

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

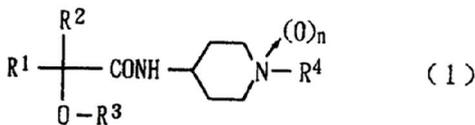
(51) Int. Cl. ⁶ C07D 211/14	(11) 공개번호 특 1999-0037220
	(43) 공개일자 1999년 05월 25일
(21) 출원번호 10-1998-0043825	
(22) 출원일자 1998년 10월 20일	
(30) 우선권주장 (71) 출원인	300352/1997 1997년 10월 31일 일본(JP) 에스에스 세야쿠 가부시키 가이샤 타이도 나오카타 일본국 도쿄도 주오쿠 니혼바시하마쵸 2-12-4
(72) 발명자	카이호 테루미츠 일본국 치바켄 나리타시 나카다이 1-1-2-5-205 오카다 토모미 일본국 치바켄 나리타시 미사토다이 3-7-8-202 타카하시 요시노리 일본국 치바켄 인바군 토미사토마치 나나에 306-94 미즈노 히로유키 일본국 치바켄 인바군 토미사토마치 히요시다이 1-24-10 혼다 하루요시 일본국 치바켄 인바군 토미사토마치 네코나 1049-8 사토 스스무 일본국 치바켄 나리타시 타마츠클리 6-15-5
(74) 대리인	신용길

심사청구 : 없음

(54) 아릴아세트산 아미드 유도체 또는 그 염 및 이를 함유하는 의약

요약

본 발명은 일반식(1)



[식중, R¹은 아릴기 등을 나타내고, R² 및 R³는 알킬기 또는 시클로알킬기 등을 나타내고, R⁴는 아릴킬기 또는 알킬기 등을 나타낸다]로 표시되는 아릴아세트산 아미드 유도체 또는 그 염을 개시한다. 이 화합물은 우수한 항콜린 작용 및 칼슘 길항작용을 가지며, 더욱이 방광선택성이 높기 때문에 축뇨장애의 예방·치료제로서 유용하다.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

본 발명은 신규인 아릴아세트산 아미드 유도체 또는 그 염에 관한 것으로, 상세하게는, 항콜린 작용 및 칼슘길항작용을 가지며, 신경성 빈뇨, 신경인성 방광, 야뇨증, 불안정 방광, 만성방광염 등의 질환에 있어서의 빈뇨증, 뇨실금 등의 축뇨장애의 예방, 치료용의 의약으로서 유용한 아릴아세트산 아미드 유도체 및 그 염에 관한 것이다.

신경성 빈뇨, 신경인성방광, 야뇨증, 불안정 방광, 만성 방광염에 의한 빈뇨증, 뇨실금 등의 축뇨장애를 예방, 치료하기 위해서는 반사성 방광수축을 억제하는 약물이 유용하다.

중래, 반사성 방광수축을 억제하는 약물로서는 항콜린 작용을 갖는 염산옥시부티닌, 염산 프로피베린, 바미카미드, 톨테로딘 및 일본국 특개평2-262548호, 일본국 특개평6-92921호, 일본국 특개평6-135958호, 일본국 특개평7-258250호, 일본국 특개평8-291141호, 일본국 특개평9-71563호, W093/16048호, W095/06635호, W096/33973호, W097/13766호, W097/45414 기재의 화합물이 보고되고 있다.

발명이 이루고자하는 기술적 과제

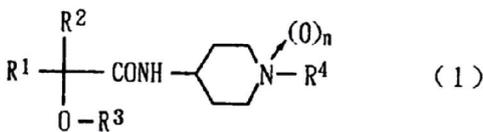
그러나, 이들 중래의 화합물은 반사성 방광수축을 억제하는 효과가 불충분하던가, 또는 충분하여도 항콜린 작용에 의한 부작용인 갈증(타액분비 억제작용)이 약효량으로 나타난다. 즉, 주작용과 부작용의 분리가 불충분하며, 이 점이 임상상 문제가 되고 있다.

따라서, 본 발명의 목적은, 반사성 방광수축을 억제하고, 부작용인 갈증(타액분비 억제작용)이 약하다. 즉, 안전성이 높고, 축뇨장해의 예방 및 치료용의 의약으로서 유용한 화합물을 제공하는 것에 있다.

발명의 구성 및 작용

이러한 실상에 감안하여 본 발명자는 각종 화합물을 합성하고, 그의 작용을 예의 연구한 결과, 하기일반식(1)으로 표시되는 신규한 아릴아세트산 아마이드 유도체가 뛰어난 항콜린 작용 및 칼슘길항작용을 가지며, 갈증 등의 부작용이 적고, 안전하며, 축뇨장해의 예방 및 치료제로서 유용함을 발견하고 본 발명을 완성했다.

즉, 본 발명은 다음 일반식(1)



[식중, R¹은 치환기를 가지고 있어도 좋은 방향족 탄화수소기 또는 방향족복소환식기를 나타내고, R² 및 R³는 각각 치환기를 가지고 있어도 좋은 탄화수소기 또는 복소환식기를 나타내고, R⁴는 수소원자, 치환기를 가지고 있어도 좋은 탄화수소기 또는 복소환식기를 나타내고, n은 0 또는 1의 수를 나타낸다]로 표시되는 아릴아세트산 아마이드 유도체를 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 아릴아세트산 아마이드 유도체(1)를 유효성분으로 하는 의약을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염과 약학적으로 허용되는 담체를 함유함을 특징으로 하는 의약 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염의 의약으로서의 사용을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명은 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염을 투여함을 특징으로 하는 축뇨장해의 치료방법을 제공하는 것이다.

본 발명은 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염은 우수한 항콜린 작용 및 칼슘길항작용을 가지며, 더욱이 방광선택성이 높기 때문에 축뇨장해의 예방·치료제로서 유용하다.

발명의 실시의 형태

본 발명의 아릴아세트산 아마이드 유도체를 나타내는 일반식(1)에 있어서, R¹으로 표시되는 방향족 탄화수소기로서는, 페닐기, 나프틸기 등을 들 수 있고, 이 중, 페닐기가 특히 바람직하다. 또한, 방향족 복소환식기로서는, 헤테로원자로서 질소원자, 산소원자 및/또는 유황원자를 포함하는 단환 또는 축합환식기를 들 수 있으며, 보다 구체적으로는 티에닐기, 푸라닐기, 이미다졸릴기, 피리딜기, 피라질기, 피리미딜기, 피리다질기, 퀴놀릴기, 이소퀴놀릴기, 퀴나졸릴기, 퀴녹사졸릴기 및 신노릴기 등이 들 수 있다.

이들 방향족 탄화수소기 또는 방향족 복소환식기에 치환할 수 있는 기로서는, 예를 들면 할로겐원자, C₁₋₆알킬기, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기 등을 들 수 있다. 이들 치환기의 수는 1~5개의 범위가 바람직하다. 여기서 C₁₋₆알킬기, 할로게노(C₁₋₆알킬기), 카르복시(C₁₋₆알킬기)에서 C₁₋₆알킬 부분으로서, 메틸, 에틸, n-프로필, i-프로필, n-부틸, i-부틸, sec-부틸, t-부틸, n-펜틸, i-펜틸, n-헥실 등이 들 수 있다. C₁₋₆알카노일기 및 C₁₋₆알카노일옥시기에서 C₁₋₆알카노일 부분으로서, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, n-부틸릴, i-부틸릴, n-바레릴, i-바레릴, 피바릴 등을 들 수 있다. 또한, C₁₋₆알콕시기로서는, 메톡시기, 에톡시기, 이소프로폭시기 등을 들 수 있다. 할로겐 원자로서는, 염소원자, 브롬원자, 불소원자, 요드원자를 들 수 있다.

