

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 403/06
A61K 31/415

(45) 공고일자 1993년11월20일
(11) 공고번호 특1993-0011038

(21) 출원번호	특 1990-0001039	(65) 공개번호	특 1990-0012914
(22) 출원일자	1990년01월31일	(43) 공개일자	1990년09월03일
(30) 우선권주장	25397 1989년02월02일 일본(JP) 48897 1989년02월28일 일본(JP) 273444 1989년10월20일 일본(JP) 342939 1989년12월28일 일본(JP)		
(71) 출원인	야마노우치 세이야쿠 가부시카가이샤 모리오카 시게오 일본국 도쿄도 츄오쿠 니혼바시 혼초 2초메 3반 11고		

(72) 발명자
 오타 미쓰아키
 일본국 이바라키켄 쓰쿠바군 야와라무라 오아자 쓰쓰도 1632-31
 고이데 도쿠오
 일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 2-5-9
 스즈키 다케시
 일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 2-5-9
 마쓰히사 아키라
 일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 2-5-9
 미야타 게이치
 일본국 도쿄도 신주쿠구 니시오치아이 1-28-2 스쿠에아 니시오치아이 102
 오모리 준야
 일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 2-5-9
 야나기사와 이사오
 일본국 도쿄도 네리마쿠쿠 사쿠지다이 2-22-8
 이병호, 최달용

심사관 : 김혜원 (책자공보 제3469호)

(54) 테트라하이드로 벤즈이미다졸 유도체 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

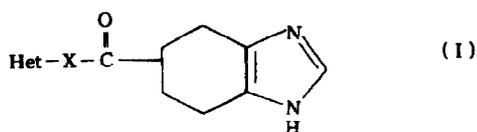
명세서

[발명의 명칭]

테트라하이드로 벤즈이미다졸 유도체 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 5-HT₃-수용체 길항제로서 유용한 하기 일반식(1)의 테트라하이드로벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염에 관한 것이다.



상기식에서, Het는 저급 알킬 그룹, 저급 알케닐 그룹, 저급 알키닐 그룹, 사이클로알킬-저급 알킬 그룹, 아르알킬 그룹, 저급 알콕시 그룹, 니트로 그룹, 하이드록실 그룹, 저급 알콕시카보닐 그룹, 및 할로겐 원자로 구성된 그룹 중에서 선택된 치환체 1 내지 3개에 의해 치환될 수 있는 헤테로사이클릭 그룹이고; X는 헤테로사이클릭 그룹의 탄소원자 또는 질소원자에 결합되는 단일결합 또는 -NH-이다.

통상적으로 공지된, 5-HT₃-수용체에 대한 길항제에는 영국 특허 제2,125,398호, 제2,166,726호, 제2,166,727호 및 제2,126,728호(JP-A-59-36675 및 JP-A-59-67284에 상응함, 사용된 용어 "JP-A"란 미심사 공개된 일본국 특허권을 말한다)에 기술되어 있는 아자비 사이클로 화합물, 영국 특허 제2,153,821호(JP-A-60-214784에 상응함)에 기술되어 있는 테트라하이드로카바졸 화합물 및 유럽 특허 제200,444호(JP-A-61-275276에 상응함)에 기술되어 있는 아자비사이클로 화합물이 포함된다.

본 발명자들은 5-HT₃-수용체에 대해 길항작용을 나타내는 화합물에 대하여 광범위한 연구를 수행하였다. 그 결과, 이들은 일반식(1)의 화합물이 높은 5-HT₃-수용체 길항 활성을 나타내는 신규한 화합물이라는 것을 발견하여 본 발명을 완성시켰다. 본 발명의 화합물은 상기한 공지된 5-HT₃-수용체 길항제들과는 구조가 완전히 상이하다.

일반식(1)에서, Het로 나타낸 헤테로사이클릭 그룹은 모노사이클릭 또는 축합된 헤테로사이클릭 환의 잔기를 포함한다. 헤테로사이클릭 환의 구체적인 예에는, 피롤리딘, 피페리딘, 피페라진, 모노플린, 피롤푸란, 티오펜, 이미다졸, 옥사졸, 티아졸, 피라졸, 이속사졸, 이소티아졸, 트리아졸, 티아디아졸, 옥사디아졸, 피리딘, 피리다진, 피리미딘, 피라진, 4H-사이클로펜타티아졸, 인돌, 이소인돌, 2, 3-디하이드로인돌(인돌린), 이소인돌린, 하이드록시인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 벤즈옥사졸, 4,5,6,7-테트라하이드로벤조티오펜, 2, 3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온, 퀴놀린, 이소퀴놀린, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로퀴놀린, 1, 2, 3, 4-테트라하이드로 이소퀴놀린, 1,4-벤즈옥사진, 페노티아진, 카바졸, β-카볼린 등이다.

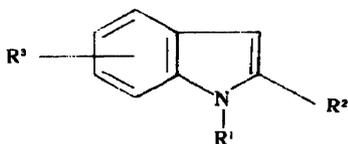
헤테로사이클릭 그룹은 임의의 위치(들)에, 저급 알킬 그룹, 저급 알케닐 그룹, 저급 알킬닐 그룹, 사이클로-저급 알킬 그룹, 아르알킬 그룹, 저급 알콕시 그룹, 니트로 그룹, 하이드록실 그룹, 저급 알콕시카보닐 그룹, 할로겐 원자 등과 같은 치환체(들)를 가질 수 있다.

특별한 언급이 없는한, 본 명세서에서 사용된 용어 "저급 알킬 그룹"이란 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹을 말한다. 저급 알킬 그룹의 예를 들면, 메틸, 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 이소프로필, 이소부틸, 3급-부틸, 이소펜틸, 3급-펜틸, 이소헥실 그룹 등이다.

"저급 알케닐 그룹"의 예를 들면, 비닐, 알릴, 1-프로페닐, 2-부테닐, 이소프로페닐 그룹 등이다. "저급 알킬닐 그룹"의 예를 들면, 에틸닐, 2-프로피닐 그룹 등이다. "사이클로알킬-저급 알킬 그룹"의 예를 들면, 사이클로프로필메틸, 사이클로펜틸메틸, 사이클로헥실 메틸, 사이클로헥실에틸, 사이클로헵틸메틸 그룹 등이다. "아르알킬 그룹"의 예를 들면, 벤질, 펜에틸 그룹 등이다. "저급 알콕시 그룹"의 예를 들면, 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시, 펜틸옥시, 헥실옥시, 이소프로폭시, 이소부톡시, 3급-부톡시, 이소펜틸옥시, 3급-펜틸옥시, 이소헥실옥시, 2-에틸부톡시 그룹 등이다. "저급 알콕시 카보닐 그룹"의 예를 들면, 메톡시카보닐, 에톡시카보닐, 프로폭시카보닐, 이소프로폭시카보닐, 부톡시카보닐, 3급-부톡시카보닐, 펜틸옥시카보닐, 헥실옥시카보닐 그룹 등이다.

할로겐 원자에는 염소, 브롬, 요오드 및 불소원자가 포함된다.

일반식(1)의 화합물중에서, Het가 하기 일반식이고 X가 단일결합인 화합물, 및 Het가 질소-함유 헤테로 사이클릭 그룹이고; X가 질소-함유 헤테로사이클릭 환의 질소원자에 결합된 단일결합인 화합물이 바람직하다.



상기식에서, R¹은 수소원자, 저급 알킬 그룹, 저급 알케닐 그룹, 저급 알킬닐 그룹, 사이클로알킬-저급 알킬 그룹 또는 아르알킬 그룹이고; R²는 수소원자, 저급 알킬 그룹 또는 아르알킬 그룹이며; R³은 수소 원자, 저급 알콕시 그룹, 니트로 그룹, 하이드록실 그룹, 저급 알콕시카보닐 그룹 또는 할로겐 원자이다.

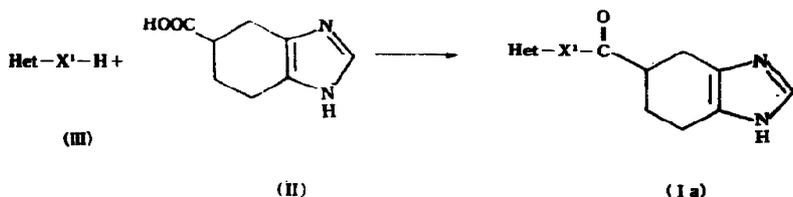
또한, 일반식(1)의 일부 화합물의 염도 본 발명에 포함된다. 이러한 염의 예에는, 무기염기(예 : 나트륨 및 칼륨)와의 염; 유기염기(예 : 에틸아민, 프로필아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 모르폴린, 피페리딘, N-에틸피페리딘, 디에탄올아민 및 사이클로헥실아민)와의 염; 염기성 아미노산(예 : 라이신 및 오르니틴)과의 염; 암모늄 염; 무기산(예 : 염산, 황산, 인산 및 브롬화수소산)과의 염; 유기산(예 : 아세트산, 옥살산, 숙신산, 시트르산, 말레산, 말산, 푸마르산, 디벤조일 타르타르산, 타르타르산 및 메탄설폰산)과의 염; 및 산성 아미노산(예 : 글루탐산 및 아스파르트산)과의 염이 포함된다.

본 발명에 따르는 화합물은 일반식(1)의 화합물이며, 또한, 본 발명에는 이 화합물의 토오토머 예를 들면, 하기 일반식의 화합물도 포함된다.



더욱이, 본 발명의 화합물은 분자내에 비대칭 탄소원자를 지니고 있으며, 이 비대칭 탄소에 기초한 모든 이성체, 예를 들면, 광학 활성 화합물, 라세미체, 부분입체이성체 등도 본 발명에 따르는 화합물에 포함된다.

본 발명에 따르는 화합물을 제조하는 방법이 하기에 기술되어 있다.



상기식에서, Het는 상기 정의한 바와 같고; X¹은 헤테로사이클릭 그룹의 질소원자에 결합된 단일 결합이거나 헤테로사이클릭 그룹의 탄소원자에 연결된 -NH-이다.

본 발명에 따르는 일반식(Ia)의 화합물은 일반식(III)의 아민, 아마이드 또는 우레아를 일반식(II)의 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시켜 수득할 수 있다.

반응은 다양한 공지된 아마이드 결합 형성 방법에 따라 수행한다. 사용될 용매는 특별히 한정되지는 않으나 디옥산, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 클로로포름, 에틸 아세테이트 및 디메틸포름아미드가 포함된다.

화합물(II)를 유리산의 형태 또는 이의 반응성 유도체의 형태(예 : 산 할로겐화물, 산 무수물, 산 아지드 및 펩타이드 합성시 일반적으로 사용되는 각종 활성 에스테르)로서 반응시킨다. 전자의 경우, 아마이드 결합 형성은 흔히 사용되는 축합제(예 : N, N-디사이클로헥실 카보디아미드)를 사용하여 수행할 수 있다.

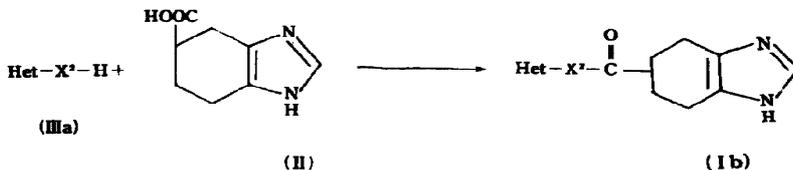
경우에 따라, 일반식(II)의 반응성 유도체의 종류에 따라 무기 염기(예 : 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨); 및 유기 염기(예 : 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸아닐린 및 피리딘)와 같은 염기의 존재하에서 반응을 수행하는 것이 바람직하다.

일반식(III)의 화합물은 통상 그대로 사용하나, 경우에 따라, 이의 알칼리 금속 염으로 전환시킨 후 사용한다.

