

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07D 403/14

(45) 공고일자 1990년01월31일  
(11) 공고번호 90-000565

(21) 출원번호	특1987-0011634	(65) 공개번호	특1988-0005120
(22) 출원일자	1987년10월20일	(43) 공개일자	1988년06월28일
(30) 우선권주장	PCT/US 86/02224 1986년10월21일 미국(US)		
(71) 출원인	화이자 인코포레이티드 알렌 제이 스피겔 미합중국 뉴욕주 뉴욕 이스트 42번 스트리트 235		

(72) 발명자 진 마이클 브라이트  
미합중국 코벡티커트 그로톤 타일러 애비뉴 329  
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 김효정 (책자공보 제1744호)

(54) 불안해소제 및 우울증 치료제로서의 가교된 비사이클릭 이미드

요약

내용 없음.

명세서

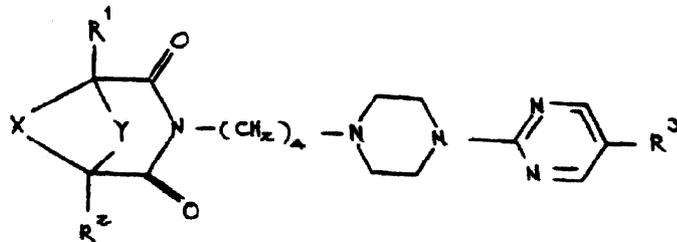
[발명의 명칭]

불안해소제 및 우울증 치료제로서의 가교된 비사이클릭 이미드

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 불안 치료성 및 우울증 치료성을 갖는 신규의 화학 화합물에 관한 것이다. 더욱 특히, 본 발명은 다음 일반식(1)의 가교된 비사이클릭 이미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염에 관한 것이다.

[일반식 1]



상기식에서 R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 각각 H 및 CH<sub>3</sub>로 이루어진 그룹중에서 선택되고 ; R<sup>3</sup>은 H 및 F로 이루어진 그룹중에서 선택되며 ; (a) X는 CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹중에서 선택되고 ; Y는 CH<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>), C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>, 및 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>로 이루어진 그룹중에서 선택되거나 (b) X는 CH=CH, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>) 및 CH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>로 이루어진 그룹중에서 선택되며 Y는 CH<sub>2</sub>이다.

불안 및 우울증은 상당한 수의 인간에게 광범위하게 걸리는 통상의 병이다. 불안 및 우울증은 둘 다 격심하거나 만성적인 질병 상태로 나타날 수 있으며, 특정 대상에서는 이들 질병상태가 공존할 수 있다.

특정 화학 물질을 투여함으로써 인간의 불안 및 우울증세를 때때로 경감시킬 수 있음이 여러해 전에 공지되었다. 이와 관련하여 불안을 치료하기 위해 사용하는 화합물을 불안치료제 또는 불안해소제로 명명한다 ; 한편, 우울증을 치료하기 위해 사용하는 화합물을 통상적으로 우울증 치료제라 언급한다.

현대 의학 분야에서, 널리 사용되는 종류의 불안해소제는 디아제팜과 같은 벤조디아제핀이며, 통상의 우울증 치료제는 이미프라민과 같은 소위 "트리사이클릭" 이다. 그러나, 벤조디아제핀은 그의 불안 치료 효과 이외에도 진정 특성을 갖는다. 더구나, 트리사이클릭 우울증 치료제는 원하지 않는 심장혈관 및 항콜린성의 부작용이 자주 나타난다.

따라서 불안 및 우울증을 치료하기 위한 신규의 약물학제가 필요하게 되었다. 특히, 진정 작용을 갖지 않는 불안해소제, 즉 기능의 선택성을 나타내는 불안해소제가 필요하게 되었다.

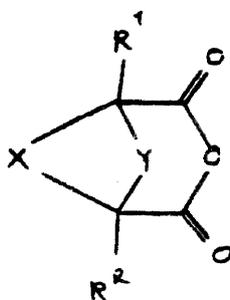
질소상에서(4-아릴-1-피페라지닐)알킬 또는 (4-헤테로 아릴-1-피페라지닐)알킬 그룹으로 치환되고 진정, 불안치료성 및/또는 항 최도성을 갖는 특성의 글루타르이미드 및 석신이미드 화합물이 미합중국 특허 제 3,717,634호, 제 3,907,801호, 제 4,182,763호, 제 4,423,049호, 제 4,507,303호, 제 4,562,255호 및 제 4,543,355호에 공지되어있다. 마우스에서 진정 특성을 갖는 것으로 추정되는 다수의 N-(3-[4-아릴-1-피페라지닐]프로필)캄포 이미드가 하기 문헌에 기술되어 있다 : [Korgaonka et al., J.Indian Chem.Soc., 60,874(1983)].

