CM 7954)



1) 에틸(피리달-2)-2(피롤릴-1)-2 아세테이트

무수에탄올 300ml와 초산 150ml 중에 아미노-2(피리달-2)-2초산에틸 22g과 디메톡시-2,5 테트라히드로푸란 32.3g과의 혼합물을 용해시키고, 3시간 동안 가열환류시켰다.

용매를 진공중에서 증발건고 시키고, 잔사를 중탄산나트륨 수용액 중에 용해시켰다. 용액을 에테르로 추출하고 황산 나트륨상에서 건조를 행한 다음 용매를 증발 건조시켰다. b.p/0.01mmHg, 115 내지 122℃의 감압하에 잔사를 증류하여 융점이 75 내지 76℃인 유출액 결정 11.3g을 얻었다.

2) 에틸(피리달-2)-2(피롤릴-1)-2디이소프로필아미노-4 부티레이트

무수 톨루엔 500ml 중에 상기에서 얻은 에스테르 15.65g, 수소화나트륨 3.57g 및 클로로-1-디이소프로필아미노-2에탄 12.4g과를 용해시키고 질소 분위기하의 100℃에서 1시간 30분동안 가열을 행하였다.

냉각후 용액을 수세하고, 황산나트륨 상에서 건조시킨 다음, 용매를 증발건고시켰다. 알루미나 칼럼상에서 크로마토그래피를 행하고, 펜탄-초산에틸 혼합물(95 : 5 용적비)로 전개를 행하여 융점이 45 내지 47℃인 목적 생성물 17.8g을 얻었다.

3) CM 7954

무수테트라히드로푸란 60ml 중에 수소화리튬-알루미늄 1.14g을 현탁시킨 용액중에 착염의 석출이 중


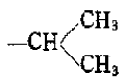
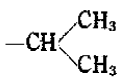
료될 때까지 건조 암모니아 가스를 통과시켜 기포를 일으켰다. 테트라히드로푸란 40ml 중에 상기에서 얻은 에스테르 7.14g을 용해시킨 용액을 첨가하고 실온에서 24시간동안 교반 방치하였다.

40% 수산화나트륨 용액을 첨가하고 가수분해를 행하여 불용물을 여거하고 테트라히드로푸란을 증발 건조시켰다. 잔사를 에테르 중에 용해시키고, 용액을 수세, 황산나트륨상에서 건조 및 증발 건조를 행한후, 잔사를 이소프로필에테르에서 재결정하여 용점이 128 내지 129°C인 무색 결정 3.35g을 얻었다.

[실시에 3]

반응물질을 변화시킨 것을 제외하고는 실시에 1 또는 2의 조작을 반복 행하여 피롤화합물류, 특히 하기표의 생성물 CM 7640을 수득한다.

[표]

숫자번호	R ₁	R ₂	n	R ₃	R ₄	용점°C (결정화 용매)
7640		-CH ₃	2			106~107 (석유 에테르)

본 발명에 따른 생성물에 대하여 동물 약리학을 조사하고 이들의 특성을 기술하였다.

항부정맥 작용

병상기록

심실성부정맥을 갖고 있는 개에 대하여 이들 생성물의 항부정맥 작용을 행하였다.

관상의 나선형 금속을 사용하여 역행성 카테테르 도뇨법(導尿法)에 의해 잠중개를 태향(胎向)까지 마취시킴과 동시에 마이크로 이미터 주파수 변조기를 개의 등에 고정시키고 상복부 전극에 연결시켰다. 이 상자로 돌려보낸 개는 복측의 심실 증격 동맥의 진행성 혈전증을 나타내었다. 이와같은 국부의 심근벽 내 경색이 비정상적으로 나타났으나, 반복 전기 활성화는 심실성 빈박이었다.

이 상태에서 약을 경구 투여하고 원격 측정된 결과가 재때에 부정맥의 발현이 병발하였다.

전자 방법으로 정맥 심장 수축 콤플렉스와 병상태를 계속 측정하였다.

이와같이 하여 생성물의 품질과 약효의 지속성을 측정할 수가 있었다.

결 과

하기표에 여러가지의 생성물에 대한 결과를 기재하였다. 심실성 빈박에 대한 공시 생성물의 활성화는 동성리듬의 회복이나 또는 비정상 콤플렉스의 수효/ 정맥 콤플렉스의 수효 비율이 상당히 개선되어 나타났다.

[표]

생성물 CM No.	경구투여량 (mg/kg) p. o.	동물수효	심실성 빈박 효과
CM 7611	50	3	동성리듬 또는 3 내지 4 시간에서 70~90% 개선
CM 7640	50	1	동성리듬 또는 90분에서 90% 개선

혈소판 응집 억제작용

시험기록

본의 혼탁이노 방법에 의해 생체외 및 생체내의 응집 억제작용의 조사를 행하였다.

생체외 조사는 인체의 정맥혈에서 얻은 혈소판이 풍부한 혈장(PRP)에 대해서 행하였다.

즉석에서 CM 7611, 7640, 7954을 아세톤중에 2×10^{-2} M 농도로 용해시켜 여러가지의 생성물 용액을 제조하였다. 또, 혈소판 응집 분석용 피 시료로서는 생성물을 투여하기 전, 제1일째 50mg/kg 투여 2시간 후 및 제5일째 마지막 투여 2시간 후에 것을 취하였다.

혈소판응집은 응집의 초대폭(MA)을 도해분석하여 정하고, 그 결과를 대조(100% 응집)에 대하여 산출한 억제용 %로서 나타내었다.

