

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 471/04

(45) 공고일자 1990년 11월 24일
(11) 공고번호 특허 1990-0008566

(21) 출원번호	특 1985-0004323	(65) 공개번호	특 1986-0000299
(22) 출원일자	1985년 06월 19일	(43) 공개일자	1986년 01월 27일
(30) 우선권주장	622421 1984년 06월 20일 미국(US)		
(71) 출원인	시바-가이키 코포레이션 칼 에프. 조르다 미합중국 뉴욕 10502 애드슬리 소우 밀 리버로드 444		
(72) 발명자	레슬리 제이. 브라운 미합중국 뉴저지 07950 모리스 플레인즈 말라파디스로드 41		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 김혜원 (책자공보 제2112호)

(54) 치환된 바이시클릭 화합물의 제조방법

요약

내용 없음.

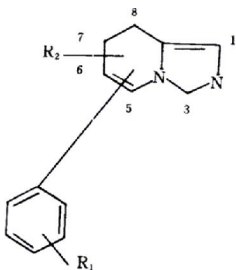
명세서

[발명의 명칭]

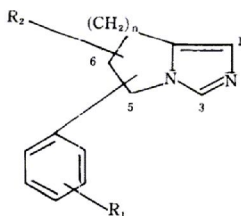
치환된 바이시클릭 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 아로마타제 억제제로서의 하기 일반식(1)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체, 하기 일반식(1*)의 화합물, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염 및 이의 제조방법; 이러한 화합물들을 함유하는 약제학적 제제 및 이의 제조방법; 및 약제학적 시약 또는 약제학적 제제의 제조를 위한 이들의 용도에 관한 것이다.



(1)



(1*)

상기 식에서, R₁은 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 니트로, 할로겐, 유리, 에테르화 또는 에스테르화된 히드록시, 유리, 에테르화, 산화되고 에테르화 또는 에스테르화된 머캅토, 비치환되거나, 일-또는 이-치환된 아미노, 암모니오, 유리 또는 작용적으로 변형된 설포, 유리 또는 작용적으로 변형된 포르밀, C₂-C₂₀-아실, 또는 유리 또는 작용적으로 변형된 카복시를 나타내고; R₂는 수소, 저급알킬, 치환된 저급알킬, 할로겐, 에테르화 또는 에스테르화된 유리 히드록시, 에테르화, 산화되고 에테르화 또는 에스테르화된 유리머캅토, 유리 또는 작용적으로 변형된 카복시 또는 아실을 나타내며; n은 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; 일반식(1*)에서, 2개의 치환체 C₆H₄-R, 및 R₂는 포함된 환중의 동일하거나 상이한 포화 탄소원자에 결합될 수 있다.

"저급"이라는 용어는 통상은 탄소수 7이하, 바람직하게는 탄소수 4이하를 의미한다.

일반식(1*)의 화합물과 일반식(1)의 특정 7,8-디히드로 유도체는 1개이상의 비대칭 탄소원자를 함유한다. 이들은, R- 또는 S-에탄티오머는 물론 라세메이트와 같은 에난티오머성 혼합물로서 발견될 수 있다. 본 발명은, 모든 이들 형태, 이들 이외의 이성체, 및 2종 이상의 이성체 혼합물, 예를 들어 분자내에 1개이상의 추가의 비대칭 중심(들)이 존재하는 경우에 가능할 수 있는 부분입체이성체 혼합물 또는 에난티오머성 혼합물을 포함한다.

저급알킬의 예로는, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오펜틸, n-헥실, 이소헥실 또는 n-헵틸이 있으며, 이 중에서 에틸이 바람직하고, 메틸이 특히 바람직하다.

치환된 저급알킬 R₁은 바람직하게는 히드록시, 에테르화된 히드록시(예를 들어, 저급 알콕시), 에스테르화된 히드록시(예를 들어, 저급 알카노일옥시), 아실(예를 들어, 저급 알카노일), 아미노, 일- 또는 이-치환된 아미노(예를 들어, 저급 알킬아미노 또는 디-저급 알킬아미노), 할로겐 바람직하게는 플루오로, 유리 또는 작용적으로 변형된 설포, 바람직하게는 설포, 또는 유리 또는 작용적으로 변형된 카복시(예를 들어, 카복시, 저급 알콕시카보닐), 카바모일 또는 시아노에 의해 치환된다.

치환된 저급알킬 R₂는 바람직하게는 아릴, 또는 유리 또는 작용적으로 변형된 카복시, 특히 카복시 또는 저급 알콕시카보닐에 의해 치환된다.

할로겐의 예는, 브로모 또는 요오도, 바람직하게는 플루오로, 특히 바람직하게는 클로로이다.

에테르화된 히드록시는 특히 저급 알콕시(예를 들어, 아릴옥시 또는 아릴-저급 알콕시)이다. 에스테르화된 히드록시의 예는 아실옥시, 바람직하게는 저급 알카노일옥시이지만, 또한 예를 들어 아로일옥시 또는 저급 알콕시카보닐옥시일 수도 있다.

에테르화된 머캡토는 특히 저급 알킬티오(예를 들어, 아릴티오 또는 아릴-저급 알킬티오)이다. 산화되고 에테르화 머캡토의 예는 아릴-설피닐 또는 아릴-설포닐, 특히 저급 알킬설피닐 또는 저급 알킬설포닐이다. 에스테르화된 머캡토의 예는 아실티오(예를 들어, 저급 알카노일티오)이다.

단일치환된 아미노에는 저급 알킬아미노(예를 들어, 아릴아미노, 아릴-저급 알킬아미노 또는 아실아미노), 특히 저급 알카노일아미노가 있으며, 예를 들어 아로일아미노일 수도 있다.

이치환된 아미노에는 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노, 옥사-, 티아- 또는 아자-저급 알킬렌아미노(여기서, 아자-질소원자는 예를 들어 저급 알킬과 같은 탄화수소 라디칼에 의해 치환될 수 있다)(예를 들어, N-모르폴리노, N-티오모르폴리노 또는 임의로 4-저급 알킬 치환된 N-피페라지노)가 있다.

암모니오는 예를 들어 상기에서 언급한 상응하는 이치환된 아미노 그룹으로부터 유도된 4급 암모늄염을 포함하며 4급 치환체로서 예를 들어 임의로 치환된 저급알킬, 바람직하게는 저급 알킬, 히드록시-또는 할로-저급 알킬 또는 아릴-저급 알킬을 함유한다. 특히 암모니오는 트리-저급 알킬암모니오(예를 들어, 트리메틸암모니오)이다. 암모늄염은 하기에서 정의하는 염, 특히는 약학적으로 허용되는, 비독성 부가염으로 언급된 염, 더욱 바람직하게는 할로겐화수소산, 황산 또는 인산을 사용하여 형성된 염에 상응한다.

유리 또는 작용적으로 변형된 설포는 예를 들어 설포(-SO₃H), 에스테르화된 설포(예를 들어, 저급 알콕시 설포닐), 아마이드화된 설포(예를 들어, 설파모일, 저급 알킬 설파모일 또는 디-저급 알킬설파모일), 또는 설포닐 할라이드(예를 들어, 설포닐클로라이드)이며, 설포 또는 설파모일이 바람직하다.

유리 또는 작용적으로 변형된 포르밀은 유리, 에테르화 또는 에스테르화된 히드록시(예를 들어, 히드록시, 저급 알콕시 또는 저급 알카노일옥시, 저급 알킬, 아릴 또는 아미노에 의해 N-치환될 수 있는 포르밀 또는 아미노메틸(-CH=NH))이며; 아세탈[예를 들어, 디-저급 알킬아세탈(예, 디메틸아세탈)]일 수도 있다.

통상적으로 1 내지 20개의 탄소원자를 함유하는 아실은 카복실산의 상응하는 라디칼, 바람직하게는 아로일 또는 할로 -C₂-C₇-알카노일, 특히 바람직하게는 저급 알카노일이다. C₁-알카노일은 포르밀에 상응한다.

유리 또는 작용적으로 변형된 카복시는 예를 들어, 카복시, 에스테르화된 카복시, 바람직하게는 저급 알콕시 카보닐; 아마이드화된 카복시, 바람직하게는 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬카바모일 또는 히드록시 카바모일; 또는 시아노이다. 카복시의 헤테로시클릭 유도체, 바람직하게는 5-테트라졸일 또는 비치환되거나 저급 알킬치환된 4,5-디히드로-2-옥사졸일도 포함된다.

아릴옥시, 아릴-저급 알킬티오, 아릴설포닐, 아릴아미노등과 같은 라디칼과 같은 아릴은, 예를 들어 1- 또는 2-나프틸, 바람직하게는 저급 알킬, 저급 알콕시 및 또는 할로겐에 의해 치환된, 특히 일치환된 페닐이며, 페닐이 특히 바람직하다. 아로일옥시등의 라디칼과 같은 아로일은 아릴카보닐, 특히 벤조일이다.

저급 알콕시는, 바람직하게는 메톡시 또는 에톡시이며, 또한 예를 들어, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시 또는 3급-부톡시일 수도 있다.

저급 알카노일옥시는 예를 들어 포르밀옥시, 아세톡시, 프로피오닐옥시 또는 피발로일옥시이다.

저급 알카노일은 예를 들어 포르밀, 아세틸, 프로피오닐 또는 피발로일이다. 할로 -C₂-C₇-알카노일은 바람직하게는 트리플루오로아세틸이다. 저급 알카노일-아미노는 바람직하게는 아세틸아미노 또는 프로피오닐아미노이며, 또한 포르밀아미노일 수도 있다.

저급 알콕시카보닐은 바람직하게는 메톡시카보닐 또는 에톡시카보닐이다. 저급 알콕시카보닐옥시는 예를 들어 메톡시카보닐옥시 또는 에톡시카보닐옥시이다.

저급 알킬아미노는 예를 들어 메틸아미노, 에틸아미노, n-프로필아미노 또는 이소프로필아미노이다. 디-저급 알킬아미노는 예를 들어 디메틸아미노, 에틸메틸아미노 또는 디에틸아미노이다. 저급 알킬렌아미노는 예를 들어 2 내지 7, 바람직하게는 4 내지 6개의 환탄소원자를 함유하며, 예를 들면 N-피롤리디노 또는 N-피페리디노이다.

저급 알킬티오는 예를 들어 메틸티오, 에틸티오, n-프로필티오 또는 이소프로필티오이고, 저급알킬설피닐은 예를 들어 메틸설피닐이며, 저급 알킬설포닐은 예를 들어 메틸설포닐 또는 에틸설포닐이다. 저급 알카노일티오는 바람직하게는 포름일티오 또는 아세틸티오이다.

저급 알콕시설포닐은 예를 들어 메톡시설포닐 또는 에톡시설포닐이다. 저급 알킬설파모일은 예를 들어 N-메틸 또는 N-에틸설파모일이고, 디-저급 알킬설파모일은 예를 들어 디메틸-또는 디에틸설파모일이다.

저급 알킬카바모일은 예를 들어 N-메틸카바모일 또는 N-에틸카바모일이고, 디-저급 알킬카바모일은 예를 들어 디메틸-또는 디에틸카바모일이다.

본 발명의 화합물은 산과 함께 산 부가염을 형성하며; 특히는 무기산(예를 들어, 염산, 황산 또는 인산), 또는 유기산(예를 들어, 지방족 또는 방향족 카복실산 또는 설포산(예를 들어, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코브산, 말레산, 푸마르산, 히드록시말레산, 피루브산, 페닐아세트산, 벤조산, 4-아미노벤조산, 안트라닐산, 4-히드록시벤조산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 파모산, 글루콘산, 니코틴산, 메탄설포산, 에탄설포산, 할로벤젠설포산, 톨루엔설포산, 나프탈렌설포산, 설파닐산 또는 시클로헥실설파산)과 함께 약제학적으로 허용되는 염을 형성한다. 염은 또한 아르기닌 및 리신등과 같은 아미노산을 사용하여 제조할 수도 있다.

산성그룹(예를 들어, 유리 카복시 또는 설포그룹)을 함유하는 본 발명의 화합물은, 특히 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속염과 같은 금속 또는 암모늄염(예를 들어, 나트륨, 칼륨, 마그네슘 또는 칼슘염)은 물론이고, 암모니아 또는 적당한 유기아민에 의해 형성되는 암모늄염을 형성한다. 특히는 지방족, 지환족, 지환족-지방족 또는 아르지방족 1급, 2급 또는 3급 모노-, 디-또는 폴리-아민은 물론 저급 알킬아민(예를 들어, 디-또는 트리-에틸아민), 히드록시-저급 알킬아민[예를 들어, 2-히드록시 에틸아민, 비스-(2-히드록시에틸)-아민 또는 트리스-(2-히드록시에틸)-아민], 등의 염기성 지방족 에스테르 또는 카복실산 예를 들어, 4-아미노벤조산 2-디에틸아미노에틸 에스테스), 저급알킬렌아민(예를 들어, 1-에틸피리딘), 시클로알킬아민(예를 들어, 디시클로헥실아민), 벤질아민(예를 들어, N,N'-디벤질에틸렌디아민), 또는 피리딘 형의 염기(예를 들어, 피리딘, 콜리딘 또는 퀴놀린)와 같은 헤테로사이클릭 염기가 염형성에 대하여 고려된다.

수개의 산성 또는 염기성 그룹의 존재하에서, 모노-또는 폴리-염이 형성될 수 있다. 산성그룹 및 염기성 그룹을 갖는 본 발명의 화합물은, 내부염의 형태, 즉 양성이온형태(zwitterionic form)로 존재하거나, 분자의 일부는 내부염의 형태로 존재하고 나머지 부분은 통상적인 염의 형태로 존재할 수 있다. 전술된 약제학적으로 허용되는 염이 바람직하다. 분리 또는 정제를 위하여, 치료적으로 허용되는 염이외의 다른 염(예, 피크린산염)을 사용할 수도 있다.

본 발명의 화합물은, 인간을 포함하여, 포유류에의 아로마타제 활성을 억제하는데 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 예를 들면, 이들 화합물은 안드로겐의 에스트로겐으로의 대사적 전환을 억제한다. 따라서, 일반식(I) 및 (I^{*})의 화합물은 이러한 조건에 민감한 남성의 신체에서 스테로이드의 방향족화를 억제함으로써 유방비대증(gynecomastia), 즉 남성 유방 발육증의 치료에 유용하다. 또한, 일반식(I) 및 (I^{*})의 화합물은 에스트로겐 합성을 억제함으로써 특히 폐경후 여성에 있어서의 에스트로겐 의존 유방암을 포함하는 에스트로겐 의존 질병의 치료에 유용하다. 이와 같은 효과는, 시험관내 검정시험 또는 기니아 피그, 생쥐, 쥐, 고양이, 개 또는 원숭이와 같은 동물을 사용하는 생체내 동물시험을 통해 입증된다.

아로마타제 활성의 시험관내 억제는 하기 참조문헌에 기술된 방법을 적용함으로써 설명할 수 있다.[참조 예; J. Biol. Chem. 249, 5364(1974)]. 또한 아로마타제 억제에 관한 IC₅₀값은, 인체 태반 미립체중에서 4-14c-안드로스텐디온의 4-14c-에스트론으로의 전환에 대한 억제와 관련된 시험관내 효소 운동 연구(enzyme kinetic study)로부터 구할 수 있다. 본 발명의 화합물의 IC₅₀값은 약 10⁻⁶ 내지 약 10⁻⁹몰/ℓ이다.

생체내 아로마타제 억제는 임신한 암말 혈청의 고나도트로핀을 주사하고, 2일후에, 인간 육모막의 고나도트로핀을 주사하고, 다음날 본 발명의 화합물을 경구투여하고, 1시간 후에 안드로스텐디온으로 처리한 암쥐의 난소 에스트로겐 함량에 대한 억제력으로 설명될 수 있다. 본 발명의 화합물의 최소유효 용량은 약 0.01 내지 약 10mg/kg 미만이다.

항암활성(antitumor activity), 특히 에스트로겐-의존성 종양에 있어서의 항암활성은 스프래그-더레이(Sprague-Dawley) 암쥐의 DMBA-유도된 유방종양의 생체내 치료시험으로 설명될 수 있다: 본 발명의 화합물은 약 1 내지 약 20mg/kg 미만의 일일 경구투여 용량으로 새로운 종양의 발생을 거의 전부 억제 또는 퇴화시킨다.

놀라움게도, 본 발명의 화합물이 시험관내 및 생체내에서 효과적인 아로마타제 억제제임을 밝혀내었으며, 이들은 내분비기관 평가에 의해 입증되는 바와 같이 부신비대증을 유발시키지 않으므로 생체내에서 콜레스테롤 축적 분해 억제활성이 결여되어 있음이 자명하다.

아로마타제 억제제로서의 약리학적 특성 때문에, 본 발명의 화합물은 인간을 포함하여 온혈동물에게서 발병하는, 에스트로겐 의존성 종양, 특히 유방암과 같은 호르몬성 질병 및 남성의 유방비대증과 같은 이

상발육증의 치료를 위한 약학적 조성물형태의 약제로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 신규한 화합물은 다른 약제학적 활성 화합물의 제조를 위한 유용한 중간체이기도 하다.

아르마타제 억제제로서 바람직하게 사용할 수 있는 것은, R_1 이 수소, 저급알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 저급알카노일옥시, 저급 알카노일, 아미노, 저급 알킬 아미노, 디-저급 알킬아미노-할로겐, 설펜, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일 또는 시아노에 의해 치환된 저급 알킬, 니트로, 할로겐, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 페닐설폰닐옥시, 저급 알킬설폰닐옥시, 머캅토, 저급 알킬티오, 저급 알킬설피닐, 저급 알킬설폰닐, 저급 알카노일티오, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노, N-모르폴리노, N-티오모폴리노, 임의로 4-저급 알킬치환된 N-피페라지노, 트리-저급 알킬 암모니오, 설펜, 저급 알콕시설폰닐, 설파모일, 저급 알킬설파모일, 디-저급 알킬설파모일, 포르밀, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 저급알킬, 페닐 또는 아미노에 의해 임의로 N-치환된 이미노 메틸, C_2-C_7 -알카노일, 벤조일, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬 카바모일, 시아노, 5-테트라졸릴, 임의로 저급 알킬 치환된 4,5-디히드로-2-옥사졸릴 또는 히드록시카바모일을 나타내고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 할로겐, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 머캅토, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 저급 알카노일티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일을 나타내는 일반식(1)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체 또는 $n=0, 1, 2, 3$ 또는 4를 나타내고, R_1 및 R_2 가 일반식(1)에서 정의된 바와 동일하며, 라디칼 페닐설폰닐옥시, 페닐이미노메틸, 벤조일, 페닐-저급 알킬, 페닐-저급 알킬티오 및 페닐티오이내의 페닐부위가 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환될 수 있으며, 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 과 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물, 이의 입체 이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염이다.

