

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>  
C07D 401/04

(45) 공고일자 1986년11월05일  
(11) 공고번호 특1986-0001959

(21) 출원번호	특1986-0007986(분할)	(65) 공개번호	
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1986년09월24일	(43) 공개일자	
(62) 원출원	특허 특1981-0004240 원출원일자 : 1981년10월31일		
(30) 우선권주장	154071/80 1980년10월31일 일본(JP)		
(71) 출원인	오쓰까 세이야꾸 가부시끼 가이샤 오쓰까 야끼히꼬 일본국 도오교도 지오다꾸 간다쯔 가사쯔 2쨬메 9반지		
(72) 발명자	도미나가 미찌야끼 일본국 도꾸시마 도꾸시마시 오진쨬 요시나리 야자 도도로끼 21반지 3 양영웅 일본국 도꾸시마 도꾸시마시 가와우찌쨬 가가수노 463반지 10 오가와 히데노리 일본국 도꾸시마 도꾸시마시 가와우찌쨬 가가수노 463반지 10 나카가와 가즈유키 일본국 도꾸시마 도꾸시마시 가와우찌쨬 오마쯔 774반지 1		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 권동용 (책자공보 제1231호)

(54) 카보스티릴 화합물의 제조방법

요약

내용없음.

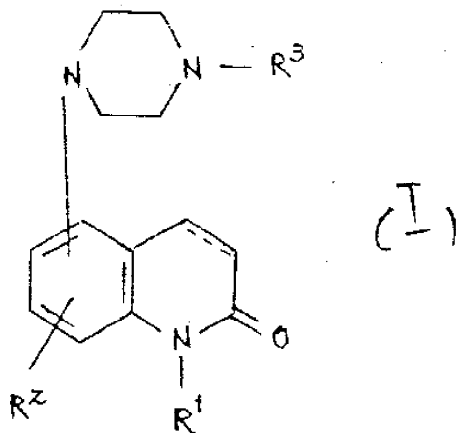
명세서

[발명의 명칭]

카보스티릴 화합물의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 강심제로 유용한 다음 일반식(1)의 신규 카보스티릴 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법에 관한 것이다 :



상기식에서,

R<sup>1</sup>은 수소원자, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 또는 페닐-저급알킬그룹을 나타내고 ;

$R^2$ 는 수소원자, 저급알콕시그룹을 나타내며 ;

$R^3$ 은 수소원자, 저급알카노일그룹, 푸로일그룹, 피리달카보닐그룹, 저급알칸설폰닐그룹, 저급알콕시카보닐그룹, 저급알콕시카보닐-저급알킬그룹, 벤젠환상에서 저급알킬그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설폰닐그룹, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹, 또는 페닐-저급알카노일그룹을 나타내고, 여기에서 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 및 페닐-저급알카노일그룹은 각기 벤젠환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 히이드록시그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹, 또는 저급알카노일옥시그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시그룹에 의해 치환될 수 있으며;

카보스티릴 핵의 3 및 4위치의 사이에 존재하는 결합은 단일결합 또는 이중 결합이다.

일본국 특허원(OP1) 제 130589/79, 135785/79, 138585/79, 141785/79, 76872/80, 49319/80, 53283/80, 53284/80, 및 83781/80호에는 혈압강하, 혈소판 응집 억제 또는 알레르기 억제작용을 갖는 여러가지 카보스티릴 화합물이 기술되어 있다.

또한, 유럽 특허원(EP-A1) 제 7525호 및 8014호에는 심혈관 작용을 갖는 이소퀴놀린 화합물이 기술되어 있다.

그러나, 본 발명에 따르는 카보스티릴 화합물은 통상의 카보스티릴 및 이소퀴놀린 화합물과 구조적으로 상이하다.

본 발명의 목적은 심장강화 작용을 갖는 카보스티릴 화합물의 제조방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또다른 목적은 심장강화 효과량의 카보스티릴 화합물을 함유하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

또한, 본 발명의 목적은 카보스티릴 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공하는 것이다.

본 발명은 또한 심장강화 효과량의 일반식(1) 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 강심제 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 일반식(1) 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제공한다.

본 발명에 따르는 일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염은 심근 수축 자극효과 또는 양성 근변력 효과와 관상 혈류 증가활성을 나타내며, 울혈성 심부전증과 같은 심장질환을 치료하기 위한 강심제로 유용하다. 본 발명에 따르는 화합물은 심박동수를 증가시키지 않거나, 있다하더라도 약간정도밖에 증가시키지 않는 잇점이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알킬”은 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹을 말하며, 예를들면 메틸그룹, 에틸그룹, 프로필그룹, 이소프로필그룹, 부틸그룹, 3급-부틸그룹, 펜틸그룹, 헥실그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알케닐”은 탄소원자 2 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알케닐그룹을 말하며, 예를들면, 비닐그룹, 알릴그룹, 2-부테닐그룹, 3-부테닐그룹, 1-메틸알릴그룹, 2-펜테닐그룹, 2-헥세닐그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알키닐”은 탄소원자 2 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알키닐그룹을 말하며, 예를들면, 에틸닐그룹, 2-프로피닐그룹, 2-부티닐그룹, 3-부티닐그룹, 1-메틸-2-프로피닐그룹, 2-펜티닐그룹, 2-헥시닐그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “페닐-저급알킬”은 알킬부위에 탄소수 1내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹을 함유하는 페닐-저급알킬그룹을 말하며, 예를들면 벤질그룹, 2-페닐에틸그룹, 1-페닐에틸그룹, 3-페닐프로필그룹, 4-페닐부틸그룹, 1,1-디메틸-2-페닐에틸그룹, 5-페닐펜틸그룹, 6-페닐헥실그룹, 2-메틸-3-페닐프로필그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알콕시”는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알콕시그룹을 말하며, 예를들면 메톡시그룹, 에톡시그룹, 프로폭시그룹, 이소프로폭시그룹, 부톡시그룹, 3급-부톡시그룹, 펜틸옥시그룹, 헥실옥시 그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알카노일”은 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알카노일그룹을 말하며, 예를들면, 포르밀그룹, 아세틸그룹, 프로피오닐그룹, 부티릴그룹, 이소부티릴그룹, 펜타노일그룹, 3급-부틸카보닐그룹, 헥사노일 그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “할로겐”은 불소, 염소, 브롬 및 요오드를 말한다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알킬렌디옥시”는 탄소원자 1 내지 4개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬렌디옥시그룹을 말하며, 예를들면, 메틸렌디옥시그룹, 에틸렌디옥시그룹, 트리메틸렌디옥시그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알칸설폰닐”은 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알칸설폰닐그룹을 말하며, 예를들면, 메탄설폰닐그룹, 에탄설폰닐그룹, 프로판설폰닐그룹, 이소프로판설폰닐그룹, 부탄설폰닐그룹, 3급-부탄설폰닐그룹, 펜탄설폰닐그룹, 헥산설폰닐그룹 등이 있다.

용어 “저급알콕시카보닐”은 알콕시 부위에 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알콕시카보닐그룹을 말하며, 예를들면, 메톡시카보닐그룹, 에톡시카보닐그룹, 프로폭시카보닐그룹, 이소프로폭시카보닐그룹, 부톡시카보닐그룹, 3급-부톡시카보닐그룹, 펜틸옥시카보닐그룹, 헥실옥시카보닐그룹 등이 있다.