본 발명은 (i) 일반식 (I)의 신규 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염 : (ii) 일반식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 환자에게 투여함을 특징으로 하여 불안의 증세를 경감시키는 방법 : (iii) 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 환자에게 투여함을 특징으로 하여 우울증의 증세를 경감시키는 방법 : 및 (iv) 약제학적으로 허용되는 담체 및 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염을 함유하는 약제학적 조성물을 제공한다.

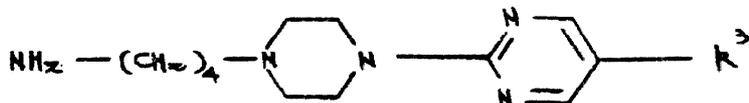
일반식(I) 화합물의 바람직한 그룹은 R<sup>3</sup>가 수소이고 X가 CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> 인 화합물을 포함한다. 이 바람직한 그룹내의 특히 바람직한 화합물은 R<sup>1</sup>이 메틸이고, R<sup>2</sup>가 수소이며 Y가 C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>인 화합물이다. 본 발명의 특히 바람직한 화합물은 3-(4-[2-피리미디닐]-1-피페라지닐)부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3,2,1]옥탄-2,4-4-디온의 우회전성 이성체이다.

본 발명의 화합물은 일반식(I)의 화합물 및 그의 염이다. 본 발명에 따르는 방법에서, 일반식(I)의 화합물은 일반식(II)의 사이클릭 무수물을 일반식(III)의 필수 아민과 반응시킴으로써 제조한다.

[일반식 II]



[일반식 III]

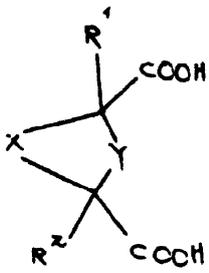


상기식에서 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X 및 Y는 상기 정의한 바와 같다. 무수물(II)과 아민(III)과의 반응은 통상적으로 90내지 160°C의 온도에서 거의 등몰량의 두 화합물을 반응이 실질적으로 완결될 때까지 가열시킴으로써 수행된다. 두 개의 반응물을 보통 반응-불활성 용매중에서 가열시킨다 : 그러나, 하나 또는 두 개의 반응물이 반응온도에서 용해되는 경우에는 두 반응물을 용매의 부재하에서 가열시킬 수 있다. 반응-불활성 용매는 하나이상의 반응물을 용해시킬 수 있으며, 출발 반응물 또는 일반식 (I)의 생성물중 하나와 역으로 상호 반응하지 않는 것중의 하나이다. 사용할 수 있는 대표적인 반응-불활성 용매는 벤젠, 톨루엔, 크실렌 및 데칼린과 같은 탄화수소, 및 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 및 디에틸렌 글리콜의 메틸 및 에틸 에테르이다. 일반식(II)의 무수물과 일반식(III)의 아민과의 반응은 보통 실질적인 무수 조건하에서 수행된다. 일반식(II)의 무수물과 일반식(III)의 아민과의 반응은 저온보다는 고온에서 더욱 신속하게 수행되며, 용액중에서 반응을 수행하는 것보다 용매 부재하에서 더욱 신속하게 수행된다. 따라서, 대표적인 경우에 있어서, 반응-불활성 용매 중 에 약 120°C에서 일반식(II)의 화합물과 일반식(III)의 화합물과의 반응은 보통 몇시간(예 : 12 내지 30시간)이 소요된다. 그러나, 약 220 내지 230°C의 반응온도를 사용하는 경우에는 적어도 1시간의 반응시간이면 충분하다.

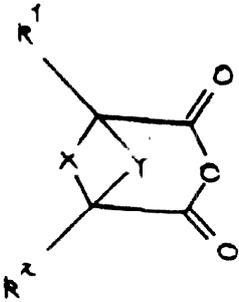
용매가 사용되지 않는 경우에는, 일반식(I)의 화합물을 직접 수득한다. 반응-불활성 용매를 사용하는 경우, 일반식(I)의 화합물은 보통 용매를 증발시킴으로써 회수한다. 일반식(I)의 화합물은 재결정법 및/또는 크로마토그래피법과 같은 표준 방법을 사용하여 정제시킬 수 있다.

일반식(II)의 무수물은 보통 일반식(IV)의 상응하는 디카복실산을 탈수 반응시켜 제조한다.