아르마타제 억제제로서 보다 바람직하게 사용되는 것은 R_1 이 저급 알킬, 히드록시, 아미노, 디-저급 알킬아미노, 1 내지 5개의 불소원자, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일 또는 시아노에 의해 치환되는 저급알킬, 니트로, 할로겐, 히드록시, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 설펜, 설파모일, 포르밀, 이미노메틸; 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일 옥시, 저급 알킬 또는 페닐에 의해 N-치환된 이미노메틸 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬 카바모일 또는 시아노를 나타내고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐인 일반식(1)의 화합물; n 이 1, 2 또는 3을 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 동일하고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일을 나타내며; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 과 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

아르마타제 억제제로서 특히 바람직하게 사용되는 것은 R_1 이 저급 알킬, 히드록시-저급 알킬, 할로겐, 아미노, 포르밀, 카복시, 저급 알콕시 카보닐, 카바모일, N-저급 알킬카바모일 또는 시아노를 나타내고; R_2 가 수소인 일반식(1)의 화합물; n 이 1, 2 또는 3을 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 동일하며; R_2 가 수소, 저급 알킬티오, 저급 알콕시카보닐, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬 또는 저급 알콕시카보닐-저급 알킬을 나타내며; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 및 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이다.

본 발명은 또한 R_1 이 수소, 저급알킬, 히드록시메틸을 제외한 치환된 저급 알킬, 니트로, 할로겐, 유리히드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 히드록시, 유리머캅토, 에테르화되거나, 산화되고 에테르화되거나 에스테르화된 머캅토, 비치환되거나, 알-또는 이치환된 아미노, 암모니오, 유리 설펜 또는 작용적으로 변형된 설펜, 작용적으로 변형된 포르밀 또는 C_2-C_{20} -아실을 나타내고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 치환된 저급 알킬, 할로겐 유리 히드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 히드록시, 유리 머캅토, 에테르화되거나, 산화되고 에테르화되거나 에스테르화된 머캅토, 유리 카복시 또는 아실 작용적으로 변형된 카복시 또는 아실을 나타내는 일반식(1)의 화합물; 이의 7,8-디히드로 유도체 또는 R_1 이 유리 카복시 또는 작용적으로 변형된 카복시, 포르밀 또는 히드록시메틸이고, R_2 가 일반식(1)에서 정의한 바와 동일한 7,8-디히드로 유도체; 또는 n 이 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 동일하거나, n 이 0, 1, 3 또는 4인 경우에 이들 이외에도 유리카복시 또는 작용적으로 변형된 카복시, 포르밀 또는 히드록시메틸일 수 있으며; R_2 가 일반식(1)에서 정의한 바와 같고; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 및 R_2 가 포화된 환

중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 약제학적 제제에 관한 것이다.

본 발명은 특히 R_1 이 할로겐, 히드록시, 머캅토, 또는 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시 또는 할로겐에 의해 치환된 저급 알킬을 나타내고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐인 일반식(1)의 화합물; 또는 n 이 2를 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 같으며; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급알카노일을 나타내고; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 및 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체 이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유하는 약제학적

전제에 관한 것이다.

본 발명은 추가로 R_1 이 수소, 저급 알킬, 히드록시, 저급 알콕시, 할로겐 또는 저급 알카노일옥시에 의해 치환된 C_2-C_7 -알킬, 저급 알카노일, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 설폰, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일 또는 시아노에 의해 치환된 저급 알킬, 니트로, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 페닐설폰닐 옥시, 저급 알킬설폰닐옥시, 저급 알킬티오, 저급 알킬설피닐, 저급 알킬설폰닐, 저급 알카노일티오, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 알킬렌아미노, N-모르폴리노, N-티오모르폴리노, 임의로 4-저급 알킬 치환된 N-피레라지노, 트리-저급 알킬 암모니오, 설폰, 저급 알콕시 설폰닐, 설파모일, 저급 알킬설파모일, 디-저급 알킬설파모일 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 저급 알킬, 페닐 또는 아미노에 의해 임의로 N-치환된 이미노메틸, C_2-C_7 -알카노일 또는 벤조일을 나타내고; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 할로겐, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 머캡토, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 저급 알카노일티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일을 나타내는 일반식(1)의 화합물; 이의 7,8-디히드로 유도체 및 R_1 이 히드록시메틸, 저급 알콕시메틸, 할로메틸, 저급 알카노일옥시메틸, 할로겐, 히드록시, 머캡토, 포르밀, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬카바모일, 시아노, 5-테트라졸릴, 임의로 저급 알킬 치환된 4,5-디히드로-2-옥사졸릴 또는 히드록시카바모일이고 R_2 가 일반식(1)에서 정의한 바와 같은 7,8-디히드로 유도체; n 이 0, 1, 2, 3 또는 4를 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 같거나 n 이 0, 1, 3 또는 4를 나타내거나 2를 나타내고 R_2 가 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 저급 알카노일옥시, 머캡토, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 저급 알카노일티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일인 경우에 R_1 은 이들 이외에, 히드록시메틸, 저급 알콕시메틸, 할로메틸, 저급 알카노일 옥시메틸, 할로겐, 히드록시, 머캡토, 포르밀, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬카바모일, 시아노, 5-테트라졸릴, 임의로 저급 알킬치환된 4,5-디히드로-2-옥사졸릴 또는 히드록시카바모일일 수 있으며; R_2 가 일반식(1)에서 정의된 바와 같으며; 라디칼 페닐설폰닐옥시, 페닐이미노메틸, 벤조일, 페닐-저급 알킬, 페닐-저급 알킬티오 및 페닐티오내의 페닐부위가 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐에 의해 치환되거나 비치환될 수 있고; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 및 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 및 이의 염에 관한 것이다.

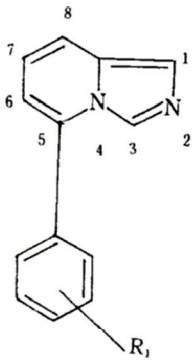
본 발명은 특히는 R_1 이 저급 알킬, 히드록시- C_2-C_7 -알킬; 아미노, 디-저급 알킬아미노, 2 내지 5개의 불소원자, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일 또는 시아노에 의해 치환된 저급 알킬, 니트로, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 설폰, 설파모일, 이미노메틸, 히드록시, 저급 알콕시, 저급 알카노일옥시, 저급 알킬 또는 페닐에 의해 N-치환된 이미노메틸을 나타내고, R_2 가 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐인 일반식(1)의 화합물; n 이 1, 2 또는 3을 나타내고; R_1 이 일반식(1)에서 정의한 바와 같거나 n 이 1 또는 3을 나타내거나 2를 나타내고 R_2 가 페닐-저급알킬, 카복시 저급 알킬, 알콕시카보닐-저급 알킬, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일인 경우, 이들 이외에도 히드록시메틸, 할로겐, 히드록시, 포르밀, 카복시 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬카바모일 또는 시아노일 수 있으며; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 할로겐, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 페닐-저급 알킬티오, 페닐티오, 카복시, 저급 알콕시카보닐 또는 저급 알카노일을 나타내며; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 과 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

본 발명은 보다 특히는 n 이 1, 2 또는 3을 나타내고; R_1 이 저급 알킬, 아미노, 저급 알킬아미노 또는 디-저급 알킬아미노이거나, n 이 1 또는 3을 나타내거나 2를 나타내고 R_2 가 페닐-저급알킬, 카복시-저급알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 저급 알킬티오, 카복시 또는 저급 알콕시카보닐인 경우, 이들 이외에도, 히드록시메틸, 할로겐, 포르밀, 카복시, 저급 알콕시카보닐, 카바모일, 저급 알킬카바모일, 디-저급 알킬카바모일 또는 시아노일 수 있으며; R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 저급 알킬티오, 카복시 또는 저급 알콕시카보닐이며; 2개의 치환체 $C_6H_4-R_1$ 및 R_2 가 포화된 환중의 동일하거나 상이한 포화 탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(1^{*})의 화합물; 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

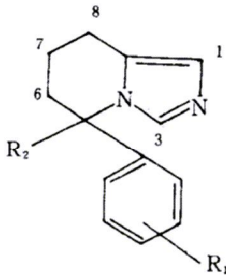
R_1 이 시아노 또는 할로겐, 특히는 시아노를 나타내고, R_2 가 수소, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 할로겐, 특히는 수소인 일반식(1)의 화합물 및 n 이 2를 나타내고, R_1 이 시아노 또는 할로겐, 특히 시아노를 나타내며, R_2 가 수소, 저급 알킬, 페닐-저급 알킬, 카복시-저급 알킬, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬, 저급 알킬티오, 카복시 또는 저급 알콕시카보닐, 특히 수소인 일반식(1^{*})의 화합물은 본 발명의 다른 실시양태를 만든다.

본 발명의 특정한 실시양태는 하기 일반식(1a)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체, 하기 일반식(1b) 화합물의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 및 이들 화합물의

영이다 :



(Ia)



(Ib)

상기식에서, R₁은 시아노, 니트로 또는 C₁-C₄알킬을 나타내고; R₂는 수소, C₁-C₄-알킬, 아릴-C₁-C₄-알킬, 할로겐, 에테르화되거나 에스테르화된 히드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 히드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 머캡토, 카복시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카보닐-C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알카노일이다.

일반식 (Ib)의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체는 5-위치에 키랄 C-원자를 갖는다. 5R- 및 5S-에난티오머는 물론이고 5(R,S)-라세메이트도 본 발명의 범주내에 속한다.

일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물에 대하여 사용되는 일반적인 용어는 하기와 같이 정의된다 :

C₁-C₄-알킬 R₁ 또는 R₂ 예를들면, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2급-부틸 또는 3급-부틸, 바람직하게는 메틸이다.

할로겐 R₂는 예를들면, 플루오로 또는 브로모, 바람직하게는 클로로이다.

아릴-C₁-C₄-알킬 R₂는 예를들면 벤질이다.

에테르화된 히드록시 또는 머캡토 R₂는 예를들면 C₁-C₄-알킬(예, 메틸 또는 에틸), 아릴-C₁-C₄-알킬(예, 벤질, 2-페닐에틸), 또는 아릴(예, 페닐)에 의해 에테르화된 히드록시 또는 머캡토 그룹이다.

에테르화된 히드록시 또는 머캡토 R₂는 바람직하게는, 메톡시 또는 에톡시등의 C₁-C₄-알콕시, 메틸-또는 에틸티오등의 C₁-C₄-알킬티오, 벤질티오, 2-페닐에틸티오 또는 디페닐메틸티오등의 아릴-C₁-C₄-알킬티오, 또는 페닐티오등의 아릴티오이다.

에스테르화된 히드록시 또는 머캡토 R₂는 예를들면, 아실, 예를들어 포름일 또는 아세틸등의 C₁-C₄-알카노일에 의해 에스테르화된 히드록시 또는 머캡토 그룹이다.

카복시-C₁-C₄-알킬 R₂는 예를들면, 카복시메틸 또는 2-카복시에틸이다.

C₁-C₄-알콕시카보닐-C₁-C₄-알킬 R₂는 예를들면, 메톡시-또는 에톡시카보닐메틸이다.

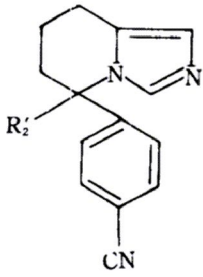
C₁-C₄-알카노일 R₂는 예를들면, 포르밀, 아세틸 또는 프로피오닐이다.

본 발명은 특히 R₁이 시아노를 나타내는 일반식 (Ia)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체; R₁이 시아노이고 R₂가 수소, 메틸 또는 에틸등의 C₁-C₄-알킬, 메톡시 또는 에톡시등의 C₁-C₄-알콕시, 메틸-또는 에틸티오등의 C₁-C₄-알킬티오, 벤질티오, 2-페닐에틸티오 또는 디페닐메틸티오등의 아릴-C₁-C₄-알킬티오, 페닐티오등의 아릴티오, 또는 포르밀 또는 아세틸등의 C₁-C₄-알카노일인 일반식 (Ib)의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체, 및 일반식 (Ia) 또는 (Ib)화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염에 관한 것이다.

특히 바람직한 것은 R₁이 파라-위치에 결합된 시아노인 일반식 (Ia)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체, R₁이 일반식 (Ia)에서 정의한 바와 같고; R₂가 수소인 일반식 (Ib)의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체, 및 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염이다.

본 발명은 바람직하게는 하기 일반식 (Ic)의 화합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염에 관한 것

이다.



(Ic)

상기식에서, R₂'은 수소, 메틸 또는 에틸등의 C₁-C₄-알킬, 메톡시 또는 에톡시등의 C₁-C₄-알콕시, 메틸- 또는 에틸티오 등의 C₁-C₄-알킬티오, 벤질티오, 2-페닐 에틸티오 또는 디페닐메틸티오 등의 아릴-C₁-C₄-알킬티오, 페닐티오등의 아릴티오, 또는 포르밀 또는 아세틸등의 C₁-C₄-알카노일이다.

가장 바람직한 화합물은 R₂'가 수소인 일반식 (Ic)의 화합물, 및 이 화합물의 약제학적으로 허용되는 산부가염이다.

또한 R₁이 수소, 에스테르화된 히드록시, 특히 할로겐 또는 설포닐옥시 그룹(예를들어, p-톨루엔설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 메실옥시), 설포, 아미노, 카바모일, 저급 알킬카바모일(예를들어 3급-부틸카바모일), 또는 작용성 유도체형태의 포르밀 그룹(예를들어, 히드록시이미노메틸)인 일반식 (Ia)의 화합물; R₁이 일반식 (Ia)에서 정의한 바와 같고, R₂가 수소, C₁-C₄-알킬, 아릴-C₁-C₄-알킬(예를들어, 벤질), 할로겐, 에테르화된 히드록시(예를들어, C₁-C₄-알콕시), 에스테르화된 히드록시(예를들어, C₁-C₄-알카노일 옥시등의 아실옥시), 에테르화된 머캅토(예를들어, 벤질티오, 2-페닐에틸티오 또는 디페닐메틸티오등의 C₁-C₄-알킬티오, 아릴-C₁-C₄-알킬티오, 또는 페닐티오등의 아릴티오), 에스테르화된 머캅토(예를들어, C₁-C₄-알카노일티오등의 아실티오), 카복시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카보닐-C₁-C₄-알킬 또는 -C₁-C₄-알카노일인 일반식 (Ib)의 5,6,7,8-테트라-히드로 화합물; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염도 바람직하다.

상기 일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물중에서 R₁이 할로겐 또는 카바모일, 특히 브로모인 화합물이 특히 흥미롭다.

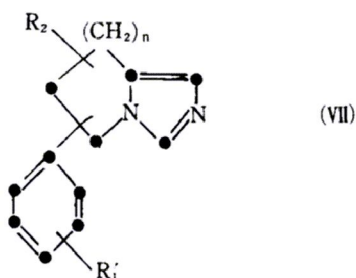
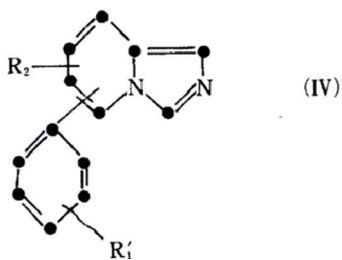
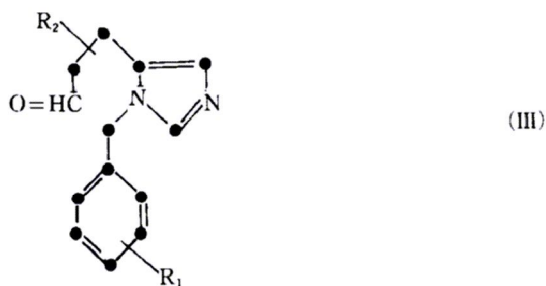
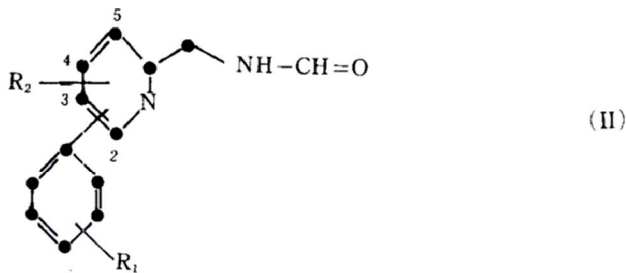
본 발명의 다른 바람직한 실시양태는 R₁이 수소, 에스테르화된 히드록시, 특히 p-톨루엔설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 메실옥시와 같은 설포닐옥시그룹, 설포, 아미노, 또는 히드록시이미노메틸과 같은 작용성 유도체 형태의 포르밀인 일반식 (Ia)의 화합물; R₁이 일반식 (Ia)에서 정의한 바와 같고 수소이거나, R₁이 수소, 에스테르화된 히드록시, 특히 할로겐 또는 p-톨루엔설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 메실옥시 설포닐옥시그룹, 설포, 아미노, 카복시, 카바모일 또는 3급-부틸카바모일등의 저급 알킬카바모일과 같은 작용성 유도체형태의 카복시, 포르밀 또는 히드록시이미노메틸등의 작용성 유도체형태의 포르밀그룹을 나타내고, R₂가 C₁-C₄-알킬, 아릴-C₁-C₄-알킬, 할로겐, 에테르화되거나 에스테르화된 히드록시, 에테르화되거나 에스테르화된 머캅토, 카복시-C₁-C₄-알킬, C₁-C₄-알콕시카보닐-C₁-C₄-알킬 또는 C₁-C₄-알카노일인 일반식 (Ib)의 5,6,7,8-테트라히드로 화합물; 및 약제학적으로 허용되는 이의 염에 관한 것이다.