결 과

생체외 조사

조사를 행한 생성물 중에서 교원질에 의해 혈소판 응집 억제 작용이 특히 입증된 것은 CM 7640과 CM

76110이었다. (IC 50은 대략 30 μM에서 나타남).

또, CM 7954는 거의 100 μM 농도에서 50%의 혈소판 응집 억제율을 나타낸다.

전술한 결과들로 부터 본 발명에 따른 생성물은 항부정맥 작용 및 혈소판 응집 억제작용이 강함을 알 수가 있다. 따라서 생성물(1)은 국소의 심실성 빈박 장애 및 혈소판응집 장애 치료용의 심근 보호제로서 인체에 사용할 수가 있다.

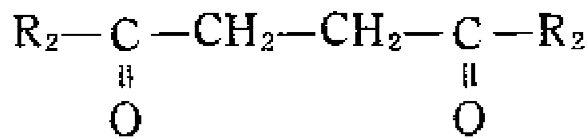
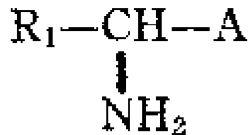
본 생성물은 생약제로하여 경구(정제, 캡슐 제등)또는 비경구(주사제 앰플) 투여할 수가 있다.

사람의 경우 혈소판 응집 억제나 또는 심실성 빈박의 회복에 필요한 투여량은 정맥내 투여시 1일 약 50 내지 150mg, 경구 투여시 1일 약 400 내지 800mg이다.

(57) 청구의 범위

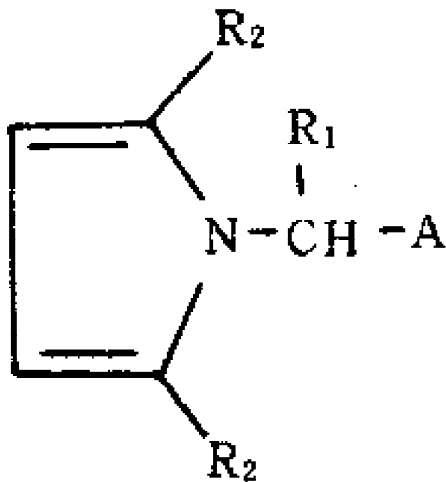
청구항 1

일반식

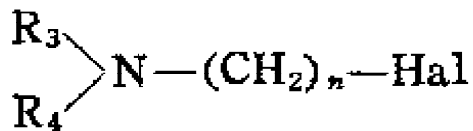


의 화합물을 일반식
트라히드로푸란 중에서 선택된 화합물과 반응시켜 일반식

디케톤 또는 디메톡시-2,5 테

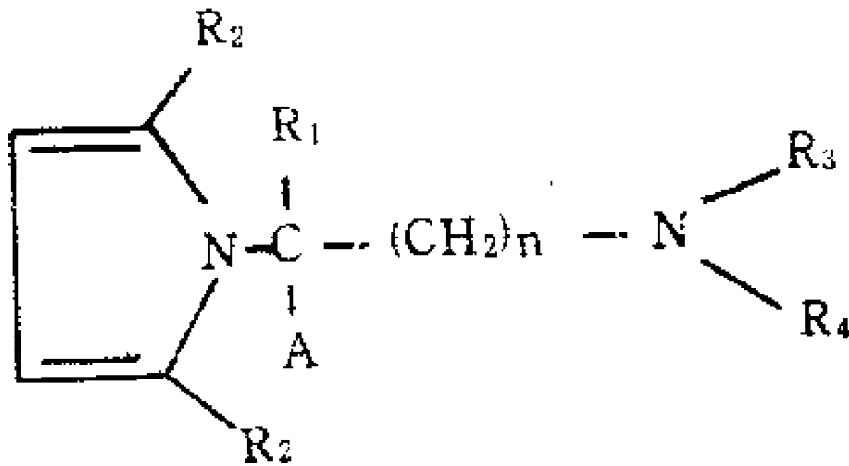


의 화합물을 수득하고, 수득된 생성물을 일반식

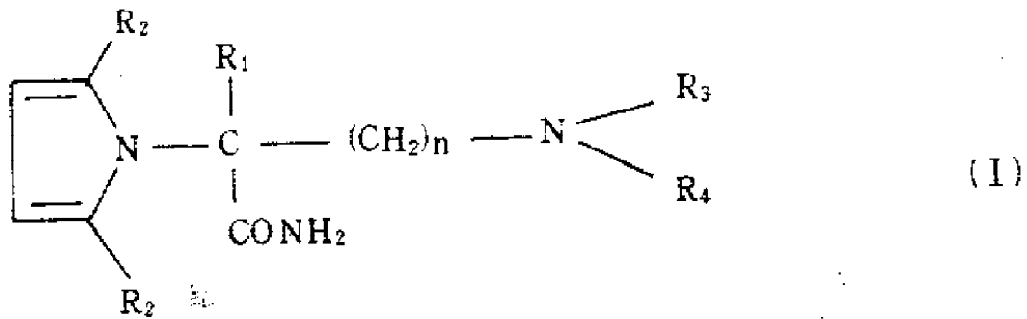


(Hal : 할로겐)

의 아민과 반응시켜 일반식



의 화합물을 수득한 후, 생서물의 기 A를 아미드로 전환시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(1)의 피를 유도체 또는 이들 유도체의 무기 또는 유기산과의 염의 제조방법.



(상기식들 중, -R₁은 페닐기 또는 피리딜-2기를 나타내고, -R₂는 수소원자 또는 저급알킬기를 나타내며, -R₃ 및 R₄는 각각 저급알킬기를 나타내고, -n는 2이며, -A는 니트릴기 -C≡N 또는 에스테르기 -COO-알킬을 나타낸다.)