일반식(III)의 화합물은 바람직하게는 화합물(II) 또는 이의 반응성 유도체와 등몰량으로 또는 과량으로 사용된다.

반응은 아마이드 결합 반응의 종류에 따라 선택된, 실온하, 냉각하 또는 가열하에서 수행할 수 있으나 통상 실온 또는 냉각하에서 수행한다.

방법 2 :



상기식에서, Het는 상기 정의한 바와 같고 ; X²는 Het에서 나타낸 바와 같이, 헤테로사이클릭 환의 탄소원자에 결합된 단일결합이다.

일반식(Ib)는 일반식(IIIa)의 헤테로사이클릭 화합물을 일반식(II)의 카복실산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시켜 수득할 수 있다.

반응은 카복실산 또는 이의 유도체를 사용하여 카보닐 화합물을 합성하는 각종의 공지된 방법에 따라 수행할 수 있다.

일반식(II)의 카복실산을 사용하는 경우, 일반식(IIIa)화합물과의 반응은 예를 들면, 축합제로서 폴리인산을 사용하는 탈수 축합반응이다. 반응은 용매와 함께 또는 용매없이 수행한다. 사용될 수 있는 용매는 반응에 불활성인 한 한정되지 않으나, 통상, 반응온도를 고려하여 적절한 비점을 지닌 용매를 선택한다. 적절한 용매의 예를 들면, 데칼린, 테트라린, 디글림 등이다. 반응은 실온 또는 바람직하게는 가열하에서 수행한다.

일반식(II)의 카복실산의 산 할로겐화물을 사용하는 경우, 반응은 루이스산(예 : 염화알루미늄, 염화제2철, 염화제2주석, 보론 트리플루오라이드 에틸 에테레이트 및 사염화티타늄)을 사용하여 공지된 방법 또는 이의 각종 변형방법에 따라 수행할 수 있을

프리델-크라프트(Friedel-Crafts)반응이다. 반응에 불활성인 용매는, 바람직하게는 사용된 루이스산의 종류에 따라 선택 사용될 수 있다. 사용가능한 용매의 예를 들면, 아세토니트릴 및 이황화탄소이다. 반응은 실온 또는 통상, 가열하에서 수행한다.

일반식(II)의 카복실산의 산 아마이드가 사용되는 경우, 반응은 헤테로사이클릭 카보닐, 화합물의 합성을 위해 빈번히 사용되는 공지의 반응형태인 빌스마이어(Vilsmeier)반응이다. 산 아마이드를 빌스마이어 복합체로 전환시키기 위한 시약은 일반적인 할로겐화제(예 : 5염화인 및 옥시염화인)이다. 반응은 용매와 함께 또는 용매 없이 수행할 수 있다. 용매 사용시, 반응에 불활성인 한 각종의 용매를 사용할 수 있다. 용매의 적절한 예는 1, 2-디클로로에탄이다. 반응은 실온 또는 가열하에서, 바람직하게는 가열하에서 수행한다.

방법 3 (N-알킬화) :



상기식에서, X는 상기 정의한 바와 같고; Het는 이의 환에 -NH-를 지닌 헤테로사이클릭 그룹이며;

Het²는 Het¹ 중 -NH-부위가 $\begin{matrix} -N- \\ | \\ R^4 \end{matrix}$ (여기서, R⁴는 저급 알킬 그룹, 저급 알킬닐 그룹, 사이클로알킬-저급 알킬 그룹 또는 아르알킬 그룹이다)로 전환되는 헤테로 사이클릭 그룹이다.

이 반응은 N-알킬화 반응이다. 본 명세서에 사용된 용어 "알킬화"란 저급 알킬, 저급 알케닐, 저급 알킬닐, 사이클로알킬-저급 알킬 또는 아르알킬 그룹의 도입을 말한다. 각종의 공지된 알킬화 기술을 이용할 수 있다. 예를 들면, 알킬화제를 사용하는 직접 N-알킬화에 따라 알킬화를 수행하는 경우, 반응은 냉각하, 실온에서 또는 가열하, 바람직하게는 냉각하 또는 실온에서 수행한다. 반응에 불활성인 용매(예 : 디옥산 및 디메틸 포름아미드)를 사용할 수 있다. 반응은 염기의 존재하 또는 이의 아미노 그룹에서 화합물(1d)의 알칼리 금속염을 사용하여 수행한다. 적절한 알킬화제의 예를 들면, 알킬 할라이드 및 알킬 설페이트 이다. 적절한 염기의 예를 들면, 무기염기(예 : 수소화나트륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨); 및 유기 염기(예 : 트리에틸아민, 디이소프로필아민, 디메틸아닐린 및 피리딘)이다.

이러한 방법으로 제조한 본 발명의 화합물을 추출, 결정화, 재결정화 및 각종 크로마토그래피 기술과 같은 통상적인 화학적 방법을 통해 유리 형태 또는 염의 형태로 분리 및 정제시킨다.

라세미체 형태로 수득한 화합물은 적절한 출발화합물을 사용하거나 일반적인 분석기술(예 : 우선 보통의 디벤조일 타르타르산과 같은 광학 활성 산과의 부분입체 이성체를 수득한 후, 광학적 분할을 수행하는 방법)에 따라 입체화학적으로 순수한 이성체로 만들 수 있다.

본 발명에 따르는 화합물 및 이의 염은 특히, 이하 기술하는 시험 실시예 1에 의해 입증된 바와 같이, 마취된 래트에서 세로토닌에 의해 유발되는 일시적인 서맥증을 나타내어 5-HT₃-수용체에 대해 길항성을 갖는 것으로 여겨진다. 그러므로, 본 발명의 화합물 및 이의 염은 항암제[예 : 시스플라틴(Cisplatin)] 또는 방사선에 의해 유발되는 구토를 억제하여, 편두통, 송이두통, 삼차신경통, 불안, 위장관 질환, 소화성궤양, 과민성 대장 증상 등의 예방 및 치료에 유용한 것으로 생각된다.

활성성분으로서 본 발명의 화합물 또는 이의 염하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물은 담체, 부형제 및 약제학에서 통상적으로 사용되는 기타 부가제를 사용하여 각종의 용량 형태, 예를 들면, 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 환제, 액제, 주사제, 좌제, 연고제, 페이스트제등으로 제조한다. 제제는 설하 투여를 포함하여 경구 또는 비경구로 투여할 수 있다.

약제학적 조성물을 위한 담체 또는 부형제에는 고체 또는 액체의 약제학적으로 허용되는 무독성 물질, 예를 들면, 락토오스, 마그네슘 스테아레이트, 전분, 탈크, 젤라틴, 아가, 펙틴, 아라비아 고무, 올리브 오일, 참기름, 코코아 버터, 에틸렌 글리콜 등이 포함된다.

본 발명의 화합물의 임상학적 용량은 환자의 상태, 체중, 나이, 성별 등을 고려하여 적절히 결정한다. 보통, 정맥투여시 0.1 내지 10mg/1일이고, 경구투여시 성인의 경우 1회 또는 수회 분할 용량으로서 0.5 내지 50mg/1일이다.

본 발명의 화합물의 약리학적 효과는 시험 실시예에 의해 확인된다.

[시험실시예 1]

5-HT₃-수용체에 대한 길항성

9주된 위스타 래트 숫컷에 우레탄 1g/kg을 복강내 투여하여 마취시킨 후, 인공호흡하에서 혈압 및 심박동수를 측정한다. 5-HT₃의 선택적 길항제인 세로토닌 또는 2-메틸세로토닌의 정맥투여에 의해 유발된 심박동수 및 혈압의 일시적 감소를 5-HT₃ 수용체를 통한 반응의 지표로 택한다[참조 : 베졸트-아리시 반사(Bezold-Jarishreflex); Paintal, A.S., Physiolo Rev., Vol.53, p. 159(1973)]

세로토닌(또는 2-메틸세로토닌) 투여 10분 또는 60분 전에 본 발명의 화합물 또는 이의 염을 정맥투여(0.03 내지 3μg/kg)하거나 경구투여(1 내지 30μg/kg)한 경우, 각각, 세로토닌 또는 2-메틸세로토닌에 의해 유발된 심박동수 및 혈압의 감소가 용량 의존적으로 억제되었다.

래트에서의 세로토닌-유발된 베졸트-아리시(BJ)반사에 대한 본 발명 화합물의 억제활성이 하기 표 1에 나타나 있다.

[표 1]

시험 화합물의 실시예 번호	BJ반사 억제활성(ED ₅₀ : µg/kg, 정맥투여)
2	0.29
4	0.044
9	0.80
36	0.063

[시험 실시예 2]

항암제-유발된 구토 억제

체중이 1 내지 1.5kg인 족제비(fervet)숫컷에 본 발명의 화합물 0.01 내지 0.3mg/kg을 피하 또는 경구투여시, 시스플라틴 10mg/kg의 복강내 투여에 의해 유발된 구토가 억제되었다.

[시험 실시예 3]

스트레스성 배변 억제

9주된 위스타 래트 숫컷에게 구속 스트레스를 주기 위해 우리에 가둔 후, 배변 횟수를 측정한다. 본 발명 화합물 또는 이의 염의 정맥투여(1 내지 100µg/kg)에 따라 구속 스트레스에 의해 유발되는 배변의 축진이 용량-의존적으로 억제되었다.

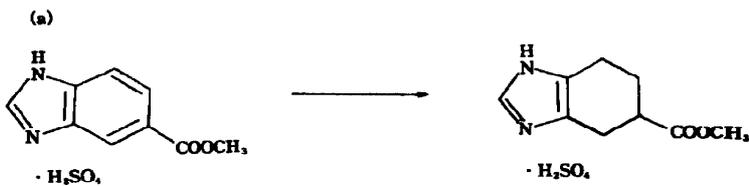
[시험 실시예 4]

독성

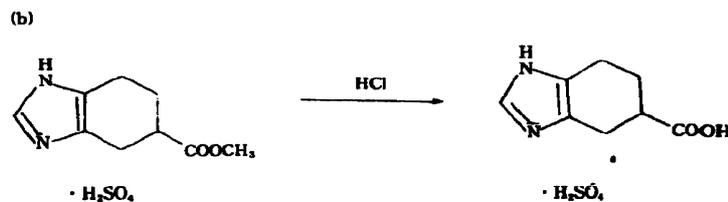
엡-앤드-다운(up-and-down)방법에 의해 측정한 결과, 본 발명의 화합물의 급성 독성은 정맥투여에서 100 내지 150mg/kg으로서, 이는 이 화합물의 독성이 낮다는 것을 나타내는 것이다.

본 발명은 참조실시예, 실시예 및 제형실시예를 참조로 더욱 상세히 설명되나, 본 발명이 여기에 한정되는 것으로 이해되어서는 안된다.

[참조실시예 1]



물 350ml 및 농염산 340ml의 혼합물 중에 상기 (a)에서 수득한 오일상 에스테르 설페이트 41.0g을 용해시킨 후, 혼합물을 100°C에서 3시간 동안 교반한다. 농축 후, 생성된 결정을 아세톤으로 세척하여 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 29.6g(벤즈이미다졸 에스테르를 기준으로 하여 76.8%)을 수득한다.



물리화학적 특성 :

융점 : 145 내지 148°C

NMR(d-DMSO) : δ 1.60-3.00(7H, m), 8.84(1H, s).