R² 및 R³로 표시되는 탄화수소기로서는 포화 또는 불포화(방향족을 포함)의 탄화수소기를 들 수 있고, 이 중 직쇄, 분지쇄 또는 환상의 알킬 또는 알케닐기, 아릴킬기 등이 바람직하다. 또한, 이들 기에는 히드록시기, 아미노기, 치환 아미노기 또는 방향족 복소환식기가 치환되고 있어도 좋다. R² 및 R³로 표시되는 치환기를 가지고 있어도 좋은 탄화수소기로서는, 히드록시기, 아미노기 또는 치환 아미노기를 가지고 있어도 좋은 C₁₋₆의 직쇄, 분지쇄, 환상 또는 환상-직쇄 알킬기, C₂₋₆알케닐기, 페닐(C₁₋₆알킬기), 방향족 복

소환-(C₁₋₆알킬기)가 더욱 바람직하다. 여기서, 히드록시기, 아미노기 또는 치환 아미노기를 가지고 있어도 좋은 C₁₋₈의 직쇄 또는 분지쇄의 알킬기로서는, 예를 들면 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기, i-부틸기, sec-부틸기, t-부틸기, n-펜틸기, i-펜틸기, n-헥실기, i-헥실기, n-헵틸기, i-헵틸기, n-옥틸기, i-옥틸기 등을 들 수 있다. 히드록시기, 아미노기 또는 치환 아미노기를 가지고 있어도 좋은 시클로알킬기로서는, 탄소수 2~8의 것이 바람직하고, 예를 들면 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기, 시클로헵틸기, 시클로옥틸기 등을 들 수 있다. 또한, C₂₋₆알케닐기로서는, 예를 들면 비닐기, 알릴기, 이소프로페닐기, 부테닐기, 펜테닐기, 헥세닐기 등을 들 수 있다. 페닐(C₁₋₆알킬기)로서는, 벤질기, 페네틸기 등을 들 수 있다. 방향족 복소환-(C₁₋₆알킬기)에 있어서의 복소환 및 C₁₋₆알킬로서는 R¹에서 설명한 것과 같은 것을 들 수 있다.

또한, R² 및 R³으로 표시되는 치환기에 있어서, 치환 아미노기로서는, 예를 들면, 알킬아미노기, 디알킬아미노기, 환상아미노기, 아랄킬아미노기 등을 들 수 있고, 구체적으로는 메틸아미노기, 에틸아미노기, n-프로필아미노기, i-프로필아미노기, 디메틸아미노기, 디에틸아미노기, 프로필아미노기, i-프로필아미노기, 피롤리디노기, 피페리디노기, 피페라지노기, 몰포리노기, 벤질아미노기, 페네틸아미노기 등을 들 수 있다.

R² 및 R³으로 표시되는 복소환식기로서는 질소 함유 포화복소환식기가 바람직하고, 예를 들면 피롤리디닐기, 피페리디닐기, 피페라지닐기 등을 들 수 있다.

R⁴로 표시되는 탄화수소기로서는, 포화 또는 불포화(방향족을 포함한다))의 탄화수소기를 들 수 있고, 예를 들면 C₁₋₆알킬기, C₂₋₆알케닐기, 페닐기, 나프틸기, 페닐(C₁₋₆알킬기) 등을 들 수 있다. 여기서, C₁₋₆알킬 및 C₂₋₆알케닐로서는, 전기와 같은 것을 들 수 있다. 또한, R⁴로 표시되는 나타나는 복소환식기로서는, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피리달, 피라질, 피리미질, 피리다질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹사졸릴, 신노릴기 등을 들 수 있다.

이들의 탄화수소기나 복소환식기에 치환할 수 있는 기로서는 할로겐 원자, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기로부터 선택된 1~5개의 기를 들 수 있다. 이들 치환기의 구체예로서는, 전기 R¹에서 설명한 것과 같은 것을 들 수 있다. 또한 알킬기에 대해서는 상기 방향족복소환식기 치환C₁₋₆알킬기도 들 수 있다.

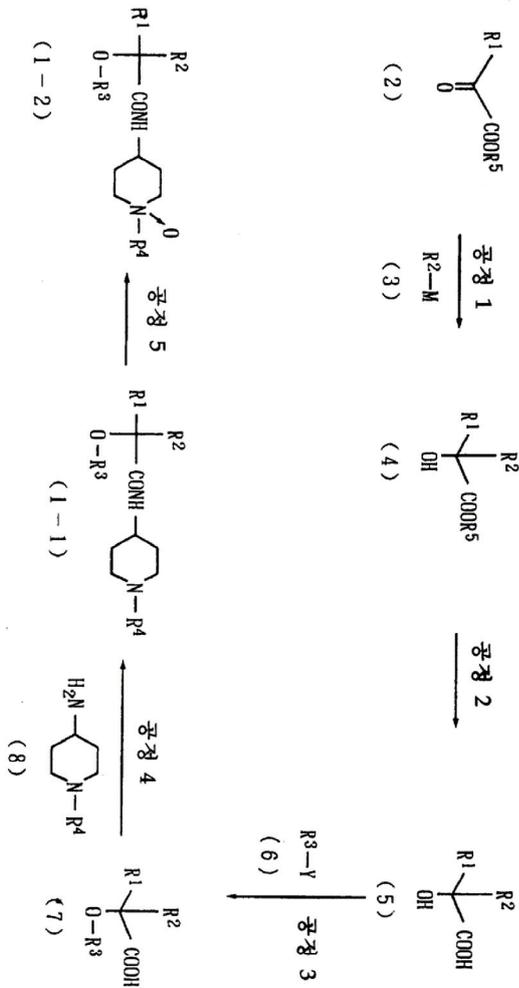
일반식(1)중, R¹으로서, 할로겐원자, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기로부터 선택된 1~5개의 기가 치환되어도 좋은 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피리달, 피라질, 피리미달, 피리다질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹사졸릴 또는 신노릴기가 바람직하다. 또한, R² 및 R³으로서, 각각 히드록시기, 아미노기 또는 치환 아미노기를 가지고 있어도 좋은 C₁₋₈의 직쇄, 분지쇄, 환상 또는 환상-직쇄 알킬기, C₂₋₆알케닐기, 페닐(C₁₋₆알킬기), 질소 함유 포화 복소환식기 또는 방향족 복소환-(C₁₋₆알킬기)가 바람직하다. 또한, R⁴로서는, 수소 원자, C₁₋₆알킬기, 또는 할로겐 원자, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기로부터 선택된 1~5개의 기가 치환되어도 좋은 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피리달, 피라질, 피리미달, 피리다질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹사졸릴, 신노릴, 페닐(C₁₋₆알킬), C₂₋₆알케닐 또는 방향족복소환-(C₁₋₆알킬기)가 바람직하다.

더욱이, 본 발명 화합물(1)에 있어서, R¹으로서, 아릴기가 바람직하고, 특히 페닐기가 바람직하다. 또한 R² 및 R³로서는 알킬기 및 시클로알킬기가 바람직하고, 특히 메틸기, 에틸기, n-프로필기, i-프로필기, n-부틸기 등의 탄소수 1~6의 알킬기; 시클로프로필기, 시클로부틸기, 시클로펜틸기, 시클로헥실기 등의 탄소수 3~6의 시클로알킬기가 바람직하다. 또한, R⁴로서는, C₁₋₆알킬기 또는 아랄킬기, 특히 벤질기가 바람직하다.

본 발명의 아릴아세트산 아마이드 유도체(1)의 염으로서의 의약으로서 허용되는 염이면 특히 한정되지 않으며, 예를 들면, 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 푸말산염, 말레인산염, 타르타르산염, 메탄술폰산염, 벤젠 술폰산염, p-톨루엔술폰산염 등의 유기산염; 염산염, 브롬화수소산염, 요드화수소산염, 황산염, 인산염 등의 무기산염을 들 수 있다. 또한, 아릴아세트산 아마이드 유도체(1)는 부제탄소를 갖기 때문에, 입체 이성체가 존재하지만, 이들 모든 이성체가 본 발명에 포함된다. 더욱이, 아릴아세트산 아마이드 유도체(1)는 수화물로 대표되는 용매화물로서 존재해도 좋다.

본 발명의 아릴아세트산 아마이드 유도체(1)는 예를 들면 하기 제조법 1 또는 2에 의해 제조할 수 있다.

<제조법 1>



[식중, $R^1 \sim R^4$ 는 전기와 같은 것을 나타내고, R^5 는 저급 알킬기를 나타내고, M은 알칼리 금속 또는 MgX (여기서, X는 할로겐 원자를 나타낸다))를 나타내고, Y는 할로겐 원자 또는 치환 술포닐옥시기를 나타낸다]

제조법 1에서는, 우선 α -케토에스테르(2)에 화합물(3)을 반응시키고(공정 1), 얻어진 화합물(4)을 가수분해하고, 대응하는 카르복실산유도체(5)로 한다(공정 2). 다시, 화합물(5)의 히드록시기를 화합물(6)에 의해 알킬화를 행하여 화합물(7)을 얻는다(공정 3). 마지막으로 화합물(8)과 축합시킴으로서 본 발명 화합물(1-1)이 얻어진다(공정 4). 다시, 본 발명 화합물(1-1)을 산화하면 본 발명 화합물(1-2)을 제조할 수 있다(공정 5). 이하, 각 공정에 관하여 상세히 설명한다.