[일반식 IV]



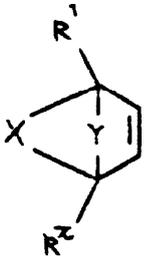
[일반식 II]



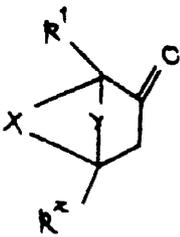
상기식에서  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ , X 및 Y는 상기 정의한 바와 같다. 이러한 탈수 반응은 이런 종류의 전환 반응에 대해 익히 공지된 표준 조건하에서 수행된다. 예를 들면, 대표적인 방법에 있어서, 일반식(IV)의 디카복실산을 환류하에서 수시간동안, 예를 들면 2 내지 4시간 동안, 과량의 무수 아세트산 중에서 가열한다. 진공하에서 증발시켜 휘발성 물질을 제거한 다음 일반식(II)의 무수물 수득한다.

일반식(IV)의 디카복실산은 공지된 방법에 의해 제조되는 공지된 화합물이거나, 공지된 방법과 유사한 방법으로 제조되는 공지된 화합물의 유사체이다. 일반식(IV)의 디카복실산을 제조하는 데 유용한 방법은 일반식(V)의 올레핀의 가오존분해, 일반식(VI)의 케톤의 질산 산화 및 일반식(VII)의 디케톤의 과망간산염 또는 과요오드산염 산화를 포함한다. 이들 각각의 반응은 당해 분야에 공지된 방법에 의해 수행된다.

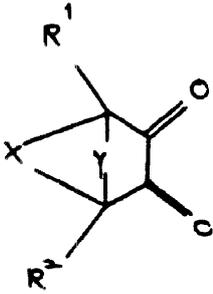
[일반식 V]



[일반식 VI]



## [일반식 VII]



일반식(IV)의 특정 디카복실산(또는 통상의 가수분해 방법에 의해 산으로 전환시킬 수 있는 그의 저급 알킬 에스테르의 제조 실시예에 대해서는 하기 문헌을 참고할 수 있다 : [Journal of Organic Chemistry, 31,3488(1969) : Helvetica Chimica Acta, 53,2156(1970) : Journal of the American Chemical Society, 98,1810(1976) : Journal of Organic Chemistry, 44,1923(1979) : Australian Journal of Chemistry, 34,665(1981) : 및 Canadian Journal of Chemistry, 59,2848(1981)].

일반식(III)의 아민은 공지된 방법에 의해 제조된다[참고 : 미합중국 특허 제 4,423,049호].

일반식(1)의 화합물은 염기성이며, 그들은 산-부가염을 형성한다. 그러한 염은 본 발명의 범주내에 있으며, 필요에 따라 사람에게 투여하기 위한 약제학적으로 허용되는 염으로 사용할 수 있다. 일반식(1)의 화합물은 1개 이상의 염기성 중심을 함유한다 : 결과적으로, 산-부가염은 1분자 이상의 염-형성 산을 포함할 수 있다. 1분자 이상의 염-형성산이 포함될 때, 음 이온성 반대 이온은 동일하거나 상이할 수 있다. 일반식(1)화합물의 산-부가염은 통상의 방법에 의해 제조된다. 대표적인 방법으로는 일반식(1)의 화합물을 수성, 부분적 수성 또는 비-수성일 수 있는 불활성 용매 중에서 화학양론적 양의 적합한 산과 결합시킨다. 그 다음, 용매를 증발시키고 염이 침전된 경우에는 동시에 여과하거나, 비-용매를 사용하여 침전시킨 다음 여과하여 염을 회수한다. 제조될 수 있는 대표적인 염은 설페이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 타타레이트, 파모에이트, 설포살리실레이트, 메탄설포네이트, 벤젠설포네이트 및 4-톨루엔설포네이트 염을 포함한다.

상기 지적인 바와 같이, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X 및 Y가 상기 정의한 바와 같은 일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산-부가염은 불안치료(불안해소)제로서 작용한다. 이러한 활성은 공지된 보겔 항-갈등 시험(Vogel anti-conflict test)을 사용하여 증명될 수 있으며 측정할 수 있다[참조 : Vogel et al., Psychopharmacologia, 21,1(1971)]. 보겔 항-갈등 시험의 대표적인 변형으로는, 래트의 그릇에게 48시간동안 물을 공급하지 않은 다음, 감전된 물꼭지로부터 물을 마실 수 있는 기회를 준다. 10분간에 걸쳐서 래트가 물을 마신(따라서 전기 쇼크도 받는다)횟수를 시험 화합물을 투여한 래트(처리된 래트)에 대해 측정한다.

이 수를 대조 래트, 즉 시험 화합물을 공급받지 못한 래트에 대해 측정할 수와 비교한다. 처리된 래트가 물을 마신 횟수의 증가가 대조 래트가 물을 마신 횟수보다 크다는 것은 시험한 화합물의 불안치료 활성을 나타낸다.