질량 스펙트럼(EI) : m/z 166(M⁺, 유리 화합물로서)

(CI) : m/z 167(M⁺+1, 유리 화합물로서)

[참조실시예 2]



염화 나트륨을 함유하는 4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸-5-카복실산 하이드로클로라이드 0.30g에 티오닐 클로라이드 5ml를 가한 후, 90℃에서 2시간 동안 교반한다. 감압하에서 증류시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 제조한다. 잔사에 디클로로메탄 10ml를 가하고, 여기에 5℃에서 디에틸아민 2ml를 가한 후, 실온에서 16시간 동안 교반한다. 혼합물에 디클로로메탄 40ml를 가하고 혼합물을 탄산수소나트륨 포화 수용액으로 세척한 후, 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 감압하에서 증류시켜 용매를 제거하여 N, N-디에틸-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복사미드 0.22g을 수득한다 :

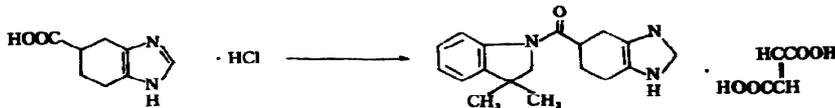
물리화학적 특성 :

NMR(TMS, CDCl)^δ 1.15(t, 6H), 2.0-3.5(m, 7H), 3.10(q, 4H), 8.15(s, 1H), 9.50(s, 1H).

질량 스펙트럼(FAB, Pos)m/z 222(M⁺1)

상기 수득한 화합물에 에틸 아세테이트 중 염화수소 4N용액 1ml를 가한 후, 감압하에서 증류시켜 용매를 제거하여 N, N-디에틸-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸-5-카복사미드 하이드로클로라이드 0.27g을 수득한다.

[실시에 1]



4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 하이드로클로라이드(염화나트륨 함유) 0.13g을 티오닐 클로라이드 0.7ml중에서 30분간 환류시킨 후, 감압하에서 증류시켜 휘발성 성분을 제거한다. 잔사를 빙냉하에서 디클로로메탄 2ml중 3, 3-디메틸인돌린 0.15g 및 트리에틸아민 0.15ml를 용액에 가한다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후, 여기에 탄산나트륨 수용액 5ml를 가하고 혼합물을 클로로포름/메탄올을 사용하여, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피시켜 오일상 물질로서 5-[(2,3-디하이드로-3, 3-디메틸인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 0.11g을 수득한다. 오일상 물질을 메탄올/아세트니트릴중 푸마르산의 용액으로 처리하여 5-[(2,3-디하이드로-3, 3-디메틸인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸 푸마레이트 0.09g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 119 내지 123℃

C₁₈H₂₁N₃O · C₄H₄O₄ · H₂O · 0.3CH₃CN에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 61.44, H; 6.36, N; 10.46.

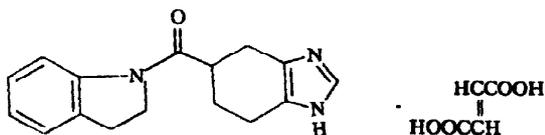
실측치(%) : C; 61.60, H; 6.03, N; 10.46.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 295(M⁺, 유리 화합물로서)

실시에 1에서와 같은 방법으로, 하기 화합물들을 합성한다.

[실시에 2]

5-[(2, 3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 푸마레이트



물리화학적 특성 :

용점 : 206 내지 208℃ (메탄올/아세트니트릴)

C₁₈H₁₇N₃O · C₄H₄O₄ · 0.3H₂에 대한 원소분석 :

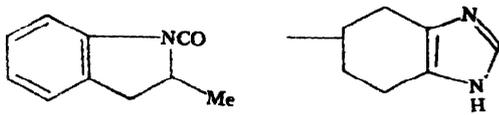
계산치(%) : C; 61.78, H; 5.60, N; 10.81.

실측치(%) : C; 61.92, H; 5.53, N; 10.68.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 3]

5-[(2-에틸-2,3-디하이드로인돌-1-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸



물리화학적 특성 :

용점 : 230 내지 234°C (분해) (에틸 아세테이트/헥산으로부터 재결정화)

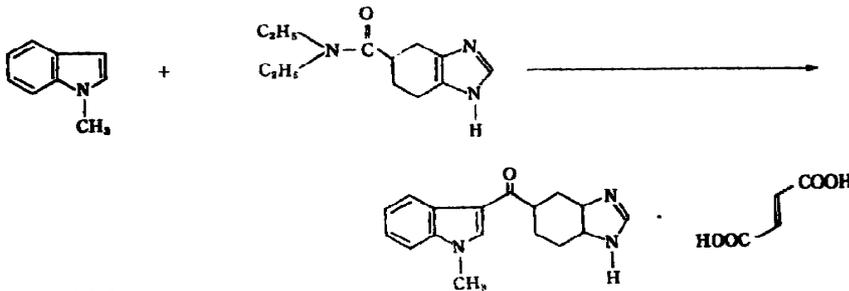
C₁₅H₁₉N₃O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 72.57, H; 6.81, N; 14.93.

실측치(%) : C; 72.76, H; 6.78, N; 14.62.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺)

[실시에 4]



N, N-디에틸 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈아미다졸-5-카복사미드 하이드로클로라이드 0.27g(1.05mmol), 1-메틸인돌 0.16ml(1.25mmol) 및 옥시염화인 0.15ml(1.65mmol)의 혼합물을 80°C에서 2시간 동안 교반하면서 가열한다. 여기에 물 30ml를 가하고, 1N 수산화나트륨 수용액을 사용하여 혼합물을 염기성으로 만든 후, 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨 후, 여과한다. 여액을 감압하에서 증류시킨 후, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피(용출제: 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아=10 : 1 : 0.1 용량) 및 예비 박층 크로마토그래피(전액 용매: 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아= 10 : 1 : 0.1 용량)를 통해 정제하여 기포물질 20mg을 수득한다. 생성물에 푸마르산 10mg을 가하여 이것을 푸마레이트로 전환시킨다. 에틸 아세테이트/메탄올(10 : 1/용량)로부터 재결정화하여 5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 푸마레이트 10mg을 수득한다.

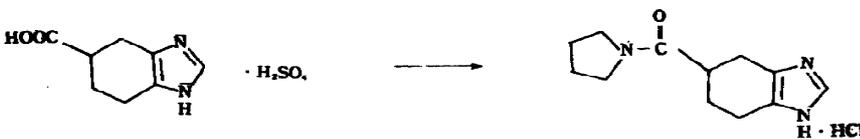
물리화학적 특성 :

용량 : 97 내지 102°C

질량 스펙트럼(EI) : m/z 279(M⁺, 유리 화합물로서)

NMR(CDCl₃)^δ (유리 화합물로서) : 1.90-3.00(7H, m, CH₂, CH), 3.80(3H, s, N-Me), 7.20(2H, m, ArH), 7.50-8.00(4H, m, ArH), 8.30(1H, m, NH).

[실시에 5]



아세트니트릴 53ml중에 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 5.3g 및 티오닐 클로라이드 2.9ml를 가한 후, 혼합물을 감압하에서 증류시켜 용매 10 내지 15ml를 제거한다.

여기에, 아세트니트릴 15ml를 가한 후, 혼합물을 감압하에서 다시 증류시켜 용매 10 내지 15ml를 제거한다. 잔류 용액을 2°C 이하에서 아세트니트릴 50ml중 피롤리딘 14.2g의 용액에 적가한다. 첨가한 후, 온도를 실온으로 회복시키고, 혼합물을 1시간 동안 교반한 다음 감압하에서 농축시킨다. 잔사에 포화 염화나트륨 수용액 30ml를 가한 후, 혼합물을 클로로포름(50ml×3)으로 추출한다. 클로로포름 층을 무수 황산마그네슘상에서 건조시키고 감압하에서 농축시킨 후, 에탄올 중 염산으로 처리하고

에탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 N-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)카보닐]피롤리딘 하이드로클로라이드 4.25g(8.29%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 234 내지 236°C

C₁₂H₁₈N₃OCl · 0.2H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 55.57, H; 7.15, N; 16.20, Cl; 13.67

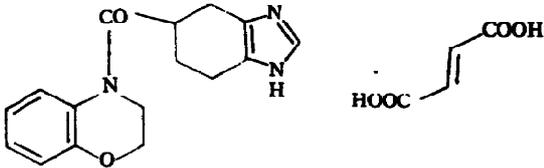
실측치(%) : C; 55.64, H; 6.99, N; 16.18, Cl; 13.79

질량 스펙트럼(EI) : m/z 291(M⁺, 유리 화합물로서)

실시에 5에서와 같이, 하기 화합물을 합성한다.

[실시에 6]

4-(4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-일카보닐)-2,3-디하이드로-1,4-벤즈옥사진 푸마레이트



물리화학적 특성

융점 : 176 내지 178°C

질량 스펙트럼(EI) : m/z 283(M⁺, 유리 화합물로서)

C₁₆H₁₇N₃O₂ · C₄H₄O₄에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 60.14, H; 5.30, N; 10.52

실측치(%) : C; 59.95, H; 5.28, N; 10.55

[실시에 7]



티오닐 클로라이드 5ml중에 순도 34.5%의 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복실산 하이드로클로라이드(염화나트륨 함유) 0.58g(0.98mmol)을 가한 후, 90°C에서 4시간 동안 교반한다. 냉각 후, 감압하에서 용액을 증류시켜 티오닐 클로라이드를 제거한다. 잔사에 디클로로메탄 10ml를 가한 후, 여기에 1, 2, 3, 4-테트라하이드로퀴놀린 0.20ml(1.59mmol) 및 트리에틸아민 0.35ml(2.53mmol)를 가하고 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 디클로로메탄 40ml를 가하고, 혼합물을 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 감압하에서 증류시켜 용매를 제거한 후, 용출제로서 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아 (10 : 1 : 0.1용량)를 사용하여, 잔사를 실리카 겔 컬럼 크로마토그래피시켜 기포성물질 100mg을 수득한 다음 에탄올 중 푸마르산 40mg으로 처리하여 푸마레이트로 전환시킨다. 에틸 아세테이트/메탄올(10 : 1 용량)로부터 재결정화하여 1-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-일)카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로퀴놀린 푸마레이트 90 mg(33.3%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 98내지 100°C

C₁₇H₁₉N₃O · C₄H₄O₂ 2H₂에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 58.19, H; 6.27, N; 9.69

실측치(%) : C; 58.43, H; 5.73 N; 9.53

NMR(DMSO-d₆) [ppm : 1.90(4H,q,7Hz,퀴놀린 CH₂x2), 2.00-3.00(7H,m,벤조이미다졸 CH₂x3,CH), 3.70(2H,t,J=7Hz(H₂N), 6.60(2H, s, 푸마르산 CHx2), 7.16(5H,m,ArH,NH), 7.55(1H,s,이미다졸 CH)

질량 스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 8]



티오닐 클로라이드 5ml에 순도 34.5%의 4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복실산 하이드로클로라이드(염화나트륨 함유) 0.58g(0.98mmol)을 가한 후, 90°C에서 4시간 동안 교반한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 감압하에서 증류시켜 티오닐 클로라이드를 제거한다. 잔사에 디클로로메탄 10ml를 가

한 후, 여기에 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 0.20ml (1.57mmol) 및 트리에틸아민 0.35ml (2.53mmol)를 가하고 실온에서 48시간 동안 교반한다. 반응 혼합물에 디클로로메탄 40ml을 가하고, 혼합물을 1N 수산화나트륨 수용액으로 세척한 후, 무수 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 감압하에 증류시켜 잔류물로부터 용매를 제거한다. 용출제로서 디클로로메탄/메탄올/수성 암모니아(10 : 1 : 0.1용량)를 사용하여, 잔사를 실리카 겔컬럼 크로마토그래피시켜 기포성물질 0.15g을 수득한 다음 디에틸 에테르/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 2-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)카보닐]-1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린 40mg (14.8%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 128 내지 130°C

NMR(DMSO-d₆) δ ppm : 2.00-3.00(7H, m, CH₂x, CH, 벤즈이미다졸), 3.00(2H, t, J=5Hz, CH₂), 3.40(2H, t, J=5Hz, -CH₂-), 4.24(2H, s, CH₂N), 7.22(6H, m, ArH, NH).