용어 “저급알콕시카보닐-저급알킬”은 알콕시부위에 탄소원자 1 내지 6개를 함유하며 알킬부위에서는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 저급알콕시카보닐-저급알킬 그룹을 말하며, 예를 들면, 메톡시카보닐에틸그룹, 3-메톡시카보닐프로필그룹, 4-메톡시카보닐부틸그룹, 6-프로폭시카보닐헥실그룹, 5-이소프로폭시카보닐펜틸그룹, 1,1-디메틸-2-부톡시카보닐에틸그룹, 2-메틸-3-3급-부톡시카보닐프로필그룹, 2-펜틸옥시카보닐에틸그룹, 헥실옥시카보닐메틸그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “벤젠환상에서 저급알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설폰닐 그룹”은 벤젠환상에서 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설폰닐 그룹을 말하며, 예를 들면, 페닐설폰닐그룹, p-톨루엔설폰닐그룹, 2-메틸페닐설폰닐그룹, 3-에틸페닐설폰닐그룹, 4-프로필페닐설폰닐그룹, 2-부틸페닐설폰닐그룹, 3-3급-부틸페닐설폰닐그룹, 4-펜틸페닐설폰닐그룹, 2-헥실페닐설폰닐 그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “1 내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹, 또는 저급알카노일옥시그룹에 의해 치환되거나, 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹”은 탄소원자 1 내지 6를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알콕시그룹, 할로겐원자, 탄소원자 1내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알카노일아미노그룹, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬티오그룹, 또는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알카노일옥시 그룹 1 내지 3개에 의해 치환되거나 탄소원자 1 내지 4개를 갖는 알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹을 말하며, 예를 들면, 2-클로로벤조일그룹, 3-클로로벤조일그룹, 4-클로로벤조일그룹, 2-플루오로벤조일그룹, 3-플루오로벤조일그룹, 4-플루오로벤조일그룹, 2-브로모벤조일그룹, 3-니트로벤조일그룹, 4-니트로벤조일그룹, 2-요도벤조일그룹, 4-요도벤조일그룹, 3,5-디클로로벤조일그룹, 2,6-디클로로벤조일그룹, 3,4-디클로로벤조일그룹, 3,4-디플루오로벤조일그룹, 3,5-디브로모벤조일그룹, 3,4,5-트리클로로벤조일그룹, 2-메틸벤조일그룹, 3-메틸벤조일그룹, 4-메틸벤조일그룹, 2-에틸벤조일그룹, 3-에틸벤조일그룹, 4-에틸벤조일그룹, 3-이소프로필벤조일그룹, 4-헥실벤조일그룹, 3,4-디메틸벤조일그룹, 2,5-디메틸벤조일그룹, 3,4,5-트리메틸벤조일그룹, 2-메톡시벤조일그룹, 3-메톡시벤조일그룹, 4-메톡시벤조일그룹, 2-에톡시벤조일그룹, 3-에톡시벤조일그룹, 4-에톡시벤조일그룹, 4-이소프로필시벤조일그룹, 4-헥실옥시시벤조일그룹, 3,4-디메톡시시벤조일그룹, 3,4,5-트리메톡시시벤조일그룹, 2-니트로벤조일그룹, 3-니트로벤조일그룹, 4-니트로벤조일그룹, 2,4-디니트로벤조일그룹, 2-아미노벤조일그룹, 3-아미노벤조일그룹, 4-아미노벤조일그룹, 2,4-디아미노벤조일그룹, 2-시아노벤조일그룹, 3-시아노벤조일그룹, 4-시아노벤조일그룹, 2,4-디시아노벤조일그룹, 3,4-메틸렌디옥시시벤조일그룹, 3,4-에틸렌디옥시시벤조일그룹, 2,3-메틸렌디옥시시벤조일그룹, 3-메틸-4-클로로벤조일그룹, 2-클로로-6-메틸벤조일그룹, 2-메톡시-3-클로로벤조일그룹, 2-하이드록시시벤조일그룹, 3-하이드록시시벤조일그룹, 4-하이드록시시벤조일그룹, 3,4-디하이드록시시벤조일그룹, 3,4,5-트리하이드록시시벤조일그룹, 2-포르밀아미노벤조일그룹, 3-아세틸아미노벤조일그룹, 4-아세틸아미노벤조일그룹, 2-아세틸아미노벤조일그룹, 3-프로피오닐아미노벤조일그룹, 4-부틸아미노벤조일그룹, 2-이소부틸아미노벤조일그룹, 3-펜타노일아미노벤조일그룹, 3-3급-부틸카보닐아미노그룹, 4-헥사노일아미노벤조일그룹, 2,6-디아세틸아미노벤조일그룹, 2-메틸티오벤조일그룹, 3-메틸티오벤조일그룹, 4-메틸티오벤조일그룹, 2-에틸티오벤조일그룹, 3-에틸티오벤조일그룹, 3-이소프로필티오벤조일그룹, 4-헥실티오벤조일그룹, 3,4-디메틸티오벤조일그룹, 2,5-디메틸티오벤조일그룹, 3,4,5-트리메틸티오벤조일그룹, 2-포르밀옥시시벤조일그룹, 3-아세틸옥시시벤조일그룹, 4-아세틸옥시시벤조일그룹, 2-아세틸옥시시벤조일그룹, 3-프로피오닐옥시시벤조일그룹, 4-부틸옥시시벤조일그룹, 2-이소부틸옥시시벤조일그룹, 3-펜타노일옥시시벤조일그룹, 3-3급-부틸옥시시벤조일그룹, 4-헥사노일옥시시벤조일그룹, 3,4-디아세틸옥시시벤조일그룹, 3,4,5-트리아세틸옥시시벤조일그룹, 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알콕시 그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹, 저급알카노일옥시그룹 1 내지 3개에 의해 치환되거나 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환된 페닐-저급알킬그룹”은 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알콕시그룹, 할로겐원자, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 탄소원자 1내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알카노일아미노그룹, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 그룹 또는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알카노일옥시그룹 1내지 3개에 의해 치환되거나 탄소원자 1 내지 4개를 갖는 알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환된 페닐-저급알킬 그룹을 말하며, 예를 들면, 2-클로로벤질그룹, 2-(3-클로로페닐)에틸그룹, 1-(4-클로로페닐)-에틸그룹, 3-(2-플루오로페닐)프로필그룹, 4-(3-플루오로페닐)부틸그룹, 1,1-디메틸-2-(4-플루오로페닐)에틸그룹, 5-(2-브로모페닐)펜틸그룹, 6-(3-브로모페닐)-헥실그룹, 2-메틸-3-(4-브로모페닐)-프로필그룹, 3-요도벤질그룹, 2-(4-요도페닐)-에틸그룹, 1-(3,5-디클로로페닐)에틸그룹, 2-(3,4-디클로로페닐)-에틸그룹, 3-(2,6-디클로로페닐)프로필그룹, 4-(3,4-디클로로페닐)부틸그룹, 1,1-디메틸-2-(3,4-디플루오로페닐)에틸그룹, 5-(3,5-디브로모페닐)펜틸그룹, 6-(3,4,5-트리클로로페닐)헥실그룹, 4-메틸벤질그룹, 2-(2-메틸페닐)에틸그룹, 1-(3-메틸페닐)에틸그룹, 3-(3-에틸페닐)프로필그룹, 4-(2-에틸페닐)부틸그룹, 5-(4-에틸페닐)펜틸그룹, 6-(3-이소프로필페닐)헥실그룹, 2-메틸-3-(4-헥실페닐)프로필그룹, 2-(3,4-디메틸페닐)에틸그룹, 2-(2,5-디메틸페닐)에틸그룹, 2-(3,4,5-트리메틸페닐)에틸그룹, 4-메톡시벤질그룹, 3,4-디메톡시벤질그룹, 3,4,5-트리메톡시벤질그룹, 1-(3-메톡시페닐)에틸그룹, 2-(2-메톡시페닐)에틸그룹, 3-(2-에톡시페닐)프로필그룹, 4-(4-에톡시페닐)부틸그룹, 5-(3-에톡시페닐)펜틸그룹, 6-(4-이소프로필시페닐)헥실그룹, 1,1-디메틸-2-(4-헥실옥시페닐)에틸그룹, 2-메틸-3-(3,4-디메톡시페닐)프로필 그룹, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸그룹, 2-(3,4-디메톡시페닐)에틸그룹, 2-(3,4,5-트리클로로페닐)에틸그룹, 1-(2,5-디메톡시페닐)에틸그룹, 3-니트로벤질그룹, 1-(2-니트로페닐)에틸그룹, 2-(4-니트로페닐)에틸그룹, 3-(2,4-디니트로페닐)프로필그룹, 4-(2-아미노페닐)부틸그룹, 5-(3-아미노페닐)펜틸그룹, 6-(4-아미노페닐)헥실그룹, 2,4-디아미노벤질그룹, 2-시아노벤질그룹, 1,1-디메틸-2-(3-시아노페닐)에틸그룹, 2-메틸-3-(4-시아노페닐)프로필그룹, 2,4-디시아노벤질그룹, 3,4-

메틸렌디옥시벤질그룹, 3,4-에틸렌디옥시벤질그룹, 2,3-메틸렌디옥시벤질그룹, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)에틸그룹, 1-(3,4-에틸렌디옥시페닐)에틸그룹, 3-메틸-4-클로로벤질그룹, 2-클로로-6-메틸벤질그룹, 2-메톡시-3-클로로벤질그룹, 2-하이드록시벤질그룹, 2-(3,4-디하이드록시페닐)에틸그룹, 1-(3,4-디하이드록시페닐)에틸그룹, 2-(3-하이드록시페닐)에틸그룹, 3-(4-하이드록시페닐)프로필그룹, 6-(3,4-디하이드록시페닐)그룹, 3,4-디하이드록시벤질그룹, 3,4,5-트리하이드록시벤질그룹, 2-포르밀아미노벤질그룹, 3-아세틸아미노벤질그룹, 3-(2-아세틸아미노페닐)프로필그룹, 4-(4-아세틸아미노페닐)부틸그룹, 2-프로피오닐-아미노벤질그룹, 3-(3-부티릴아미노페닐)프로필그룹, 4-(4-이소부티릴아미노페닐)부틸그룹, 5-(2-3급-부틸카보닐아미노페닐)펜틸그룹, 6-(3-펜타노일아미노페닐)헥실그룹, (2,4-디아세틸아미노)벤질그룹, 4-메틸티오벤질그룹, 2-(2-메틸티오페닐)에틸그룹, 1-(3-메틸티오페닐)에틸그룹, 3-(3-메틸티오페닐)프로필그룹, 4-(2-메틸티오페닐)부틸그룹, 5-(4메틸티오페닐)펜틸그룹, 6-(3-이소프로필티오페닐)헥실그룹, 2-메틸-3-(4-헥실티오페닐)프로필그룹, 2-(3,4-디메틸티오페닐)에틸그룹, 2-(2,5-디메틸티오페닐)에틸그룹, 2-(3,4,5-트리메틸티오페닐)에틸그룹, 4-아세틸옥시벤질그룹, 3,4-아세틸옥시벤질그룹, 3,4,5-트리아세틸옥시벤질그룹, 1-(3-아세틸옥시페닐)에틸그룹, 2-(2-아세틸옥시페닐)에틸그룹, 3-(2-프로피오닐옥시페닐)프로필그룹, 4-(4-펜타노일옥시페닐)부틸그룹, 5-(3-프로피오닐옥시페닐)펜틸그룹, 6-(4-이소부티릴옥시페닐)헥실그룹, 1,1-디메틸-2-(4-헥사노일옥시페닐)에틸그룹, 4-부티릴옥시벤질그룹 등이 있다.