일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산-부가염의 불안치료 활성은 불안의 증상을 경감시키기 위하여 사람에게 투여하는 데 유용하다.

일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 우울치료 특성을 갖는다. 우울치료 활성은 공지된 방법을 사용하여 래트에서 측정할 수 있다[참조 : Porsolt et al., European Journal of Pharmacology, 47,379(1978)].

일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산부가염의 우울치료 활성은 우울의 증세를 경감시키기 위하여 사람에게 투여하는 데 유용하다.

일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 사람에게 단독으로 또는, 바람직하게는 약제학적으로 허용되는 담체 또는 희석제와 혼합하여, 표준 약제학적 실시예에 따르는 약제학적 조성물로서 투여할 수 있다. 화합물은 경구적으로 투여하거나 정맥내 투여 및 근육내 투여를 포함하는 비경구적으로 투여할 수 있다. 그러나, 경구적으로 투여하는 것이 바람직하다. 또한, 일반식(1)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물 중에서, 담체 : 활성 성분의 중량비는 보통 20 : 1 내지 1 : 1의 범위일 것이며, 바람직하게는 10 : 1 내지 1 : 10이다. 그러나, 어떤 주어진 경우에 있어서, 선택한 비율은 활성 성분의 용해도, 계획한 투여량, 및 정확한 투여 섭생과 같은 요인에 따라 변한다.

본 발명의 화합물을 경구적으로 사용하기 위해서는, 화합물을 예를 들면 정제 또는 캡슐제의 형태로, 또는 액제 또는 현탁제의 형태로 투여할 수 있다. 경구 투여하기 위한 정제인 경우, 사용할 수 있는 담체는 락토오스 및 옥수수 전분을 포함하며, 마그네슘 스테아레이트와 같은 활탁제가 첨가될 수 있다. 캡슐제의 형태로 경구 투여하기 위하여 유용한 희석제는 락토오스 및 건조 옥수수 전분이다. 경구적 투여를 위해 수성 현탁액이 필요한 경우, 활성 성분을 유화제 및 현탁제와 혼합시킬 수 있다. 경우에 따라, 특정 감미제 및/또는 향료가 첨가될 수 있다. 근육내 및 정맥내 투여하기 위해서, 활성 성분의 멸균 용액을 제조할 수 있으며, 용액의 pH를 적합하게 조정하며 완충시킨다. 정맥내 투여하기 위해서는, 용질의 총 농도를 조절하여 등장 제제가 되도록 한다.

본 발명의 화합물을 사람에게 사용할 경우, 일일 투여량은 처방의사에 의해 결정된다. 일반적으로, 투여량은 환자 개인의 연령, 체중 및 반응 뿐만 아니라 환자 증세의 심화도에 따라 변할 것이다.

그러나, 대부분의 경우에 있어서, 일반식(1)의 화합물, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 산 부가염의 불안 경감 유효량 및 우울 경감 유효량은 단독 또는 분할된 투여량으로 1 내지 300mg/일, 및 바람직하게는 5 내지 100mg/일 이다. 자연적으로는, 본 발명의 더 큰 활성 화합물은 더 적은 투여량으로 사용되며, 반면에 더 적은 활성 화합물은 더 많은 투여량으로 사용될 것이다. 또한, 주어진 화합물에 대해서 우울 경감 유효량은 보통 불안 경감 유효량보다 더 많다.

다음 실시예 및 제조 실시예는 단지 더 설명하기 위하여 제공된다. 핵자기 공명 스펙트럼(NMR Spectrum)에 대해서, 흡수는 테트리메틸실란으로 부터 하강에 ppm(parts per million)으로 주어진다.

#### [실시예 1]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3,2,1]옥탄-2,4-4-디온의 우회전성 이성체

크실렌 50ml 중의 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 1.78g(7.6mmol) 및 d-무수캄포르산 1.37g (7.5mmol)의 용액을 물을 계속 제거하면서 환류하에서 22시간동안 가열시킨다(Dean sterk trap). 생성된 용액을 냉각시키고 증발시켜, 잔사를 가온한 이소프로판올 25ml에 용해시킨다. 용액을 냉각시키고 침전된 고체를 여과하여 회수한다. 이로써 표제 화합물 740mg(수율 25%)을 수득한다 : 융점 94 내지 95°C, [알파]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+7.1° (C=10 : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH).

생성물의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(250MHz : CDCl<sub>3</sub>)의 흡수는 다음에서 나타난다 : 8.24(d,2H,J=4Hz), 6.41(t,1H,J=4Hz), 3.76(t,4H,J=4Hz), 3.63(m,2H), 2.63(d,1H), 2.40(t,4H,J=4Hz), 2.31(m,2H), 2.20-2.04(m,2H), 1.94-1.74(m,2H), 1.74-1.6(m,2H), 1.54-1.3(m,4H), 1.1(s,3H) 및 0.87(m,6H)ppm.