질량 스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺)

[실시에 9]



4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 0.78g과 티오닐 클로라이드 3ml의 혼합물을 50°C에서 20분간 가열한 후, 감압하에 농축시켜 과량의 티오닐 클로라이드를 제거하여 카복실산 클로라이드를 수득한다. 생성된 디메틸포름아미드 3ml중 카복실산 클로라이드의 용액을 빙냉하에서 2-하이드록시벤즈이미다졸 1.61g 및 60% 오일상 수소화나트륨 0.50g의 디메틸포름아미드 용액(30ml)에 가하고 반응 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 후, 감압하에서 농축시킨다. 0.5N 염산을 사용하여 잔사를 산성화시킨 후, 여과하여 불용성 물질을 제거한다. 탄산칼륨을 사용하여 여액을 염기성으로 만들고, 여과하여 형성된 결정을 수집한 후, 물로 세척하고 아세톤 중에서 방새 교반한다. 여과하여 생성된 결정을 수집하여 1-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)카보닐]-2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 0.20g(24%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 271 내지 274°C(분해)

C₁₅H₁₄N₄O₂ · 0.4H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 62.23, H; 5.15, N; 19.35

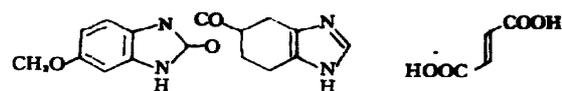
실측치(%) : C; 62.41, H; 5.02, N; 19.06

질량 스펙트럼(EI) : m/z 282(M⁺)

실시에 9에서와 같은 방법에 따라, 하기 화합물을 합성한다.

[실시에 10]

5-메톡시-1-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)-카보닐]-2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 푸마레이트



물리화학적 특성 :

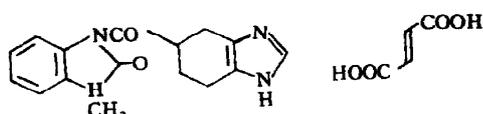
융점 : 125 내지 218°C(분해) (메탄올로부터 재결정화)

질량 스펙트럼(EI) : m/z 312(M⁺, 유리 화합물로서)

NMR(DMSO-d₆) δ ppm : 1.57-2.34(2H, m), 2.34-3.10(4H, m), 3.76(3H, s), 3.90-4.28(1H, m), 6.58(2H, s), 6.32-6.84(2H, m), 7.89(1H, d, J=8Hz).

[실시에 11]

1-메틸-3-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)-카보닐]-2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 145 내지 147°C(메탄올/아세토니트릴로부터 재결정화)

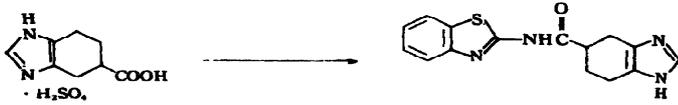
질량 스펙트럼(EI) : m/z 296(M⁺, 유리 화합물로서)

C₁₆H₁₆N₄O · C₄H₄O₄ · 0.5H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 57.00, H; 5.02, N; 13.30

실측치(%) : C; 56.91, H; 5.06, N; 13.31

[실시에 12]



1,2-디클로로에탄 10ml 중에서, 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 1.32g 및 티오닐 클로라이드 1.78g을 30분간 가열환류시킨다. 감압하에서 증류시켜 과량의 티오닐 클로라이드 및 용매를 제거한 후, 잔사를 무수 디메틸포름아미드 4.0ml 중에 용해시킨다. 용액을 냉방하서 무수 디메틸포름아미드 10ml중 2-아미노벤조티아졸 2.7의 용액에 가한 후, 실온에서 1시간 동안 교반한다. 감압하에서 증류시켜 용매를 제거한 후, 전개 용매로서 메틸렌 클로라이드/메탄올 혼합용매를 사용하여 잔사를 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시켜 정제한 다음 에탄올로부터 재결정화하여 N-(2-벤조티아졸릴)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일 카복사아미드 0.8g(53.7%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 165 내지 167°C

C₁₅H₁₄N₄OS · 0.25H₂O에 대한 원소분석

계산치(%) : C; 59.49, H; 4.82, N; 18.50, S; 10.59

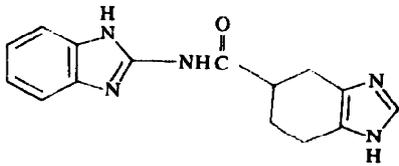
실측치(%) : C; 59.30, H; 4.73, N; 18.49, S; 10.68

질량 스펙트럼(EI) : m/z 298(M⁺)

실시에 12에서와 같이, 하기 화합물을 합성한다.

[실시에 13]

N-(2-벤즈이미다졸릴)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일카복사아미드



물리화학적 특성 :

융점 : 182 내지 185°C

C₁₅H₁₅N₅O · 0.6H₂O에 대한 원소분석

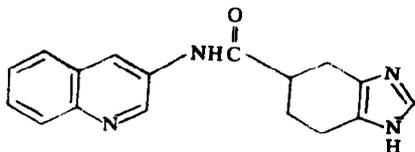
계산치(%) : C; 61.67, H; 5.58, N; 23.97

실측치(%) : C; 61.63, H; 5.44, N; 23.97

질량 스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺)

[실시에 14]

N-(퀴놀린-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일카복사아미드



물리화학적 특성 :

융점 : 296 내지 297°C

C₁₇H₁₆N₄O · 0.25H₂O에 대한 원소분석

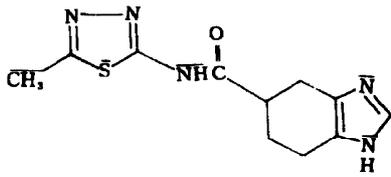
계산치(%) : C; 68.79, H; 5.60, N; 18.87

실측치(%) : C; 68.69, H; 5.66, N; 18.75

질량 스펙트럼(EI) : m/z 292(M⁺)

[실시예 15]

N-(5-메틸-1,3,4-티아디아졸-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복사미드



물리화학적 특성 :

융점 : > 300°C

C₁₁H₁₃N₃S · 0.2H₂O에 대한 원소분석 :

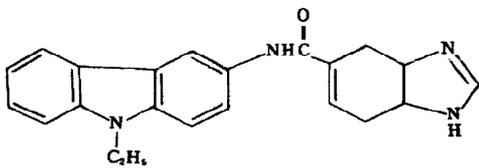
계산치(%) : C; 49.50, H; 5.06, N; 26.24, S; 12.01

실측치(%) : C; 49.86, H; 4.97, N; 26.40, S; 11.68

질량 스펙트럼(EI) : m/z 263(M⁺)

[실시예 16]

N-(9-에틸카바졸-3-일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복사미드



물리화학적 특성 :

융점 : 168 내지 170°C

C₂₂H₂₂N₄O · 0.5H₂O에 대한 원소분석 :

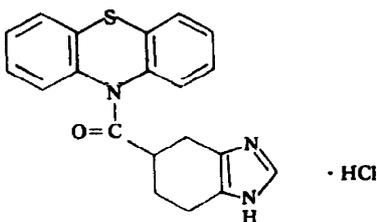
계산치(%) : C; 71.91, H; 6.31, N; 15.25

실측치(%) : C; 71.77, H; 6.13, N; 15.13

질량 스펙트럼(EI) : m/z 358(M⁺)

[실시예 17]

N-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)카보닐]페노티아진 하이드로클로라이드



물리화학적 특성 :

융점 : 268 내지 270°C

C₂₀H₁₇N₃OS · HCl · 0.5H₂O에 대한 원소분석 :

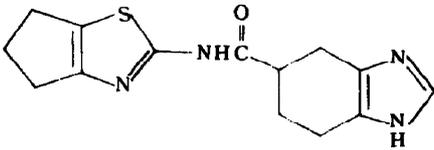
계산치(%) : C; 61.14, H; 4.87, N; 10.69, Cl; 9.02

실측치(%) : C; 61.15, H; 4.64, N; 10.60, Cl; 8.59

질량 스펙트럼(EI) : m/z 347(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 18]

N-(5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타디아졸-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복사미드



물리화학적 특성 :

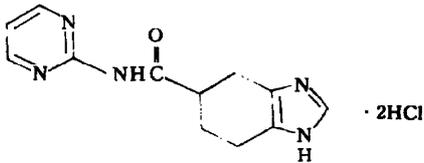
용점 : 164 내지 65°C

NMR(DMSO₆) δ ppm : 1.70-3.00(13H), 7.426(1H).

질량 스펙트럼(EI) : m/z 288(M⁺), 225

[실시예 19]

N-(피리미딘-2일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드



물리화학적 특성 :

용점 : 287 내지 289°C

C₁₂H₁₃N₅O · 2HCl · 1.4H₂O에 대한 원소분석 :

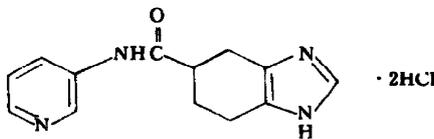
계산치(%) : C; 42.22, H; 5.25, N; 20.51, Cl; 20.77

실측치(%) : C; 42.35, H; 5.00, N; 20.69, Cl; 20.45

질량 스펙트럼(EI) : m/z 243(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 20]

N-(피리-3-일)4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복사미드 디하이드로클로라이드



물리화학적 특성 :

용점 : 285 내지 287°C

C₁₃H₁₄N₄O · 2HCl 에 대한 원소분석 :

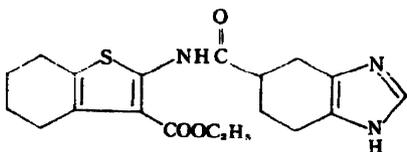
계산치(%) : C; 49.54, H; 5.12, N; 17.77.

실측치(%) : C; 49.74, H; 5.26, N; 17.53.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 242(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 21]

N-(3-에톡시카보닐-4,5,6,7-테트라하이드로벤조[b]티오피엔-2-일)-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복사미드



물리화학적 특성 :

용점 : 159 내지 161°C

C₁₉H₂₃N₃O₃S에 대한 원소분석 :

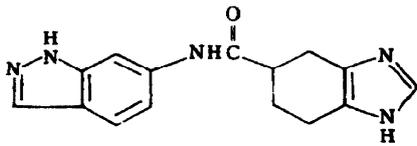
계산치(%) : C; 61.10, H; 6.21, N; 11.25, S; 8.59

실측치(%) : C; 60.87, H; 6.16, N; 11.05, S; 8.62

질량 스펙트럼(EI) : m/z 373(M⁺)

[실시에 22]

N-(인다졸-6-일)4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복사미드



물리화학적 특성 :

융점 : > 300℃

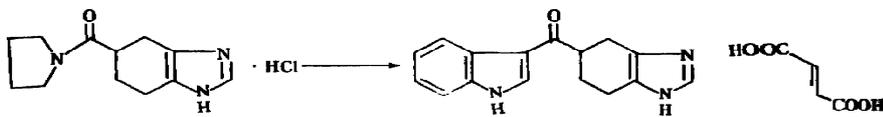
C₁₃H₁₃N₅O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 64.04, H; 5.37, N; 24.89.