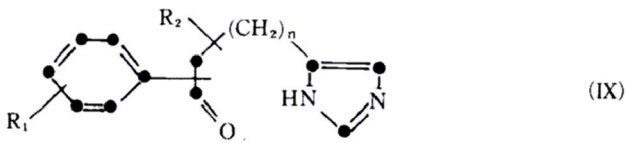
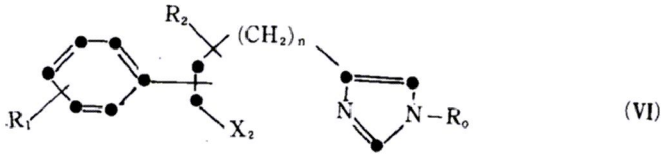
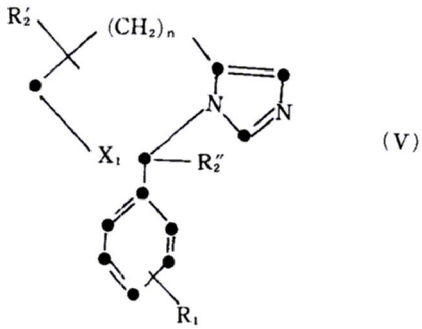
일반적으로 바람직한 본 발명의 화합물은 치환체 C₆H₄-R₁이 바이시클릭 환 계 5- 또는 7-위치에 결합된 화합물이고, 특히 중요한 화합물은 C₆H₄-R₁이 5-위치에 결합된 화합물이다. 본 발명의 화합물에서, 치환체 R₁은 바람직하게는 페닐환의 파라- 또는 메타-위치, 특히 바람직하게는 파라-위치에 결합된다. 일반식 (I*) 화합물중의 정수 n은 바람직하게는 1, 2 또는 3, 더욱 바람직하게는 1 또는 2, 가장 바람직하게는 2이다. 본 발명의 화합물중에서, 방향족 화합물, 예를들어 일반식 (I) 또는 (Ia)의 화합물이 상응하는 7,8-디히드로 유도체보다 바람직하다. 가장 바람직한 화합물은 완전하게 수소화된 환을 갖는 화합물, 예를들어 (I*) 또는 (Ib)의 화합물이다.

실시에에 기술된 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이 화합물을 포함하는 약제학적 제제 및 약제학적 시약으로서 또는 약제학적 제제의 제조용으로서 이의 용도가 무엇보다도 바람직하다.

일반식 (Ia) 및 (Ib)의 화합물을 포함하는 일반식 (I) 또는 (I*)의 화합물은 당해분야에 공지된 방법에 의해, 바람직하게는 (a) 하기 일반식(II)의 화합물 또는 이의 4,5-디히드로유도체를 폐환시켜, 하기 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 7,8-디히드로유도체 각각을 수득하거나, (b) R₂가 카보닐 탄소를 포함하여 나타낸 모든 탄소원자에 결합될 수 있는 하기 일반식(III)의 화합물을 폐환시켜, 치환체 C₆H₄-R₁이 5-위치에 결합된 일반식 (I) 화합물의 7,8-디히드로유도체를 수득하거나, (c)/(f) R₁'가 시아노 그룹으로 전환될 수 있는 그룹인 하기 일반식(IV) 또는 (VII)의 화합물 또는 일반식(IV)의 7,8-디히드로 유도체중의 R₁'를 시아노로 전환시켜, R₁이 시아노를 나타내는 일반식 (I)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체 또는 하기 일반식 (I*)의 화합물 각각을 수득하거나, (d) 라디칼 R₂' 및 R₂" 중 적어도 하나가 수소이고 나머지가 일반식 (I*)에서 정의한 R₂와 같으며, X₁이 이탈그룹이고, R₂'가 언급된 탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(V)의 화합물을 폐환시켜, 치환체 C₆H₄-R₁이 5-위치에 결합된 일반식 (I*)의 화합물을 제조하거나; X₁이 =CH-COOH이거나 이의 저급 알킬에스테르이고, R₂'가 수소이며, R₂"가 일반식 (I*)에서 정의한 라디

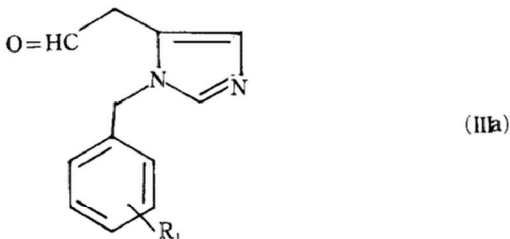
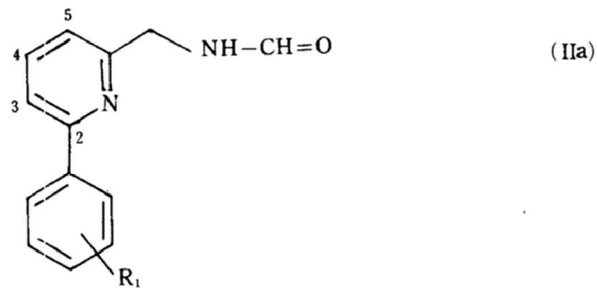
칼 R₂와 같은 일반식(V)의 화합물을 폐환시켜, 치환체 C₆H₄-R₁이 5-위치에 결합되고 6-위치가 카복시메틸 또는 저급 알콕시카보닐메틸에 의해 치환된 일반식(I*)의 화합물을 수득하거나, (e) 치환체 C₆H₄-R₁ 및 R₂가 언급된, 동일하거나 상이한 탄소원자에 결합될 수 있고, R₀가 NH보호그룹 또는 수소이며, X가 이탈 그룹인 일반식(VI)의 화합물을 폐환시켜, 일반식(I*)의 화합물을 수득하거나, (g) 치환체 C₆H₄-R₁ 및 R₂가 카보닐 탄소를 포함하여 언급된, 동일하거나 상이한 탄소원자에 결합될 수 있는 일반식(IX)의 화합물을, 임의로 환원 조건하에서 폐환시켜, 일반식(I) 화합물의 7,8-디히드로 유도체 또는, 일반식(I*)의 화합물을 수득하거나, (h) 1-또는 3-위치에 추가의 카복시 그룹을 함유하는 일반식(I) 화합물의 동족체 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체, 또는 일반식(I*) 화합물의 동족체 화합물을 탈카복실화시켜, 일반식(I)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체 또는 하기 일반식(I*)의 화합물을 수득하고/하거나, 경우에 따라, 일반식(I)의 화합물 또는 이의 7,8-디히드로 유도체를 상응하는 일반식(I*)의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체로 환원시키고 동시에, 임의로 치환체 R₁ 및/또는 R₂를 다른 그룹(들) R₁ 및/또는 R₂로 환원시키고/시키거나, 경우에 따라, 카복시인 일반식(I*)의 화합물을 탈카복실화시켜, R₂가 수소인 일반식(I*)의 화합물은 수득하고/하거나, 경우에 따라 수득된 화합물을 본 발명의 다른 화합물로 전환시키고/시키거나, 수득된 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환시키고/시키거나, 유리 화합물을 염으로 전환시키고/시키거나, 수득된 라세메이트 또는 이성체의 혼합물을 단일 이성체 또는 라세메이트로 분할시키고/시키거나, 라세메이트와 같은 에난티오머성 혼합물을 광학적 이성체로 분해시켜 제조한다.

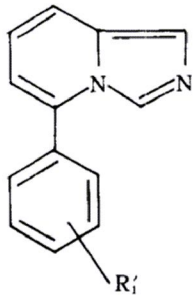




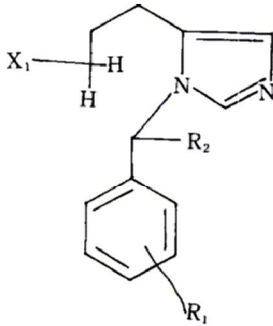
상기식에서, 일반식(II) 내지 (VII) 및 (IX)의 출발물질중의 n, R₁ 및 R₂는 일반식(I) 및 (I*)에서 정의한 바와 동일하다.

일반식(Ia) 또는 (Ib)의 화합물은 (a) 하기 일반식(IIa)의 화합물 또는 이의 4,5-디히드로 유도체를 산성조건하에서 폐환시켜, 일반식(Ia)의 화합물 또는 이의 7,8-디히드로 유도체를 수득하거나, (b) 일반식(IIIa)의 화합물을 염기성 조건하에서 폐환시켜 하기 일반식(Ia) 화합물의 7,8-디히드로 유도체를 제조하거나, (c) 하기 일반식(IVa)의 화합물 또는 이의 7,8-디히드로 유도체중의 R₁'를 시아노로 전환시켜, 하기 일반식(Ia)의 화합물을 수득하거나, (d) 일반식(Vb)의 화합물을 염기의 존재하에서, 폐환시켜 일반식(Ib)의 화합물을 수득하거나, (e) 일반식(VIb)의 화합물을 염기의 존재하에서 폐환시켜 하기 일반식(Ib)의 화합물을 수득하거나, (f) 일반식(VIIb)의 화합물중의 R₁'를 시아노로 전환시켜, 하기 일반식(Ib)의 화합물을 수득하거나, 경우에 따라, 하기 일반식(Ia)의 화합물 또는 이의 7,8-디히드로 유도체를 수소화 촉매의 존재하에서 수소를 사용하여 상응하는 일반식(Ib)의 5,6,7,8-테트라히드로 유도체로 환원시키고/시키거나, 경우에 따라, 수득된 화합물을 본 발명의 다른 화합물로 전환시키고/시키거나, 수득된 염을 유리 화합물 또는 다른 염으로 전환시키고/시키거나, 염-형성 그룹을 갖는 유리 화합물을 염으로 전환시키고/시키거나, 수득된 라세미 혼합물을 개개의 에난티오머로 분리시키는 바람직한 방법으로 제조한다.

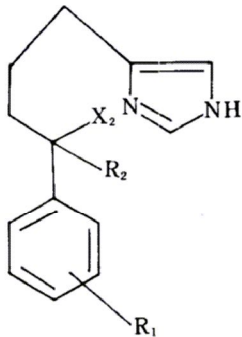




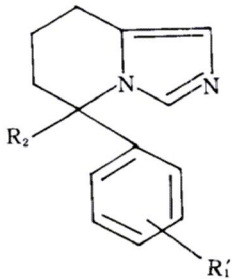
(IVa)



(Vb)



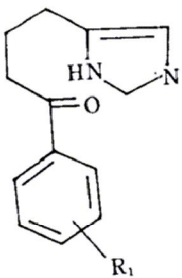
(VIb)



(VIIb)

상기식에서, R₁ 및 R₂는 상기 일반식 (I a) 및 (I b)에서 정의한 바와 같고, R₁'시아노 그룹으로 전환될 수 있는 그룹 또는 라디칼이며, X₁ 및 X₂는 이탈그룹이다.

추가 일반식 (I a) 또는 (I b) 화합물의 제조방법은, 예를들면, 일반식 (VIb)의 화합물을 사용하여 유리 NH그룹을 NH보호그룹으로 보호하는 방법(e)의 변형방법, (g) 일반식 (IXb)의 화합물을 임의로 환원조건하에서 폐환반응시켜, 일반식 (I a) 화합물의 7,8-디히드로 유도체, 또는 환원조건의 경우에 일반식 (I b)의 화합물을 수득하거나



(IXb),

(h) 1- 또는 3-위치에 추가의 카복시 그룹을 함유하는 일반식 (I a) 화합물의 동족체 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체, 또는 일반식 (I b) 화합물의 동족체 화합물을 탈카복실화시켜, 일반식 (I a)의 화합물, 이의 7,8-디히드로 유도체 또는 일반식 (I b)의 화합물을 수득하는 방법이다.

[방법(a)]

일반식(II) 또는 (IIa)의 포르밀 아미노 화합물의 폐환반응은 문헌에 6-메틸-2-메틸아미노피리딘의 5-메틸이미다조[1,5-a]피리딘으로 폐환반응에 관해 기술된 바와 동일한 조건하에서 수행한다[참조예 : J. Org. Chemistry 40, 1210(1975)]. 언급된 산 조건하에서 폐환반응은 폴리인산, 포스포러스 옥시클로라이드 또는 폴리포스페이트 에스테르와 같은 루이스 산을 사용하여 수행할 수 있다.

[방법 (b)]

일반식(III) 또는 (IIIa)의 포르밀 화합물의 폐환반응은 예를들면 염기성 조건하에서 수행한다.

이 방법에 사용하는 염기는 트리-저급 알칼리암(예 : 트리에틸아민 또는 트리에틸아민)등의 3급 아민과 같은 아민; 디아자바이시클로알켄(예 : 1,5-디아자바이시클로[4.3.0]논-5-엔 또는 1,5-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-5-엔(DBU)과 같은 바이시클릭아미딘, N-메틸모폴린과 같은 시클릭 3급 아민등의, 양자를 용이하게 수용하는 모든 염기, 또는 피리딘과 같은 피리딘 형태의 염기이다. 적절한 염기는 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 히드록사이드등의 알칼리 금속 히드록사이드 또는 알칼리토금속 히드록사이드와 같은 무기염기도 포함한다. 바람직한 염기는 알콜레이트(예를들어, 나트륨 또는 칼륨 메틸레이트, 에틸레이트 또는 3급 부틸레이트 등의 알칼리금속 알콜레이트)이다.

방법(a) 및 (b)에 따른 폐환반응은 통상적으로 유기 불활성 용매, 예를들어 적절한 알콜(예를들어, 메탄올, 에탄올 또는 이소프로판올), 케톤(예를들어, 아세톤), 에테르(예를들어, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란), 니트릴(예를들어, 아세토니트릴), 탄화수소(예를들어, 벤젠 또는 톨루엔), 할로겐화 탄화수소(예를들어, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 또는 사염화탄소), 에스테르(예를들어, 에틸 아세테이트), 또는 아미드(예를들어, 디메틸 포름아미드 또는 디메틸아세트아미드)중에서 수행한다. 반응온도는 실온 내지 반응혼합물의 비점, 바람직하게는 60°C 내지 반응혼합물의 비점이다. 더 나아가서, 폐환반응은 불활성 개스 대기, 특히 질소 대기하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[방법 (c)/(f)]

일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb)의 화합물중에서 -CN그룹으로 전환될 수 있는 그룹 또는 라디칼 R₁'는 예를들면, 수소, 에스테르화된 히드록시, 예를들어 할로 특히 클로로, 브로모 또는 요오도, 또는 설포닐옥시 그룹, 예를들어 p-톨루엔설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 메실옥시, 설포, 아미노, 카복시, 작용성 유도체 형태의 카복시, 예를들어 카바모일, 저급 알킬 카바모일, 예를들어 3급-부틸 카바모일, 또는 할로포르밀, 예를들어, 클로로- 또는 브로모포르말, 포르밀, 작용성 유도체 형태의 포르밀 그룹, 예를들어 히드록시이미노메틸, 또는 할로마그네슘 그룹, 예를들어 요오도-, 브로모- 또는 클로로마그네슘이다.

R₁이 시아노인 일반식(I), (Ia), (I^{*}) 또는 (Ib)의 화합물은 예를들면 하기의 전환반응에 의해 수득할 수 있다 :

R₁'가 수소인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(I), (Ia), (I^{*}) 또는 (Ib) 화합물로의 전환은, 씨. 프리델, 에프. 엠. 크래프트 및 피. 카러(C. Friedel, F. M. Crafts 및 P. Karrer)의 공지 방법에 따라 시아노겐 클로라이드(CICN) 또는 브로마이드와 반응시키거나, 제이. 휴벤 및 더블유 피셔(J. Houben 및 W. Fisher)의 방법에 따라 트리클로로 아세토니트릴과 반응시켜 수행한다. 바람직하게는, 표준 촉매 알루미늄 클로라이드를 이 반응에 사용하고, 염화수소 또는 브롬화수소를 제거하는데, 이는 염기, 바람직하게는 아민(예를들어, 트리에틸아민 또는 피리딘)의 첨가후에 반응혼합물로부터 제거할 수 있다.

R₁'가 할로(예를들어, 클로로, 브로모 또는 요오도)인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(I), (Ia), (I^{*}) 또는 (Ib) 화합물로의 전환은, 예를들면 시아나이드 염, 특히 나트륨 또는 칼륨 시아나이드, 바람직하게는 시안화 제 I 구리를 사용하여 수행한다. 이 반응에 바람직한 용매는 피리딘, 퀴놀린, 디메틸포름아미드, 1-메틸-2-피롤리딘 및 헥사메틸인산 트리아미드이다. 고온, 특히 반응혼합물의 환류온도가 바람직하다.

R₁'가 설포닐옥시 그룹(예를들면, p-톨루엔설포닐옥시, 벤젠설포닐옥시 또는 메실옥시)인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(I), (Ia), (I^{*}) 또는 (Ib) 화합물로의 전환은 알칼리 금속 시아나이드, 바람직하게는 나트륨 또는 칼륨 시아나이드와 반응시켜 수행한다. 고온, 특히 반응혼합물의 환류온도가 바람직하다.

R₁'가 아미노인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(I), (Ia), (I^{*}) 또는 (Ib) 화합물로의 전환은 수개의 단계에 걸쳐서 진행된다. 우선, 아미노 화합물과 알칼리 아질산염, 바람직하게는 칼륨 아질산염과의 반응에 의해 디아조늄염을 제조한다. 이어서, 디아조늄염은, 샌드메이어(Sandmeyer)의 방법에 따라, 동일반응계내에서 알칼리금속 시아나이드, 예를들어 나트륨 또는 칼륨 시아나이드의 존재하에서 불안정한 시아노 그룹을 갖는 시아나이드 착화물 또는 시안화 제(I)구리, 바람직하게는 칼륨 쿠프로암모늄 시아나이드와 반응시키거나, 촉매량의 새로 침전된 구리분말과 반응시킬 수 있다. 이 반응은 하기 문헌에 상세히 기술되어 있다[참조예 : Houben-Wey], Methoden der Organischen Chemie, Thieme Stuttgart 1952, Vol. VIII].