[공정 1]

출발 원료인 α -케토에스테르(2)는 시판의 시약을 구입하거나, 혹은 공지의 방법(예를 들면, Journal of Organic Chemistry 46 213(1981), Synthetic Communication 11 943(1981)등에 기재의 방법)에 의해 제조할 수 있다. 또한, 화합물(3)은 R^2-X (여기서, X는 전기와 같은 의미)로부터 공지의 방법에 따라 제조할 수 있다.

공정 1의 반응은 통상 용매의 존재하에서 행하여지고, 사용되는 용매로서는 반응에 영향을 주지 않으면 특히 한정되지 않고, 예를 들면, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, n-헥산 등을 들 수 있다. 반응온도도 특히 한정되지 않고, $-20^\circ C \sim$ 가열 환류하에서 행하면 좋다.

[공정 2]

화합물(4)은, 상법에 의해 염기성조건하에서 가수 분해하면, 화합물(5)로 할 수 있다. 사용되는 염기로서는, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 칼륨t-부톡시드 등을 들 수 있다. 반응 용매로는 메탄올-물의 혼합 용매, 에탄올-물의 혼합 용매, 디옥산-물의 혼합 용매 등을 사용하고, 반응온도는 실온~환류 온도에서 행하고, 반응시간은 1~12시간 정도로 하는 것이 바람직하다.

[공정 3]

화합물(5)을 화합물(6)과 반응시켜 화합물(7)을 얻을 수 있다. 화합물(6)에서 기 Y의 적당한 예로서는, 불소, 염소, 브롬, 요드, 메실옥시기, 토실옥시기 등을 들 수 있고, 이 중, 가장 바람직하기로는 요드이다. 이 반응은, 적당한 용매중, 염기존재하에서 행해지고, 여기서 사용되는 용매로서는, 디메틸포름아미드, 디메틸술포시드, 메탄올, 에탄올, 에톡시에탄올, 테트라히드로푸란, 디옥산, 아세토니트릴 등을 들

수 있다. 또한, 이용되는 염기로서는, 트리에틸아민, N,N-디이소프로필에틸아민, 피리딘, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 수소화나트륨, 수소화칼슘 등을 들 수 있다. 반응은 실온 또는 가열 교반하에서 행하여진다.

[공정 4]

화합물(7)을 대응하는 산클로라이드로 변환한 후, 화합물(8)과 반응시키던가, 또는 화합물(7)과 화합물(8)을 적당한 촉합제의 존재하 반응시킴으로서 본 발명 화합물(1-1)을 얻을 수 있다.

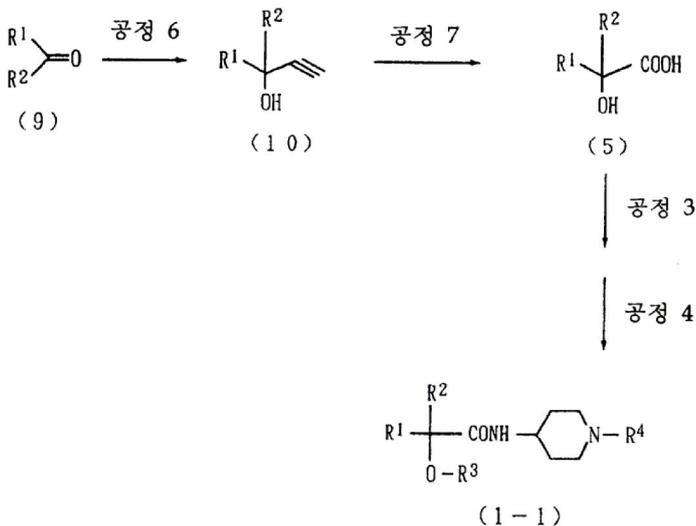
화합물(7)을 대응하는 산클로라이드로 변환할 때에 이용하는 시약으로서는, 옥사릴클로라이드, 티오닐클로라이드 등을 들 수 있다. 한편, 적당한 촉합제로서는, 예를 들면, 카르보닐디이미다졸, 1-히드록시-2(1H)-피리돈, N-히드록시숙신이미드, 디페닐포스포릴아지드, N,N-시클로헥실카르보디이미드, 1-에틸-3-(3-디메틸아미노프로필)-카르보디이미드·하이드로클로라이드 등을 들 수 있고, 촉합제의 종류에 따라서는 적당한 염기, 예를 들면, 트리에틸아민, 피리딘 등의 유기염기의 존재하에서 반응을 수행한다.

이들 반응에 사용되는 용매로서는, 반응에 영향을 주지 않으면 특히 한정되지 않고, 예를 들면, 벤젠, 톨루엔, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란, 클로로포름, 디클로로메탄, N,N-디메틸포름아미드 등을 들 수 있다.

[공정 5]

본 발명 화합물(1-1)을 적당한 산화제의 존재하에서 반응시킴으로서 본 발명 화합물(1-2)을 제조할 수 있다. 여기서 사용하는 산화제로서는, 과산화수소-아세트산, m-클로로퍼벤조산, 무수 퍼숙신산, 퍼벤조산 등을 들 수 있다.

<제조법 2>



[식중, R¹~R⁴는 전술한 바와 같다]

제조법 2에서는 먼저 일반식(9)로 표시되는 화합물을 리튬 아세틸리드와 반응시키고, 화합물(10)로 한 후(공정6), 적당한 산화제를 이용해 산화 반응을 행하고, 화합물(5)로 한다(공정 7). 얻어진 화합물(5)은 제조법 1의 공정 3, 공정 4 및 공정 5을 따라 본 발명 화합물(1-1) 및 (1-2)을 제조할 수 있다. 이하, 공정 6 및 공정 7에 관하여 상세하게 설명한다.

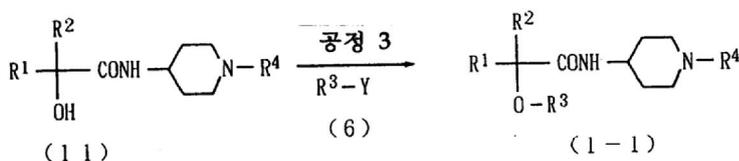
[공정 6]

공지의 방법(예를 들면, Journal of Organic Chemistry 27 240 (1962)기재의 방법)을 따라서, 리튬 아세틸리드·에틸렌디아민 착체의 디메틸술폭시드 용액에 일반식(9)으로 표시되는 화합물의 디메틸술폭시드 용액을 가하고, 실온에서 2~12시간 교반시킴으로서 일반식(10)으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

[공정 7]

공지의 방법(예를 들면, Journal of Organic Chemistry 27 240(1962)기재의 방법)을 따라 일반식(10)으로 표시되는 화합물에 과망간산칼륨의 수용액을 가하고, 실온에서 1~6시간 반응시킴으로서 일반식(5)으로 표시되는 화합물을 제조할 수 있다.

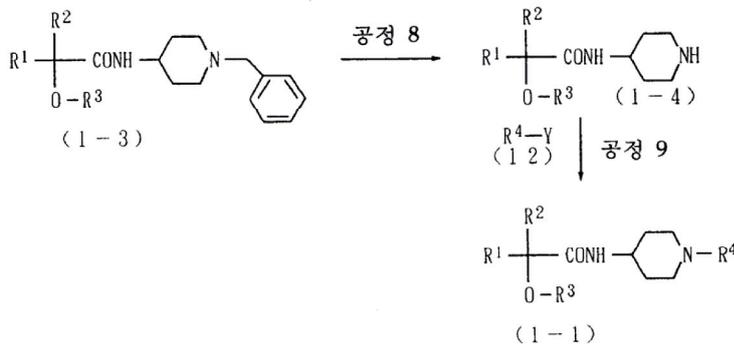
<제조법 3>



[식중, R¹~R⁴ 및 Y는 전술한 바와 같다]

제조법 3에서, 제조법 1의 공정 3에 따라 화합물(11)을 화합물(6)과 반응시킴으로서 처리함으로써 본 발명 화합물(1-1)을 얻을 수 있다. 출발물질인 화합물(11)은 일본국 특개평 9-71563호에 기재된 방법에 의해 합성함으로써 합성될 수 있다.