실측치(%) : C; 63.79, H; 5.42, N; 24.75.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺)

[실시에 23]



실시에 5에서 수득한 N-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카보닐)피롤리딘 하이드로클로라이드 4g을 디클로로에탄 40ml에 가한 후, 여기에 인돌 2.74g 및 옥시염화인 4.4ml를 가한다. 혼합물을 80 내지 85℃에서 7시간동안 교반한 후, 실온에서 밤새 교반한다. 혼합물에 차가운 탄산칼륨 수용액 40ml를 가한 후, 클로로포름으로 추출한다. 추출물을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨 후, 감압하에서 증류시켜 용매를 제거한다. 용출제로서 클로로포름/에탄올을 사용하여, 잔사를 컬럼 크로마토그래피시켜 기포 물질로서 5-[(인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 1.82g을 수득한다. 메탄올 1ml중에 생성된 생성물 0.16g 및 푸마르산 0.06g을 용해시킨 후, 아세토니트릴 5ml를 용액에 가한다. 여과하여 형성된 결정을 수집하여 5-[인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 푸마레이트 0.13g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 153내지 154℃

C₁₆H₁₅N₃O · C₄H₄O₄ 0,15CH₃CN · 0.65H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 61.07, H; 5.24, N; 11.05.

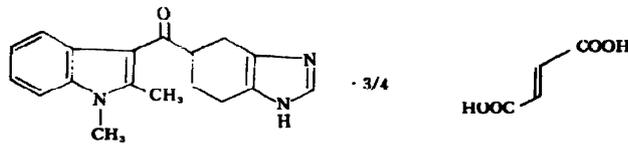
실측치(%) : C; 61.11, H; 5.01, N; 11.04.

질량 스펙트럼(FAB) : m/z 266(M⁺ + 1, 유리 화합물로서)

실시에 23에서와 같은 방법에 따라 하기 화합물을 합성한다.

[실시에 24]

5-[(1,2-디메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 3/4 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 : 220 내지 223℃

C₁₈H₁₉N₃O · 3/4 C₄H₄O₄에 대한 원소분석 :

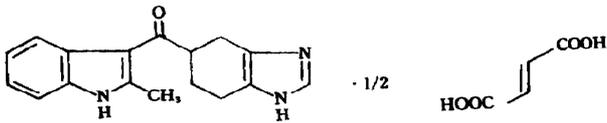
계산치(%) : C; 66.30, H; 5.83, N; 11.05

실측치(%) : C; 66.50, H; 5.83, N; 11.13

질량 스펙트럼(EI) : m/z 293(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 25]

5-[(2-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 1/2 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 : 221내지 223℃

$C_{17}H_{17}N_3O \cdot 1/2 C_4H_4O_4 \cdot 0.25H_2O$ 에 대한 원소분석 :

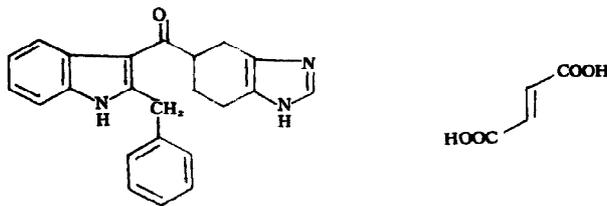
계산치(%) : C; 66.75, H; 5.75, N; 12.29.

실측치(%) : C; 66.73, H; 5.75, N; 12.29.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 279(M^+ , 유리 화합물로서)

[실시예 26]

5-[(2-벤질인돌-3-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 : 183 내지 186℃

$C_{23}H_{21}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.1H_2O$ 에 대한 원소분석 :

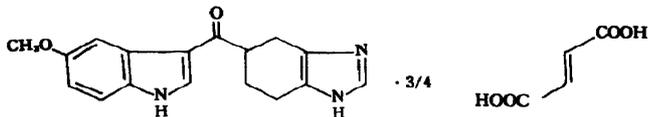
계산치(%) : C; 68.52, H; 5.37, N; 8.88

실측치(%) : C; 68.38, H; 5.50, N; 8.87

질량 스펙트럼(EI) : m/z 355(M^+ , 유리 화합물로서)

[실시예 27]

5-[(5-메톡시인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 3/4 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 : 162내지 164℃

$C_{17}H_{17}N_3O_2 \cdot 3/4 C_4H_4O_4 \cdot 0.2CH_3CN \cdot 0.85H_2O$ 에 대한 원소분석 :

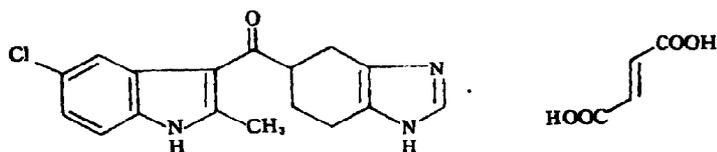
계산치(%) : C; 60.36, H; 5.54, N; 11.04.

실측치(%) : C; 60.33, H; 5.25, N; 10.93.

질량 스펙트럼(EI) : m/z 295(M^+ , 유리 화합물로서)

[실시예 28]

5-[(5-클로로-2-메틸인돌-3-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



물리화학적 특성 :

융점 : 212 내지 213℃

$C_{17}H_{16}N_3OCl \cdot C_4H_4O_4$ 에 대한 원소분석 :

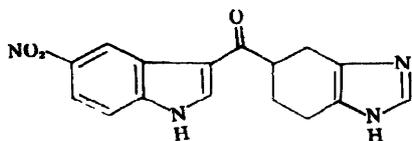
계산치(%) : C; 58.68, H; 4.67, N; 9.78, Cl; 8.25

실측치(%) : C; 58.43, H; 4.91, N; 9.67, Cl; 8.24

질량 스펙트럼(FAB, Pos) : m/z 314(M⁺ + 1, 유리 화합물로서)

[실시에 29]

5-[(5-니트로인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸



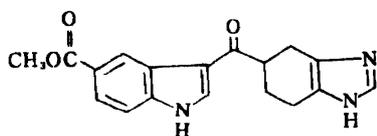
물리화학적 특성 :

용점 : 227 내지 229°C

NMR(DMSO-d₆) 100M, δ : 2.00(2H,m), 2.70(4H,m), 3.63(1H,m), 7.44(1H,s), 7.64(1H,d, j_{5,7}=12Hz), 8.10(1H,dd, j_{6,7}=12Hz, J_{4,6}=4Hz), 8.72(1H,s), 9.07(1H,d, J_{4,6}=4Hz), 12.56(1H,br)

[실시에 30]

5-[(5-메톡시카보닐인돌-3-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸



물리화학적 특성 :

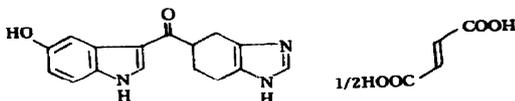
용점 : 205 내지 209°C

NMR(DMSO-d₆)100M δ : 1.90-2.15(2H,m), 2.83(4H,br), 3.75(1H,br), 7.56(1H,d, j_{6,7}=12Hz), 7.84(1H,dd, J_{6,7}=12Hz, J_{4,6}=3Hz) 8.62(1H,d, J_{2NE}=4Hz), 8.90(2H,s), 12.60(1H,d, J_{2NE}=4Hz).

질량스펙트럼(EI) : m/z 323(M⁺)

[실시에 31]

5-[(5-하이드록시인돌-3-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 1/2 푸마레이트



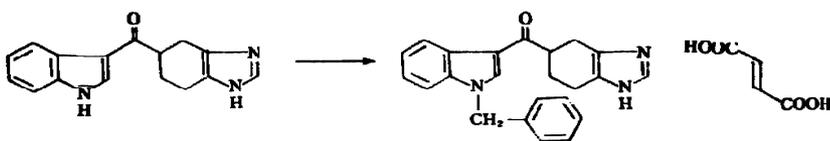
물리화학적 특성 :

용점 : 282 내지 286°C

NMR(DMSO-d₆)100M δ : 1.90(2H,br), 2.85(4H,br), 3.74(1H,br), 6.76(1H,s), 6.84(1H,dd, j_{6,7}=12Hz, J_{4,6}=4Hz), 7.41(1H,d, J_{6,7}=12Hz), 7.74(1H,d, J_{4,6}=4H, dJ_{4,6}=4Hz), 8.50(1H,d, J_{2NE}=5Hz), 9.07(1H,s), 11.95(1H,d, J_{2NE}).

질량스펙트럼(EI) : m/z 281(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 32]



무수 디메틸포름아미드 5ml 중에 60% 오이랑 수소화나트륨 0.04g을 가한 후, 여기에 실시에 23에서 수득한 6-[(인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로-1H-벤즈이미다졸 0.51g을 실온에서 서서히 가한다 30분 후, 여기에 0°C에서 벤질 브로마이드 0.07g을 서서히 가하고 실온에서 밤새 교반한다. 반응 혼합물에 물 20ml 및 액상-액상 분리를 위한 클로로포름 20ml를 가한다. 유기층을 물로 세척한 후, 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시킨다. 증류시켜 용매를 제거한 후, 용출제로 클로로포름/메탄올을 사용하여 잔사를 크로마토그래피시킨다. 생성된 기포성 물질(0.12g)을 푸마르산 0.04g과 함께 에탄올/에틸 아세테이트로부터 재결정화하여, 5-[1-벤질인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸 푸마레인 0.10g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

$C_{23}H_{21}N_3O \cdot 0.75H_2O$ 에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 66.86, H; 5.51, N; 8.66

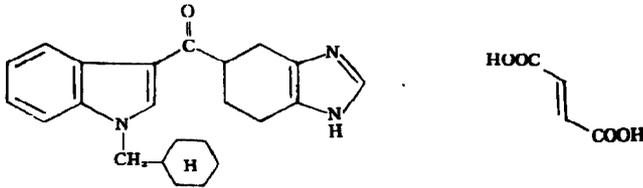
실측치(%) : C; 66.83, H; 5.48, N; 8.88

질량 스펙트럼(EI) : m/z 321(M^+ , 유리 화합물로서)

실시에 32에서와 같은 방법에 따라, 하기 화합물을 합성한다.

[실시에33]

5-[(1-사이클로헥실메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



물리화학적 특성 :

용점 : 95 내지 100°C(에탄올/에틸 아세테이트)

$C_{23}H_{27}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.5AcOEt$ 에 대한 원소분석 :

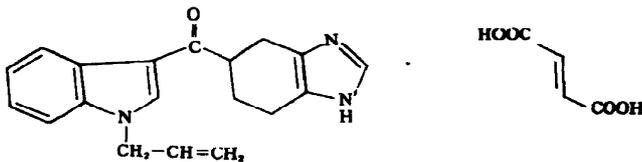
계산치(%) : C; 62.46, H; 7.05, N; 7.54

실측치(%) : C; 62.59, H; 6.69, N; 7.19

질량 스펙트럼(EI) : m/z 361($M^+ + 1$, 유리 화합물로서)

[실시에 34]

5-[(1-알릴인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



용점 : 144 내지 145°C(에탄올/에틸 아세테이트)

$C_{19}H_{19}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.35AcOEt \cdot 0.3H_2O$ 에 대한 원소분석 :

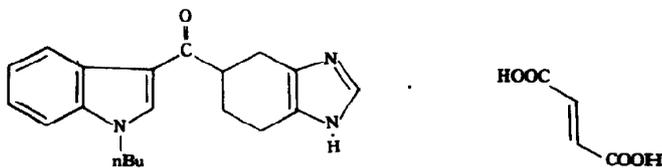
계산치(%) : C; 64.03, H; 5.81, N; 9.18

실측치(%) : C; 64.00, H; 5.74, N; 9.17

질량 스펙트럼(EI) : m/z 305(M^+ , 유리 화합물로서)

[실시에 35]

5-[(1-n-부틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



물리화학적 특성 :

용점 : 104 내지 106°C(에탄올/아세토니트릴)

$C_{20}H_{23}N_3O \cdot C_4H_4O_4 \cdot 0.8H_2O$ 에 대한 원소분석 :