카복시 그룹 R₁'는 하기 문헌에 기술된 방법에 따라 클로로설포닐이소시아네이트와의 반응에 의해 시아노로 전환될 수 있다[참조예 : R. Graf, Angew. Chem. 80, 183(1968)]. 디메틸포름아미드가 바람직한 용매이고, 이산화탄소가 발생하며, 클로로설포닐-디메틸포름아미드 부가염이 이 반응중에 침전된다.

R_1' 가 작용성 유도체 형태의 카복시 그룹(예를들어, 카바모일), 저급 알킬카바모일(예를들어, 3급-부틸 카바모일)인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(1), (1a), (1^{*}) 또는 (1b) 화합물의 전환은 오산화인, 포스포릴 클로라이드, 티오닐 클로라이드, 포스겐 또는 옥살일 클로라이드와 같은 강력한 탈수제를 사용하여 수행한다.

할로포르밀(=할로카보닐) 그룹 R_1' (예를들어, 클로로- 또는 브로모포르밀)을 암모니아, 또는 1급 또는 2급 아민(예를들어, 메틸- 또는 디메틸아민)과 반응시킨다. 이렇게하여 수득된 아마이드는, 전술한 탈수제, 예를들어 불포화아마이드의 경우 포스포러스 펜타클로라이드 또는 모노- 또는 디-저급 알킬화된 아마이드의 경우 포스포릴 클로라이드를 사용하여, 임의로 동일 반응계내에서 일반식(1), (1a), (1^{*}) 또는 (1b)의 니트릴로 전환시킨다.

탈수반응은 적당한 염기의 존재하에서 바람직하게 수행할 수 있다. 적당한 염기의 예는, 아민 예를들어 3급 아민, 예를들어 트리-저급 알킬아민, 예를 들어 트리에틸아민, 트리에틸아민 또는 에틸 디이소프로필아민, 또는 N,N-디-저급 알킬아닐린, 예를들어 N,N-디메틸아닐린, 또는 시클릭 3급 아민, 예를들어 N-저급 알킬화된 모르폴린, 예를들어 N-메틸모르폴린이거나, 피리딘 또는 퀴놀린 등의 피리딘형 염기이다.

포르밀 그룹의 시아노 그룹으로의 전환은 예를들어 포르밀 그룹을 반응성 작용성 유도체, 예를들어 히드록시 이미노메틸 그룹으로 전환시키고, 이 그룹을 탈수제에 의해 시아노로 전환시킴으로써 수행된다. 적당한 탈수제는, 전술된 무기 탈수제중의 하나, 예를들어 오염화인, 또는 바람직하게는 유기산의 무수물, 예를들어 아세트산 무수물 등의 저급 알칸 카복실산의 무수물이다.

포르밀 그룹의 히드록시이미노메틸로의 전환은, R_1' 가 포르밀인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb)의 화합물을, 예를들어, 히드록실아민의 산부가염, 바람직하게는 하이드로클로라이드와 반응시킴으로써 수행된다.

R_1' 가 포르밀인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb)의 화합물은, 하기 문헌에 기술된 방법에 따라, 염기, 예를들어 피리딘의 존재하에서 O,N-비스-(트리플루오로아세틸)-히드록실아민과 반응시켜 일반식(1), (1a), (1^{*}) 또는 (1b)의 화합물로 직접 전환시킬 수 있다[참조예 : D. T. Mowry, Chem. Rev. 42, 251(1948)].

R_1' 가 할로마그네슘 그룹, 예를들어 요오도-, 브로모- 또는 클로로마그네슘인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(1), (1a), (1^{*}) 또는 (1b) 화합물의 전환은, 마그네슘 할라이드를 시아노겐 할라이드 또는 디시아노겐과 반응시킴으로써 수행된다. 마그네슘 할라이드, 예를들어 마그네슘 클로라이드 또는 마그네슘 시아노할라이드, 예를들어 마그네슘 시아노클로라이드가 반응동안에 생성된다. R_1' 가 할로마그네슘 그룹인 그리나드 "Grignard" 화합물은, 예를들어 R_1' 가 할로, 예를들어 클로로, 브로모 또는 요오도인 일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb)의 화합물을 예를들어 무수 에테르중에서 마그네슘과 반응시키는 통상의 방법으로 제조한다.

일반식(IV), (IVa), (VII) 또는 (VIIb) 화합물의 일반식(1), (1a), (1^{*}) 또는 (1b) 화합물의 전환은, 불활성 무수용매 또는 용매 혼합물, 예를들어 카복실산 아마이드, 예를들어 포름아미드 예를들어 디메틸 포름아미드, 할로겐화 탄화수소 예를들어 메틸렌 클로라이드, 카본 테트라클로라이드 또는 클로로벤젠, 케톤 예를들어 아세톤, 시클릭에테르 예를들어 테트라하이드로푸란, 에스테르 예를들어 에틸 아세테이트, 니트릴 예를들어 아세토니트릴, 또는 이들의 혼합물중에서, 임의로 알콜 예를들어 메탄올 또는 에탄올, 또는 물의 존재하에서 임의로 감온 또는 상온 예를들어 약 -40° 내지 약 $+100^\circ\text{C}$ 바람직하게는 실온 내지 반응혼합물의 비점에서, 불활성 개스 대기하 예를들어 질소 대기하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[방법(d)]

일반식(V) 또는 (Vb)의 출발물질에서, 이탈그룹 X_1 은 바람직하게는 에스테르화된 히드록시, 예를들어 저급 알카노일옥시, 예를들어 아세톡시, 또는 메실옥시 벤젠설포닐옥시 또는 톨루엔설포닐옥시, 또는 특히 할로겐 예를들어 염소 또는 브롬이다.

적당한 염기의 예는, 알칼리금속 또는 알칼리토금속 수산화물, 예를들어 나트륨, 칼륨 또는 칼슘 히드록사이드, 바이시클릭 아미딘 예를들어 1,5-디아자바이시클로[5.4.0]운데크-5-엔, 바람직하게는 알콜레이트 예를들어 나트륨 또는 칼륨 메틸레이트, 에틸레이트 또는 3급-부틸레이트, 알칼리금속 아마이드 예를들어 리튬 디이소프로필아미드, 또는 알칼리금속 하이드라이드 예를들어 나트륨 하이드라이드이다. R_2 가 유리 또는 작용적으로 변형된 카복시 또는 아실을 나타내는 경우, 반응은 현저하게 원활해지며, 약염기 예를들어 트리-저급알킬아민(예 : 트리에틸아민) 등의 3급 아민을 사용할 수 있다.

폐환반응은 예를들면, 에테르 예를들어 디에틸 에테르, 디옥산 또는 테트라하이드로푸란, 케톤 예를들어 아세톤, 아마이드 예를들어 디메틸 포름아미드 또는 핵사메틸 포스포르산 트리아미드, 또는 이들의 혼합물 등의 비양자성 유기용매중에서, 임의로는 전술한 용매와 n-헥산 또는 석유에테르 등의 알칸과의 혼합물중에서 수행한다. 반응 온도는 약 -50° 내지 50°C , 바람직하게는 -10° 내지 실온이다. 반응은, 불활성 개스 대기, 예를들어 아르곤 또는 질소 대기하에서 수행하는 것이 바람직하다.

[방법(e)]

일반식(VI) 또는 (VIb)의 출발물질중에서, 이탈그룹 X_2 는 방법(d)에서의 이탈그룹 X_1 으로 정의된 것과 동일하다. 폐환반응은, 전술된 3급 아민, 예를들어 트리에틸아민등의 염기를 사용하거나, 전혀 사용하지 않고 수행한다. NH보호(또는 차단) 그룹 R_0 는 바람직하게는 트리-저급 알킬실일, 예를들어 트리에틸실일,

저급 알카노일(예를들어, 아세틸), 디알킬카바모일(예를들어, 디메틸카바모일), 또는 트리페닐메틸이다.

[방법(g)]

비-환원성 반응은, 산성 촉매, 예를들어 p-톨루엔 설펜산의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다. 환원성 아미노화 반응은, 예를들어 통상의 수소화 반응 촉매, 예를들어 활성탄위의 라니 니켈, 백금 또는 팔라듐의 존재하에 수소로 처리하거나, 수소-공급제 예를들어 나트륨 시아노보로하이드라이드로 처리하여 수행하는 것이 바람직하다.

[방법(h)]

탈카복실화 반응은, 통상의 탈카복실화제, 예를들어 염산등의 산을 사용하여 승온에서 수행할 수 있다.

[후속반응]

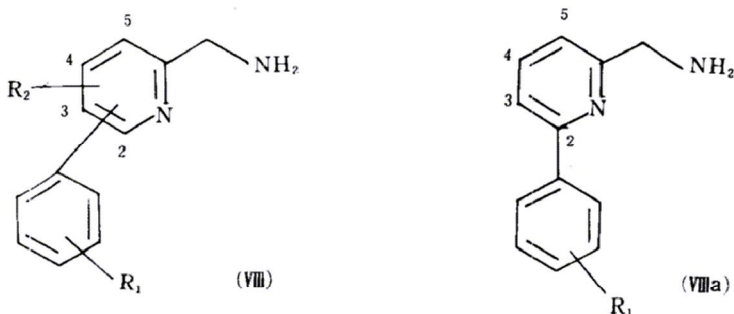
일반식(1) 또는 (1a)의 화합물, 또는 이의 7,8-디히드로 유도체는 수소화 촉매, 예를들어 백금 또는 팔라듐의 존재하에서, 산 조건하에서 예를들어, 염산 등의 무기산 또는 팔라듐 활성탄 중에서, 또는 에탄올 또는 에틸 아세테이트등의 무기용매중에 대기압하에, 수소로 환원시켜, 일반식(1*)의 수소화 유도체, 예를들어 일반식(1b)의 상응하는 5,6,7,8-테트라하이드로 유도체로 전환시킬 수 있다.

또한, R₂가 카복시인 일반식(1*) 또는 (1b)인 화합물은 통상의 탈카복실화 공정, 예를들면 전술한 방법(h)에 기술된 것들을 사용하여 탈카복실화시켜, R₂가 수소인 다른 일반식(1*) 또는 (1b)의 화합물을 수득할 수 있다. 언급된 일반식(1*)의 화합물에서, 카복시 치환체 R₂는 바람직하게는 치환체 C₆H₄-R₁에서와 같게 탄소원자에 결합된다.

환원결 질소원자에 인접한 탄소원자가 C₆H₄-R₁에 의해 단일치환된 일반식(1*)의 화합물, 예를들어 R₂가 수소를 나타내는 일반식(1b) 또는 (1c)의 화합물은 염기성 조건하에서 R₂의 반응성 유도체, 예를들어 저급 알킬 할라이드, 아릴-저급 알킬 할라이드 또는 저급 알킬 디설파이드를 사용한 축합반응에 의해 동일 탄소원자 위에서 그룹 R₂로 치환시킬 수 있다. 적당한 염기는 알칼리 금속 알콕사이드(예를들어, 칼륨 3급-부톡사이드), 알칼리 금속 아미드(예를들어, 리튬 디이소프로필 아미드), 또는 알칼리 금속 하이드라이드(예를들어, 나트륨 하이드라이드)를 포함한다.

[중간체의 제조]

일반식(II) 및 (IIa)의 화합물은 본 발명의 방법에 따라, 예를들면 하기 일반식(VIII) 또는 (VIIIa)의 화합물을 포름산 또는 이의 반응성 작용성 유도체(예를들어, 포름산 아세트산 무수물)와 반응시켜 제조할 수 있다 :



상기식에서, R₁ 및 R₂는 일반식(1) 또는 (1a)에서 정의한 바와 같다.

일반식(III) 및 (IIIa)의 화합물은 예를들어 탈수제, 예를들어 산 무수물, 예를들어, 지방족 또는 방향족 카복실산 또는 디카복실산 등의 유기카복실산의 무수물, 예를들어 저급 알칸카복실산의 무수물, 특히 아세트산 무수물, 저급 알칸카복실산 또는 디카복실산과 무기산과의 혼합무수물 예를들어 아세트-또는 옥살릴 클로라이드, 또는 무기산의 무수물, 특히 오산화인 등의 인산의 존재하에서, X₁이 히드록시이고, n 이 2를 나타내며, R₂'가 일반식(V)에서 정의한 바와 동일하고, 바람직하게는 수소이며, R₂''가 수소인 일반식(V)의 화합물 또는 X₁이 히드록시이고, R₂''가 수소인 일반식(Vb)의 화합물을 예를들어 디메틸설포사이드와 반응시켜 제조한다. 상기 무수물, 특히 유기 카복실산 무수물, 예를들어 옥살릴 클로라이드는 디메틸 설포사이드와 약 1 : 1 혼합물로 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 탈수 또는 수-흡수제는 카보디이미드, 특히 디시클로헥실카보디이미드는 물론이고 디이소프로필 카보디이미드, 또는 케텐이미드(예를들어, 디페닐-N-p-톨일케텐 이민)이며; 이들 시약은 산촉매 예를들어 인산, 피리디늄 트리플루오로아세테이트 또는 피리디늄 포스페이트의 존재하에서 바람직하게 사용된다. 삼산화 유허은 또한 탈수 또는 수-흡수제로 사용될 수 있으며, 통상적으로는 피리딘과의 착화물의 형태로 사용된다. 계속해서, 염기, 바람직하게는 방법(c)에서 언급한 염기(예를들어, 트리에틸아민)를 가한다.

일반식(IV) 및 (IVa)의 화합물은 전술한 방법(a)와 유사한 방법으로 바람직하게 제조한다.

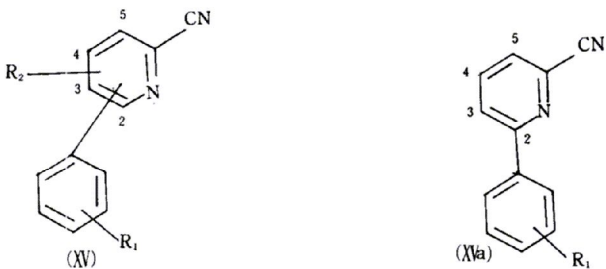
일반식(V) 및 (Vb)의 화합물은 공지되었거나, 공지된 방법, 예를들어 X₁이 히드록시이고 R₂' 및 R₂''가 모두, 또는 R₂''가 바람직하게는 수소인 다른 일반식(V) 또는 (Vb)의 화합물들 할로겐화제와 반응시키거나, 히드록시 그룹을 설펜산 또는 카복실산의 반응성 작용성 유도체를 사용하여 에스테르화시켜 제조할

수 있다. 할로겐화제(예를들어, 티오닐 클로라이드 또는 오산화인)와의 언급된 반응은 미합중국 특허 제4,089,955호에 기술된 할로겐화 반응과 유사한 수단으로 수행한다. 설펜산 또는 카복실산의 반응성 작용성 유도체, 예를들어 무기산과의 혼합 무수물(예를들어, 메실클로라이드, 벤젠설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐클로라이드) 또는 아세틸 클로라이드와의 언급된 반응은 공지의 에스테르화 방법으로 수행한다.

일반식(VI) 및 (VIb)의 화합물은 공지의 것이거나, 공지의 방법, 예를들어 X_2 가 히드록시이고, R_1 및 R_2 가 일반식(1*) 또는 (1b)에서 정의한 바와 동일하며, 이미다졸 NH그룹이 통상의 아미노 보호그룹, 예를들어 트리-저급 알킬실일 예를들어, 트리메틸실일인 일반식(VI) 또는 (VIb)의 다른 화합물을 할로겐화제와 반응시키거나, 히드록시 그룹을 설펜산 또는 카복실산의 반응성 작용성 유도체로 에스테르화시킴으로써 제조할 수 있다. R_2 는 바람직하게는 저급 알킬, 특히 바람직하게는 수소이다. 언급된 할로겐화 반응은 미합중국 특허 제4,089,955호에 따른 방법과 유사하게 수행한다. 설펜산 또는 카복실산의 반응성 작용성 유도체, 예를들어 무기산과의 혼합무수물, 예를들어 메실클로라이드, 벤젠설포닐 클로라이드 또는 p-톨루엔설포닐클로라이드, 또는 아세틸 클로라이드와의 언급된 반응은 공지의 에스테르화 방법으로 수행한다.

일반식(VII) 또는 (VIIb)의 화합물은 전술한 방법(d), (e), (g) 또는 (h)와 유사하게 제조된다.

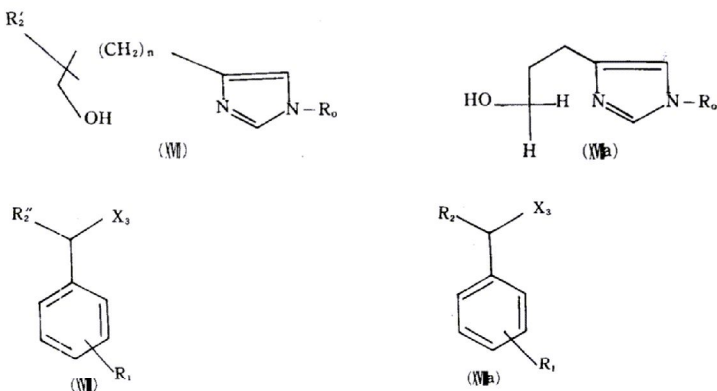
일반식(VIII) 또는 (VIIIa)의 화합물은 공지이거나, 공지의 방법, 예를들어 하기 일반식 VX 또는 XVa의 화합물을 수소화시킴으로써 제조할 수 있다 :



상기식에서, R_1 및 R_2 는 일반식(1) 또는 (1a)에서 정의한 바와 같다.