본 명세서에 사용된 용어 “저급알카노일아미노”는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알카노일아미노 그룹을 말하며, 예를들면 포르밀아미노그룹, 아세틸아미노그룹, 프로피오닐아미노그룹, 부티릴아미노그룹, 이소부티릴아미노그룹, 펜타노일아미노그룹, 3급-부틸카보닐아미노그룹, 헥사노일아미노그룹등이 있다.

용어 “저급알킬티오”는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬티오 그룹을 말하면, 예를들면, 메틸티오그룹, 에틸티오그룹, 프로필티오그룹, 이소프로필티오그룹, 부틸티오그룹, 3급-부틸티오그룹, 펜틸티오그룹, 헥실티오그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알카노일옥시”는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알카노일 옥시그룹을 말하며, 예를들면, 포르밀옥시그룹, 아세틸옥시그룹, 프로피오닐옥시그룹, 부티릴옥시그룹, 이소부티릴옥시그룹, 펜타노일옥시그룹, 3급-부틸카보닐옥시그룹, 헥사노일옥시그룹 등이 있다.

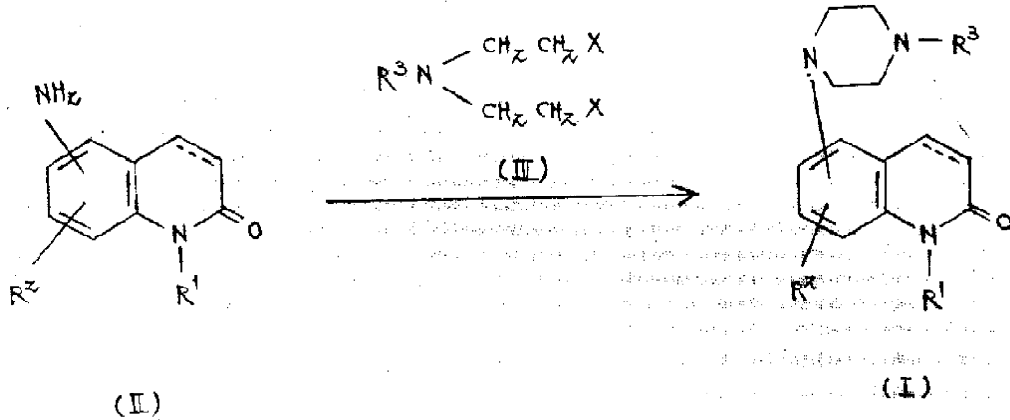
본 명세서에서 사용된 용어 “페닐-저급알카노일”은 알카노일 부위에 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄알카노일 그룹을 함유하는 페닐알카노일 그룹을 말하며, 예를들면, 2-페닐아세틸그룹, 3-페닐프로피오닐그룹, 4-페닐부티릴그룹, 2-페닐부티릴그룹, 6-페닐헥사노일그룹, 2-페닐프로피오닐그룹, 3-페닐부티릴그룹, 4-페닐-3-메틸부티릴그룹, 5-페닐펜타노일그룹, 2-메틸-3-페닐프로피오닐그룹 등이 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 “저급알콕시그룹”, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹 또는 저급알카노일옥시그룹 1 내지 3개에 의해 치환되거나 저급알킬렌디옥시그룹에 의해 치환된 페닐-저급알카노일그룹”은 탄소원자 1내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알콕시그룹, 할로겐원자, 탄소와 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄알카노일아미노그룹, 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알킬티오그룹 또는 탄소원자 1 내지 6개를 갖는 직쇄 또는 측쇄 알카노일옥시그룹 1 내지 3개에 의해 치환되거나 탄소원자 1 내지 4개를 갖는 알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환된 페닐-저급 알카노일그룹을 말하며, 예를들면, 2-(2-클로로페닐)아세틸그룹, 2-(3-클로로페닐)아세틸그룹, 2-(4-클로로페닐)아세틸그룹, 3-(2-플루오로페닐)프로피오닐그룹, 4-(3-플루오로페닐)부티릴그룹, 2-(4-플루오로페닐)아세틸그룹, 5-(2-브로모페닐)펜타노일그룹, 6-(3-브로모페닐)헥사노일그룹, 2-메틸-3-(4-브로모페닐)프로피오닐그룹, 2-(3-요도페닐)아세틸그룹, 2-(4-요도페닐)아세틸그룹, 2-(3,5-디클로로페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-디클로로페닐)아세틸그룹, 3-(2,6-디클로로페닐)프로피오닐그룹, 4-(3,4-디클로로페닐)부티릴그룹, 2-(3,4-디플루오로페닐)아세틸그룹, 5-(3,5-디브로모페닐)펜타노일그룹, 6-(3,4,5-트리클로로페닐) 헥사노일그룹, 2-(4-메틸페닐)아세틸그룹, 2-(2-메틸페닐)아세틸그룹, 2-(3-메틸페닐)아세틸그룹, 3-(3-에틸페닐)프로피오닐그룹, 4-(2-에틸페닐)부티릴그룹, 5-(4-에틸페닐)펜타노일그룹, 6-(3-이소프로필레닐)헥사노일그룹, 2-메틸-3-(4-헥실페닐)프로피오닐그룹, 2-(3,4-디메틸페닐)아세틸그룹, 2-(2,5-디메틸페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리메틸페닐)아세틸그룹, 2-(4-메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-디메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3-메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(2-메톡시페닐)아세틸그룹, 3-(2-에톡시페닐)프로피오닐그룹, 4-(4-에톡시페닐)부티릴그룹, 5-(3-에톡시페닐)펜타노일그룹, 6-(4-이소프로폭시페닐)헥사노일그룹, 2-(4-헥시옥시페닐)아세틸그룹, 2-메틸-3-(3,4-디메톡시페닐)프로피오닐그룹, 2-(3,4-디메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-디에톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(2,5-디메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(3-니트로페닐)아세틸그룹, 2-(2-니트로페닐)아세틸그룹, 2-(4-니트로페닐)아세틸그룹, 3-(2,4-디니트로페닐)프로피오닐그룹, 4-(2-아미노페닐)부티릴그룹, 5-(3-아미노페닐)펜타노일그룹, 6-(4-아미노페닐)헥사노일그룹, 2-(2,4-디아미노페닐)아세틸그룹, 2-(2-시아노페닐)아세틸그룹, 2-(3-시아노페닐)아세틸그룹, 2-메틸-3-(4-시아노페닐)프로피오닐그룹, 2-(2,4-디시아노페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-에틸렌디옥시페닐)아세틸그룹, 2-(2,3-메틸렌디옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-메틸렌디옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-에틸렌디옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3-메틸-4-클로로페닐)아세틸그룹, 2-(2-클로로-6-메틸페닐)아세틸그룹, 2-(2-메톡시-3-클로로페닐)아세틸그룹, 2-(2-하이드록시페닐)아세틸그룹, 2-(2,4-디하이드록시페닐)아세틸그룹, 2-(3-하이드록시페닐)아세틸그룹, 3-(4-하이드록시페닐)프로피오닐그룹, 6-(3,4-디하이드록시페닐)헥사노일그룹, 2-(3,4-디하이드록시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리하이드록시페닐)아세틸그룹, 2-(2-포르밀아미노페닐)아세틸그룹, 2-(3-아세틸아미노페닐)아세틸그룹, 3-(2-아세틸아미노페닐)프로피오닐그룹, 4-(4-아세틸아미노페닐)부티릴그룹, 2-(2-프로피오닐아미노페닐)아세틸그룹, 3-(3-부티릴아미노페닐)프로피오닐그룹, 4-(4-이소부티릴아

미노페닐)부티릴그룹, 5-(2-3급-부틸카보닐아미노페닐)펜타노일그룹, 6-(3-펜타노일아미노페닐)헥사노일그룹, 2-(2,4-디아세틸아미노페닐)아세틸그룹, 2-(4-메틸티오페닐)아세틸그룹, 2-(2-메틸티오페닐)아세틸그룹, 2-(3-메틸티오페닐)아세틸그룹, 3-(3-에틸티오페닐)프로피오닐그룹, 4-(2-에틸티오페닐)부티릴그룹, 5-(4-에틸티오페닐)펜타노일그룹, 6-(3-이소프로필티오페닐)헥사노일그룹, 2-메틸-3-(4-헥실티오페닐)프로피오닐그룹, 2-(3,4-디메틸티오페닐)아세틸그룹, 2-(2,5-디메틸티오페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리메톡시페닐)아세틸그룹, 2-(4-아세틸옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4-아세틸옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3,4,5-트리아세틸옥시페닐)아세틸그룹, 2-(3-아세틸옥시페닐)아세틸그룹, 2-(2-아세틸옥시페닐)아세틸그룹, 3-(2-프로피오닐옥시페닐)프로피오닐그룹, 4-(4-펜타노일옥시페닐)부티릴그룹, 5-(3-프로피오닐옥시페닐)펜타노일그룹, 6-(4-이소부틸옥시페닐)헥사노일그룹, 2-(4-헥사노일옥시페닐)아세틸그룹, 2-4-부티릴옥시페닐)아세틸그룹 등이 있다.