<sup>13</sup>C-NMR스펙트럼(250MHz : CDCl<sub>3</sub>)의 흡수는 다음에서 나타난다 : 178.2, 176.2, 161.7, 157.6, 109.7, 58.3, 56.6, 54.4, 53.0, 44.1, 43.7, 39.1, 34.2, 25.7, 25.0, 24.3, 22.0, 19.3 및 14.1 ppm.

고분해 질량 스펙트럼은 M<sup>+</sup>=399.2616에서 분자 이온을 나타낸다. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : M<sup>+</sup>=399.2637요구.

C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>에 대한 분석 :

계산치 : C : 66.12, H : 8.34, N : 17.53%

실측치 : C : 65.91, H : 8.47, N : 17.47%

#### [실시예 2]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3,2,1]옥탄-2,4-4-디온의 좌회전성 이성체

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 1.27g (5.39mmol)을 1-무수캄포르산 0.98g (5.37mmol)과 반응시킨다. 생성물을 용출제로서 디클로로 메탄/메탄올(95 : 5)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.88g(수율 42%)을 수득한다. 이 소프로판올/헥산으로부터 재결정시키면, 생성물은 92 내지 94°C의 융점 및 [알파]<sub>D</sub><sup>20</sup>=+7.1° (C=10 : C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH)을 갖는다.

생성물의 <sup>1</sup>H-NMR 및 <sup>13</sup>C-NMR스펙트럼은 실시예 1의 생성물의 것과 동일하다.

#### [실시예 3]

라세믹 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3,2,1]옥탄-2,4-4-디온

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 2.47g(10.4mmol) 및 d-무수캄포르산 1.89g(10.3mmol)으로부터 표제 혼합물을 제조한다. 이로써 융점이 94 내지 97°C인 생성물 0.7g(수율 17%)을 수득한다.

생성물의 <sup>1</sup>H-NMR 및 <sup>13</sup>C-NMR스펙트럼은 실시예 1의 생성물의 것과 동일하다.

고분해 질량 스펙트럼은 M<sup>+</sup>=399.2669에서 분자 이온을 나타낸다. C<sub>22</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> : M<sup>+</sup>=399.2637요구.

#### [실시예 4]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 1.92g (8.2mmol) 및 3-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온 1.14g (8.14mmol)으로부터 표제 화합물을 제조한다. 수율 : 1.0g(수율 34%)

생성물의 <sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(300MHz : CDCl<sub>3</sub>)은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 8.02(d,2H,J=4Hz), 6.20(t,1H,J=4Hz), 3.56(t,4H,J=4Hz), 3.40(m,2H), 2.88(m,2H), 2.22(t,4H,J=4Hz), 2.12(m,2H), 1.96-1.74(m,3H), 1.72-1.56(m,2H), 1.48-1.3(m,1H), 및 1.3-1.1(m,4H)ppm.

생성물의 <sup>13</sup>C-NMR스펙트럼(300MHz : CDCl<sub>3</sub>)은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 176.2, 161.4, 157.5,

109.6, 58.0, 52.8, 44.6, 43.4, 38.3, 32.3, 27.0, 25.7 및 23.8ppm.

고분해 질량 스펙트럼은  $M^+ = 357.2181$ 에서 분자 이온을 나타낸다.  $C_{19}H_{27}N_5O_2$  :  $M^+ = 357.2167$ 을 요구.

[실시예 5]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-3-아자비사이클로[3.2.1]노난-2,4-디온

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 2.78g (11.8mmol)을 3-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온 1.88g (12.2mmol)과 반응시킨다. 생성물을 용출제로서 디클로로메탄/메탄올(90 : 10)을 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 2.04g(수율 47%)을 수득한다.

생성물의  $^1H$ -NMR 스펙트럼(250MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 8.25(d,2H,J=4Hz), 6.42(t,1H,J=4Hz), 3.88-3.68(m,6H), 2.86-2.76(m,2H), 2.45(t,4H,J=4Hz), 2.37(m,2H), 2.2-2.07(m,1H), 2.05-1.88(m,2H), 및 1.74-1.1(9H,m)ppm.

생성물의  $^{13}C$ -NMR스펙트럼(250MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 175.5, 161.7, 157.7, 109.8, 58.3, 53.0, 43.5, 39.3, 38.5, 28.3, 26.2, 24.2 및 19.5ppm.

고분해 질량 스펙트럼은  $M^+ = 371.2293$ 에서 분자 이온을 나타낸다.  $C_{20}H_{29}N_5O_2$  :  $M^+ = 371.2324$ 을 요구.