수소화 반응은 촉매, 예를들어 활성탄위의 백금 또는 팔라듐의 존재하에 무기산, 예를들어 염산의 존재하에서 수행하는 것이 바람직하다.

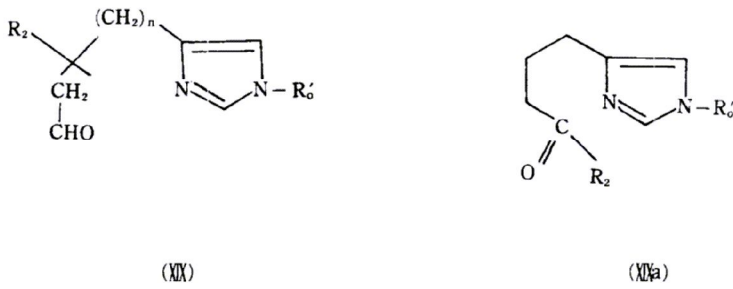
X10이 히드록시인 일반식(V) 또는 (Vb)인 화합물은 공지의 것이거나, 공지의 방법, 예를들어 하기 일반식 XVII 또는 XVIIa의 화합물을 하기 일반식 XVIII 또는 XVIIIa의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.



상기식에서, n 및 R_2' 는 일반식(1*)에서 정의한 n 및 R_2 와 동일하고, R_0 는 상기에서 정의한 바와 같은 NH 차단 그룹(예를들어, 디메틸 카바모일과 같은 디-저급 알킬화된 카바모일)이며, 히드록시 그룹은 통상의 히드록시 보호그룹 예를들어 트리메틸실일로 보호되고, R_1 은 일반식(1) 또는 (1a)에서 정의한 바와 같으며, R_2 는 일반식(1b)에서의 정의와 동일하고 바람직하게는 수소이고, R_2'' 는 일반식(1*)에서 정의한 R_2 와 동일하며, X_3 는 이탈그룹 예를들면, 에스테르화된 히드록시, 할로겐 예를들어, 염소 또는 브롬, 또는 설포닐옥시 예를들어 메실옥시 또는 p-톨루엔 설포닐옥시이다.

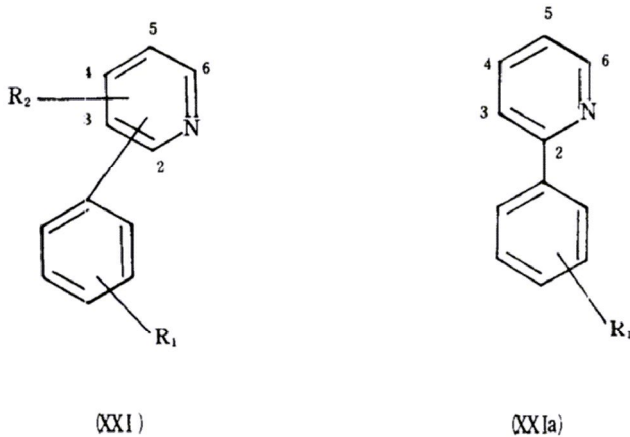
X_2 가 히드록시이고, R_2 가 저급알킬, 특히 수소이며, 라디칼 $C_6H_4-R_1$ 이 그룹 X_2 에서와 동일한 탄소원자에 결합된 일반식(VI) 및 (VIb)의 화합물을 공지이거나, 공지의 방법, 예를 들어 하기 일반식 XIX 또는

XIXa의 화합물을, 유기 금속형 반응으로 하기 일반식 XX의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다 :



상기식에서, n 및 R₂는 일반식(1^{*}) 또는 (1b)에서 정의한 바와 같고, R₂는 바람직하게는 저급 알킬, 특히 수소이며, 일반식 XIX에서 R₂는 카보닐 탄소를 포함하여 표시된 모든 탄소원자에 치환될 수 있으며, R₀'는 전술한 통상의 NH 보호그룹, 예를들어 트리메틸실일 등의 트리-저급 알킬실일이고, R₁은 일반식(1) 또는 (1a)에서 정의한 바와 같다.

일반식 XV 또는 XVa의 화합물은, 하기 일반식 XXI 또는 XXIa의 화합물을 산화제(예, 퍼아세트산)를 사용하여 N-옥사이드로 전환시킨 다음, N-옥사이드를 메틸화제(예, 디메틸 설페이트)로 처리한후, 6-위치를 시아나이드 이온(예, 칼륨 시아나이드)로 치환시킴으로써 제조할 수 있다 :



일반식 XVII 내지 XXI, XVIIa 내지 XIXa 및 XXIa의 화합물은 공지되어 있거나, 통상적인 화학적 방법을 사용하여 제조할 수 있다.

일반식(IX) 및 (IXb)의 화합물은, 하기의 연속 전환공정으로 제조할 수 있다 : R₂가 수소인 일반식 XIX 또는 XIXa의 화합물을 통상의 산화방법, 예를들어 KMnO₄의 사용에 의해 산화시켜 상응하는 산을 수득하고, 이를 임의로 상응하는 저급 알킬에스테르로 더 전환시킬 수 있다. 저급 알킬에스테르 또는 유리산을, 일반식 XX의 화합물 또는 이의 적당한 유기금속 등가물과 반응시키고, NH 보호그룹을 제거하여, 치환체 C₆H₄-R₁이 카보닐 탄소에 결합되어 있는 일반식(IX) 및 (IXb)의 화합물을 수득한다.

치환체 C₆H₄-R₁이 그룹 X₂에서와 동일한 탄소에 결합되어 있지 않거나 카보닐 탄소에 결합되어 있지 않은 일반식(VI) 및 (IX)의 화합물은, 공지의 방법, 예를들어 히드록시 그룹의 에스테르화반응 또는 이의 포르밀로의 산화반응에 의해, 측쇄에 추가의 치환체 C₆H₄-R₁을 함유하는 일반식 XVII의 동족체 화합물로부터 수득할 수 있다. 일반식 XVII에 유사한 출발물질은 통상의 화학적 방법으로 제조할 수 있다.

바이시클릭 환 시스템중의 3- 또는 1-위치에 카복시그룹을 함유하는 방법(h)를 위한 출발물질은, 일반식(VIII) 또는 (VIIIa)의 화합물, 또는 α-위치에 추가의 카복시그룹을 함유하는 이들 화합물과 유사한 화합물을, 에틸옥살릴 클로라이드등의 옥살산 저급 알킬 에스테르 할라이드와 반응시키거나, 포름산 아세트산 무수물등의 포름산 유도체와 반응시키고, 이어서 오염화인등의 루이스산으로 폐환반응시켜 수득할 수 있다.

전술한 모든 중간체가 카복시, 히드록시, 아미노, 설포 또는 머캡토 그룹등의 방해하는 반응성 그룹을 함유하는 경우, 이들은 어떠한 단계에서라도 제거가능한 보호그룹을 사용하여 일시적으로 보호할 수 있다. 특정반응을 위한 보호그룹의 선택은 예를들어 보호하려는 작용기의 성질, 치환체가 작용기인 분자의

구조 및 안정성, 그리고 반응조건에 영향을 받는다. 이들 조건에 적합한 보호그룹 및 이의 혼입 및 제거는 당업계에 공지되어 있으며, 하기의 문헌을 참조할 수 있다[참조예 : J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London, New York(1973)]. 따라서, 카복시그룹 및 설포그룹은 에스테르화된 형태, 예를들어 메틸 또는 벤질 에스테르와 같은 치환되거나 비치환된 저급 알킬 에스테르의 형태로 보호하며, 이와같은 에스테르 그룹은 순한 조건, 특히 알칼리성 조건하에서 용이하게 제거할 수 있다. 순한 조건하에서 제거될 수 있는 아미노- 및 히드록시-보호그룹의 예는 할로겐에 의해 임의로 치환된 저급 알카노일(예, 포르밀 또는 트리클로로아세틸), 또는 유기 실릴(예, 트리메틸실릴과 같은 트리-저급 알킬실릴)이다.

본 발명의 화합물의 염은 당해분야에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 이들 염은 예를들어 실시예에 기술된 방법에 따라 제조할 수 있다. 본 발명의 화합물의 산부가염은, 통상의 방법, 예를들어 유리 화합물을 산 또는 적당한 음이온 교환시약으로 처리하여 수득한다. 염은, 통상의 방법, 예를들어 산부가염을 적당한 염기성 시약, 예를들어 칼륨-3급-부톡사이드등의 알콜레이트로 처리하여 유리 화합물로 전환시킬 수 있다. 한편, 산성그룹, 예를들어 카복시를 함유하는 본 발명의 화합물은 염기 예를들어 알칼리금속 히드록사이드 또는 알콕사이드, 알칼리 금속 또는 알칼리토 금속염, 예를들어 탄산수소 나트륨, 암모니아 또는 적당한 유기아민으로 처리하는 공지의 방법에 의해 염으로 전환시킬 수 있다. 유리 화합물은 이러한/염을 산으로 처리함으로써 수득할 수 있다. 유리 화합물과 이의 염 형태의 화합물과의 밀접한 관계를 고려하여, 본 명세서에서 어떤 화합물을 언급할 때는 항상 상황이 허용하는 한 상응하는 염도 함께 의미한다.

출발물질 및 방법의 선택에 따라서, 신규한 화합물은 가능한 이성체 또는 이의 혼합물중의 한가지 형태일 수 있으며, 키랄 탄소원자의 존재여하에 따라서, 대장체와 같은 광학이성체로서, 또는 라세메이트와 같은 광학 이성체의 혼합물로서, 또는 부분입체 이성체의 혼합물로서 존재할 수 있다.

생성된 부분입체이성체의 혼합물은 구성성분의 물리화학적 상이점을 근거로, 예를들면 크로마토그래피 및/또는 분별 결정법에 의해 분리할 수 있다.

또한, 생성된 라세메이트는 광학적으로 활성인 고정상을 사용하는 크로마토그래피, 광학적으로 활성인 용매로부터의 재결정, 또는 미생물적 방법을 사용하거나, 산성 중간체 또는 최종 생성물을 라세산과 염을 형성하는 광학적 활성 염기와 반응시키고, 이와같이 수득된 염을 예를들어 이의 상이한 용해도에 의해 부분입체이성체로 분리하고, 이것으로부터 적당한 시약에 의해 대장체를 분리시킴으로써, 광학적 대장체로 분할할 수 있다. 염기성 라세미 생성물도 마찬가지로, 예를들어 d- 또는 l-타르트레이트의 분별 결정법에 의해 이의 부분입체이성체 염을 분리시켜 대장체로 분할할 수 있다.

전술한 반응은, 희석제, 바람직하게는 시약에 대해 불활성이고 이의 용매인 희석제, 그리고 촉매, 촉합제 또는 다른 시약 각각 및/또는 불활성 대기의 존재 또는 부재하에, 저온, 실온 또는 상승온도 예를들어 -20° 내지 $+200^{\circ}\text{C}$, 바람직하게는 사용된 용매의 비점에서 대기압 또는 초대기압하에서 표준방법에 따라 수행한다. 바람직한 용매, 촉매 및 반응조건은 하기의 실시예에 기술한다.

그들의 염을 포함하는 화합물들은 또한 그들의 하이드레이트의 형태로도 수득할 수 있으며, 또한 이의 결정화에 사용되는 다른 용매도 함유할 수 있다.

본 발명에는, 본 발명 방법의 모든 특정단계에서 수득할 수 있는 중간체 생성물을 출발물질로 사용하고, 나머지 단계를 수행하거나 또는 공정을 특정 단계에서 중지하고, 또는 출발물질을 반응조건하에 제조하고, 또는 반응성분을 이의 염 또는 광학적으로 순수한 대장체의 형태로 사용하는 본 발명 방법의 모든 변형 방법이 포함된다. 주로, 이들 출발물질을 언급된 반응에 사용하여, 특히 유용한 것으로 언급된 화합물을 형성한다. 본 발명은 신규의 출발물질 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 치료학적으로 유효한 양의 본 발명의 화합물과, 임의로 약제학적으로 허용되는 담체 또는 담체 혼합물을 포함하는, 경구 또는 비경구 투여용 약제학적 조성물에 관한 것이다. 고체 또는 액체 무기 또는 유기 물질을 담체로 사용한다. 특히 경구 투여를 위한 적당한 투여량 단위제제, 예를들어 당의제, 정제 또는 캡슐제는, 약 5 내지 100mg, 바람직하게는 약 10 내지 50mg의 본 발명 화합물, 또는 염을 형성할 수 있는 화합물의 약제학적으로 허용되는 염과, 약제학적으로 허용되는 담체를 함유한다.

본 발명의 화합물의 일일 용량은 약 0.1 내지 100mg/kg(체중), 바람직하게는 0.5 내지 약 50mg/kg이며, 포유동물의 경우는 그 종류에 따라 달라지고, 사람의 경우는 나이, 개개인의 상태 및 투여형태를 따라 달라진다. 비경구 투여(예를들면, 근육내 또는 피하주사, 또는 정맥내 주입)를 위해서, 이 범위내의 용량은 장내(즉, 경구 또는 직장) 투여시 보다 일반적으로 적다. 본 발명의 화합물은 경우적으로 또는 직장으로, 바람직하게는 정제, 당의정, 캡슐 또는 좌약과 같은 용량 단위 제제로 투여하며 비경구적으로, 특히 주사가능 용액, 에멀션 또는 현탁액의 형태로, 또는 주사용액의 형태로 투여한다.

적당한 담체로는 특히, 당(예를들면, 락토오스, 사카로오스, 만니톨 또는 소르비톨), 셀룰로오스 제제 및/또는 칼슘 포스페이트(예를들면, 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 비포스페이트)와 같은 충전제, 및 결분페이트(예를들면, 옥수수, 밀, 벼 또는 감자전분), 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스와 같은 결합제 및/또는 경우에 따라, 상술된 전분, 또한 카복시메틸전분, 가교결합된 폴리비닐피롤리돈, 한천, 알긴산 또는 알긴산-나트륨 같은 이의 염과 같은 붕해제가 있다. 보조약으로는 특히 미끄럼제(glidant) 및 윤활제, 예를들면 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트와 같은 이의 염, 및/또는 폴리-에틸렌 글리콜이 있다. 당의정 핵은 특히 아라비아 고무, 탈크, 폴리비닐피롤리딘, 폴리에틸렌글리콜 및/또는 이산화티타늄을 함유할 수 있는 농축된 당용액, 적당한 유기용매 또는 용매 혼합물중의 셀락 용액 또는, 위액에 대하여 내성인 피복제에 대해서는, 아세틸 셀룰로오스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트와 같은 적당한 셀룰로오스 제제를 사용하여, 위액에 내성일 수 있는 적당한 피복물로 제형된다. 염료 또는 안료는, 예를들면 활성성분의 용량을 확인 또는 나타내게 하기 위해서 정제 또는 당의정 피복물에 가할 수 있다.

추가로 경우 투여용 약제학적 조성물로는 젤라틴으로 이루어진 무수-충진된 캡슐 및 젤라틴 및 또한 글

리세롤 또는 소르비톨 같은 가소화제를 포함하는 연질 밀봉 캡슐이 있다. 무수-충진된 캡슐은 과립형태로, 예를들면 락토오스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제 및/또는 탈크 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 미끄럼제, 및 임의의 안정화제와의 혼합물로 활성성분을 함유할 수 있다. 연질 캡슐중에서, 활성성분은 바람직하게는 지방오일, 파리핀 오일 또는 액체 폴리에틸렌 글리콜과 같은 적당한 액체중에 용해시키거나 현탁시키고, 안정화제를 첨가할 수도 있다.

직장 투여용으로 적당한 약제학적 조성물로는 예를들면, 좌약 기재와 활성성분과의 배합물로 이루어진 좌약이 있다. 적당한 좌약 기재의 예로는 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 파라핀, 폴리에틸렌 글리콜 및 고급 알칸올이 있다. 기재물질과 활성성분과의 배합물을 함유하는 젤라틴 직장 캡슐을 사용할 수도 있다. 적당한 기재 물질로는 예를들어, 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 및 파라핀이 있다.

비경구 투여용으로 특히 적당한 용량 형태로는 지방오일, 예를들면 참기름, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를들면 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드와 같은 적당한 친유성 용매 또는 부형제를 사용한, 상응하는 오일상 주사용액 또는 현탁액과 같은 활성성분의 현탁액, 또는 점도를 증가시키는 물질, 예를들면 나트륨 카복시메틸-셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란, 및 임의의 안정화제를 함유하는 수성 주사 현탁액 또는 용액이 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 예를들어 통상적인 혼합, 과립화, 당제화(confectioning), 용해 또는 친액화 방법에 의해 당해분야에 공지된 방법으로 제조한다. 예를들어, 경우투여용 약제학적 조성물은 활성성분을 고체 담체와 배합하고, 임의로 생성된 혼합물을 과립화하고 과립체의 혼합물을, 경우에 따라 또는 필수적으로 적당한 첨가제의 첨가후, 정제 또는 당제 핵으로 가공함으로써 수득할 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것으로 이로써 본 발명을 제한하고자 하는 것은 아니다. 온도는 °C이며, 모든 부는 중량부이다. 달리 언급되지 않는한, 모든 증발은 감압하, 바람직하게는 약 20 내지 130mbar 하에서 수행한다.

[실시예 1]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

테트라하이드로푸란 50ml중의 5-(3-클로로프로필)-1-(p-시아노페닐메틸)-1H-이미다졸 8.1g의 용액을 0°C 까지 냉각시킨다. 여기에 고형 칼륨 3급-부톡사이드 7.0g을 조금씩 첨가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반하여, 10% 아세트산으로 중화시키고 염화메틸렌과 물 사이에 분배한다. 유기층을 물로 세척하고, 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 다음 증발시켜, 오일을 수득한 후, 소량의 아세톤 중에 용해시키고 에테르성 염화수소로 중화시킨다. 냉각시켜, 표제화합물을 백색고체로서 수득한다. 융점 : 201 내지 203°C.