본 발명에 따르는 일반식(I)의 화합물은 여러가지 방법에 의해 제조할 수 있다. 이들 방법중에서 바람직한 예는 하기의 반응도식 1에 따르는 방법이다.

[반응도식 1]



상기 일반식들에 있어서,

X는 할로겐 원자, 저급알칸설포닐옥시그룹, 아릴설포닐옥시그룹, 아르알킬설포닐옥시그룹, 또는 하이드록시그룹을 나타내며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 카보스티릴핵의 3-과 4-위치사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 의미를 갖는다.

일반식(III)에 있어서, X로 표시되는 할로겐원자의 예로는 염소, 불소, 브롬 및 요드가 있고; X로 표시되는 저급알칸설포닐옥시 그룹의 예에는 메탄설포닐옥시그룹, 에탄설포닐옥시그룹, 이소프로판설포닐옥시그룹, 프로판설포닐옥시그룹, 부탄설포닐옥시그룹, 3급-부탄설포닐옥시그룹, 펜탄설포닐옥시그룹, 헥산설포닐옥시그룹등이 포함되며; X로 표시되는 아릴설포닐옥시그룹의 예에는 치환되거나 비치환된 아릴설포닐옥시그룹, 예를들면 페닐설포닐옥시그룹, 4-메틸페닐설포닐옥시그룹, 2-메틸페닐설포닐옥시그룹, 4-니트로설포닐옥시그룹, 4-메톡시페닐설포닐옥시그룹, 3-클로로페닐설포닐옥시그룹, α-나프틸설포닐옥시그룹등이 포함되고; X로 표시되는 아르알킬설포닐옥시 그룹의 예에는 치환되거나 비치환된 아르알킬설포닐옥시그룹, 예를들면 벤질설포닐옥시그룹, 2-페닐메틸설포닐옥시그룹, 4-페닐부틸설포닐옥시그룹, 4-메틸벤질설포닐옥시그룹, 2-메틸벤질설포닐옥시그룹, 2-니트로벤질설포닐옥시그룹, 4-메톡시벤질설포닐옥시그룹, 3-클로로벤질설포닐옥시그룹, α-나프틸메틸설포닐옥시그룹 등이 포함된다.

X가 할로겐원자, 저급알칸설포닐옥시그룹, 아릴설포닐옥시그룹 또는 아르알킬설포닐옥시그룹을 나타내는 일반식(III)의 화합물을 출발물질로 사용하는 경우에, 일반식(II)화합물과 일반식(III)화합물과의 반응은 일반적으로 적절한 불활성 용매중에서 염기성 촉합제를 사용하거나 사용하지 않고 수행할 수 있다.

사용할 수 있는 적절한 불활성용매의 예로는, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌등과 같은 방향족탄화수소, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올등과 같은 저급알콜, 아세트산, 에틸아세테이트, 디메틸설포사이드, 디메틸포름아미드, 헥사메틸레포스포르산트리아미드 등이 포함된다.

염기성 촉합제의 예에는탄산염, 예를들면탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨 등; 금속수산화물, 예를들면 수산화나트륨, 수산화칼륨 등; 금속알콜레이트, 예를들면 나트륨메틸레이트, 나트륨에틸레이트 등; 3급 아민, 예를들면 피리딘, 트리에틸아민 등이 포함된다.

상기 반응에서, 일반식(II) 화합물에 대한 일반식(III)화합물의 비율은 특별히 제한되지 않으며, 광범위하게 변화시킬 수 있다. 통상적으로 이 반응은 일반식(II) 화합물의 몰당 일반식(III) 화합물을 적어도 동몰량, 바람직하게는 1 내지 5몰을 사용하여 수행한다. 이 반응은 통상적으로 약 40내지 120℃, 바람직하게는 50내지 100℃에서 수행할 수 있으며, 일반적으로는 약 5 내지 30시간 후에 완결된다.

한편, X가 하이드록시 그룹을 나타내는 일반식(III)의 화합물을 출발물질로 사용하는 경우에, 일반식(II) 화합물당 일반식(III) 화합물과의 반응은 탈수소 촉합제의 존재하에 용매를 사용하지 않거나 적절한 용매중에서 수행할 수 있다.

탈수소 촉합제의 예에는 다가인산, 인산(예, 오르토인산, 피로인산, 메타인산 등), 아인산(예, 오르

토아인산 등), 인산무수물(예, 오산화인 등), 무기산(예, 염산, 황산, 붕산 등), 금속포스페이트(예, 인산나트륨, 인산붕소, 인산철, 인산 알루미늄 등), 활성알루미나, 황산수소 나트륨, 라니니켈 등이 포함된다.

용매로는 디에틸포름아미드, 테트라린 등과 같은 고비점 용매를 사용할 수 있다.

상기 반응에서, 일반식(II) 화합물에 대한 일반식(III) 화합물의 비는 특별히 제한되지 않으며, 광범위하게 변화시킬 수 있다. 통상적으로, 이 반응은 일반식(II) 화합물의 몰당 일반식(III) 화합물을 적어도 동몰량, 바람직하게는 1 내지 2몰을 사용하여 수행한다.

탈수소 촉합제의 양도 특별히 제한되지 않으며 광범위한 범위내에서 사용할 수 있다. 통상적으로는, 일반식(II) 화합물의 몰당 탈수소 촉합제 적어도 촉매량, 바람직하게는 0.5 내지 5몰을 사용한다.

바람직하게는, 상기 반응을 이산화탄소, 질소와 같은 불활성 가스의 기류중에서 수행하여 원치않는 산화반응은 방지한다.

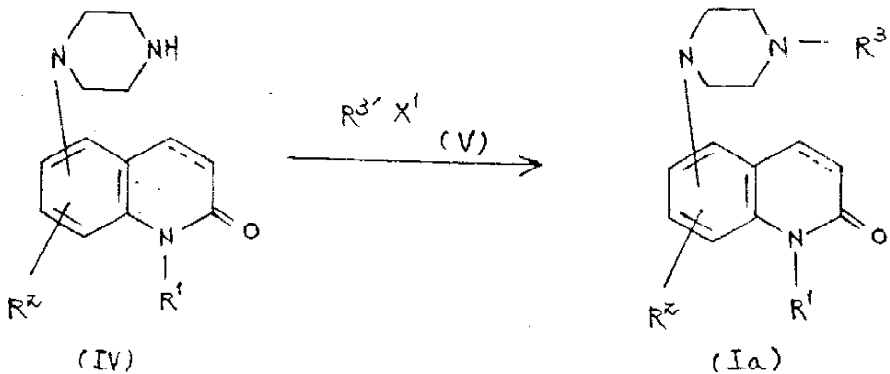
이 반응은 대기압에서 또는 대기압하에서 수행할 수 있다. 이 반응은 대기압에서 수행하는 것이 바람직하다.

이 반응은 통상적으로 약 100 내지 350°C, 바람직하게는 125 내지 255°C에서 수행하는 것이 유리하며, 일반적으로는 약 3 내지 10시간후에 완결된다.

일반식(III) 화합물은 그의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 사용할 수 있음을 주지하여야 한다.

R<sup>3</sup> 가 저급알카노일그룹, 벤젠환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시 그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹, 저급알카노일옥시그룹 또는 하이드록시그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급 알킬렌디옥시그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐카보닐그룹 또는 페닐-저급알카노일그룹, 푸로일그룹, 피리딜카보닐그룹, 또는 저급알콕시카보닐 그룹을 나타내고 X<sup>1</sup> 이 하이드록시 그룹을 나타내며, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 카보스티랄핵의 3-과 4-위치 사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는 일반식(I) 화합물은 하기의 반응도식 2에 따라 제조할 수 있다.

[반응도식 2]



상기 일반식들에 있어서,

R<sup>3</sup> '는 저급알카노일그룹, 벤젠환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹, 저급알카노일아미노그룹, 저급알킬티오그룹, 저급알카노일옥시그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐카보닐그룹 또는 페닐-저급알카노일그룹, 푸로일그룹, 피리딜카보닐그룹, 또는 저급알콕시카보닐그룹을 나타내고,

X<sup>1</sup>은 하이드록시 그룹을 나타내며;

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 카보스티랄 핵의 3-과 4-위치 사이에 존재하는 결합은 상기에 정의된 의미와 같다.

상기 반응도식 2에 도시된 방법은 통상의 아미도 생성반응을 사용한 일반식(IV)의 카보스티랄 유도체와 일반식(V)의 카복실산과의 반응이다. 이 방법은 공지된 아미도 생성 반응에 적용되는 조건을 사용하여 용이하게 이루어질 수 있다. 이 방법의 대표적인 예는 다음과 같다 :

(a) 혼합산 무수물 방법

일반식(V) 화합물을 알킬할로포르메이트와 반응시켜 그의 혼합산무수물을 생성시킨후 일반식(IV)의 아민과 반응시키는 방법.