[실시예 6]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-8,8-디메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 0.54g(2.34mmol)을 8,8-디메틸-3-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온 0.36g(2.14mmol)과 반응시킨다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올(96 : 4)로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 0.25g(수율 32%)을 수득한다.

생성물의  $^1H$ -NMR 스펙트럼(300MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 8.12(d,2H,J=3Hz), 6.30(t,1H,J=3Hz), 3.66(t,4H,J=4Hz), 3.51(m,2H), 2.50(m,2H), 2.32(t,4H,J=4Hz), 2.23(m,2H), 2.16-2.02(m,2H), 1.74-1.6(m,2H), 1.37(m,4H), 1.96(s,3H) 및 0.84(s,3H) ppm.

생성물의  $^{13}C$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 176.4, 157.6, 109.7, 58.2, 54.8, 53.0, 43.5, 42.0, 38.5, 26.4, 25.6, 24.1, 23.8 및 20.9ppm.

고분해 질량 스펙트럼은  $M^+ = 385.2427$ 에서 분자 이온을 나타낸다.  $C_{21}H_{31}N_5O_2$  : 385.2480을 요구.

[실시예 7]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,5-디메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 4.2g(17.8mmol)을 1,5-디메틸-3-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온 2.99g(17.8mmol)과 반응시킨다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올(96 : 4)로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물 1.4g(수율 21%)을 수득한다.

생성물의  $^1H$ -NMR 스펙트럼(300MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 8.01(d,2H,J=4Hz), 6.20(t,1H,J=4Hz), 3.57(m,4H), 3.45(m,2H), 2.22(m,4H), 2.13(m,2H), 1.70-1.54(m,5H), 1.38-1.2(m,5H), 및 1.10(s,6H) ppm.

생성물의  $^{13}C$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 178.1, 161.4, 157.5, 109.6, 58.1, 52.8, 49.0, 46.5, 43.4, 39.1, 35.8, 25.7, 23.9 및 20.3ppm.

고분해 질량 스펙트럼은  $M^+ = 385.2484$ 에서 분자 이온을 나타낸다.  $C_{21}H_{31}N_5O_2$  :  $M^+ = 385.2480$ 을 요구.

[실시예 8]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-3-아자비사이클로-[3.2.1]노난-2,4-디온

1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 0.5g (2.14mmol) 및 3-옥사비사이클로[3.2.2]노난-2,4-디온 0.22g(1.42mmol)의 긴밀한 혼합물을 오일 욕 중에서 220 내지 230°C로 15분 동안 가열한다. 3-옥사비사이클로[3.2.2]노난-2,4-디온 0.22g(1.42mmol)을 더 가한다. 오일 욕 중에서 가열을 15분 동안 220 내지 230°C로 계속한 다음, 3-옥사비사이클로[3.2.2]노난-2,4-디온 0.22g (1.42mmol)을 더 가한다. 220 내지 230°C에서 30분 동안 가열을 계속한 다음, 반응 혼합물을 냉각시킨다. 생성물을 디클로로메탄/메탄올(96 : 4 다음에 94 : 6)로 용출시키면서 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 표제 화합물을 46mg(수율 6%)을 수득한다.

생성물의  $^1H$ -NMR 스펙트럼(300MHz :  $CDCl_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다 : 8.26(d,2H,J=4Hz), 6.46(t,1H,J=4Hz), 3.90(t,4H,J=3Hz), 3.72(t,2H,J=4Hz), 3.04(m,2H), 2.68(t,4H,J=3Hz), 2.56(t,2H,J=4Hz), 1.95-1.7(m,8H), 및 1.64-1.42(m,4H) ppm.

생성물의  $^{13}\text{C}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다. : 178.9, 161.4, 157.7, 110.2, 57.6, 52.2, 43.1, 42.4, 41.5, 25.8, 22.7, 및 21.8 ppm.

고분해 질량 스펙트럼은  $M^+=371.2316$ 에서 분자 이온을 나타낸다.  $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2$  :  $M^+=371.2323$ 을 요구.

#### [실시예 9]

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)-피페라진 및 8-메틸-3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온으로부터 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-8-메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-4-디온을 제조할 수 있다.

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(4-플루오로-2-피리미디닐)-피페라진 및 1,8,8-트리메틸-3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온으로부터 제조할 수 있다.

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 및 옥사비사사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-2,4-디온으로부터 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-2,4-4-디온을 제조할 수 있다.

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 및 6-메틸-3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온으로부터 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-6-메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-4-디온을 제조할 수 있다.

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(2-피리미디닐)피페라진 및 6,6-디메틸-3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온으로부터 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-6,6-디메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-4-디온을 제조할 수 있다.