<제조법 4>



[식중, R¹~R⁴ 및 Y는 전술한 바와 같다]

제조법 4에서, R⁴가 벤질기인 것을 제외하고는 본 발명 화합물(1-1)과 유사한 본 발명 화합물(1-3)을 촉매 환원시킴으로서(공정 8), 화합물(1-4)을 얻고, 이를 화합물(12)와 반응시킴으로서 본 발명 화합물(1-1)을 얻을 수 있다. 이하, 각 공정을 상세히 설명한다.

[공정 8]

본 발명 화합물(1-3)의 촉매 환원에 적합하게 사용되는 촉매의 예로서는 팔라듐-카본, 팔라듐-블랙 및 수산화 팔라듐-카본과 같은 팔라듐 촉매, 산화백금 및 백금 블랙과 같은 백금촉매 및 라니 니켈과 같은 니켈 촉매를 들 수 있다. 반응은 통상 용매 존재하에서 수행된다. 반응에 악영향을 미치지 않는 한, 용매의 종류는 특히 한정되지 않는다. 이들의 구체예로서는 메탄올, 에탄올, 디옥산 및 디메틸포름아미드 등을 들 수 있다. 반응온도는 특히 제한되지 않으나, 본 반응은 실온 내지 가열하에 수행된다.

[공정 9]

본 발명 화합물(1-4)와 화합물(12)의 반응은 적당한 염기 및 용매 존재하에서 수행된다. 사용되는 염기의 예로서는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨 등의 무기 염기, 트리에틸아민 및 피리딘과 같은 유기 염기를 들 수 있다. 이 공정에서 사용되는 용매는 반응에 악영향을 미치지 않는 한, 제한은 없다. 이들의 예로서는 에틸에테르, 테트라히드로푸란 및 디옥산 등의 에테르류; 디옥산-물과 같은 혼합용매, 디클로로메탄 및 클로로포름과 같은 염소화 탄화수소류, 메탄올 및 에탄올과 같은 알코올류, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드 및 N-메틸- α -피롤리돈과 같은 아미드류 등을 들 수 있다. 반응온도는 특히 한정되지 않으나, 실온 내지 환류온도의 범위에서 수행할 수 있다.

상기 반응에 있어서의 목적 화합물의 분리, 정제는, 통상의 방법, 예를 들면 세정, 추출, 증류, 승화, 재결정, 크로마토그래피 등에 의해 행할 수 있다. 또한, 염 또는 수화물로 변환하는 것도 통상의 방법을 따라 행할 수 있다.

본 발명 화합물(1)은, 우수한 항콜린 작용 및 칼슘길항작용을 가지며, 반사성 방광수축을 억제하고, 부작용인 갈증이 약하고, 안전성이 높은 화합물이기 때문에 신경성 빈뇨, 신경인성방광, 야뇨증, 불안정방광, 만성방광염 등의 질환에 있어서의 빈뇨증, 뇨실금 등의 축뇨장애의 예방, 치료제로서 유용하다.

본 발명 화합물을 이러한 의약으로서 이용하는 경우는, 해당 기술 분야에서 공지의 고체 또는 액체의 담체와 혼합하고, 비경구 투여, 경구 투여 또는 외부 투여에 적절한 의약 조성물(의약 제제)로 하면 좋다. 의약 제제로서는, 예를 들면 주사제, 흡입제, 시럽제 또는 유제 등의 액제; 정제, 캡셀제 또는 과립제 등의 고정제 또는 연고, 좌제 등의 외용제 등을 들 수 있다. 또한, 이것들의 제제에는 필요에 따라서 조제, 안정제, 습윤제, 유화제, 흡수 촉진제 또는 계면활성제 등의 통상 사용되는 첨가제가 포함되어도 좋다. 첨가제로서는 주사용 증류수, 링거액, 글루코오즈, 서당 시럽, 젤라틴, 식용유, 카카오지방, 스테아린산마그네슘 또는 탈크 등을 들 수 있다.

본 발명 화합물(1)을 축뇨장애의 예방, 치료제로서 사용하는 경우의 투여량은 투여 방법, 환자의 연령, 체중에 의해 다르지만, 성인 환자에 대해 경구투여의 경우, 1일당 0.1~1,000mg와 하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명 화합물(1)은, 인간에 한정하지 않고, 다른 포유 동물에 대하여 수의학적 약제로서 이용할 수 있다.

[실시예]

다음에, 제조예, 실시예, 시험예를 들어 본 발명을 더욱 구체적으로 설명하지만, 이들은 단순히 예시의 목적이며, 본 발명을 제한하는 것은 아니다.

제조예 1

에틸 2-시클로헥실-2-히드록시-페닐아세테이트 (화합물 (4))의 제조

무수 에테르(240 ml) 중의 시클로펜틸 브로마이드(66 g) 및 마그네슘(9 g)로부터 조제한 그리냐르 시약을 빙냉하, 무수 에테르(100 ml)중의 에틸 페닐글리옥실레이트 (30 g) 용액에 온화하게 환류 온도에서 적하하였다. 적하 종료 후, 2시간 가열 환류한 후, 빙수(200 ml)와 10% 묽은 황산에 가하였다. 반응 혼합물에서 에테르층을 분취하고, 수층을 에테르로 추출했다. 에테르층을 합하고, 수세하고, 무수 황산나트륨에서 건조 후, 용매를 감압하 제거했다. 잔사를 감압 증류하여 표제 화합물(23.5 g, 53.3%)을 담황색 유상물(비점 : 148~150°C/67.5mmHg)로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.08-2.24(11H, m), 1.28(3H, t), 3.73(1H, brs),

4.17-4.28(2H, m), 7.24-7.35(3H, m), 7.63-7.66(2H, m).

제조예 2

2-시클로헥실-2-히드록시페닐아세트산 (화합물 (5))의 제조

에틸 2-시클로헥실-2-히드록시-페닐아세테이트 (화합물 (4))(8.0 g)를 메탄올(150 ml)와 1N 수산화나트륨 수용액(60 ml)에 용해하고, 3시간 가열 환류하고, 감압하 메탄올을 제거했다. 잔류 용액을 묽은 염산으로 산성으로 한 후, 에틸아세테이트로 추출했다. 에틸아세테이트층을 수세하고, 무수 황산나트륨에서 건조 후, 감압하 용매를 제거했다. 얻어진 잔사를 헥산-에테르로 재결정하여 표제 화합물(5.65 g, 80.3%)을 무색 결정으로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 0.82-2.55(11H, m), 5.82(2H, brs), 7.23-7.82(5H, m).

제조예 3

2-에톡시-3-메틸-2-페닐부탄산 (화합물 (7))의 제조

2-히드록시-3-메틸-2-페닐부탄산(화합물 (5), 30.0 g)을 디메틸술폭시드 (250 ml)에 용해하고, 85% 수산화칼륨 분말(60 g)을 가하고, 1시간 교반한 후, 빙냉하, 요드화에틸(55 ml)을 가하고, 다시 실온에서 3일간 교반했다. 물(100 ml)을 가한 후, 80°C에서 6시간 교반하였다. 반응 혼합물을 1N 염산에 의해 산성으로 하고, 에테르 추출했다. 에테르층을 무수 황산나트륨에서 건조 후, 감압하 제거했다. 얻어진 잔사에 헥산200ml를 가하고, 밤새 방치하고, 석출한 결정을 여과하고, 여액을 감압하 제거하여 표제 화합물(27.0g, 78.7%)을 유상물로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 0.63-1.40(9H, m), 2.65(1H, q), 3.37(2H, q),

7.24-7.82(5H, m).

제조예 4

1-시클로부틸-1-페닐-2-프로핀-1-올 (화합물 (10))의 제조

리튬 아세틸리드·에틸렌디아민 착체(8.46 g)의 디메틸술폭시드 용액(100 ml)에 시클로부틸 페닐 케톤(9.20 g)의 디메틸술폭시드 용액(30 ml)을 가하고, 실온에서 4시간 교반했다. 반응액을 빙수중에 붓고, 에테르 추출하고, 물, 포화 식염수로 세정한 후, 무수 황산나트륨에서 건조 후, 용매를 감압하 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼(헥산:에틸아세테이트=10:1)로 정제하여 표제 화합물(5.80 g, 68.8%)을 황색 유상물로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.51-3.17(7H, m), 2.71(1H, s), 7.23-7.72(5H, m).