(b) 활성 에스테르 방법

일반식(V)의 카복실산 화합물을 p-니트로페닐에스테르, N-하이드록시-석신이미드에스테르, 1-하이드록시벤조트리아졸에스테르 등과 같은 반응성 에스테르로 전환시킨 다음 일반식(IV)의 아민과 반응시키는 방법.

(c) 카보디이미드 방법

일반식(V)의 카복실산 화합물과 일반식(IV)의 아민을 디사이클로헥실카보디이미드, 카보닐디이미다졸등과 같은 활성화제의 존재하에서 축합시키는 방법.

(d) 기타 방법

일반식(V)의 카복실산 화합물을 아세트산 무수물과 같은 탈수제를 사용하여 산무수물로 전환시킨 후 생성물을 일반식(IV)의 아민과 반응시키는 방법 ; 일반식(V)의 카복실산 화합물의 저급알콜 에스테르를 고온 가압조건하에서 일반식(IV)의 아민과 반응시키는 방법; 또는 일반식(V)의 카복실산 화합물을 할로겐화제를 사용하여 산 할라이드로 전환시킨 후 생성물을 일반식(IV)의 아민과 반응시키는 방법.

혼합 산무수물 방법에서, 혼합 산무수물은 통상의 쉘텐-바우만(Schö tten Baumann) 반응에 따라 제조할 수 있으며, 할 수 있으며, 이는 분리시키지 않고 일반식(IV)의 아민과 더 반응시켜 일반식(I a)의 화합물을 수득한다.

쉘텐-바우만 반응은 염기성 화합물 존재하에서 수행할 수 있다. 염기성 화합물로는 쉘텐-바우만 반응에서 통상적으로 사용되는 통상의 염기성 화합물은 어느 것이나 사용할 수 있다. 적절한 염기성 화합물의 예로는, 예를들면 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린, N-메틸모르폴린, 1,5-디아자비사이클로 [4,3,0] 노덴-5(DBN), 1,5-디아자비사이클로 [5,4,0] 운데센-5(DBU), 1,4-디아자비사이클로 [2,2,2] 옥탄(DABCO) 등과 같은 유기염기와 탄산칼륨, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨, 탄산수소 나트륨 등과 같은 무기 염기가 있다.

이 반응은 약 -20 내지 100℃, 바람직하게는 0 내지 50℃에서 진행할 수 있으며, 약 5분 내지 10시간 바람직하게는 5분 내지 2시간동안 계속할 수 있다.

혼합 산무수물과 일반식(IV)의 아민과의 반응은 약 -20 내지 150℃에서, 바람직하게는 10 내지 50℃에서 약 5분내지 10시간, 바람직하게는 5분 내지 5시간동안 수행할 수 있다.

혼합 산무수물 방법은 일반적으로 용매중에서 진행할 수 있다. 용매로는 혼합 산무수물 방법에서 통상적으로 사용되는 용매중 어느 것이나 사용할 수 있다. 적절한 용매의 예로는 메틸렌클로라이드, 클로로포름 디클로로에탄등과 같은 할로겐화탄화수소; 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 방향족 탄화수소; 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디메톡시에탄등과 같은 에테르; 메틸아세테이트, 에틸아세테이트등과 같은 에스테르; 및 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 헥사메틸포스포르산 트리이미드등과 같은 비양자성 극성 용매를 들 수 있다.

혼합 산무수물방법에서 사용할 수 있는 적절한 알킬 할로포르메이트의 예로는 메틸클로로포르메이트, 메틸브로모포르메이트, 에틸클로로포르메이트, 에틸브로모포르메이트, 이소부틸클로로포르메이트 등을 들 수 있다.

상기 반응에서, 알킬 할로포르메이트와 일반식(V)의 카복실산 화합물은 통상적으로 일반식(V)의 아민에 대해 등몰량으로 사용될 수 있다. 그러나, 일반식(IV)의 아민 몰당 알킬 할로포르메이트 또는 일반식(V)의 카복실산 화합물 1 내지 1.5몰을 사용할 수도 있다.

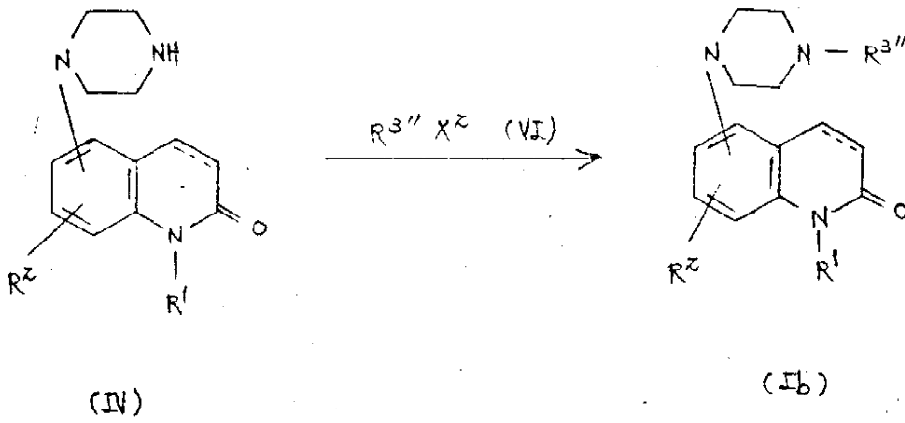
한편, 카복실산 할라이드와 일반식(IV)의 아민과의 반응은 적절한 용매중에서 염기성 화합물의 존재하에 수행할 수 있다. 염기성 화합물로는 여러가지 공지의 화합물을 사용할 수 있다. 예를들면, 상기 언급한 쉘텐-바우만 반응에서 사용된 염기성 화합물외에도 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨등을 사용할 수 있다. 적절한 용매의 예로는 상기 언급한 쉘텐-바우만 반응에서 사용된 용매외에, 알콜(예, 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 3-메톡시-1-부탄올, 에틸 셀로솔브, 메틸 셀로솔브 등), 피리딘, 아세톤 등을 들 수 있다.

일반식(IV)의 아민에 대한 카복실산 할라이드의 비는 제한이 없이 광범위한 비율로 사용될 수 있다. 통상적으로, 일반식(IV)의 아민 몰당 카복실산 할라이드 적어도 1몰, 바람직하게는 1 내지 5몰이 사용된다.

이 반응은 통상적으로 -20 내지 180℃, 바람직하게는 0 내지 150℃에서 수행할 수 있으며, 일반적으로 5분 내지 30시간에 완결된다.

R<sup>3</sup>가 저급 알칸설포닐 그룹, 저급 알콕시카보닐-저급 알킬 그룹, 벤젠화 상에서 저급 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐 그룹, 저급 알킬 그룹, 저급알케닐 그룹, 저급알키닐 그룹, 또는 벤젠 환상에서 1 내지 3개의 저급 알콕시 그룹, 저급 알킬 그룹, 할로겐 원자, 니트로 그룹, 시아노 그룹, 아미노 그룹, 저급알카노일아미노 그룹, 저급알카노일아미노 그룹, 저급알킬티오 그룹, 저급알카노일옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬 그룹을 나타내는 일반식(I) 화합물은 하기의 반응도식 -3에 따라 제조할 수 있다 :

[반응도식-3]



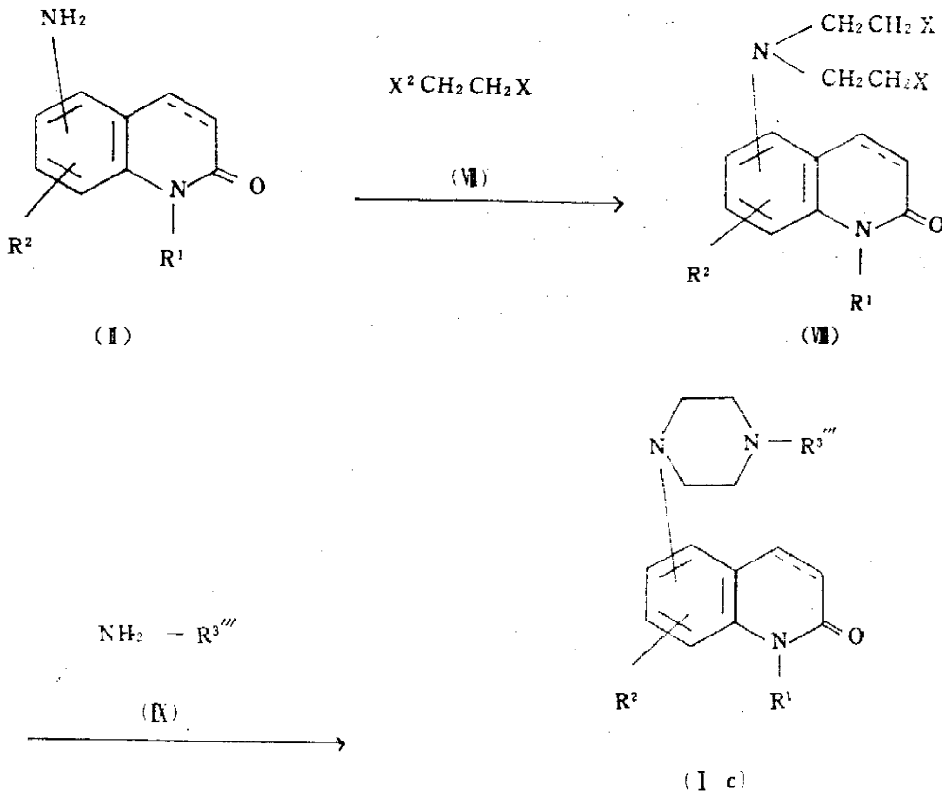
상기 일반식들 중에서,  $R^3$ 는 저급알칸설포닐 그룹, 저급알콕시카보닐-저급알킬 그룹, 벤젠 환상에서 저급알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐 그룹, 저급알킬 그룹, 저급알케닐 그룹, 저급알키닐 그룹, 또는 벤젠환 상에서 1 내지 3개의 저급알콕시 그룹, 저급알킬 그룹, 할로겐 원자, 니트로 그룹, 시아노 그룹, 아미노 그룹, 저급알카노일아미노 그룹, 저급알킬티오 그룹, 저급알카노일옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬그룹을 나타내며;