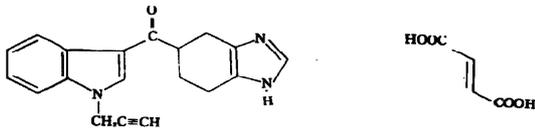
계산치(%) : C; 63.78, H; 6.38, N; 9.30

실측치(%) : C; 63.82, H; 6.14, N; 9.33

질량 스펙트럼(EI) : m/z 321(M^+ , 유리 화합물로서)

[실시에 36]

5-[(1-프리티피닐)인돌-3-일]카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 · 푸마레이트



용점 : 130 내지 131°C (에탄올/아세트니트릴)

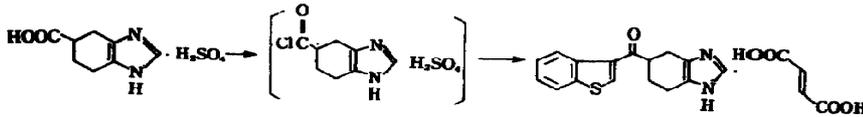
C₁₉H₁₇N₃O · C₄H₄O₄ · 1.3H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 62.38, H; 5.37, N; 9.49

실측치(%) : C; 62.38, H; 5.19, N; 9.21

질량 스펙트럼(EI) : m/z 303(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 37]



아세트니트릴 5ml중에 4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 0.53g을 현탁시키고, 이 현탁액에 염화 티오닐 0.29ml을 가한다. 현탁액을 55 내지 60°C에서 1시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 제거한다. 잔사에 벤조티오펜 4.6ml을 가한 다음, 여기에 염화 알루미늄 0.4g을 가한다. 60°C에서 3시간 동안 교반시킨후, 반응 혼합물을 차가운 탄산 칼륨 수용액에 붓는다. 이 용액의 pH를 8 내지 9로 조정하고 클로로포름으로 추출시킨다. 유기상을 무수 황산 마그네슘상에 건조시키고, 용매를 증류시켜 제거한다. 잔사를 용출제로서 클로로포름/메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시켜 5-[(벤조티오펜-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸을 수득한다. 생성물을 통상의 방법으로 등몰량의 푸마르산으로 처리하고 이를 에탄올/아세트니트릴로부터 재결정화하여 5-[(벤조티오펜-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 푸마레이트 0.04g을 수득한다.

물리화학적 특성

용점 : 135 내지 137°C

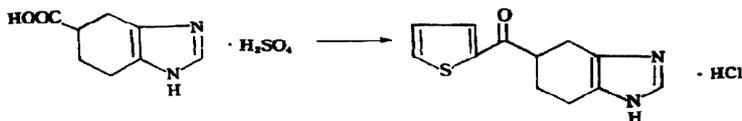
C₁₆H₁₄N₂OS · C₄H₄O₄ · 0.3EtOH · 0.2H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 59.50, H; 6.74, N; 7.71, S; 7.71

실측치(%) : C; 59.41, H; 5.07, N; 6.53, S; 7.91

질량 스펙트럼(EI) : m/z 282(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 38]



폴리인산 2g, 티오펜 5ml 및 4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸-5-카복실산 설페이트 2.91g의 혼합물을 100°C에서 8시간 동안 교반시킨다. 냉각 후, 여기에 냉수 20ml를 가하고, 반응 혼합물을 톨루엔 20ml로 2회 세척한다. 수성층을 탄산 칼륨으로 pH가 8 내지 9되게 조정하고 클로로포름으로 추출시킨다. 유기층을 무수 황산 마그네슘 상에 건조시키고, 용매를 증류시켜 제거한다. 잔사를 에틸 아세테트 중의 염화수소의 4N 용액으로 처리한 다음 메탄올/아세트니트릴로부터 재결정화하여 5-[(티오펜-2-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 하이드로클로라이드 0.12g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 218 내지 220°C

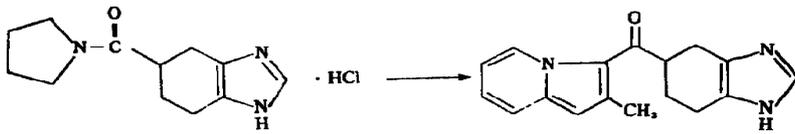
C₁₂H₁₂N₂OS · HCl에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 53.63, H; 4.88, N; 10.42, S; 11.93

실측치(%) : C; 53.25, H; 4.98, N; 10.62, S; 11.70

질량 스펙트럼(EI) : m/z 232(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 39]



1,2-디클로로에탄 5ml 중의 N-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘하이드로 클로라이드 0.5g 및 2-메틸이미도진 0.39g의 용액에 옥시염화인 0.90g을 적가한다. 반응 혼합물을 85°C에서 밤새 환류시킨다. 실온으로 냉각시킨 후, 여기에 물 5ml을 가한다. 유기층을 제거하고 클로로포름 10ml을 수성층에 가한다. 용액을 20% 수산화 나트륨 수용액으로 pH가 9되게 조정 한 다음 콜로로포름을 추출한다. 유기층을 무수 황산 마그네슘 상에서 건조시키고, 용매를 증류시켜 제거한 다. 잔사를 용출제로서 크로로포름/메탄올을 사용하여 실리카겔 컬럼 크로마토그래피에 의해 정제시 킨 다음, 메탄올로부터 재결정화하여 5-[(2-메틸이미도진-3-일)카보닐]-4,5,6,7테트라하이드로벤즈 이미다졸 0.21g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 260 내지 264°C

C₁₇H₁₇N₃O · 0.15C₂H₅OH · 0.2H₂O에 대한 원소분석 :

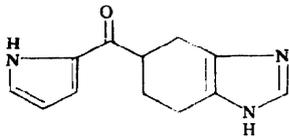
계산치(%) : C; 71.68, H; 6.36, N; 14.50

실측치(%) : C; 71.71, H; 6.16, N; 14.46

질량 스펙트럼(EI) : m/z 279(M⁺)

[실시예 40]

2-메틸이미도진을 피롤로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 39에서와 동일한 방법을 사용하여 하기 구조식의 5-[(2-피롤릴)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸을 합성한다 :



물리화학적 특성 :

용점 : 225 내지 226°C

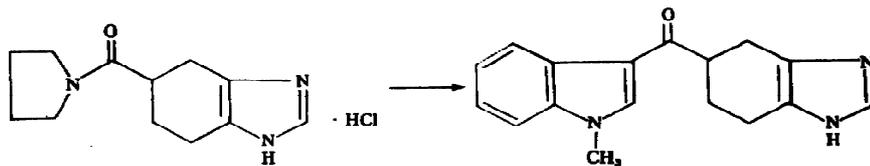
C₁₂H₁₂N₃O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 66.96, H; 6.09, N; 19.52

실측치(%) : C; 66.74, H; 6.23, N; 19.41

질량 스펙트럼(EI) : m/z 215(M⁺)

[실시예 41]



염화 에틸렌 70ml 중의 N-[(4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)피롤리딘하이드로클로 라이드

7.0g 및 N-메틸인돌 5.4g의 현탁액에 옥시염화 인 12.6g을 가하고, 혼합물을 80 내지 85°C에서 7시 간 동안 교반시킨다. 혼합물을 냉각시킨 후, 혼합물을 0 내지 5°C로 냉각시키고 혼합물의 온도를 실 온이하로 유지시키면서 냉수 70ml을 반응 혼합물에 적가함으로써 과량의 옥시염화 인을 분해시킨다. 유기 층을 제거하고, 수성층을 냉각하에서 20% 수산화나트륨 수용액을 사용하여 pH가 9가 되게 조정 한 다음, 클로로포름으로부터 추출시킨다. 클로로포름 층에 물 70ml을 가하고, 여기에 6N 염산을 얼 음-냉각하에 교반시키면서 가하여 pH를 2.4내지 2.8로 조정한다. 클로로포름 층을 제거시킨다. 수성 층을 클로로포름으로 세척하고 여기에 메탄올 40ml을 가한다. 요액을 냉각시키면서 20% 수산화나트 륨 수용액으로 알칼리성이 되게 한다. 생성된 결정을 여과시켜 수집하고 메탄올과 물의 차가운 혼합 물(1 : 1용량)로 세척하여 5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 6.87g(89.9%)을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 139-141°C

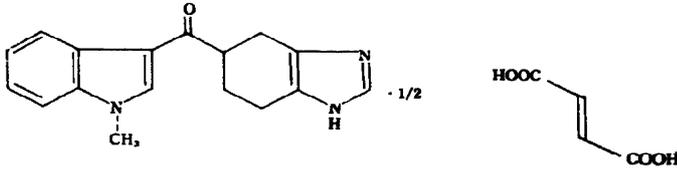
질량 스펙트럼(EI) : m/z 279(M⁺)

¹H-NMR(CDC1₃-DMSO-d₆) : 1.80-2.32(m,2H), 2.56-3.04(m,4H), 3.32-3.60(m,1H), 3.90(s,3H), 7.12-7.20(m,3H), 7.40(s,1H), 7.92(s,1H), 8.20-8.40(m,1H). C₁₇H₁₇N₃O · 0.2EtOH · 0.35H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 70.88, H; 6.46, N; 14.25

실측치(%) : C; 70.83, H; 6.50, N; 14.23

[실시에 42]



5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸을 공지된 방법으로 에탄올중의 푸마르산 1/2분자량으로 처리하여 5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 1/2푸마레이트를 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 224- 225℃

C₁₉H₁₉N₃O₃에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 67.64, H; 5.68, N; 12.45

실측치(%) : C; 67.56, H; 5.66, N; 12.35

질량 스펙트럼(EI) : m/z 280(M⁺ + 1, 유리 화합물로서)

[실시에 43]

5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸의 광학적 분할(1)

a) 메탄올 60ml을 실시에 41에서 수득한 5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 5.87g을 가하고, 여기에 메탄올 240ml중의 (+)-디벤조일 타르타르산 7.52g의 용액을 한번 더 가하여 맑은 용액을 형성시킨다. 용액을 실온에서 밤새 정치시키면, 결정이 침전되는데, 이를 여과시켜 수집하고 디메틸포름아미드/물로부터 3회 재결정화하여 (R)-(-)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸(+)-디벤조일타르타레이트 2.30g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

[α]_D²⁰
= +30.6° (c=1, 10, 디메틸포름아미드)

융점 : 169.0-170.0℃

C₁₇H₁₇N₃O · C₁₈H₁₄O₈ · H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 64.12, H; 5.07, N; 6.41

실측치(%) : C; 64.13, H; 5.03, N; 6.55

질량 스펙트럼(EI) : m/z(M⁺ + 1, 유리 화합물로서)

(b) 2N 염산 수용액에 상기 (a)에서 수득한 화합물 2.2g을 가하고, 이 용액을 에틸 아세테이트로 세척한 다음 탄산 나트륨으로 pH가 약 9되게 조정한다. 수성층을 클로로포름/메탄올(4 : 1용량)로 추출시킨다. 추출물을 무수 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 용매를 증류시켜 제거하여 기포물질로서 (R)-(-)-[(5-1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 0.94g을 수득한다.

[α]_D²⁰
= -16.5° (C=1, 13, 메탄올)

(c) 상기 (b)에서 수득한 (R)-(-)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸(0.56g)을 메탄올/사세트니트릴중의 푸마르산 0.21g으로 처리하여 (R)-(-)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 푸마레이트 0.64g을 수득한다.

[α]_D²⁰
= -28.1° (C=1, 22, 메탄올)

융점 : 150.5-151.5℃

C₁₇H₁₇N₃O · C₄H₄O₄ · 0.35CH₃CN · 0.25H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 62.91, H; 5.49, N; 11.33

실측치(%) : C; 62.94, H; 5.41, N; 11.35

질량 스펙트럼(EI) : m/z279(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 44]

에탄올/에틸 아세테이트중에 실시예 43(b)에서 수득한 (R)-(-)-5-[(1-메틸-3-인돌릴)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸 100mg을 용해시키고 여기에 에틸아세테이트중의 염화 수소 용액을 가한다. 이렇게 하여 형성된 결정을 수집하고 에탄올로부터 재결정화하여 (R)-(-)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸 하이드로클로라이드 70mg을 수득한다.