제조예 5

2-시클로부틸-2-히드록시-2-페닐아세트산 (화합물 (5))의 제조

1-시클로부틸-1-페닐-2-프로핀-1-올 (화합물 (10)) (5.80 g), 물(20 ml)을 가하였다. 교반하, 과망간산 칼륨(14.0 g)의 수용액(300 ml)을 0°C에서 적하하고, 다시 2시간동안 격렬하게 교반했다. 실온에서 아황산나트륨을 가하고, 침전을 셀라이트를 통해 여과하고, 여액을 에테르로 추출하였다. 유기층을 무수 황산나트륨에서 건조한 후, 용매를 감압하 제거했다. 얻어진 잔사를 에틸아세테이트-헥산으로 재결정하여 표제 화합물(2.36g, 36.8%)을 무색 프리즘 결정으로서 얻었다.

¹H-NMR(CDCI₃) δ : 1.50-1.91(5H, m), 2.06-2.16(1H, m), 3.19-3.28(1H, m),

7.18-7.33(3H, m), 7.48-7.53(2H, m).

실시에 1

N-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-에톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (본 발명 화합물, 화합물 번호 1)의 제조

2-에톡시-3-메틸-2-페닐부탄산 (화합물 (7))(14 g)의 무수 벤젠 용액(100 ml)에 빙냉하, 옥사릴클로라이드(15 ml)를 가하고, 다시 디메틸포름아미드(1 ml)를 가한 후, 실온에서 4시간 교반한 후, 과잉의 옥사릴클로라이드를 감압하 제거했다. 그런 다음, 4-아미노-1-벤질피페리딘(34.3 g)의 벤젠 용액(150 ml)을 적하하고, 실온에서 밤새 교반한 반응액에, 1N 수산화나트륨 수용액을 가하여 염기성으로 한 후, 에틸아세테이트로 추출을 하였다. 유기층을 포화 식염수로 세정하고, 무수 황산나트륨에서 건조하고, 용매를 감압하 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼으로 정제하여 본 발명 화합물(화합물 번호 1, 23.0 g, 92.5%)을 무색 유상물로서 얻었다. 이 화합물의 데이터를 표 1에 나타낸다.

실시예 2

실시예 1과 동일하게 조작하여 본 발명 화합물(화합물 번호 2~15, 17~23, 26 및 34)을 제조했다.

실시예 3

1-벤질-4-[(2-에톡시-3-메틸-2-페닐부타노일)아미노]피페리딘-1-옥시드(본 발명 화합물, 화합물 번호 16)의 제조

N-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-에톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드(본 발명 화합물 화합물 번호 1)(400 mg, 1.01mmol)을 클로로포름(20 ml)에 용해하고, 70% m-클로로페벤조산(271 mg, 1.1mmol)을 가하고, 실온에서 3일간 교반했다. 반응 종료 후, 포화 탄산수소나트륨 수용액으로 세정하고, 유기층을 무수 황산나트륨에서 건조 후, 용매를 감압하 제거하고, 잔사를 실리카겔 컬럼으로 정제하여 본 발명 화합물(화합물 번호 16, 316 mg, 77%)을 무색 결정으로서 얻었다.

실시예 4

실시예 3과 동일하게 조작하여 본 발명 화합물(화합물 번호 42)을 제조했다.

실시예 5

N-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-부톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (발명 화합물, 화합물 번호 4)의 제조

DMF(200 ml)중의 N-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-히드록시-3-메틸-2-페닐부탄아미드(20.0 g)에 수소화나트륨(9.0 g)를 가하였다. 생성 혼합물을 실온에서 1 시간 교반한 후, 빙냉하 요드화 부틸(8.3 ml) 및 DMF(30 ml)중의 테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드(1.8 g)의 용액을 적하하였다. 2시간 후, 요드화 부틸(8.3 ml) 및 DMF(30 ml)중의 테트라-n-부틸암모늄 아이오다이드(1.8 g)의 용액을 빙냉하에 15분에 걸쳐 적하하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 반응 혼합물을 빙수(500 ml)에 붓고, 에틸아세테이트(300 ml × 2)로 추출하여 유기층을 얻었다. 이렇게 얻어진 유기층을 수세하고, 무수 황산나트륨에서 건조하였다. 잔사에 에테르 100 ml 및 헥산 100 ml를 가하였다. 석출하는 물질을 여과해 내고, 용매를 감압하 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼으로 정제하여 본 발명 화합물(화합물 번호 4, 6.50 g, 28.2%)를 무색 유상물로 얻었다.

실시예 6

실시예 5와 동일하게 조작하여 본 발명 화합물(화합물 번호 24, 31, 34~41, 43~45, 47~49 및 504)을 제조했다.

실시예 7

N-(4-피페리디닐)-2-부톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (발명 화합물, 화합물 번호 27)의 제조

에탄올(60 ml)중의 N-(1-벤질-4-피페리디닐)-2-부톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (발명 화합물, 화합물 번호 4) (4.5 g, 10.6 mmol)의 용액에 수산화 팔라듐-탄소(1.2 g)를 가하고, 이어서, 실온에서 6시간 수첨반응시켰다. 촉매를 여과하고, 여액을 감압하 제거하여 본 발명 화합물(화합물 번호 27, 화학양론적 수율)를 무색 유상물로 얻었다.

실시예 8

N-{1-(4-메톡시벤질)-4-피페리디닐}-2-부톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (발명 화합물, 화합물 번호 29)의 제조

N-(4-피페리디닐)-2-부톡시-3-메틸-2-페닐부탄아미드 (발명 화합물, 화합물 번호 27) (4.5 g)을 디옥산(25 ml) 및 물(25 ml)에 용해했다. 생성 용액에 탄산칼륨(0.7 g) 및 4-메톡시벤질 클로라이드(0.8 g)를 가하고, 실온에서 2일간 교반했다. 반응 생성물에 물(40 ml)를 가하고, 생성 혼합물을 에틸아세테이트로 추출했다. 이 추출액을 무수 황산나트륨에서 건조하고, 용매를 감압하 제거했다. 잔사를 실리카겔 컬럼으로 정제하여 본 발명 화합물(화합물 번호 29, 0.60 g, 26.4%)을 무색 유상물로 얻었다.

실시예 9

실시예 8과 동일하게 조작하여 본 발명 화합물(화합물 번호 28, 30, 32 및 46)을 제조했다.

상기 실시예에서 얻은 화합물의 화학구조, 용점 및 NMR 데이터를 표 1~7에 나타낸다.

[표 1]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점(°C) 염산염	¹ H-NMR(염산염 DMSO-d ₆ δ)
1			CH ₂ CH ₃		0	155-157	0.79(3H, d), 0.87(3H, d), 1.12(3H, t), 1.80-2.14(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.85-3.35(4H, m), 3.20(2H, q), 3.86(0.8H, br), 4.05(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.71(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.25(0.2H, br)
2			CH ₃		0	142-145	0.80(3H, d), 0.90(3H, d), 1.80-2.10(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.90-3.30(4H, m), 3.03(3H, s), 3.87(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.80(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.28(0.2H, br)
3			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	128-130	0.78-0.89(9H, m), 1.53(2H, q), 1.82-2.07(4H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.93-3.41(8H, m), 3.89(0.8H, br), 4.06(0.2H, br), 4.24(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.66(1H, m), 11.12(0.8H, br), 11.28(0.2H, br)
4			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	97-99	0.78-0.88(9H, m), 1.29(2H, q), 1.46-1.54(2H, m), 1.82-2.08(4H, m), 2.61-2.69(1H, m), 2.93-3.40(6H, m), 3.89(0.8H, br), 4.07(0.2H, br), 4.24(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.25-7.66(1H, m), 11.13(0.8H, br), 11.30(0.2H, br)
5			CH ₃		0	205-208	1.35-2.10(13H, m), 2.88(1H, t), 2.90-3.35(3H, m), 3.03(3H, s), 3.85(0.8H, br), 4.05(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.25-7.46(8H, m), 7.65(2H, s), 7.79(0.2H, d), 7.89(0.8H, d), 10.98(0.8H, br), 11.13(0.2H, br)
6			CH ₂ CH ₃		0	153-156	1.10(3H, d), 1.27-2.08(13H, m), 2.86(1H, t), 2.90-3.37(3H, m), 3.85(0.8H, br), 4.04(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.24-7.70(1H, m), 11.13(0.8H, br), 11.27(0.2H, br)
7			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	104-106	0.82(3H, d), 1.28-2.12(15H, m), 2.87(1H, t), 2.90-3.35(3H, m), 3.86(0.8H, br), 4.04(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.24-7.65(1H, m), 11.07(0.8H, br), 11.23(0.2H, br)
8			CH ₃		0	175-177	0.76-2.26(15H, m), 3.00(3H, s), 3.01-3.03(2H, m), 3.20-3.40(2H, m), 3.80-3.90(0.8H, m), 4.02-4.10(0.2H, m), 4.22(1.6H, d), 4.34(0.4H, d), 7.24-7.85(1H, m), 11.02(0.8H, br), 11.17(0.2H, br)
9			CH ₂ CH ₃		0	174-176	0.70-0.95(3H, m), 1.11(3H, d), 1.21-2.26(12H, m), 2.90-3.05(2H, m), 3.16-3.20(2H, m), 3.22-3.39(2H, m), 3.80-3.90(0.8H, m), 4.02-4.10(0.2H, m), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.23-7.62(1H, m), 10.88(0.8H, br), 11.05(0.2H, br)