$X^2$ 는 할로겐원자를 나타내고;

$R^1, R^2$  및 카보스티릴 핵의 3-과 4-위치 사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다. 일반식(IV) 화합물과 일반식(VI) 화합물과의 반응은 상기의 일반식(IV) 화합물과 카복실산 할라이드와의 반응에서 사용된 바와 유사한 조건하에서 수행할 수 있다.

$R^3$ 가 저급알콕시카보닐-저급알킬 그룹, 저급알킬 그룹, 저급알케닐 그룹, 저급알키닐 그룹, 또는 벤젠환 상에서 1 내지 3개의 저급알콕시 그룹, 저급알킬 그룹, 할로겐 원자, 니트로 그룹, 시아노 그룹, 아미노 그룹, 저급알카노일아미노 그룹, 저급알킬티오 그룹, 저급알카노일옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬 그룹을 나타내는 일반식(1)의 화합물은 하기의 반응도식-4에 따라 제조할 수 있다.

[반응도식 4]



상기 일반식들에 있어서,  $R^3$ 는 저급알콕시카보닐-저급알킬 그룹, 저급알킬 그룹, 저급알케닐 그룹, 저급알키닐 그룹, 또는 벤젠 환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시 그룹, 저급알킬 그룹, 할로겐



원자, 니트로 그룹, 시아노 그룹, 아미노 그룹, 저급알카노일아미노 그룹, 저급 알킬티오 그룹, 저급 알카노일옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬 그룹을 나타내고;

$R^1, R^2, X, X^2$  및 카보스티릴 핵의 3-과 4- 위치 사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 바와 같다.

일반식(II) 화합물과 일반식(VII) 화합물과의 반응은 염기성 화합물의 존재하에서 수행할 수 있다. 염기성 화합물로는 여러가지 공지의 화합물, 예를들면, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 나트륨, 탄산 칼륨, 탄산수소 나트륨, 탄산수소 칼륨, 탄산은 등과 같은 무기염; 나트륨 메틸레이트, 나트륨 에틸레이트 등과 같은 알콜레이트; 및 트리에틸아민, 피리딘, N,N-디메틸아닐린 등과 같은 유기 염기를 사용할 수 있다.

이 반응은 용매의 부재 또는 존재하에 수행할 수 있다. 용매로는, 반응에 불리한 영향을 미치지 않는 불활성 용매중 어느 것이나 사용할 수 있다. 적절한 불활성 용매의 예로는 알콜, 예를들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 에틸렌 글리콜 등; 에테르, 예를들면 디메틸 에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산, 모노글라임, 디글라임 등; 케톤, 예를들면 아세톤, 메틸 에틸 케톤 등; 방향족 탄화수소, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등; 에스테르, 예를들면 메틸 아세테이트, 에틸 아세테이트 등; 및 비양자성 극성용매, 예를들면 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 헥사메틸포스포산 트리아미드 등을 들 수 있다.

이 반응은 금속 요다이드, 예를들면 요드화 칼륨의 존재하에서 수행하는 것이 유리하다.

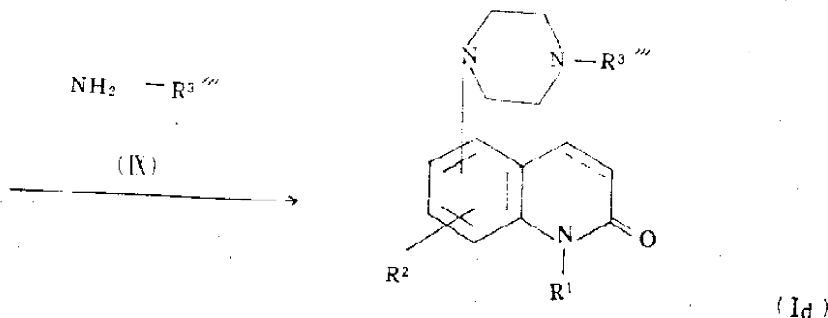
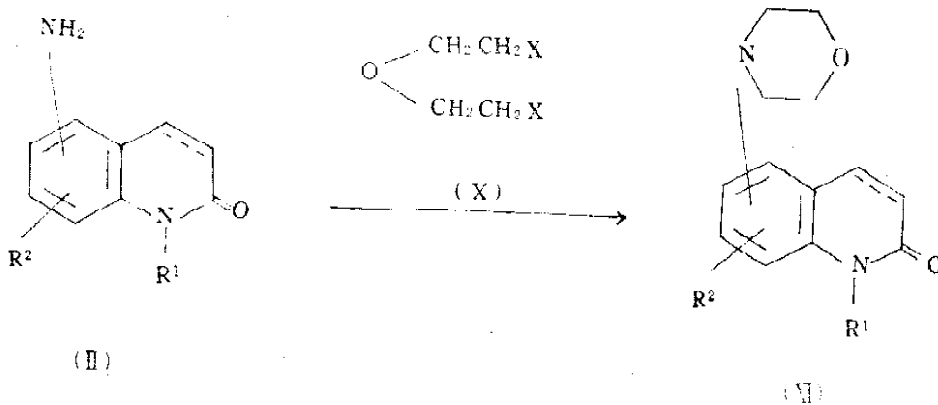
일반식(II) 화합물에 대한 일반식(VII) 화합물의 비는 특별한 제한은 없으며 광범위한 비율로 사용될 수 있다. 일반식(VII) 화합물은 통상적으로 용매의 부재하에 반응을 진행하는 경우에는 거대 과량으로 사용하고, 반응을 용매의 존재하에 진행하는 경우에는 일반식(II) 화합물의 몰당 2 내지 10몰, 바람직하게 2 내지 4몰의 양으로 사용하는 것이 바람직하다.

반응 온도에 특별한 제한은 없으나, 통상적으로 이 반응은 실온 내지 200°C, 바람직하게는 50 내지 160°C에서 수행한다. 통상적으로, 이 반응은 1 내지 30시간동안 계속된다.

일반식(VIII) 화합물과 일반식(IX) 화합물과의 반응은 일반식(II) 화합물과 일반식(III) 화합물과의 반응이 이루어지는 조건과 동일한 조건하에서 수행할 수 있다.

$R^3$  가 저급알콕시카보닐-저급알킬 그룹, 저급알킬 그룹, 저급알케닐 그룹, 저급알킬닐 그룹, 또는 벤젠환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시 그룹, 저급알킬 그룹, 할로겐 원자, 니트로 그룹, 시아노 그룹, 아미노 그룹, 저급 알카노일아미노 그룹, 저급알킬티오 그룹, 저급 알카노일옥시 그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급 알킬렌디옥시 그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬 그룹을 나타내는 일반식(I)의 화합물은 하기의 반응도식-5에 따라서 제조할 수 있다 :

[반응도식-5]



상기 일반식들에서,  $R^1, R^2, R^3, X$  및 카보스티릴 핵의 3- 과 4- 위치 사이의 결합은 상기에서 정의한 의미와 같다.

일반식(II) 화합물과 일반식(X) 화합물과의 반응은 일반식(II) 화합물과 일반식(III) 화합물과의 반

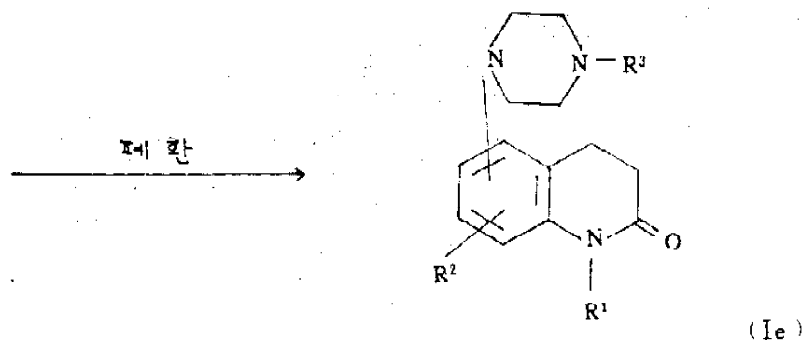
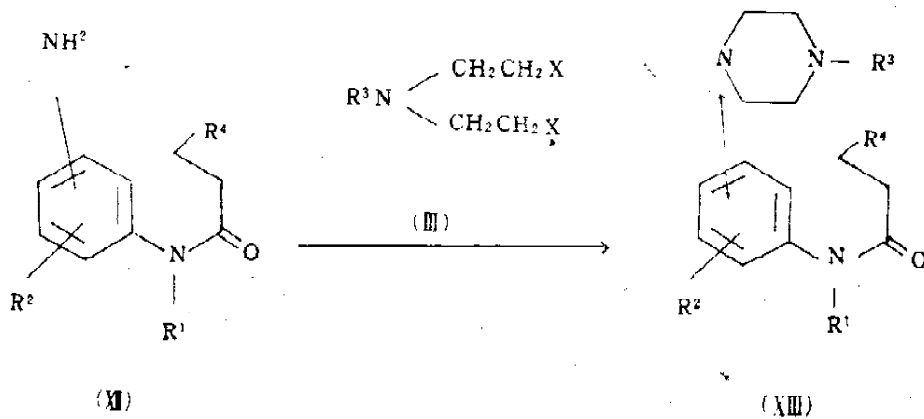
응에서 사용된 바와 유사한 조건하에서 수행할 수 있다.