[α]_D²⁰ = -42.9° (C=1.02, 메탄올)

용점 : 215-230°C

C₁₇H₁₇N₃O · HCl에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 64.66, H; 5.75, N; 13.31, Cl; 11.23

실측치(%) : C; 64.37, H; 5.80, N; 13.12, Cl; 11.17

질량 스펙트럼(EI) : m/z279(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 45]

5-[(1-메틸인돌-3-일)-카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸의 광학적 분할(2)

(a) (-)벤조일타르타르산을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 43(a)에서와 동일한 방법으로, (S)-(+)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸(-)디벤조일타르타레이트를 수득한다.

[α]_D²⁰

= -30.3° (c=1.07, 디메틸포름아미드)

용점 : 168.0-169.5°C

C₁₇H₁₇N₃O · C₁₈H₁₄O₈ · H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 64.12, H; 5.07, N; 6.41

실측치(%) : C; 64.13, H; 5.13, N; 6.71

질량 스펙트럼(EI) : m/z280(M⁺ + 1, 유리 화합물로서)

(b) 상기 (a)에서 수득된 바의 염을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 43(b)와 동일한 방법으로, (S)-(+)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸을 기포성 물질로서 수득한다.

[α]_D²⁰

= +16.7° (C=0.35, 메탄올)

(c) 상기 (b)에서 수득한 (S)-(+)-5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸을 사용하는 것을 제외하고는, 실시예 43(c)에서와 동일한 방법으로 (S)-(+)-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸 푸마레이트의 결정을 수득한다.

[α]_D²⁰

= +28.3° (c=1.14, 메탄올)

용점 : 151.0-152.0°C

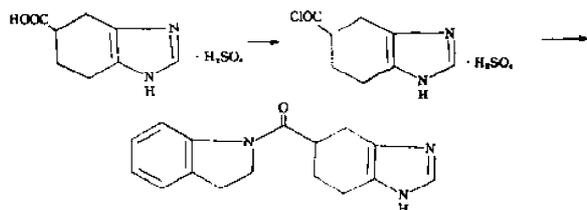
C₁₇H₁₇N₃O · C₄H₄O₄ · 0.35CH₃CN · 0.25H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 62.91, H; 5.49, N; 11.33

실측치(%) : C; 62.96, H; 5.39, N; 11.37

질량 스펙트럼(EI) : m/z279(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시예 46]



4,5,6,7-테트라하이드로벤조이미다졸-5-카복실산 설페이트(1.32g)를 염화티오닐 1.78g과 함께 30분간 1,2-디클로로에탄 10ml 중에서 환류시키고, 가량의 염화티오닐 및 용매를 감압하에 증류시켜 제

거한다. 잔사에 1,2,-디클로로에탄 10ml을 가하고, 이에 인돌 1.6ml을 교반시키면서 30℃ 이하에서 적당한 다음, 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 반응 혼합물을 연속적으로, 물 30ml로 1회 추출한 다음 물 20ml로 2회 추출시킨다. 합한 수성층을 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH가 90 내지 10되게 한 다음 염화 메틸렌으로 추출시킨다. 합한 염화 메틸렌층을 물로 세척하고 무수 황산 마그네슘상에서 건조시킨다.

용매를 감압하에 증류시켜 제거한다. 잔사를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 5-[(2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 1.1g(82.7%)을 수득한다.

용점 : 175-178℃

질량 스펙트럼(EI) : m/z267(M⁺)

¹H-NMR(CDC1₃-DMSO-d₆) : 1.80-2.36(m,2H), 2.48-3.12(m,5H), 3.24(t,2H), 4.20(t,2H), 6.84-7.30(m,3H), 7.50(s,1H), 8.20(dd,1H)

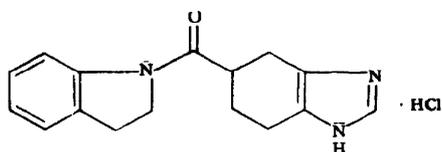
C₁₇H₁₇N₃O · 0.25H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 70.70, H; 6.49, N; 15.46

실측치(%) : C; 70.79, H; 6.37, N; 15.19

[실시에 47]

실시에 46에서 수득한 5-[(2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸을 통상의 방법을 사용하여 메탄올중의 염산으로 처리하여 하기 구조식의 5-[(2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 하이드로클로라이드를 수득한다.



용점 : > 250℃

C₁₆H₁₆N₃Cl에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 63.26, H; 5.97, N; 13.83, Cl; 11.67

실측치(%) : C; 63.15, H; 5.97, N; 13.80, Cl; 11.78

질량 스펙트럼(EI) : m/z267(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 48]

5-[(2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸의 광학적 분할(1)

(a) 실시에 46에서 수득한 5-[(2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸 4g을 메탄올 50ml중에서 용해시키고, 여기에 (-)-디벤조일타르타르산 2.70g의 메탄올 성 용액(250ml)을 가한다. 이렇게 하여 생성된 결정을 여과시켜 수집하고, 이 결정을 디메틸포름아미드/물로부터 2회 재결정화하여 -34.0°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=0.63g/dl, 디메틸포름아미드)를 나타내는 (-)-디벤조일타르타레이트 2.88g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 163.5-165.0℃

C₁₆H₁₇N₃O · C₁₈H₁₄O₈ · 0.7DMF · 2.2H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 60.59, H; 5.66, N; 7.22

실측치(%) : C; 60.53, H; 5.28, N; 7.26

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺, 유리 화합물로서)

(b) 상기 제조된 염(2.65g)을 2N 염산에 가하고, 용액을 에틸 아세테이트로 세척한다. 그다음 용액을 탄산 나트륨으로 pH 9되게 조정한다. 수성층을 클로로포름/메탄올(4 : 1용량)로 추출하고, 추출물을 무수황산 마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하여 -6.3°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=1.05g/dl, 메탄올)를 나타내는 염기 0.95g을 기포성 물질로서 수득한다.

물리화학적 특성 :

용점 : 100-106℃

C₁₆H₁₇N₃O · 0.2AcEt · 0.5H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 68.64, H; 6.72, N; 14.29

실측치(%) : C; 68.62, H; 6.53, N; 14.30

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺)

(c) 상기 수득된 기포성 염기를 에탄올/에틸아세테이트중에 용해시키고, 용액을 에틸아세테이트중의 염화 수소 용액으로 처리시켜 +19.1°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=1.06g/dl, 메탄올)를 나타내는 염산염의 결정 0.94g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 241-244℃(분해)

C₁₆H₁₇N₃O · HCl에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 63.26, H; 5.97, N; 13.83, Cl; 11.67

실측치(%) : C; 63.18, H; 6.04, N; 13.78, Cl; 11.45

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺, 유리화합물로서)

[실시에 49]

5-[(2,3-디하이드로인돌-1-인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸의 광학적 분할 (2)

(a) (+)-디벤조일타르타르산을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48(a)와 동일한 방법으로, +33.4°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=0.60, 디메틸포름아미드)를 나타내는(+)-디벤조일타르나레이트의 결정을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 165.0-166.5℃

C₁₆H₁₇N₃O · C₁₈H₁₄O₈ · 0.7DMF · 1.85H₂에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 61.13, H; 5.61, N; 7.28

실측치(%) : C; 61.12, H; 5.28, N; 7.28

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺, 유리 화합물로서)

(b) 상기(a)에서 수득된 바의 염을 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48(b)와 동일한 방법으로, +7.9°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=1.06, 메탄올)를 나타내는 염기를 기포성 물질로서 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 98-103℃

C₁₆H₁₇N₃O · 0.15AcOEt · 0.5H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 68.86, H; 6.68, N; 14.51

실측치(%) : C; 68.65, H; 6.66, N; 14.45

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺)

(c) 상기(b)에서 수득된 바의 기포성 염기를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 48(c)와 동일한 방법으로, -19.2°의 선광도(20℃, 나트륨 D-라인, c=1.07, 메탄올)를 나타내는 하이드로클로라이드의 결정을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 239-242℃(분해)

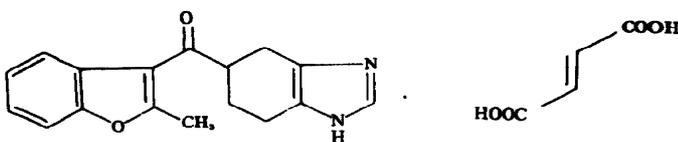
C₁₆H₁₇N₃O · HCl에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 63.26, H; 5.97, N; 13.83, Cl; 11.67

실측치(%) : C; 63.07, H; 5.99, N; 13.76, Cl; 11.58

질량 스펙트럼(EI) : m/z 267(M⁺, 유리화합물로서)

[실시에 50]



아세트니트릴 40ml 중에 4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸-5-카복시산 설페이트 5.00g을 현탁시

키고, 이 현탁액에 영화 티오닐 2.75ml을 가한다. 현탁액을 55℃ 에서 1시간 동안 교반시키고, 용매를 감압하에 증류시켜 제거한다. 잔사에 니트로벤젠20ml 및 2-메틸벤조푸란 1.90ml을 가한 다음, 이에 사염화 주석 2.20ml을 가한다. 85℃에서 밤새 교반시킨 후, 이에 1M 염산수용액 40ml 및 에틸 에테르 40ml을 가한다. 유기층을 제거하고, 콜로포름 40ml을 가한 다음 용액을 10% 수산화나트륨 수용액으로 pH가 9되게 조절한다. 반응용액을 셀라이트를 통해 여과시킨 다음 10% 메탄올을 함유하는 콜로포름으로 추출시킨다. 유기층을 수집하고 용매를 증류시켜 제거한다. 잔사를 크로로포름/메탄올을 사용하는 실리카겔 컬럼 크로마토그래피로 처리하여 수득한 목적 생성물의 자유 염기에 계산된 양의 푸말산을 가하여 푸마레이트로 전환시키고 메탄올로부터 재결정화하여 5-[(2-(메틸벤조푸란-3-일)카보닐)-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸 푸마레이트 0.14g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 188-189℃

C₁₇H₁₆N₂O₂ · C₄H₄O₄에 대한 원소분석 :

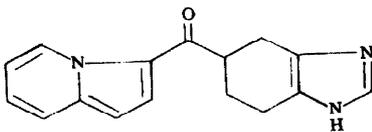
계산치(%) : C; 63.63, H; 5.09 N; 7.07

실측치(%) : C; 63.47, H; 5.06, N; 7.01

질량 스펙트럼(EI) : m/z 280(M⁺, 유리 화합물로서)

[실시에 51]

5-[(인돌리진-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로 벤즈이미다졸



2-메틸인돌리진 대신에 인돌리진을 사용하는 것 이외에는, 실시예 39에서와 같은 방법에 따라, 상기 화합물을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 210-212℃

C₁₆H₁₅N₃O · 0.1H₂O에 대한 원소분석 :

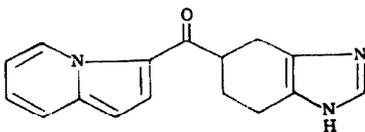
계산치(%) : C; 71.94, H; 5.74 N; 15.73

실측치(%) : C; 71.08, H; 5.79, N; 15.67

질량 스펙트럼(EI) : m/z 265(M⁺)

[실시에 52]

5-[(1-메틸인돌리진-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸



2-메틸인돌리진 대신에 1-메틸인돌리진을 사용하는 것 이외에는, 실시예 39에서와 같은 방법에 따라, 상기 화합물을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점 : 122-123℃

C₁₇H₁₇N₃O · 0.25 C₂H₁₀O 0.4H₂O에 대한 원소분석 :

계산치(%) : C; 70.87, H; 6.71 N; 13.77

실측치(%) : C; 70.88, H; 6.68, N; 13.66

질량 스펙트럼(EI) : m/z 279(M⁺)

제형 실시예 1(경제)

실시에 44의 화합물(이하 화합물 A라고 함)	0.2mg
락토오스	106.4mg
옥수수 전분	48.0mg
하이드록시프로필 셀룰로오스	4.8mg
마그네슘 스테아레이트	0.6mg

총 : 160.0mg/경제

화합물 A(200mg), 락토오스(106.4mg), 및 옥수수 전분(48g)을 균질하게 혼합시키고, 여기에 10% 하이드록시 프로필셀룰로오드 수용액 48ml을 가한다. 혼합물을 과립화기를 통하여 과립화한다. 이 과립에 마그네슘 스테아레이트 0.6g을 가하고, 혼합물을 편칭하여 무게가 각각 160mg인 정제1000개를 제조한다.