[표 2]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	융점(°C) 열산열	¹ H-NMR(열산열 DMSO-d ₆ δ)
10			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	139-141	0.71-0.76(1H, m), 0.83(3H, t), 0.84-0.94(2H, m), 1.09-2.27(12H, m), 3.16(4H, m), 3.20-3.41(4H, m), 3.80-3.90(0.8H, m), 4.02-4.10(0.2H, m), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.25-7.61(1H, m), 10.71(0.8H, br), 10.92(0.2H, br)
11			CH ₂ CH ₃		0	92-95 (후발산열)	0.24-0.29(1H, m), 0.53-0.62(3H, m), 1.14(3H, t), 1.42-1.70(5H, m), 2.08-2.17(2H, m), 2.73-2.82(2H, m), 3.25-3.42(2H, m), 3.52(2H, s), 3.50-3.68(1H, m), 6.61(2H, s), 7.23-7.40(3H, m), 7.44-7.47(2H, m) (후발산열)
12			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	124-127 (후발산열)	0.24-0.30(1H, m), 0.50-0.64(3H, m), 0.87(3H, t), 1.43-1.77(7H, m), 2.02-2.27(2H, m), 2.75-2.86(2H, m), 3.22-3.33(2H, m), 3.59(2H, s), 3.52-3.70(1H, m), 6.62(2H, s), 7.24-7.35(3H, m), 7.45(2H, d) (후발산열)
13			CH ₂ CH ₃		0	142-145 (후발산열)	1.11(3H, t), 1.48-2.04(9H, m), 2.15-2.36(3H, m), 2.77-2.88(2H, m), 3.12-3.23(3H, m), 3.58(2H, s), 3.63-3.79(1H, m), 6.61(2H, s), 7.24-7.40(10H, m), 7.39(1H, d) (후발산열)
14			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	123-126 (후발산열)	0.85(3H, t), 1.46-2.06(11H, m), 2.13-2.29(3H, m), 2.70-2.84(2H, m), 3.02-3.23(3H, m), 3.52(2H, s), 3.62-3.80(1H, m), 6.61(2H, s), 7.23-7.35(11H, m) (후발산열)
15			CH ₂ CH ₃	CH ₃	0	60-62 (후발산열)	0.90(3H, d), 0.89(3H, d), 1.12(3H, t), 1.63-1.84(4H, m), 2.41(3H, s), 2.45-2.55(2H, m), 2.58-2.69(1H, m), 2.95-3.10(2H, m), 3.17-3.27(2H, m), 3.69-3.84(1H, m), 6.55(2H, s), 7.24-7.50(5H, m) (후발산열)
16			CH ₂ CH ₃		1	180-182 (유리점기)	0.79(3H, d), 0.89(3H, d), 1.11(3H, t), 1.58-1.69(2H, m), 2.20-2.30(2H, m), 2.60-2.67(1H, m), 3.05-3.15(2H, m), 3.15-3.25(2H, m), 3.30-3.45(2H, m), 3.75-3.90(1H, m), 4.48(2H, s), 7.24-7.60(11H, m) (유리)
17			CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	145-147	0.70-1.10(3H, m), 0.82(3H, t), 1.20-1.32(4H, m), 1.45-1.69(6H, m), 1.80-2.15(5H, m), 2.25(1H, t), 2.90-3.40(6H, m), 3.80(0.8H, br), 4.06(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.36(0.4H, d), 7.24-7.50(9H, m), 7.65(2H, d), 11.11(0.8H, br), 11.30(0.2H, br)

[표 3]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점(°C) 및 산염	¹ H-NMR(염산염 DMSO-d ₆ , δ)
18			CH ₂ CH ₃	CH ₃	0	178-181 (3/2 후말산염)	0.74-0.96(3H, m), 1.11(3H, d), 1.18-1.26(2H, m), 1.55-1.95(8H, m), 2.20-2.26(1H, m), 2.46(3H, s), 2.57-2.62(2H, m), 3.05-3.16(2H, m), 3.17-3.20(2H, m), 3.90(1H, m), 6.57(3H, s), 7.24-7.40(5H, m), 7.48(1H, d) (후말산염)
19			CH ₂ CH ₂ OH		0	100-102 (후말산염)	0.84-1.35(6H, m), 1.50-1.94(7H, m), 2.01-2.22(4H, m), 2.81-2.92(2H, m), 2.98-3.05(2H, m), 3.43-3.58(2H, m), 3.56(2H, s), 3.72(1H, br), 6.62(2H, s), 7.23-7.36(8H, m), 7.47(2H, d), 8.10(1H, d) (후말산염)
20			CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂		0	161-162 (2 후말산염)	0.74-1.30(5H, m), 1.42(1H, d), 1.52-1.80(7H, m), 1.98(1H, d), 2.11-2.22(3H, m), 2.43(3H, s), 2.67-2.90(4H, m), 3.07-3.22(2H, m), 3.58(2H, s), 3.73(1H, br), 6.58(4H, s), 7.23-7.46(10H, m), 8.08(1H, d) (후말산염)
21			CH ₂ CH ₂ N(CH ₂ CH ₃) ₂		0	170-171 (3/2 후말산염)	0.75-1.42(6H, m), 1.04(6H, d), 1.50-1.82(7H, m), 1.94-2.20(4H, m), 2.68-2.90(4H, m), 2.71(4H, d), 3.07-3.17(2H, m), 3.53(2H, s), 3.72(1H, br), 6.58(3H, s), 7.23-7.35(8H, m), 7.42(2H, d), 8.00(1H, d) (후말산염)
22					0	162-163 (2 후말산염)	0.74-1.28(5H, m), 1.43-1.82(8H, m), 1.94(1H, br), 2.14-2.24(3H, m), 2.37-2.58(6H, m), 2.78-2.87(2H, m), 3.09-3.22(2H, m), 3.52-3.65(4H, m), 3.57(2H, s), 3.73(1H, br), 6.61(3H, s), 7.24-7.30(8H, m), 7.42(2H, d), 7.47(1H, d) (후말산염)
23			(CH ₂) ₃ CH ₃		0	97-99	0.82(3H, d), 1.20-2.17(6H, m), 2.75-3.40(7H, m), 3.86(0.8H, br), 4.07(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.24(0.4H, d), 7.24-7.64(11H, m), 10.90(0.8H, br), 11.05(0.2H, br)
24			(CH ₂) ₄ CH ₃		0	101-103	0.78-0.88(9H, m), 1.22-1.26(4H, m), 1.50-1.55(2H, m), 1.75-2.10(4H, m), 2.65-2.70(1H, m), 2.95-3.35(6H, m), 3.88(0.8H, br), 4.10(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.34(0.4H, d), 7.24-7.67(11H, m), 10.87(0.8H, br), 11.08(0.2H, br)
25			(CH ₂) ₅ CH ₃		0	100-102	0.78-0.88(9H, m), 1.18-1.30(6H, m), 1.45-1.57(2H, m), 1.82-2.12(4H, m), 2.60-2.70(1H, m), 2.90-3.30(6H, m), 3.90(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.6H, d), 4.35(0.4H, d), 7.20-7.65(11H, m), 11.01(0.8H, br), 11.15(0.2H, br)