일반식(XI) 화합물과 일반식(IX) 화합물과의 반응은 용매의 부재하에 또는 적절한 용매의 존재하에서 산을 사용하여 수행할 수 있다. 사용할 수 있는 용매의 예로는 고비점 용매, 예를들면 테트라린, 디메틸-포름아미드, 디메틸 설펡사이드, 헥사메틸 포스포르산 트리아미드 등을 들 수 있다. 산으로는 염산, 황산, 브롬산 등을 사용할 수 있다.

일반식(XI) 화합물에 대한 일반식(IX) 화합물의 비율에는 특별히 제한이 없으며 광범위한 비율로 사용할 수 있다. 통상적으로, 일반식(XI) 화합물의 몰당 적어도 약 1몰, 바람직하게는 1 내지 2몰의 일반식(IX) 화합물을 사용한다.

이 반응은 통상적으로 약 50 내지 250°C, 바람직하게는 150 내지 200°C에서 수행할 수 있으며, 일반적으로 약 1 내지 24시간에 완결된다. 또한, 일반식(I) 화합물은 하기의 반응도식 -6에 따라 제조할 수 있다.

[반응도식-6]



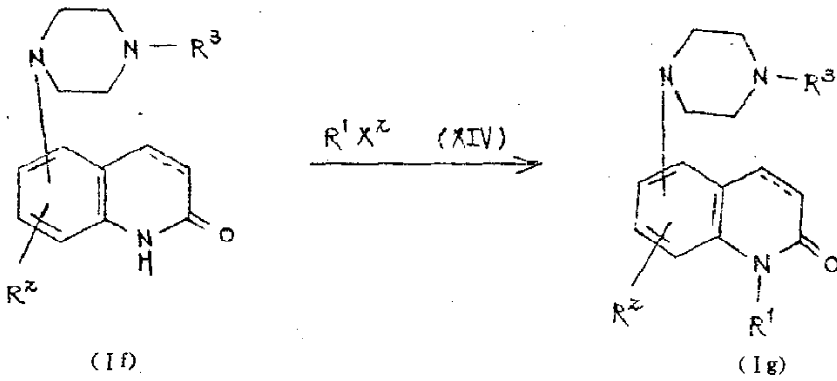
상기 일반식들에서, R<sup>4</sup>는 할로겐 원자를 나타내고, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, X 및 카보스티릴 핵의 3-과 4- 위치 사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 의미와 같다.

일반식(XII) 화합물과 일반식(III) 화합물과의 반응은 일반식(II) 화합물과 일반식(III) 화합물과의 반응에서 사용된 바와 유사한 조건하에서 수행할 수 있다. 일반적으로 프리델 크래프트 반응 (Friedel Crafts reaction)으로 불리는 일반식(XIII) 화합물의 페인 반응은 용매중에서 루이스산의 존재하에 수행할 수 있다. 용매로는 이러한 형태의 반응에서 통상적으로 사용되는 용매, 예를들면 이황화 탄소, 니트로벤젠, 클로로벤젠, 디클로로에탄, 디클로로에탄, 트리클로로에탄, 테트라클로로에탄 등을 사용할 수 있다.

상기 반응에서는, 통상적으로 사용되는 루이스산, 예를들면 염화 알루미늄, 염화아연, 염화철, 염화주석, 삼브롬화 붕소, 삼불화 붕소, 농황산 등을 사용하는 것이 유리할 수 있다. 사용된 루이스산의 양에는 특별히 제한이 없으며 적절히 변화시킬 수 있다. 통상적으로는, 일반식(XIII) 화합물의 몰당 약 2 내지 4몰, 바람직하게는 3 내지 4몰의 루이스산을 사용한다.

반응 온도는 적절히 변화시킬 수 있으나, 통상적으로 약 20 내지 120°C, 바람직하게는 40 내지 70°C이다. 반응 시간은 출발물질, 촉매, 반응온도 등에 따라 좌우되며 일정하지 않다. 통상적으로, 이 반응은 약 0.5 내지 6시간에 완결된다. 일반식(I)의 화합물은 하기의 반응도식 -7에 따라 제조할 수 있다. :

[반응도식-7]



상기 일반식들에서,  $R^1, R^2, R^3, X^2$  및 카보스티릴 핵의 3- 과 4- 위치 사이에 존재하는 결합은 상기에서 정의한 바와 같은 의미를 가지며 단,  $R^1$  및  $R^3$ 가 동시에 수소원자일 수는 없다.

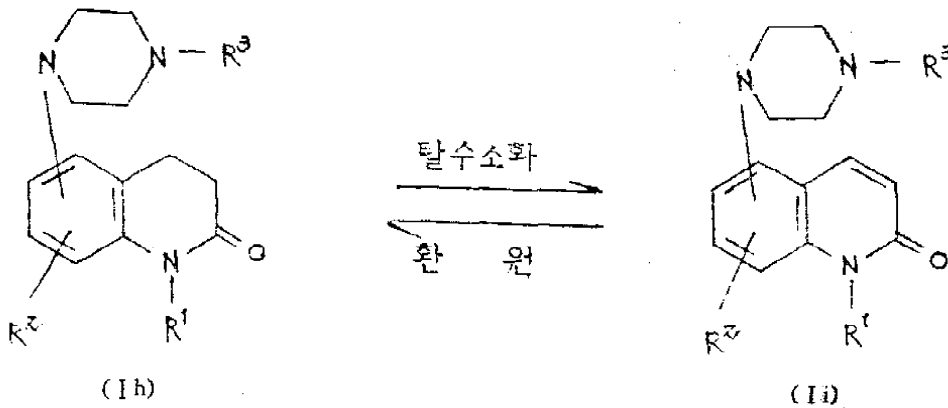
일반식 (I f)의 화합물과 일반식 (XIV)의 화합물과의 반응은 예를들어, 적절한 용매중에서 염기성 화합물의 존재하에 수행하는 것이 유리하다.

염기성 화합물로는 예를들면, 수소화 나트륨, 칼륨금속, 나트륨금속, 나트륨아미드, 칼륨아미드 등을 사용할 수 있다. 용매의 예로는 디옥산, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 등과 같은 에테르, 톨루엔, 크실렌등과 같은 방향족 탄화수소, 및 디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드, 헥사메틸포스포르산 트리아미드등과 같은 비양자성 극성용매가 있다.

일반식 (XIV) 화합물에 대한 일반식 (I f) 화합물의 비에는 특별히 제한은 없으며 자유로이 변화시킬 수 있다. 통상적으로, 일반식 (I f) 화합물의 몰당 적어도 약 1몰, 바람직하게는 1 내지 2몰의 일반식 (XIV) 화합물을 사용한다. 이 반응은 통상적으로 약 0 내지 70°C, 바람직하게는 0°C 내지 실온에서 수행할 수 있으며 일반적으로는 약 0.5 내지 12시간에 완결된다.

카보스티릴 핵의 3-과 4-위치 사이에 존재하는 결합이 이중결합(단일결합)인 일반식 (I) 화합물은 그러한 결합이 단일결합(이중결합)인 상응하는 화합물로부터 하기의 반응도식 -8에 따라 제조할 수 있다.

[반응도식 -8]



상기 일반식들에 있어서,  $R^1, R^2$  및  $R^3$ 는 상기에서 정의한 의미와 같다. 일반식 (I i) 화합물의 환원 반응은 통상의 촉매적 환원 조건하에서 수행할 수 있다. 사용할 수 있는 촉매의 예로는 금속, 예를 들면 팔라듐, 팔라듐-탄소, 백금, 라니 니켈 등을 들 수 있으며 통상적으로 촉매량으로 사용한다.