거의 실시예 1의 방법에 따라서, 1-(4-아미노부틸)-4-(4-플루오로-2-피리미디닐)피페라진 및 3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-2,4-디온으로부터 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-3-아자비사이클로[3.2.1]옥트-6-엔-2,4-4-디온을 제조할 수 있다.

#### [실시예 10]

3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-4-디온의 우회전성 이성체가 일염산염

이소프로판올 5ml 중의 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-4-디온의 우회전성 이성체 1.04g(2.6mmol)의 환류하는 용액에 4.8N 염산 수용액 0.55ml (2.65mmol)을 가한다. 생성된 용액을 실온으로 냉각시킨 다음, 용량이 3ml가 되도록 진공하에서 증발시킨다. 이소프로판올 5ml을 더 가하고 용액을 비점으로 가열한다. 용액을 교반시키면서 서서히 냉각시킨다. 침전된 고체를 여과에 의해 수거하여 용점이 207 내지 208°C인 표제염 0.64g(수율 56%)을 수득한다.

$^{13}\text{C}$ -NMR스펙트럼(250MHz :  $\text{D}_2\text{O}$ )은 다음에서 흡수를 나타낸다: 182.4, 180.8, 161.3, 159.6, 113.0, 57.3, 55.7, 52.3, 45.4, 42.2, 39.4, 34.8, 25.8, 25.1, 22.04, 22.0, 19.3 및 14.3ppm.

$\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ 에 대한 분석 :

계산치 : CL : 8.13%

실측치 : CL : 8.02%

#### [제조실시예 1]

3-옥사비사사이클로[3.2.2]노난-2,4-디온

무수 아세트산 25ml 중의 시스-사이클로헥산-1,4-디카복실산 2.9g의 용액을 환류하에서 2.5시간 동안 가열한다. 용매를 진공하에서 증발시켜 제거하고, 잔사를 디에틸 에테르하에서 수차례 연마한다. 잔사를 고진공하에서 건조시켜 표제 화합물 2.5g(수율 97%)을 수득한다.

생성물의  $^{13}\text{C}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 170.5, 41.4 및 25.2 ppm에서 흡수를 나타낸다.

생성물의  $^1\text{H}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 2.24 내지 1.34(m,8H) 및 2.5(m,2H) ppm에서 흡수를 나타낸다.

#### [제조실시예 2]

3-옥사비사사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온

무수 아세트산 8.2ml 중의 시스-사이클로헥산-1,3-디카복실산 1.63g의 용액을 오일욕 중에서 약 100°C로 45분 동안 가열한다. 과량의 무수 아세트산 및 아세트산을 진공하에서 증발에 의해 제거하여 고체를 수득하고 디에틸 에테르하에서 연마시킨다. 이렇게 하여 표제 무수물 1.14g(수율 79%)을 수득한다.

생성물의  $^{13}\text{C}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 170.1, 41.8 및 31.1 및 26.4 ppm에서 흡수를 나타낸다.

생성물의  $^1\text{H}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 3.2(m,2H), 2.36 내지 1.9(m,8H) 및 1.82 내지

1.66(m,2H) ppm에서 흡수를 나타낸다.

[제조실시예 3]

1,8,8-트리메틸-3-옥사비사이클로[3.2.1]옥탄-2,4-디온(1-무수캄포르산)

제조 실시예 5의 생성물을 제조 실시예 2의 방법을 사용하여 무수 아세트산으로 폐환시켜 표제 화합물 1.0g(수율 97%)을 수득한다.

[제조실시예 4]

시스-사이클로헥산-1,4-디카복실산

정상 흐름의 오존을  $-70^{\circ}\text{C}$ 에서 4시간 동안 비사이클로[2.2.2]옥트-2-엔 15g(0.14mole) 및 메탄올 300ml의 혼합물에 통과시킨다. 오존흐름을 정지시키고, 혼합물을 실온으로 가온한 다음, 용매를 진공하에서 증발시켜 제거한다. 잔사를 포름산 72ml에 용해시키고 생성된 용액에 주의하면서 30% 과산화수소 50ml를 주위하여 조금씩 가한다. 생성 혼합물을 발열반응이 일어나는  $70^{\circ}\text{C}$ 로 가열한다. 발열 반응이 잠잠해 진후, 반응 혼합물을 환류하에서 1시간 동안 가열한다. 진공하에서 수득한 무색 오일의 반응 혼합물의 농축물을 에틸 아세테이트 300ml와 물 300ml 사이에 분배시킨다. 2N 수산화나트륨을 사용하여 용액의 pH를 9.5로 조절한다. 수상을 제거하여 pH 2.0으로 산성화시켜 신선한 에틸 아세테이트로 추출한다. 에틸 아세테이트 추출물을 건조시키고( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )진공하에서 증발시킨다. 잔사를 물로부터 재결정화하여 시스-사이클로헥산-1,4-디카복실산 3.0g(수율 13%)을 수득한다.