[표 4]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점(°C) 염산염	¹ H-NMR(염산염 DMSO-d ₆ , δ)
26			CH ₂ CH(CH ₃) ₂		0	95-97 (염산염)	0.69-0.93(2H, m), 1.77-2.10(5H, m), 2.60-2.72(1H, m), 2.85-3.08(4H, m), 3.22-3.40(2H, m), 3.89(0.8H, br), 4.08(0.2H, br), 4.23(1.0H, d), 4.34(0.4H, d), 7.25-7.63(1H, m), 10.89(0.8H, br), 11.08(0.2H, br)
27			CH ₂ CH ₃	H	0	유상물 (유리염기)	0.7-1.10(9H, m), 1.15-3.50(10H, m), 3.92(1H, br), 6.77(1H, d), 7.20-7.60(5H, m) (CDCl ₃) (유리)
28			CH ₂ CH ₃	Me	0	152-155 (푸말산염)	0.79-0.90(9H, m), 1.25-1.36(2H, m), 1.45-1.55(2H, m), 1.60-1.80(4H, m), 2.38(3H, s), 2.40-2.52(3H, m), 2.60-2.68(1H, m), 2.93-3.00(2H, m), 3.08-3.20(2H, m), 3.72-3.83(1H, m), 6.36(2H, s), 7.24-7.42(6H, m) (푸말산염)
29			CH ₂ CH ₃		0	90-93 (푸말산염)	0.79-0.90(9H, m), 1.24-1.35(2H, m), 1.45-1.76(6H, m), 2.15-2.22(2H, m), 2.60-2.67(1H, m), 2.75-2.80(2H, m), 3.06-3.20(2H, m), 3.50(2H, s), 3.63-3.80(1H, m), 3.74(3H, s), 6.61(2H, s), 6.86-6.90(2H, m), 7.20-7.40(8H, m) (푸말산염)
30			CH ₂ CH ₃		0	무정형 (푸말산염)	0.79-0.89(9H, m), 1.25-1.35(2H, m), 1.45-1.79(6H, m), 2.25-2.37(2H, m), 2.61-2.68(1H, m), 2.82-2.90(2H, m), 3.06-3.20(2H, m), 3.30(2H, s), 3.68-3.81(1H, m), 6.32(2H, d), 6.59(2H, s), 6.97(2H, d), 7.25-7.40(6H, m) (푸말산염)
31			CH ₂ CH ₃		0	134-136 (푸말산염)	0.83(3H, t), 1.25-1.35(3H, m), 1.45-1.77(8H, m), 1.98(1H, d), 2.08-2.15(2H, m), 2.42-2.80(5H, m), 2.49(3H, m), 3.24-3.90(4H, m), 3.49(2H, s), 3.70(1H, br), 6.54(4H, s), 7.22-7.38(1H, m) (푸말산염)
32			CH ₂ CH ₃		0	유상물 (유리염기)	0.78-1.20(9H, m), 1.20-3.48(15H, m), 3.60(2H, s), 3.88(1H, br), 6.74(1H, d), 7.20-7.60(7H, m), 8.17(2H, d) (CDCl ₃) (유리)
33			CH ₂ CH ₃		0	무정형 (푸말산염)	0.79-0.87(9H, m), 1.24-1.31(2H, m), 1.41-1.59(4H, m), 1.70-1.85(2H, m), 2.18-2.23(2H, m), 2.72-2.77(3H, m), 3.08-3.18(2H, m), 3.53(2H, s), 3.74-3.76(1H, m), 6.61(2H, s), 7.23-7.42(7H, m), 7.78-7.83(1H, m), 8.06-8.08(1H, d), 8.34-8.56(1H, d) (푸말산염)

[표 5]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점(°C) 및 산열	¹ H-NMR(염산염 DMSO-d ₆ , δ)
34			CH ₂ CH ₂ CH ₃		0	180-181 (후발산열)	0.79(3H, d), 0.94(3H, d), 1.50-1.60(2H, m), 1.72-1.82(2H, m), 2.13-2.21(2H, m), 2.45-2.53(1H, m), 2.80-2.85(2H, m), 3.02-3.09(2H, m), 3.45-3.59(2H, d), 8.08(1H, d) (후발산열)
35			(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂		0	유상물 (유리염기)	0.70-1.15(12H, m), 1.25-3.45(14H, m), 3.50(2H, s), 3.87(1H, br), 6.75(1H, d), 7.20-7.60(10H, m) (CDCl ₃) (유리)
36			(CH ₂) ₃ CH ₃		0	유상물 (유리염기)	0.75-1.07(3H, m), 1.10-3.45(23H, m), 3.48(2H, s), 3.78(3H, s), 3.82(1H, br), 6.70-7.50(10H, m) (CDCl ₃) (유리)
37			(CH ₂) ₂ CH ₃		0	유상물 (유리염기)	0.90(3H, t), 0.92(3H, d), 0.97(3H, d), 1.45-1.56(4H, m), 1.81-1.96(2H, m), 2.11-2.19(2H, m), 2.82-2.79(3H, m), 3.01-3.20(2H, m), 3.49(2H, s), 3.80-3.87(4H, m), 6.76(1H, d), 6.83-6.87(2H, m), 7.23-7.37(7H, m) (CDCl ₃) (유리)
38			(CH ₂) ₃ CH ₃		0	유상물 (유리염기)	0.89(3H, t), 0.94(3H, d), 1.00(3H, d), 1.30-1.55(6H, m), 1.86-1.96(2H, m), 2.11-2.18(2H, m), 2.63-2.79(3H, m), 3.06-3.24(2H, m), 3.49(2H, s), 3.79-3.87(4H, m), 6.75(1H, d), 6.82-6.86(2H, m), 7.23-7.36(7H, m) (CDCl ₃) (free)
39			(CH ₂) ₂ CH(CH ₃) ₂		0	유상물 (유리염기)	0.86(3H, d), 0.87(3H, d), 0.95(3H, d), 1.00(3H, d), 1.37-1.53(4H, m), 1.62-1.69(1H, m), 1.87-1.96(2H, m), 2.13-2.21(2H, m), 2.64-2.83(3H, m), 3.08-3.14(1H, m), 3.20-3.27(1H, m), 3.49(2H, s), 3.81-3.86(4H, m), 6.77(1H, d), 6.83-6.87(2H, m), 7.23-7.36(7H, m) (CDCl ₃) (유리)
40			(CH ₂) ₃ -Ph		0	유상물 (유리염기)	1.39-1.91(14H, m), 2.14-2.19(2H, m), 2.61-2.95(9H, m), 3.13-3.32(2H, m), 3.48(2H, s), 3.79-3.85(4H, m), 6.81-6.86(3H, m), 7.12-7.35(12H, m) (CDCl ₃) (유리)

[6]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점(°C) 용산염	¹ H-NMR(용산염 DMSO-d ₆ , δ)
41			(CH ₂) ₃ Ph		0	용산불용 (유리열기)	1.39-1.58(9H, m), 1.70-1.79(2H, m), 1.82-1.94(4H, m), 2.10-2.18(2H, m), 2.68-2.70(2H, m), 2.94-3.02(1H, m), 3.44(2H, s), 3.78-3.85(4H, m), 4.20(1H, d), 4.35(1H, d), 6.84(6.89)(3H, m), 7.21-7.43(2H, m)(CDCl ₃)(유리)
42			(CH ₂) ₃ iPr ₃		1	용산불용 (유리열기)	0.78-1.10(9H, m), 1.15-3.45(6H, m), 3.80(1H, br), 4.45(2H, s), 6.88(1H, d), 7.20-7.63(10H, m)(CDCl ₃)(유리)
43			(CH ₂) ₃ iPr ₃		0	용산불용 (유리열기)	0.75-1.08(9H, m), 1.10-3.40(2H, m), 3.50(2H, s), 3.82(1H, br), 6.75(1H, d), 7.15-7.53(9H, m)(CDCl ₃)(유리)
44			(CH ₂) ₃ iPr ₃		0	용산불용 (유리열기)	0.70-1.12(9H, m), 1.17-3.38(15H, m), 2.32(3H, s), 3.50(2H, s), 3.85(1H, br), 6.72(1H, d), 7.00-7.43(9H, m)(CDCl ₃)(유리)
45			(CH ₂) ₃ iPr-Cl ₂		0	용산불용 (유리열기)	1.30-4.16(24H, m), 3.50(2H, s), 3.83(3H, s), 4.85-5.18(2H, m), 5.48-6.06(1H, m), 6.68-7.45(10H, m)(CDCl ₃)(유리)
46			(CH ₂) ₃ iPr ₃		0	용산불용 (유리열기)	0.75-3.40(24H, m), 3.50(2H, s), 3.53-4.15(1H, m), 6.74(1H, d), 7.18-7.82(8H, m), 8.42-8.64(2H, m)(CDCl ₃)(유리)
47			(CH ₂) ₃ CH ₂ N(CH ₂) ₂ CH ₂ ₂		0	무정형 (포말산염)	0.79(3H, d), 0.92(3H, d), 1.06(6H, t), 1.52-1.83(4H, m), 2.12-2.18(2H, m), 2.45-2.59(1H, m), 2.70-2.92(8H, m), 3.12-3.18(2H, m), 3.55(2H, s), 3.73(1H, br), 6.53(4H, s), 7.23-7.43(10H, m), 7.97(1H, d)(포말산염)