[출발물질의 제조]

a) 1-디메틸카바미일-4-(3-트리메틸실릴옥시프로필)-1H-이미다졸

아세토니트릴 500ml중의 4-(3-히드록시-N-프로필)-1H-이미다졸[Il Farmaco, Ed.Sc, 29, 309(1973)에 따라 수득가능] 51.8g의 현탁액에 트리에틸아민 50.0g을 첨가한다. 이 혼합물에 디메틸카바모일 클로라이드를 적가한다. 첨가완료시, 혼합물을 21시간동안 환류시킨다. 용액을 0° 로 냉각시키면, 트리에틸아민 하이드로클로라이드가 침전된다. 이 혼합물에 트리에틸아민 50.0g을 첨가한 다음 클로로트리메틸실란 54.0g을 첨가한다. 첨가완료후 1시간 동안 계속해서 교반한다. 혼합물을 등용적의 에테르로 희석한후 여과한다. 여과액을 증발시켜 오일을 수득한 다음 에테르로 연마하고 여과하여 부가의 트리에틸아민 하이드로클로라이드를 제거한다. 이어서 이 여과액을 증발시켜 오일로서 표제화합물 a)를 수득한다.

b) 1-(p-시아노페닐메틸)-5-(3-하이드록시프로필)-1H-이미다졸

아세토니트릴 500ml중의 1-디메틸카바모일-4-(3-트리메틸실릴옥시프로필)-1H-이미다졸 97.0g 및 1-브로모메틸-4-시아노벤젠 72.0g의 용액을 10시간 동안 환류시킨다. 그 용액을 빙욕중에서 0° 로 냉각시키고 암모니아 개스로 수분동안 버블(bubble)시킨다. 그다음 혼합물을 진공증발시켜 반-고체를 수득한후, 1N 염산 500ml중에 용해시킨다. 그 용액을 실온에서 15분동안 정치시킨 다음 에테르로 추출한다. 수성상의 pH를 50%수산화나트륨 용액을 사용하여 pH 9로 조정한 다음 염화메틸렌으로 추출한다. 염화메틸렌 추출물을 물로 세척한 후, 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 반-고체를 수득한 다음, 냉각 아세톤으로 연마하여 표제 화합물 b)를 백색 고체로서 수득한다. 융점 : 121 내지 123°C.

c) 5-(3-클로로프로필)-1-(p-시아노페닐메틸)-1H-이미다졸

염화메틸렌 80ml중의 염화티오닐 5.9g의 용액에 고형 1-(p-시아노페닐메틸)-5-(3-하이드록시프로필)-1H-이미다졸 8.4g을 조금씩 첨가한다. 첨가속도를 조절하여 기포생성을 억제한다. 첨가완료시, 용액을 1.5 시간동안 환류시킨후, 얼음중에서 냉각시키고 여과시켜 표제화합물 c)의 하이드로클로라이드염을 담황색 고체(융점 : 190 내지 191°C)로서 수득한다. 이 염을 염화메틸렌과 중탄산나트륨 포화용액 사이에 분배한다. 유기 추출물을 물로 세척한후, 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 유리염기를 오일로서 수득한다.

[실시예 2]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

클로로포름 50ml중의 4-[4-클로로-4-(p-시아노페닐)-n-부틸]-1H-이미다졸 2.0g의 용액을 질소하에서 4시간동안 환류시킨후, 냉각시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한다.

[출발물질의 제조]

a) 4-(3-포르밀-n-프로필)-1-트리메틸실릴이미다졸

테트라하이드로푸란 300ml중의 4-(3-에톡시카보닐 프로필)-1H-이미다졸 1.82g의 용액을 질소하에 0° 에서 30분 동안 수소화나트륨(50% 오일분산액) 0.5g으로 처리하고 트리메틸실릴 클로라이드 1.45ml로 0° 에서 3시간동안 처리한다. 반응혼합물을 차거운 0.5N 중탄산 나트륨 용액으로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조시키고 증발건고시킨다. 오일을 질소하에 -78° 에서 영화메틸렌 100ml중에 재용해시키고 디이소부틸 알루미늄 하이드라이드(1.56M) 12.82ml를 적가한다. 반응혼합물을 -78° 에서 5분 동안 교반시킨 후, 메탄올 1ml 및 이어서 10ml 물로 급냉시키고 셀라이트(Celite®)를 통해 여과시킨다. 유기상을 분리시킨후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제 화합물 a)를 수득한다.

b) 4-[4-(p-3급-부틸아미노카보닐페닐)-4-하이드록시-n-부틸]-1-트리메틸실릴이미다졸

p-(3급-부틸아미노카보닐)-브로모벤젠 6.95g의 용액을 질소하에 -70° 에서 테트라하이드로푸란 175ml중에 용해시키고 핵산중의 n-부틸리튬(2.7M)의 용액 20.1ml를 적가한다. 30분 반응시킨후, 테트라하이드로푸란 10ml중의 4-(3-프로필-n-프로필)-1-트리메틸실릴이미다졸 5.69g의 용액을 천천히 첨가한다. 반응혼합물을 실온으로 천천히 가온하고 영화암모늄 20ml를 첨가한다. 유기상을 분리시킨후, 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물 b)를 수득한다.

c) 4-[4-클로로-4-(p-시아노페닐)-n-부틸]-1H-이미다졸

영화티오닐 50ml중의 4-[4-(p-3급-부틸아미노카보닐페닐)-4-하이드록시-n-부틸]-1-트리메틸실릴이미다졸 4.5g의 용액을 1시간동안 환류시킨후, 냉각시키고 증발시킨다. 잔류물을 영화메틸렌과 중탄산나트륨 수용액 사이에 분배한다. 유기상을 분리한 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물 c)를 수득한다.

[실시예 3]

[5-(p-시아노페닐)이미다조[1,5-a]피리딘]

톨루엔 3ml중의 5-(p-3급-부틸아미노카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 1.0g의 용액을 90° 에서 오염화인 40ml로 5시간동안 처리한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 0° 의 클로로포름 30ml중에 재용해시킨다. 얼음-냉각 수산화암모늄 용액을 첨가하고 유기상을 분리시킨 후, 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 위에서 크로마토그래피시켜 표제화합물을 수득한다. 용점 : 117 내지 118F.

[실시예 4]

[5-(p-에톡시카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘]

톨루엔 26ml중의 2-(p-에톡시카보닐페닐)-6-포르밀아미노메틸피리딘 9.8g 및 오염화인 11.15g의 용액을 90° 에서 15시간동안 가열한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 영화메틸렌 50ml중에 용해시킨후, 0° 로 냉각시키고 과량의 얼음-냉각, 수산화암모늄 포화용액을 사용하여 염기성으로 만든다. 유기상을 분리시킨 후, 건조시키고 증발시킨다. 잔류 고체를 용출제로서 에틸아세테이트를 사용하여 실리카겔 100g을 통해 통과시킨후, 결정화시켜 표제화합물을 수득한다. 용점 : 118 내지 119° .

[출발물질의 제조]

a) 6-시아노-2-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘

반응온도는 80° 내지 85° 로 유지하면서, 40% 퍼아세트산 8.9ml를 2-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘 14.08g에 적가한다. 첨가완료후 반응혼합물을 90° 에서 30분동안 가열하고 실온으로 냉각시킨다. 과량의 퍼아세트산을 아황산나트륨 수용액으로 중화시킨다. 용매를 증발시키고 잔류물을 영화메틸렌중에 용해시킨 다음, 셀라이트를 통해 재여과시킨다. 증발시켜 2-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘-N-옥사이드를 수득한후, 톨루엔 62ml중의 황산 디메틸 8.66g으로 90° 에서 3시간동안 처리한다. 용매를 증발시키고 잔류물을 물 8ml 및 1N 수산화나트륨 9.3ml의 얼음-냉각 혼합물중에 재용해시킨다. 물 10ml중의 시안화칼륨 13.64g의 용액을 천천히 첨가하고 반응혼합물을 0° 에서 24시간동안 유지한다. 영화메틸렌으로 추출한후, 황산나트륨상에서 건조시키고 용매를 증발시켜 표제화합물 a)를 수득한다; IR(CH₂Cl₂) 2200cm⁻¹.

b) 6-아미노메틸-2-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘

6-시아노-2-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘 16.23g을 대기압하에 메탄올 254ml중에서 농염산 12.9ml 및 목탄상 10% 팔라듐 2.63g을 사용하여 2몰 당량의 수소가 소모될 때까지 수소화한다. 나트륨 메톡사이드(6.9g)을 첨가하고 촉매를 여과제거한다. 용매를 증발시킨다. 잔류물을 영화메틸렌 20ml중에 재용해시키고 염을 여과에 의해 제거한다. 용매를 증발시켜 고체를 수득한 후, 클로로포름으로 재결정화시켜 표제화합물 b)를 수득한다. 용점 : 141 내지 143° .

c) 2-(p-에톡시카보닐페닐)-6-포르밀아미노메틸피리딘

포름산 10ml중의 6-아미노메틸-2-(p-에톡시카보닐페닐)-피리딘 0.76g의 용액을 90° 에서 15시간동안 가열한다. 반응혼합물을 0° 로 냉각시킨후, 과량의 수산화암모늄 포화용액을 사용하여 염기성으로 만들고 클로로포름으로 추출한다. 유기 추출물을 건조시키고 증발시킨 후, 톨루엔으로 재결정화시켜 표제화합물 c)를 수득한다. 용점 : 119.5 내지 120.5° .

[실시예 5]

[5-(p-카복시페닐)이미다조[1,5-a]피리딘]

에탄올 10ml 및 1N 수산화나트륨 용액 14ml중의 5-(p-에톡시카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 1.18g의 용액을 3시간동안 환류시킨 후, 냉각시키고 증발시킨다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한

다. 수성상을 분리시키고 pH 5로 조정한다. 고체를 여과시킨 후, 물로 세척하고 건조시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 308 내지 310F(분해).

[실시예 6]

[5-(p-3급-부틸아미노카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘]

질소 존재하에 실온에서 염화메틸렌 40ml중의 5-(p-카복시페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 0.4g의 슬러리에 N,N-디메틸포름아미드 30 μ l 및 염화옥살일 0.16ml를 첨가한다. 반응혼합물을 가스 방출이 완료될 때까지 교반하고 3급-부틸아민 0.46ml를 첨가한다. 90분후에 교반을 중지하고 중탄산나트륨 포화용액 10ml를 첨가한다. 유기상을 분리시킨 후, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 128 내지 131°

[실시예 7]

[5-(p-아미노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

클로로포름 30ml중의 5-(p-카바모일페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 1.13g 및 오염화인 1.0ml의 용액을 15시간동안 환류시킨후, 냉각시키고 톨루엔으로 증발시킨다. 생성된 오일을 염화메틸렌 30ml중에 재용해시킨후, 0° 로 냉각시키고 50% 수산화암모늄 용액의 얼음-냉각 용액 30ml를 첨가한다. 유기상을 분리시킨 후, 건조시키고 증발시켜 오일을 수득한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 20g을 통해 여과시킨 후, 아세톤 20ml중에 용해시켜 유리 표제화합물을 수득하고 3N 에테르성 염화수소 1.2ml로 처리하여 그것의 염산염을 수득한다. 융점 : 209 내지 210° .

[실시예 8]

[5-(p-에톡시카보닐페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

농염산 30ml를 함유하는 무수 에탄올 120ml중의 5-(p-에톡시카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 2.0g의 용액을 수소압 2.76바아 및 60° 에서 4시간동안 목탄상 10% 팔라듐 1.0g으로 수소화한다. 촉매를 여과하고 용매를 증발시켜 고체를 수득한 후, 이소프로판올 및 에테르로 재결정화시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 164 내지 166°

[실시예 9]

[5-(p-카복시페닐)5,6,7,8-테트라하이드로이미다조-[1,5-a]피리딘]

에탄올 8.0ml 및 1N 수산화나트륨 8.0ml중의 5-(p-에톡시카보닐페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-이미다조[1,5-a]피리딘 0.66g의 용액을 3시간동안 환류시킨후, 냉각시키고 증발시킨다. 잔류물을 물과 에틸아세테이트 사이에 분배한다. 수성상을 농황산을 사용하여 pH 5로 조정하고 고체를 여과한 다음 공기-건조시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 309 내지 310° (분해).

[실시예 10]

[5-(p-카바모일페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

염화티오닐 75ml중의 5-(p-카복시페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 5.42g의 용액을 30분동안 환류시킨후, 냉각시키고 톨루엔으로 증발시킨다. 잔류물을 염화메틸렌중에 재용해시킨후, 0° 까지 냉각시키고 용액이 포화될때까지 암모니아 기체로 처리한다. 반응혼합물을 암모니아 대기하에서 10분동안 교반하고 생성된 고체를 여과에 의해 수집하여 표제화합물(융점 : 181 내지 183°)을 수득한다. 에탄올중의 푸마르산 1몰 당량으로 처리하여 푸마레이트염을 수득한다. 융점 : 164 내지 166° (분해)

[실시예 11]

[5-(p-톨릴)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

에탄올 25ml 및 농염산 6.4ml중의 5-(p-하이드록시메틸페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 0.36g의 용액을 수소압 2.76바아 및 60° 에서 4시간 동안 목탄상 10% 팔라듐 0.15g을 사용하여 수소화한다. 반응혼합물을 여과하고 증발시킨 다음 잔류물을 염화메틸렌과 중탄산 나트륨 용액 사이에 분배한다. 유기상을 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 오일을 수득한 후, 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 위에서 예비층 크로마토그래피에 의해 정제한다. 아세톤 중에서 에테르성 염화수소 1.1몰 당량으로 하이드로클로라이드염을 제조하여 표제화합물을 수득한다. 융점 : 173 내지 175° .

[실시예 12]

[5-(p-하이드록시메틸페닐)이미다조[1,5-a]피리딘]

5-(p-에톡시카보닐페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 1g을 질소하에 -78° 에서 염화메틸렌 26ml중에 용해시킨 다음, 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 6.6ml를 첨가한다. 1시간 동안 교반시킨후, 메탄올 1.5ml를 첨가한 후, 빙옥을 제거하고 물 15ml를 첨가한다. 염을 여과제거한후, 유기상을 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 137 내지 138° .

[실시예 13]

[5-(p-시아노페닐)-7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

무수 에탄올 100ml중의 1-(p-시아노페닐메틸)-5-(2-포르밀에틸)-1H-이미다졸 0.24g의 용액을 칼륨 3급-부톡사이드 20mg과 함께 질소하에서 2시간동안 환류시킨후, 냉각시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한다.

[출발물질의 제조]

a) 1-(p-시아노페닐)-5-(2-포르밀에틸)-1H-이미다졸

염화메틸렌 5ml 중의 디메틸설폭사이드 0.14ml의 용액을 N2하에서 -78° 로 냉각시키고 염화옥살일 0.1ml를 적가한다. 30분후, 염화메틸렌 1ml 및 디메틸설폭사이드 0.2ml중의 1-(p-시아노페닐)-5-(3-하이드록시프로필)-1H-이미다졸 0.24g의 용액을 천천히 첨가한다. 반응 혼합물을 -78° 에서 2시간동안 교반하고 트리에틸아민 1ml를 천천히 첨가한다. 반응혼합물을 실온으로 천천히 가온한 후, 염화메틸렌 30ml로 희석하고 물 10ml로 3회 세척한다. 유기상을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물 a)를 오일로서 수득한다.

NMR(60MHz) : δ 5.15(s, 2H), 9.65(s, 1H).

[실시예 14]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

에틸 아세테이트 50ml 중의 5-(p-시아노페닐)-7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 1.6g의 용액을 수소의 이론적 흡수가 완료될때까지 목탄상의 5% 팔라듐 0.2g을 사용하여 대기압에서 수소화한다. 촉매를 여과시키고, 용매를 증발시켜 표제화합물을 수득한다.

융점 : 117 내지 118°

[실시예 15]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

메탄올 5.0ml중의 5-(p-시아노페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드 54mg의 용액을 실온 및 대기압에서 목탄상 10% 팔라듐 0.1g으로 30분동안 수소화한다. 촉매를 여과시키고 1N 수산화나트륨 0.21ml를 첨가한다. 여과액을 증발시킨 후, 염화메틸렌 10ml중에 용해시키고 셀라이트를 통해 여과시킨다. 증발시켜 수득된 오일을 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 117 내지 118° .

[실시예 16]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

N,N-디메틸포름아미드 1ml중의 5-(p-브로모페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 85mg 및 시안화 제1구리 74mg의 혼합물을 질소존재하에 120P서 11시간 동안 가열한다. 반응혼합물을 냉각시킨 후, 물 10ml로 희석하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고 증발시킨다. 생성된 오일을 실리카겔 위에서 에틸 아세테이트를 사용하여 크로마토그래피시켜 표제화합물을 수득한다. 융점 : 117 내지 118° .

[실시예 17]

[5-(p-브로모페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

질소하에 0° 에서 테트라하이드로푸란 2ml중의 디이소프로필아민 0.12ml와 n-부틸리튬 0.33ml로부터 제조된 리튬 디이소프로필아미드의 용액을, -78° 에서 테트라하이드로푸란 2ml중의 N,N,N',N'-테트라메틸-에틸렌디아민 0.13ml 및 1-(p-브로모벤질)-5-(3-클로로프로필)-1H-이미다졸 0.124g의 용액에 첨가한다. 반응 혼합물을 3.5시간동안 교반시킨 후, -78° 에서 염화양모늄 포화용액으로 급냉시키고 염화메틸렌으로 추출한다(3×10ml). 유기 추출물을 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한 후, 하이드로클로라이드 염으로 전환시켜 정제한다. 융점 : 216°

[출발물질의 제조]

a) 1-(p-브로모벤질)-5-(3-하이드록시프로필)-1H-이미다졸

아세트니트릴 110ml중의 1-디메틸카바모일-4-(3-트리메틸실릴옥시프로필)-1H-이미다졸 11.2g 및 p-브로모벤질 브로마이드 12.49g의 용액을 24시간동안 환류시킨다. 용액을 0° 로 냉각시키고 반응혼합물을 통해 암모니아 가스를 5분동안 버블(bubble)시킨다. 실온에서 45분 더 반응시킨 후, 용매를 증발시킨다. 잔류물을 1N 염산 100ml 중에 용해시키고 에테르 50ml로 추출한다. 수성상을 pH 8로 조정하고 에틸 아세테이트로 추출한다(5×50ml). 유기 추출물을 물로 세척한 후, 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시킨다. 생성된 오일을 실리카겔 530g위에서 에틸 아세테이트 : 메탄올 : 포화 NH₄OH(90 : 5 : 5)를 사용하여 크로마토그래피시켜 표제화합물 a)를 오일로서 수득한다.