생성물의  $^{13}\text{C}$ -NMR스펙트럼(300MHz :  $\text{CDCl}_3$ )은 177.1, 39.8 및 25.2ppm에서 흡수를 나타낸다.

[제조실시예 5]

1,2,2-트리메틸-시스-사이클로헥산-1,3-디카복실산(1-캄포르산)

메탄올 200ml중의 1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-엔 1.0g (7.2mmol)의 용액을  $-75^{\circ}\text{C}$ 로 냉각시키고, 정상 흐름의 오존을 1시간 동안 용액에 통과시킨다. 질소의 흐름으로 과량의 오존을 제거한 다음, 반응 혼합물을 실온으로 가온하고 진공하에서 증발시킨다. 잔사를 포름산 10ml에 용해시키고, 30% 과산화수소 5ml를 조금씩 가한다. 반응 혼합물을 발열반응이 일어나는  $75^{\circ}\text{C}$ 로 가열한다. 발열반응이 잠잠해진후, 생성된 혼합물을 환류하에서 1.5시간 동안 가열한다. 혼합물을 냉각시키고 진공하에서 증발시켜 표제 화합물 1.1g(수율 78%)을 수득한다.

[제조실시예 6]

1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-엔

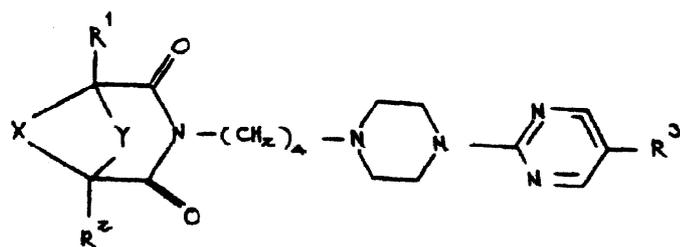
1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-온(1-캄포)을 그의 4-톨루엔설포닐 하이드라존으로 전환시킨 다음, 에테르 중에서 메틸리튬과 반응시켜 표제 화합물을 수득한다. 사용된 방법은 라세믹 캄포르의 라세믹 1,7,7-트리메틸비사이클로[2.2.1]헵트-2-엔으로의 전환에 대한 문헌(Shapiro and Duncan, Organic Synthesis, ol 51, pp 67 내지 69)에 기술된 방법이다.

## (57) 청구의 범위

### 청구항 1

다음 일반식 (1)의 가교 결합된 비사이클릭 이미드 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 산-부가염.

[일반식 1]



상기식에서  $R^1$  및  $R^2$ 는 각각 H 또는  $\text{CH}_3$ 이고 :  $R^3$ 는 H 또는 F이며 : (a) X는  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 이고 : Y는  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2)_4$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  이거나 : (b) X는  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)$  또는  $\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2$  이고 : Y는  $\text{CH}_2$  이다.

### 청구항 2

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 H이고 : X가  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ 이며 : Y가  $\text{CH}_2$ ,  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ,  $\text{C}(\text{CH}_2)_4$  또는  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 인 화합물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, X가  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ 인 화합물.

**청구항 4**

제3항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  가 각각 H이고 Y가  $CH_2$ 인 화합물.

**청구항 5**

제3항에 있어서,  $R^1$ 이  $CH_3$ 이고  $R^2$ 가 H이며 Y가  $C(CH_3)_2$ 인 화합물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 3-(4-[4-(2-피리미디닐)-1-피페라지닐]부틸)-1,8,8-트리메틸-3-아자비사이클로 [3,2,1]옥탄-2,4-디온의 우회전성 이성체인 화합물.

**청구항 7**

제1항에 있어서,  $R^1$ 이  $CH_3$ 이고  $R^2$ 가 H이며,  $R^3$ 가 F이고, X가  $CH_2CH_2$ 이며 Y가  $C(CH_3)_2$ 인 화합물.

**청구항 8**

제1항에 있어서,  $R^3$ 가 H이고 : X가  $CH=CH$ ,  $CH_2CH(CH_3)$  또는  $CH_2C(CH_3)_2$ 이며 : Y가  $CH_2$ 인 화합물.

**청구항 9**

제8항에 있어서,  $R^1$  및  $R^2$  가 각각 H이고 X가  $CH_2CH(CH_3)$ 인 화합물.

**청구항 10**

약제학적으로 허용되는 담체 및 제1항에 따르는 가교된 비사이클릭 아마이드 화합물을 함유하는 약제학적 조성물.