[표 7]

화합물 번호	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	n	용점 (°C) 염산염	¹ H-NMR(염산염 DMSO-d ₆ , δ)
48			(CH ₂) ₃ CH(CH ₃) ₂		0	유상물 (유리염기)	0.85-2.23(2H, m), 2.75-2.83(2H, m), 2.98-3.04(1H, m), 3.11-3.18(1H, m), 3.49(2H, s), 3.78-3.88(4H, m), 6.76(1H, d), 6.81-6.89(2H, m), 7.18-7.35(7H, m) (CDCl ₃) (유리)
49			(CH ₂) ₃ -Ph		0	유상물 (유리염기)	1.40-1.88(4H, m), 2.14-2.17(2H, m), 2.62-2.95(5H, m), 3.19-3.25(1H, m), 3.30-3.36(1H, m), 3.48(2H, s), 3.78-3.83(4H, m), 6.79-6.82(2H, m), 6.98-7.02(2H, m), 7.13-7.31(11H, m) (CDCl ₃) (유리)
50			(CH ₂) ₃ -Ph		0	유상물 (유리염기)	1.34-1.82(4H, m), 2.11-2.19(2H, m), 2.63-2.88(5H, m), 3.16-3.23(1H, m), 3.29-3.35(1H, m), 3.48(2H, s), 3.77-3.87(1H, m), 6.73(1H, d), 7.13-7.45(4H, m) (CDCl ₃) (유리)

시험예 1

아세틸콜린 유발 방광수축에 대한 작용

시험 방법

체중 230~390 g의 SD계 숫컷 랫트를 우레탄 500 mg/kg 및 α-클로라로즈 50 mg/kg을 복강내 투여 마취 시키고, 랫트를 등위고정한 후, 복부 한가운데를 절개하여 방광을 노출하고, 생리 식염수를 채운 폴리에틸렌 튜브를 방광 정부에 삽입하고, 방광내압을 측정했다. 대퇴 정맥에는 약물 투여용 정맥 캐놀라를 삽입하고, 이를 통해 아세틸콜린 10 μg/kg를 투여하여 방광수축을 야기하고, 그 후 10분 간격으로 아세틸콜린을 투여했다. 아세틸콜린에 의한 방광수축이 안정된 후, 피험화합물을 위 한가운데를 절개하여 십이지장내에 주사바늘을 이용해 투여하고, 그 후 120분간 방광수축 반응에 대한 작용을 관찰했다.

방광수축 반응은 아세틸콜린 투여 전후의 방광내압차로 측정했다. 또한, 피험화합물 투여전의 방광수축을 투여전 값으로 하고, 이에 대한 각 피험화합물 투여후의 수축 반응으로부터 그 50%억제 용량(ED₅₀)을 산출했다. 결과를 표 8에 나타냈다.

시험예 2

카르바콜 유발 타액 분비항진에 대한 작용

시험 방법

체중 100~150g의 SD계 숫컷 랫트에 피험화합물을 경구투여하고, 30분 후에 카르바콜 0.1 mg/kg을 복강내 투여했다. 이 카르바콜 투여 직후부터 랫트를 무마취하, 손으로 고정하고, 그 상태에서 10분간, 면공

으로 타액을 닦아 취했다. 이 타액의 중량을 측정하고, 부형제만을 투여한 군의 타액 분비량을 100%로서 50%의 타액분비 억제용량(1D₅₀)을 산출했다. 결과를 표 8에 나타낸다.

[표 8]

시험결과

화합물 번호	방광수축 억제작용	타액분비 억제작용	타액분비억제작용 방광수축억제작용	선택성
3	9.4	33.9	3.6	4.0
4	9.8	56.6	5.8	6.2
12	10.0	22.5	2.3	2.4
염산 옥시부티닌	3.4	3.5	1.0	1.1
염산 프로피페린	9.9	9.2	0.9	1.0

상기 결과보다, 본 발명 화합물은 비교 대조약인 염산옥시부티닌 또는 염산프로피페린보다 우수한 방광 선택성을 나타내고, 신경성빈뇨, 신경인성방광, 야뇨증, 불안정방광, 만성방광염 등의 질환에서의 빈뇨증, 뇨실금 등의 축뇨장해의 예방, 치료제로서 유용한 것임을 확인할 수 있다.

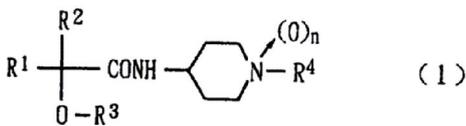
발명의 효과

본 발명의 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염은 우수한 항콜린 작용 및 칼슘길항작용을 가지며, 더욱이 방광선택성이 높기 때문에, 각종 축뇨장해의 예방 또는 치료제로서 유용하다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)



[식중, R¹은 치환기를 가지고 있어도 좋은 방향족 탄화수소기 또는 방향족복소환식기를 나타내고, R² 및 R³는 각각 치환기를 가지고 있어도 좋은 탄화수소기 또는 복소환식기를 나타내고, R⁴는 수소원자, 치환기를 가지고 있어도 좋은 탄화수소기 또는 복소환식기를 나타내고, n은 0 또는 1의 수를 나타낸다]

로 표시되는 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그의 염.

청구항 2

제 1항에 있어서, 일반식(1)중, R¹이 할로겐원자, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기로부터 선택된 1~5개의 기가 치환되어도 좋은 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피리딜, 피라질, 피리미딜, 피리다질, 퀴놀릴, 이소퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹사졸릴 또는 신노릴기를 나타내고; R² 및 R³가 각각 히드록시기, 아미노기 또는 치환 아미노기를 가지고 있어도 좋은 C₁₋₈의 직쇄, 분지쇄, 환상 또는 환상-직쇄 알킬기, C₂₋₆알케닐기, 페닐(C₁₋₆알킬기), 질소함유 포화복소환식기 또는 방향족복소환-(C₁₋₆알킬기)를 나타내고; R⁴가 수소원자, C₁₋₆알킬기, 또는 할로겐원자, 할로게노(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알킬기, C₁₋₆알콕시기, 아미노기, 벤질옥시기, 시아노기, 벤조일기, C₁₋₆알카노일기, 카르바모일기, 카르복실기, 카르복시(C₁₋₆알킬기), C₁₋₆알카노일옥시기, 니트로기 및 술폰아미드기로부터 선택된 1~5개의 기가 치환되어도 좋은 페닐, 나프틸, 티에닐, 푸라닐, 이미다졸릴, 피리딜, 피라질, 피리미딜, 피리다질, 퀴놀릴, 퀴놀릴, 퀴나졸릴, 퀴녹사졸릴, 신노릴, 페닐(C₁₋₆알킬), C₂₋₆알케닐 또는 방향족복소환-(C₁₋₆알킬기)를 나타내는 것이 특징인 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그의 염.

청구항 3

청구항 1 또는 2기재의 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염을 유효성분으로 하는 의약.

청구항 4

제 3항에 있어서, 축뇨장해의 예방 또는 치료제인 것이 특징인 의약.

청구항 5

청구항 1 또는 2기재의 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염과 약학적으로 허용되는 당체를 함유함을 특징으로 하는 의약 조성물.

청구항 6

청구항 1 또는 2기재의 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염의 의약으로서의 사용.

청구항 7

제 6항에 있어서, 의약이 축노장해의 예방 또는 치료제로서 사용.

청구항 8

청구항 1 또는 2기재의 아릴아세트산 아마이드 유도체 또는 그 염을 투여함을 특징으로 하는 축노장해의 치료방법.