NMR : δ 5.00(s, 2H).

b) 1-(p-브로모벤질)-5-(3-클로로프로필)-1H-이미다졸

1-(p-브로모벤질)-5-(3-하이드록시프로필)-1H-이미다졸을 실시예 1c)에 기술된 방법과 유사하게 염화티오닐로 처리하여 표제화합물 b)를 수득한다.

[실시예 18]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

벤젠 30ml중의 5-(p-포르마페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 2.01g 및 하이드라조산 0.96g의 용액을 외부냉각시켜 실온을 유지하면서 농황산 0.8ml를 적가한다. 반응혼합물을 2시간동안 교반하고 중화시킨다. 유기상을 분리한후, 황산 나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 오일을 수득한 다음,

이를 실리카겔 위에서 에틸 아세테이트로 크로마토그래피시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시에 19]

[5-(p-하이드록시메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

염화메틸렌 20ml중의 5-(p-에톡시카보닐페닐)-5,6,7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 0.40g의 용액을 질소하에서 -70° 로 냉각시키고 톨루엔중의 1.53M 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 용액 4.0ml을 적가한다. 반응혼합물을 실온까지 가온한 후, 메탄올 3.2ml 및 물 15ml로 급냉시키고 셀라이트를 통해 여과시킨다. 층들을 분리시킨후, 유기층을 황산나트륨상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한다. 용점 : 142 내지 145° .

[실시에 20]

[5-(p-포르밀페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

염화메틸렌 16ml중의 디메틸설폭사이드 0.16ml의 용액을 질소하에서 -70° 로 냉각시키고 염화옥살릴 0.17g을 적가한다. 반응혼합물을 30분동안 교반시키고 염화메틸렌 4ml중의 5-(p-하이드록시메틸페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 0.24g을 천천히 첨가한다. 반응 혼합물을 -70° 에서 2시간동안 교반시킨후, 트리에틸아민 0.8ml를 적가하고, 반응혼합물을 실온으로 천천히 가온한다. 반응혼합물을 염화메틸렌 20ml로 희석하고, 물로 세척한 다음, 황산나트륨 상에서 건조시키고 증발시켜 표제화합물을 수득한 후, 이를 푸마르산 염으로 전환시킴으로써 정제한다. 용점 : 131° .

[실시에 21]

[5-(p-시아노페닐)-5-메틸티오-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드]

리튬 디이소프로필아미드의 용액을 질소하에 0° 에서 무수 테트라하이드로푸란 5ml중의 n-부틸리튬(2.5M) 0.6ml와 디이소프로필아민 0.15g으로부터 제조하고 -78° 에서 테트라하이드로푸란 10ml중의 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 0.29g으로 옮긴다. 반응혼합물을 30분동안 교반시키고 이황화디메틸 0.14g을 적가한다. 30분후 냉각을 중지하고 반응혼합물을 실온으로 가온시킨 다음 염화암모늄 포화용액 10ml로 급냉시킨다. 층을 분리시키고 유기상을 냉각 1N 염산을 세척한다.

수성상을 중화시키고 에틸 아세테이트로 추출한다. 유기 추출물을 황산 나트륨상에서 건조시킨 다음 증발시켜 오일을 수득하고 이를 실리카상에서 에틸 아세테이트중의 5% 이소프로판올을 사용하여 크로마토그래피시킨다. 생성된 오일을 아세톤중에 재용해시키고 4N 에테르성 염화수소 0.1ml로 처리하여 표제화합물을 수득한다. 용점 : 204 내지 205° .

[실시에 22]

[5-(p-시아노페닐)-5-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

실시에 21에 기술된 바와 유사한 방법으로 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 에틸 클로로포르메이트와 반응시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시에 23]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

수산화나트륨 0.2g을 함유하는 메탄올 10ml중의 5-(p-시아노페닐)-5-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 1.65g의 용액을 실온에서 3시간동안 교반하고 1N 염산 5ml를 가한다. 반응혼합물을 1시간동안 환류시킨 다음, 냉각시키고 증발시킨다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트사이에 분배한다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 표제화합물을 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조한다 :

디글림 50ml중의 에틸 p-시아노페닐아세테이트 1.9g의 용액을 디글림 10ml중의 수산화나트륨 0.48g이 용해되어 있는 슬러리(50% 오일 현탁액)에 가한다. 반응혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하고, 0°까지 냉각시킨 다음, N-브로모숙신이미드 1.75g을 조금씩 가한다. 용매를 고진공하에서 증발시킨 다음, 잔류물을 에테르로 실리카 50g위에서 크로마토그래피하여 에틸- α -브로모-p-시아노페닐아세테이트를 수득한다.

아세트니트릴 500ml중의 4-(3-트리메틸실록시프로필)-1H-이미다졸-1-N,N-디메틸-카복시아미드 97.0g 및 에틸- α -브로모-p-시아노페닐아세테이트 72.0g의 용액을 10시간동안 환류시킨다. 용액을 빙욕중에서 0°까지 냉각시킨 다음, 수분동안 암모니아 가스를 버블시킨다. 이어서 혼합물을 진공중에서 증발시켜 잔류물을 수득한후 1N 염산 500ml중에 용해시킨다. 용액을 실온에서 15분동안 정지시킨 다음, 에테르로 추출한다. 수성상의 pH를 50% 수산화나트륨을 사용하여 pH 9로 조정한 다음, 혼합물을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 메틸렌 클로라이드 추출물을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 1-(α -에톡시카보닐-p-시아노벤질)-1H-이미다졸-5-프로판올을 수득한다.

메틸렌 클로라이드 80ml 중의 티오닐클로라이드 5.75g의 용액에 5.57g의 용액에 고행 1-(α -에톡시카보닐-p-시아노벤질)-1H-이미다졸 5-프로판올 8.4g을 조금씩 가한다. 첨가를 완결한 후, 1.5시간 동안 용액을 환류시키고, 얼음속에서 냉각시킨 다음, 여과하여 5-(3-클로로프로필)-1-(α -에톡시카보닐-p-시아노벤질)-1H-이미다졸 하이드로클로라이드를 수득한다. 염을 메틸렌 클로라이드와 중탄산 나트륨 포화용액사이에 분배한다. 유기 추출물을 물로 세척하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 유리염기를 수득한다.

테트라하이드로푸란 50ml중의 5-(3-클로로프로필)-1-(α -에톡시카보닐-p-시아노벤질)-1H-이미다졸 8.1g

의 용액을 빙욕중에서 0°C까지 냉각시킨다. 이 용액에 고휘 칼륨-t-부톡사이드 8.0g을 조금씩 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간동안 교반하고, 10% 아세트산으로 중화시킨 다음, 메틸렌 클로라이드와 물 사이에 분배한다. 유기층을 물로 세정하고, 황산마그네슘 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 적은 용적의 아세톤중에 용해시킨 다음, 에테르성 염화수소로 중화시켜, 5-(p-시아노페닐)-5-에톡시카보닐-5,6,7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다.

[실시예 24]

[5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

진한 염산 4ml 및 물 10ml중의 5-(p-아미노페닐)-5,6,7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 2.13g의 용액을 빙욕중에서 냉각시킨 다음, 물 2ml중의 아질산나트륨 0.78g의 용액을 서서히 가한다. 30 내지 40°의 온도를 유지하면서, 적하깔때기를 통해 이 용액을 물 10ml중의 시안화제1구리 3.0g의 빙냉용액에 가한다. 반응 혼합물을 증기욕중에서 1시간동안 가열한 다음, 냉각시키고 pH 9로 만든다. 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시키고, 증발시킨 다음, 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카겔 위에서 크로마토그래피하여 표제화합물을 수득한다.

[실시예 25]

[5-(p-아미노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘]

에틸렌 디클로라이드 100ml중의 5-(p-카복시-페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 2.42g의 용액을 농황산 6ml로 처리한다. 반응혼합물을 40°C까지 가열한 다음, 하이드라조산(에틸렌 디클로라이드 중에서 2M) 6ml를 적가한다. 가스 방출이 멈춰지면, 반응 혼합물을 증발시킨다. 잔류물을 물에 재용해시켜 pH 10으로 조정한다. 수성상을 메틸렌 클로라이드로 추출한다(3×30ml). 유기 추출물을 탄산칼륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 표제화합물을 수득한다.

[실시예 26]

각각 활성성분 10mg을 함유하는 정제 10,000정을 제조한다 :

조성 :

5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-

이미드아조[1,5-a]피리딘	100.00g
락토오즈	2535.00g
옥수수전분	125.00g
폴리에틸렌 글리콜 6000	150.00g
마그네슘 스테아레이트	40.00g

정제수 충분량

모든 분말을 구멍이 0.6mm인 스크린에 통과시킨다. 이어서 의약품질, 락토오즈, 마그네슘 스테아레이트 및 전분 1/2을 적합한 혼합기중에서 혼합한다. 나머지 전분은 물 65ml중에 현탁시키고, 이를 물 260ml중의 폴리에틸렌 글리콜의 비등 용액에 가한다. 형성된 페이스트를 분말에 가하고 경우에 따라 부가량의 물을 사용하여 과립화한다. 과립을 35°C에서 밤새 건조시키고, 구멍이 1.2mm인 스크린 위에서 분쇄한 다음, 상부가 2등분되어 있는 오목한 타정기를 사용하여 압착시켜 정제를 만든다.

본원에 기술하고 예시한 기타의 화합물을 함유하는 유사한 정제를 제조한다.

[실시예 27]

활성성분 각각 20mg을 함유하는 캡슐 1,000개를 제조한다 :

조성

5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로-

이미드아조[1,5-a]피리딘	2.0g
락토오즈	207.0g
변형 전분	80.0g
마그네슘 스테아레이트	3.0g

모든 분말을 구멍이 0.6mm인 스크린에 통과시킨다. 이어서 캡슐 충전기를 사용하여 균질한 경도 2의 젤라틴 캡슐이 상기의 혼합물 310mg으로 충전될때까지 의약품질을 적합한 혼합기에 넣고 먼저 마그네슘 스테아레이트와 혼합한 다음, 이어서 락토오즈 및 전분과 혼합한다.

본원에 기재되어 있고 예시되어 있는 기타의 화합물을 함유하는 유사한 캡슐을 제조한다.

[실시예 28]

메틸렌 크로라이드 10ml중의 5-(p-하이드록시메틸페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 (0.52g)의 용액을 활성화된 이산화망간 5.2g과 24시간동안 환류시킨다. 이산화망간 5.2g을 추가로 가하고, 반응혼합물을 6시간동안 더 환류시킨 다음, 여과하고, 용매를 증발시켜, 5-(p-포르밀페닐)-이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다.

다. 융점 : 144 내지 146° .

[실시예 29]

티오닐 클로라이드 5ml중의 5-(p-카복시페닐)이미다조[1,5-a]피리딘 0.18g의 용액을 30분동안 환류시킨 다음, 증발 건조시킨다. 생성된 오일을 메틸렌 클로라이드 10ml 중에 재용해시킨 다음, 암모니아를 0°C에서 1시간동안 이 용액내로 버블시킨다. 용액을 물로 세척한 다음, 황산나트륨 위에서 건조시킨다. 증발시켜 5-(p-카보모일페닐)이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다. 융점 : 228 내지 230° (분해)

[실시예 30]

아세트니트릴 150ml중의 4-[3-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-3-클로로프로프-1-일]-1-트리틸이미다졸 3.13g의 용액을 15시간동안 환류시키고, 냉각시킨 다음, 메탄올 150ml를 가한다. 반응혼합물을 15시간동안 더 환류시킨 다음 증발건조한다. 잔류물을 에테르와 물 사이에 분배한다. 에테르층을 분리한 다음, 1N 염산으로 세척한다(2×15ml). 합한 수성 추출물을 pH 8로 조정하고, 메틸렌 클로라이드로 추출한 다음, 황산 나트륨 위에서 건조시키고, 여과한 다음, 증발시켜 백색의 발포체를 수득한다. 생성물을 에테르로 결정화하여 5H-5-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸 1.30g을 수득한다. 융점 : 136 내지 139° .

출발물질은 다음과 같이 제조한다 :

a) 디메틸포름아미드 31ml중의 메틸 3-(1H-이미다졸-4-일)프로피오네이트 6.0g 및 트리에틸아민 11ml의 용액을 디메틸포름아미드 110ml중의 트리페닐메틸 클로라이드 9.65g의 용액으로 질소하에 실온에서 2시간동안 처리한다. 반응혼합물을 얼음 700g속에 부어넣고, 생성된 고체를 여과에 의해 수집한 다음, 에테르로 재결정화하여 메틸-3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피오네이트 13.83g을 수득한다. NMR(CDC1₃) δ=2.75(m, 4H), 3.05(s, 3H), 6.5-7.5(m, 17H).

b) 톨루엔 29ml중의 디이소부틸알루미늄 하이드라이드 44.4밀리몰의 용액을 메틸렌 클로라이드 175ml중의 메틸 3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피오네이트 8.79g의 용액에 질소하에 -72°C에서 가한다. 5분후, 메탄올 14ml 및 물 90ml를 가하여 반응물을 냉각시킨다. 반응혼합물을 실온으로 가온한 다음, 셀라이트를 통하여 여과한다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 황색 오일을 수득하고, 실리카 280g위에서 에테르를 사용하여 크로마토그래피하여 오일로서 3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피온알데하이드 4.13g을 수득한다.

IR(CDC1₃) : 2830, 2740, 1730cm⁻¹.

c) 핵산 10ml중의 n-부틸리튬 25밀리몰의 용액을 질소하에 -70° 에서 N-3급-부틸 4-브로모벤젠아미드 3.19g의 용액에 적가한다. 30분후, 테트라하이드로푸란 100ml중의 3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피온알데하이드 3.74g의 용액을 서서히 가한다. 반응혼합물을 -70°C에서 30분동안 교반한 다음, 25° 로 가온하고 25° 에서 2.5시간 동안 교반하고, 이어서 과량의 염화암모늄 포화용액으로 급냉시킨다. 수성층을 분리한 다음, 메틸렌 클로라이드로 추출한다(2×100ml). 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시킨다. 잔류물을 실리카 220g위에서 에테르 : 메틸 아세테이트 5 : 1를 사용하여 크로마토그래피하여 오일로서 4-[3-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-3-하이드록시프로프-1-일]-1-트리틸이미다졸을 수득한다.

IR(CH₂Cl₂) : 1660cm⁻¹.

d) 메틸렌 클로라이드 50ml중의 4-[3-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-3-하이드록시프로프-1-일]-1-트리틸이미다졸 3.21g 및 티오닐 클로라이드 1.5ml의 용액을 1시간동안 환류시키고, 냉각시킨 다음, 빙냉 중탄산나트륨 용액 50ml속에 부어넣는다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 백색 발포체로서 4-[3-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-3-클로로프로프-1-일]-1-트리틸이미다졸을 수득한다.

NMR(CDC1₃) : δ 1.45(s, 9H), 4.30(t, J=6.0Hz, 2H).

[실시예 31]

티오닐 클로라이드 10ml중의 5H-5-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸 1.25g의 용액을 1시간동안 환류시키고, 냉각시킨 다음, 증발시킨다. 잔류물을 0°C에서 클로로포름 10ml 중에 재용해시킨 다음, 빙냉의 진한 수산화암모늄 10ml를 서서히 가한다. 수성층을 분리시키고, 클로로포름으로 추출한다(3×20ml). 합한 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시킨다. 여과하고 증발시킨후, 메틸 아세테이트중의 5% 수산화암모늄을 사용하여 실리카 45g위에서 크로마토그래피하여 오일을 수득한 다음, 에테르성 염화수소 1몰당량으로 처리하여 5H-5-(4-시아노페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸을 수득한다. 융점 : 227 내지 228° .

[실시예 32]

티오닐 클로라이드 10ml중의 5H-5-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로이미다조[1,5-a]아제핀 1.29g의 용액을 1시간동안 환류시키고, 이어서 냉각시킨 다음, 증발시킨다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 빙냉 중탄산나트륨 용액사이에 분배한다. 수성층을 분리한 다음 메틸렌 클로라이드로 추출한다(3×15ml). 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시킨다. 생성된 오일을 메틸렌 클로라이드중의 5% 메탄올을 사용하여 실리카 26g위에서 크로마토그래피한다. 생성물을 에탄올중의 1몰 당량의 푸마르산으로 처리하여 5H-5-(4-시아노페닐)-6,7,8,9-테트라하이드로이미다조[1,5-a]아제핀을 수득한다. 융점 : 153 내지 155° .