제형 실시예 2(산제)

화합물 A	0.4mg
만니톨	770.0mg
옥수수 전분	199.6mg
폴리비닐피롤리돈	30.0mg

총 : 1000.0mg

화합물 A(0.4g), 만니톨(770g), 및 옥수수 전분(199.6g)을 균질하게 혼합시키고, 여기에 10% 폴리비닐피롤리돈 수용액 300ml를 가한 다음, 과립화기를 통하여 과립화시켜 산제1kg을 제조한다.

제형 실시예 3(캡슐제)

화합물 A	0.2mg
옥수수 전분	198.8mg
칼슘 스테아레이트	1.0mg

총 : 200mg

화합물 A(0.2g), 옥수수 전분(198.8g) 및 칼슘 스테아레이트(1g)을 균질하게 혼합시키고, 이 혼합물을 제3번 캡슐에 200mg을 충전시켜 캡슐제1000개를 제조한다.

제형 실시예 4(시럽제)

화합물 A	0.2mg
슈크로스	8.0mg
경계수를 가하여	5ml가 되게 한다.

화합물 A(0.2g) 및 슈크로스(8g)을 증류수중에 용해시켜 시럽제5ℓ를 제조한다.

제형 실시예 5(주사제)

화합물 A	0.3mg
염화나트륨	9mg
주사 가능한 증류수를 가하여	1.0ml가 되게 한다.

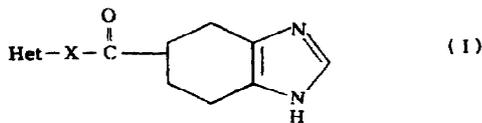
화합물 A(300mg) 및 염화나트륨(9g)을 주사 가능한 증류수중에 용해시켜 용액 1000ml를 제조한다. 이 용액을 여과시키고, 앰플내의 대기를 질소가스로 대체시키면서 1ml씩 앰플에 충전시킨다. 이 앰플을 오토클레이빙시켜 멸균시킨다.

본 발명은 이의 특징의 실시양태를 참조로 하여 상세히 기술되었지만, 다양한 변화 및 변형이 본 발명의 요지 및 범위를 벗어나지 않고도 이루어질 수 있음은 당 분야의 전문가에게는 명백할 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식 (1)의 테트라하이드로벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염.

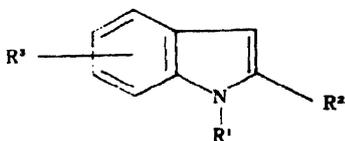


상기식에서, Het는 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알킬닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹, 아르알킬그룹, 저급알콕시그룹, 니트로그룹, 하이드록실그룹, 저급알코기카보닐그룹, 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 1 내지 3개에 의해 치환될 수 있는, 피롤리딘, 피롤,

티오펜, 푸란, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타티아졸, 사이클로펜타티아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 테트라하이드로벤조티오펜, 2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 디하이드로벤조옥사진, 벤조옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 그룹이고; X는 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 탄소원자 또는 질소원자에 결합되는 단일 결합 또는 -NH-이다.

청구항 2

제1항에 있어서, Het가기 일반식이고 X가 단일 결합인 화합물.



상기식에서, R¹은 수소원자, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹 또는 아르알킬그룹이고, R²는 수소원자, 저급알킬그룹 또는 아르알킬그룹이며, R³은 수소원자, 저급알콕시그룹, 니트로그램, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹 또는 할로겐원자이다.

청구항 3

제1항에 있어서, Het가 피롤리딘, 피롤, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타티아졸, 사이클로펜타티아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로 이소퀴놀린, 디하이드로벤즈옥사진, 벤즈옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 질소-함유 헤테로사이클릭그룹이고, X가 이와 같이 정의된 질소-함유 헤테로사이클릭 환의 탄소원자 또는 질소원자에 결합된 단일 결합인 화합물.

청구항 4

제2항에 있어서, 5-[(1-메틸인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸인 화합물.

청구항 5

제4항에 있어서, (R)형-입체 배치를 갖는 화합물.

청구항 6

제4항에 있어서, (S)형-입체 배치를 갖는 화합물.

청구항 7

제2항에 있어서, 5-[(1-(2-프로피닐)인돌-3-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸인 화합물.

청구항 8

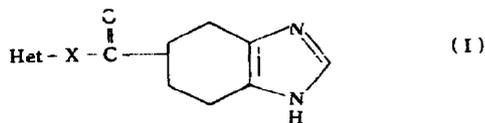
제3항에 있어서, 5-[2,3-디하이드로인돌-1-일)카보닐]-4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸인 화합물.

청구항 9

제3항에 있어서, 1-[4,5,6,7-테트라하이드로벤즈이미다졸-5-일)카보닐]-2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온인 화합물.

청구항 10

하기 일반식 (1)의 테트라하이드로벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 약제학적으로 허용되는 담체를 함유함을 특징으로 하는, 5-HT₃-수용체 길항제로서 유용한 약제학적 조성물.



상기식에서, Het는 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹, 아르알킬그룹, 저급알콕시그룹, 니트로그램, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹, 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 1 내지 3개에 의해 치환될 수 있는, 피롤리딘, 피롤, 티오펜, 푸란, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타티아졸, 사이클로펜타티아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티아졸, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 테트라하이드로벤조티오펜, 2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 디하이드로벤즈옥사진, 벤즈옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 그룹이고; X는 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 탄소원자 또는 질소원자에 결합되는 단일 결합 또는 -NH이다.

청구항 11

제10항에 있어서, 조성물이 위장관 질환치료제인 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 위장관 질환이 아나필락시 장 증후군(anaphylactic intestinal syndrome)인 약제학적 조성물.

청구항 13

제10항에 있어서, 조성물이 화학 요법 또는 방사선 요법에 의해 유발되는 구역질 및/또는 구토의 치료제인 약제학적 조성물.

청구항 14

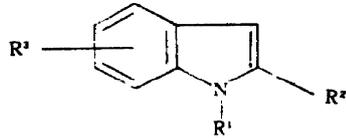
제10항에 있어서, 조성물이 편두통, 송이두통(cluster headache) 및 삼차 신경통의 치료제인 약제학적 조성물.

청구항 15

제10항에 있어서, 상기 조성물이 불안 및 정신질환의 치료제인 약제학적 조성물.

청구항 16

제10항에 있어서, Het가 하기 일반식이고 X가 단일 결합인, 5-HT₃-수용체 길항제로서 유용한 약제학적 조성물.



상기식에서, R¹은 수소원자, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹 또는 아르알킬그룹이고, R²는 수소원자, 저급알킬그룹 또는 아르알킬그룹이며, R³은 수소원자, 저급알콕시그룹, 니트로그룹, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹 또는 할로겐원자이다.

청구항 17

제10항에 있어서, Het가 파롤리딘, 피롤, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타티아졸, 사이클로펜타티아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 2,3-디하이드로벤즈이미다졸-3-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴롤린, 디하이드로벤즈옥사진, 벤즈옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 질소-함유 헤테로사이클릭그룹이고, X가 이와 같이 정의된 질소-함유 헤테로사이클릭 환의 탄소원자 또는 질소원자에 결합된 단일 결합인 5-HT₃-수용체 길항제로서 유용한 약제학적 조성물.

청구항 18

하기 일반식(III)의 아민, 아마이드 또는 우레아를 하기 일반식(II)의 카복실산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(Ia)의 테트라하이드로벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법.



상기식에서, Het는 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹, 아르알킬그룹, 저급알콕시그룹, 니트로그룹, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹 및 할로겐원자로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 1 내 3개에 의해 치환될 수 있는, 피롤리딘, 피롤, 티오피, 푸란, 티아디아졸피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타티아졸, 사이클로펜타티아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티오피, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤즈이미다졸, 테트라하이드로벤조티오피, 2,3-디하이드로벤즈이미다졸-2-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴롤린, 디하이드로벤즈옥사진, 벤즈옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 그룹이고; X¹은 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 질소원자에 결합된 단일 결합 또는 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 탄소원자에 결합된 -NH-이다.

청구항 19

하기 일반식(IIIa)의 헤테로사이클릭 화합물을 하기 일반식(II)의 카복실산 또는 이의 반응성 유도체와 반응시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식(1b)의 테트라하이드로벤즈이미다졸 유도체를 제조하는 방법.



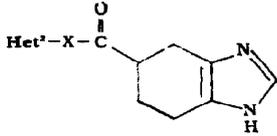
Het-X-H

(IIIa)

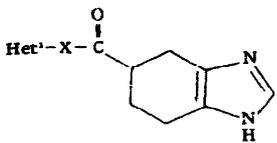
상기식에서, Het는 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹, 아르알킬그룹, 저급알콕시그룹, 니트로그룹, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹, 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 1 내지 3개에 의해 치환될 수 있는, 피롤리딘, 피롤, 티오펜, 푸란, 티아디아졸, 피리딘, 피리미딘, 5,6-디하이드로-4H-사이클로펜타디아졸, 사이클로펜타디아졸, 인돌, 2,3-디하이드로인돌, 인다졸, 인돌리진, 벤조티오펜, 벤조푸란, 벤조티아졸, 벤조이미다졸, 테트라하이드로벤조티오펜, 2,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온, 퀴놀린, 테트라하이드로퀴놀린, 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀린, 디하이드로벤조졸, 벤즈옥사진, 페노티아진 및 카바졸로 이루어진 군으로부터 선택되는 헤테로사이클릭 그룹이고; X²는 Het로 나타낸 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 탄소원자에 결합된 단일 결합이다.

청구항 20

하기 일반식 (1d)의 화합물을 N-알킬화시킴을 특징으로 하여, 하기 일반식 (1c)의 테트라하이드로벤조이미다졸 유도체를 제조하는 방법.



(1c)



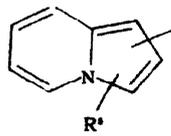
(1d)

상기식에서, Het¹은 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹, 아르알킬그룹, 저급알콕시그룹, 니트로그룹, 하이드록실그룹, 저급알콕시카보닐그룹 및 할로겐 원자로 이루어진 군으로부터 선택된 치환체 1 내지 3개에 의해 치환될 수 있는, 2,3-디하이드로벤조이미다졸-2-온, 벤조이미다졸, 인다졸, 인돌 또는 피롤이고;



Het²는 Het¹ 내의 -NH-가 (여기서, R⁴는 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 사이클로알킬-저급알킬그룹 또는 아르알킬그룹이다)로 전환되어 Het¹으로부터 유도된 헤테로사이클릭 그룹이며, X는 상기 정의된 헤테로사이클릭 환의 탄소원자 또는 질소원자에 결합된 단일 결합 또는 -NH-이다.

청구항 21



제1항에 있어서, Het가 (여기서, R⁵는 수소원자 또는 저급알킬그룹이다)인 화합물.