출발물질은 다음과 같이 제조한 3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피오네이트로부터 5H-5-(4-3급-부틸아미노카보닐페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸을 제조하는 방법과 유사한 방법으로 에틸 5-(1-트리틸이미다졸-4-일)-1-펜타노에이트로부터 제조한다 :

a) 테트라하이드로푸란 150ml중의 디이소프로필아민 5.6ml의 용액을 질소하에 -70℃에서 2.5M n-부틸리튬 14.5ml로 30분 동안 처리한 다음, 트리에틸포스포노아세테이트 7.2ml를 적가한다. 30분후, 테트라하이드로푸란 50ml중의 3-(1-트리틸이미다졸-4-일)프로피오날데하이드 10.09g의 용액을 서서히 가한다. 반응혼합물을 실온으로 서서히 가온한 후, 15시간동안 교반하고, 과량의 염화암모늄 포화용액으로 급냉시킨다. 수성층을 분리한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다(2×50ml). 합한 유기추출물을 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 오일(15.35g)을 수득하고, 에테르를 사용하여 실리카 430g위에서 크로마토그래피하여 에틸 5-(1-트리틸이미다졸-4-일)-1-펜트-2-에노에이트 9.61g을 수득한다. 융점 : 86 내지 88° .

b) 무수 에탄올 460ml중의 에틸 5-(1-트리틸이미다졸-4-일)-1-펜트-2-에노에이트 9.20g의 용액을 대기압하에서 20분동안 목탄상의 10% 팔라듐 1.88g으로 수소화한다. 촉매를 셀라이트를 통하여 여과시켜 제조한다. 증발시켜 고체를 수득한 후, 헥산으로 재결정하여 에틸 5-(1-트리틸이미다졸-4-일)-1-펜타노에이트 8.64g을 수득한다. 융점 : 84 내지 86° .

[실시예 33]

테트라하이드로푸란 27ml중의 에틸 5-[1-(4-시아노벤질)이미다졸-5-일]-1-펜트-2-에노에이트 1.27g의 용액을 질소하에 5° 에서 칼륨 3급-부톡사이드 0.52g으로 처리한다. 반응혼합물을 5° 에서 2시간동안 교반한 다음, 1N 염산 10ml를 가한다. 층을 분리한다. 유기상을 1N 염산으로 추출한다(2×10ml). 합한 수성층을 에테르로 추출하고, 이어서 pH 8로 조정한다 다음, 메틸렌 클로라이드로 추출한다(3×15ml). 유기상을 건조시킨 다음, 증발시켜 생성물을 수득하고, 이를 1몰 당량의 에테르성 염산으로 처리한다. 생성된 고체를 아세톤으로 재결정화하여 5-(4-시아노페닐)-6-에톡시카보닐메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다. 융점 : 126 내지 127° .

출발물질은 다음과 같이 제조한다 :

a) 메틸렌 클로라이드 250ml중의 무수 디메틸설폭사이드 2.9ml의 용액을 질소하에서 -78℃까지 냉각시킨 다음, 옥살릴 클로라이드 2.1ml를 적가한다. -78℃에서 30분이 지난후, 디메틸 설폭사이드 18ml중의 3-[1-(4-시아노벤질)이미다졸-5-일]-1-프로판올의 용액을 서서히 가한다. 반응혼합물을 2시간동안 교반한 다음, 트리에틸아민 10.4ml를 가한다. 이어서 실온으로 가온한 후 물로 세척한다(4×100ml). 유기상을 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 3-[1-(4-시아노벤질)이미다졸-5-일]-1-프로피오날데하이드 4.13g을 수득한다.

IR(CH₂Cl₂) : 2750, 2250, 1732cm⁻¹ .

b) 질소하에 0° 에서 테트라하이드로푸란 170ml중의 디이소프로필아민 3.2ml 및 2.5M n-부틸리튬 9.2ml로부터의 리튬 디이소프로필아미드 23밀리몰의 용액을 -78℃까지 냉각시킨후, 트리에틸포스포노아세테이트 4.2ml를 적가한다. 30분후, 테트라하이드로푸란 30ml중의 3-[1-(4-시아노벤질)이미다졸-5-일]-1-프로피오날데하이드 4.1g의 용액을 서서히 가한다. 반응혼합물을 -78℃에서 2시간동안 교반한 다음, 실온으로 가온하고 과량의 염화암모늄 포화용액으로 급냉시키기 전에 추가로 15시간동안 더 교반한다. 수성층을 분리한 다음, 에틸 아세테이트로 추출한다(2×50ml). 합한 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시킨 후, 증발시켜 황색오일을 수득하고, 이를 실리카 20g위에서 크로마토그래피하여 에틸 5-[1-(4-시아노벤질)이미다졸-5-일]-1-펜트-2-에노에이트 3.56g을 수득한다.

IR(CH₂Cl₂) : 2240, 1720cm⁻¹ .

[실시예 34]

에탄올 1.2ml 및 1N 수산화나트륨 1.2ml중의 5-(4-시아노페닐)-6-에톡시카보닐메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드 0.21g의 용액을 실온에서 15시간 동안 교반한 다음 증발시키고, 잔류물을 물에 재용해시킨다. 수성상을 에틸 아세테이트로 추출한 다음 pH 2로 조정하고, 이어서 재추출하고, 중화시킨 후, 증발시킨다. 잔류물을 테트라하이드로푸란으로 연마한다. 유기상을 에테르성 염화수소로 처리하여, 5-(4-시아노페닐)-6-카복시메틸-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다. 융점 : 209 내지 211° .

[실시예 35]

테트라하이드로푸란 6ml중의 디이소프로필아민 0.12ml 및 2.5M n-부틸리튬 0.32ml로부터 제조한 리튬 디이소프로필아미드 0.80밀리몰의 용액을 0° 에서 -78° 의 테트라하이드로푸란 2ml중의 5-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 0.17g의 용액에 서서히 가한다. 0.5시간후, 벤질 브로마이드 0.1ml를 서서히 적가한다. 반응혼합물을 추가로 1시간 동안 교반한 다음, 물 5ml로 급냉시키고, 1N 염산으로 산성화한 후, 이어서 에테르 20ml로 희석시킨 다음, 층을 분리한다. 수성상을 pH 7로 조정하고, 에틸 아세테이트로 추출하고 (3×15ml), 이어서 유기 추출물을 황산나트륨 위에서 건조시킨다. 여과 및 증발시켜 발표체를 수득하고, 이를 에테르성 염화수소 1몰 당량으로 처리하여 5-벤질-5-(4-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드를 수득한다. 융점 : 249 내지 151° .

[실시예 36]

실시예 4, 8 및 10 및 7에서 기술한 바와같이 4-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘으로부터 유사한 순서의 변

형으로 제조된 7-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드를 제조한다. 융점 : 253 내지 254° .

[실시예 37]

실시예 4 및 8 내지 10에서 기술한 바와같이 4-(p-에톡시카보닐페닐)피리딘으로부터의 유사한 순서의 변형으로 7-(p-카바모일페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 포름에이트를 수득한다. 융점 193 내지 195° .

[실시예 38]

수산화나트륨 0.2g을 함유하는 메탄올 10ml중의 5-(p-시아노페닐)-3-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 1.65g의 용액을 실온에서 3시간 동안 교반한다. 용액을 환류온도로 가온하고, 1N 염산 5ml를 가한다. 1시간후, 반응혼합물을 냉각시킨후, 증발시킨다. 잔류물을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다. 융점 : 128 내지 131° .

증발물질은 다음과 같이 제조한다 : 메틸렌 클로라이드 20ml중의 2-아미노메틸-6-(p-시아노페닐)피리딘 2.0g의 용액을 질소하에 -15°C에서 에틸 옥살릴 클로라이드 1.4g으로 처리한다. 반응혼합물을 2시간에 걸쳐서 실온으로 가온한 다음, 용매를 증발시킨다. 잔류물을 오염화인 30ml중에 용해시키고, 반응혼합물을 15시간 동안 환류시킨 다음 증발건고시킨다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드와 중탄산나트륨 용액 사이에 분배한다.

유기상을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 오일을 수득하고, 이를 용출제로서 에틸아세테이트를 사용하여 실리카겔 100g위에서 크로마토그래피하여 5-(p-시아노페닐)-3-에톡시카보닐-이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다.

메탄올 30ml중의 5-(p-시아노페닐)-3-에톡시카보닐 이미다조[1,5-a]피리딘 1.1g의 용액을 1바아에서 목탄상 10% pd 1.0g을 사용하여 2시간 동안 수소화하고, 여과한 후 증발건고시킨다. 생성된 오일을 물과 에틸 아세테이트 사이에 분배한다. 유기상을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조한 후 증발시킨다. 잔류물을 에틸 아세테이트를 사용하여 실리카 겔 40g위에서 크로마토그래피하여 5-(p-시아노페닐)-3-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다.

[실시예 39]

메탄올 20ml중의 1-(p-시아노페닐)-4-(1-이미다졸릴)-1-부타논 0.24g의 용액을 실온에서 나트륨 시아노보로하이드라이드 0.2g으로 처리한다. 진한 염산을 가하여 pH 5.5 내지 6.0으로 조정하고, 이를 유지한다.

반응혼합물을 2시간 동안 교반하고, pH 2로 조정된 다음, 증발건고한다. 잔류물을 메틸렌 클로라이드중에 용해시키고, 중탄산나트륨 포화용액으로 세척한다. 유기층을 황산나트륨 위에서 건조시킨 후, 증발시켜 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 수득한다.

출발물질은 다음과 같이 제조한다 : N-3급-부틸-p-브로모벤즈아미드 6.95g을 -70°C에서 테트라하이드로푸란 175ml중에 용해시키고, 이어서 n-부틸리튬(2.7M) 20.1ml를 적가한다. 30분후, 테트라하이드로푸란 10ml중의 4-(1-트리틸-4-이미다졸릴)-부타논산 5.3g의 용액을 서서히 가한다. 반응혼합물을 실온으로 서서히 가온한후, 염화암모늄 수용액 20ml를 가한다. 유기층을 분리하고, 황산나트륨 위에서 건조시킨 다음, 증발시켜 1-(p-N-3급-부틸아미노카보닐페닐)-4-(1-트리틸-4-이미다졸릴)-1-부타논을 수득한다.

티오닐 클로라이드 20ml중의 1-(p-N-3급-부틸아미노카보닐페닐)-4-(1-트리틸-4-이미다졸릴)-1-부타논 0.5g의 용액을 3시간동안 환류시킨 다음, 빙수 100ml중에 부어넣는다. 수성상을 에테르로 추출하고(3×20ml), pH 10으로 조정된 다음, 메틸렌 클로라이드로 재추출한다. 유기상을 건조시킨 후, 증발시켜 1-(p-시아노페닐)-4-(4-이미다졸릴)-1-부타논을 수득한다.

[실시예 40]

라세미 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 하이드로클로라이드 20mg을 유속 0.8ml/min에서 용출제로서 물 : 메탄올 7 : 3을 사용하여 4.6×250mm 베타-사이클로덱스트린이 결합된 실리카 겔 컬럼에 적용한다. 분리분획을 진공하에서 증발시켜, (-)-5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, $[\alpha]_D^{25} = -89.2^\circ$ 및 (+)-5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, $[\alpha]_D^{25} = +85.02^\circ$ 을 수득한다. 화합물 둘다를 아세톤중에 분리적으로 용해시킨 다음, 에테르성 염화수소 1몰 당량으로 처리하여 각각 융점이 82 내지 83° (무정형) 및 218 내지 220° 인 염산염을 수득한다.

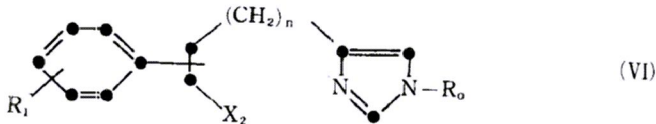
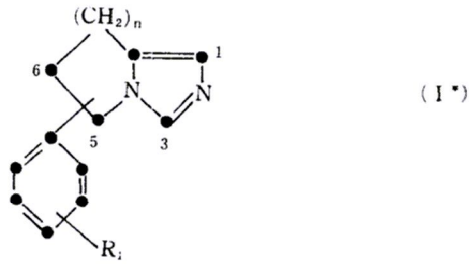
[실시예 41]

상기의 실시예와 유사한 방법으로 다음의 화합물을 제조할 수 있다 : 5-(m-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 5-(o-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 5H-5-(3-시아노페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸, 5H-5-(2-시아노페닐)-6,7-디하이드로피롤로[1,2-c]이미다졸, 5-(m-시아노페닐)이미다조[1,5-a]피리딘, 5-(o-시아노페닐)이미다조[1,5-a]피리딘, 6-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 8-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘.

(57) 청구의 범위

청구항 1

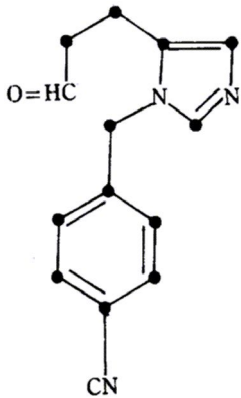
하기 일반식(VI)의 화합물을 폐환시킴을 특징으로 하여, 일반식(I*)의 화합물, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, n은 1 또는 3이고, R₁은 시아노 또는 C₁-C₄-알킬카바모일이며, R₀은 NH보호그룹 또는 수소이고, X₂는 이탈그룹이다.

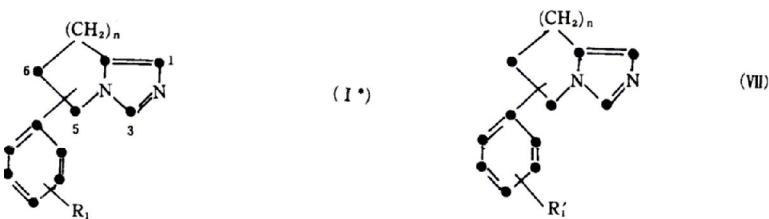
청구항 2

하기 구조식의 화합물을 염기성 조건하에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 5-(P-시아노페닐)-7,8-디하이드로이미다조[1,5-a]피리딘 또는 이의 염을 제조하는 방법.



청구항 3

일반식(VII) 화합물에서 그룹 R'₁인 C₁-C₄-알킬카바모일을 강력한 탈수제를 사용한 반응에 의해 시아노로 전환시킴을 특징으로 하여, 일반식(I*)의 화합물, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 제조하는 방법.

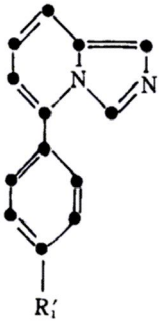


상기식에서, n은 1 또는 3이고, R₁은 시아노이며, R'₁은 시아노그룹으로 전환될 수 있는 그룹, C₁-C₄-알킬카바모일 그룹이다.

청구항 4

하기 일반식의 화합물을 강력한 탈수제와 반응시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)이미다조[1,5-a]

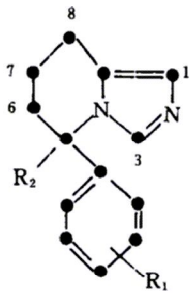
피리딘 또는 이의 염을 제조하는 방법.



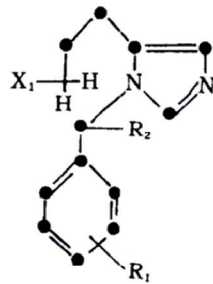
상기식에서, R₁'은 저급 알킬카바모일이다.

청구항 5

일반식(Vb)의 화합물을 염기의 존재하에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 일반식(1b)의 화합물, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



(1b)

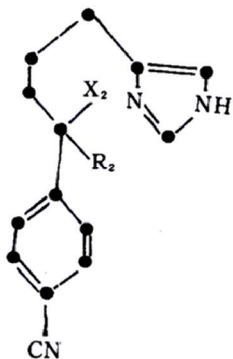


(Vb)

상기식에서, R₁은 시아노 또는 할로겐이고, R₂는 수소이며, X₁은 이탈그룹이다.

청구항 6

일반식(VIb)의 화합물을 염기의 존재하에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



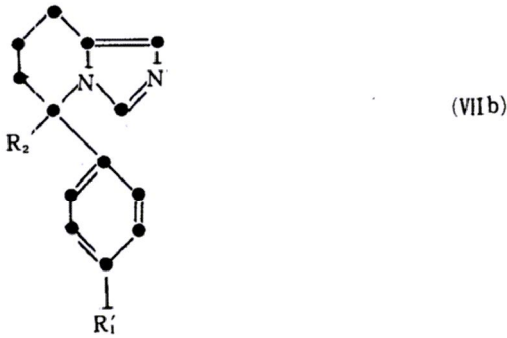
(VIb)

상기식에서 R₂는 수소이고, X₂는 이탈그룹이다.

청구항 7

하기 일반식(VIIb) 화합물에서, (a) 그룹 R₁'의 카바모일을 강력한 탈수제와의 반응에 의해 시아노로 전환시키거나, (b) 그룹 R₁'의 할로겐을 시아나이드염과의 반응에 의해 시아노로 전환시키거나, (c) 그룹 R₁'의 포르밀을 하이드라조산과의 반응에 의해 시아노로 전환시키거나, (d) 그룹 R₁'의 아미노를 알칼리 금속 아질산염 및 쿠프러스 시아나이드와의 반응에 의해 시아노로 전환시킴으로 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또

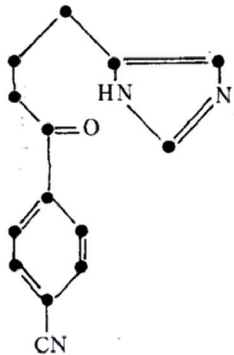
는 이의 염을 제조하는 방법.



상기식에서, R₁는 시아노 그룹으로 전환될 수 있는 그룹, 카바모일, 할로겐, 포르밀 또는 아미노이고, R₂는 수소이다.

청구항 8

하기 구조식의 화합물을 환원성 조건하에서 폐환시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.

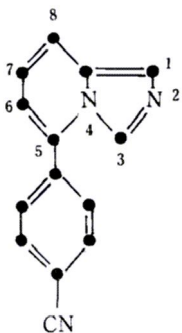


청구항 9

5-(p-시아노페닐)-3-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 염기로 처리한 후 생성된 산을 탈카복실화시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 10

하기 구조식의 화합물 또는 이의 7,8-디하이드로 유도체를 수소화 촉매의 존재하에서 수소를 사용하여 환원시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.



청구항 11

5-(p-시아노페닐)-5-에톡시카보닐-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘을 염기로 처리한 후 생성된 산을 탈카복실화시킴을 특징으로 하여, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 이의 염을 제조하는 방법.

청구항 12

제5항에 있어서, 5-(p-시아노페닐)-5,6,7,8-테트라하이드로이미다조[1,5-a]피리딘, 이의 입체이성체, 이들 입체이성체의 혼합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염이 제조됨을 특징으로 하는 방법.