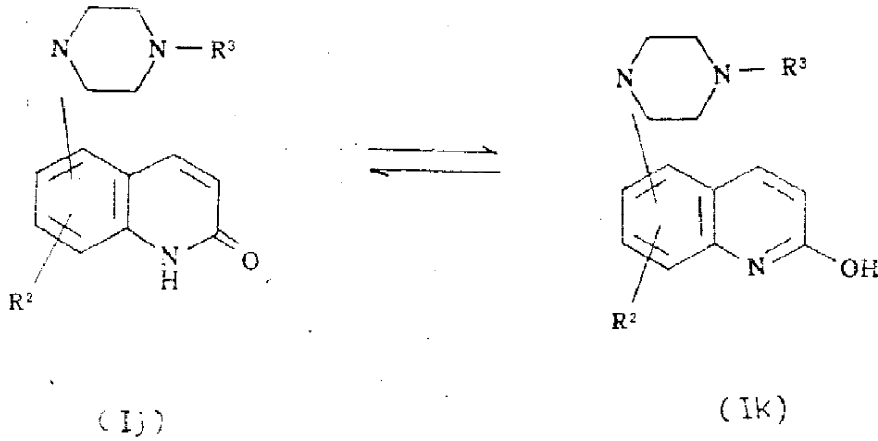
용매로는, 예를들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 디옥산, THF, 헥산, 사이클로헥산, 에틸 아세테이트 등을 사용할 수 있다. 환원 반응은 수소가스의 대기압 또는 초과 대기압에서 수행할 수 있다. 통상적으로, 반응은 대기압 내지 20kg/cm<sup>2</sup>, 바람직하게는 대기압 내지 10kg/cm<sup>2</sup>에서 수행한다. 반응 온도는 일반적으로 약 0 내지 150°C, 바람직하게는 실온 내지 100°C이다.

일반식 (I h) 화합물의 탈수소화 반응은 산화제를 사용하여 적절한 용매중에서 수행할 수 있다. 적절한 산화제의 예로는 2,3-디클로로-5,6-디시아노벤조퀴논, 클로라닐(2,3,5,6-테트라클로로벤조퀴논) 등과 같은 벤조퀴논, N-브로모석신이미드, N-클로로석신이미드, 브롬 등과 같은 할로겐화제, 이산화셀렌, 팔라듐-탄소, 팔라듐-흑(palladium - black), 산화 바나듐, 라니 니켈 등이 있다.

산화제의 사용량은 특별히 제한되지 않으며 광범위하게 변화시킬 수 있다. 일반적으로, 일반식 (I h) 화합물의 몰당 1 내지 5몰, 바람직하게는 1 내지 2몰의 산화제를 사용한다. 수소화 촉매를 사용할 경우에는 수소화 촉매를 통상의 촉매량으로 사용한다. 적절한 용매의 예로는 디옥산, THF, 메톡시에탄올, 디메톡시에탄 등과 같은 에테르, 벤젠 톨루엔, 크실렌, 큐멘 등과 같은 방향족 탄화수소, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 클로로포름, 4염화탄소 등과 같은 할로겐화 탄화수소, 부탄올, 아밀알콜, 헥산을 등과 같은 알콜, 아세트산 등과 같은 양자성 극성용매, DMF, DMSO, 헥사메틸

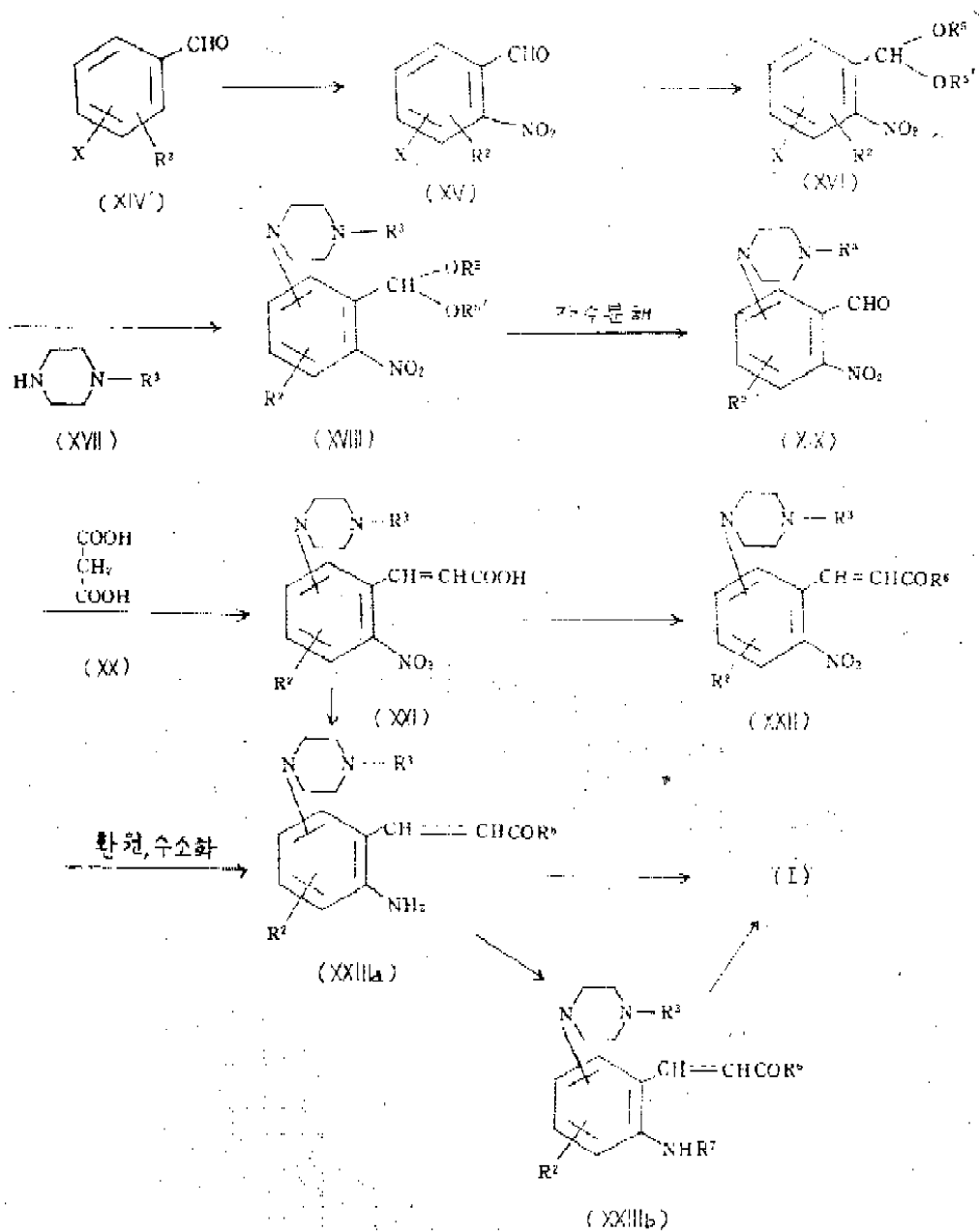
포스포르산, 트리아미드 등과 같은 비양자성 극성용매를 들 수 있다.

이 반응은 일반적으로, 실온 내지 300°C, 바람직하게는 실온 내지 200°C에서 수행할 수 있으며, 일반적으로는 약 1 내지 40시간에 완결된다. R<sup>1</sup>이 수소원자를 나타내고 카보스티릴 핵의 3-과 4- 위치 사이에 존재하는 결합이 이중결합인 일반식(1)의 화합물은 하기에 도시한 바와 같이 락탐-락탐 토 오도머 형태로 존재할 수 있다.



상기 일반식들에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에서 정의한 의미와 같다. 또한, 일반식(1) 화합물은 하기의 반응도식-9에 따라서 제조할 수 있다.

[반응도식-9]



상기 일반식들에 있어서, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에서 정의한 의미와 같고;

R<sup>5</sup> 및 R<sup>5'</sup>는 각기 저급알킬 그룹을 나타내거나, R<sup>5</sup>와 R<sup>5'</sup>가 이들이 부착되어 있는 산소 원자와 함께는 저급알킬렌디옥시 그룹을 형성하며;

X는 할로겐원자를 나타내고;

R<sup>6</sup>는 하이드록시 그룹 또는 저급알킬 그룹을 나타내며;

R<sup>6'</sup>는 저급알콕시를 나타내고;

R<sup>7</sup>는 저급알카노일 그룹을 나타낸다.

X로 표시되는 할로겐원자의 예로는 불소, 염소, 브롬 및 요드를 들 수 있다. 저급알킬렌디옥시 그룹의 예로는 메틸렌디옥시 그룹, 에틸렌디옥시 그룹, 트리메틸렌디옥시 그룹 등을 들 수 있다.

일반식(XV) 화합물중 몇가지 화합물은 신규한 화합물이고 나머지 화합물은 공지 의 화합물로서, 예를 들면 일반식(XIV') 화합물을 니트로화하여 제조할 수 있다

일반식(XIV') 화합물의 니트로화 반응은 방향족 화합물의 통상적인 니트로화 반응에서 사용된 바와 유사한 조건하에서, 예를들어 니트로화제를 사용하여 용매를 사용하지 않고 수행하거나 적절한 불활성 용매 중에서 수행할 수 있다.

불활성 용매로는 예를들면 아세트산 무수물, 농황산 등을 들 수 있고 니트로화제로는 산, 예를들면

발연 질산, 농 질산, 혼합산(질산과 황산, 발연 황산, 인산 또는 아세트산 무수물과의 혼합물), 황산 및 알칼리금속 니트레이트(예, 질산 칼륨, 질산 나트륨 등)의 혼합물 등을 들 수 있다. 사용되는 니트로화제의 양은 통상적으로 출발 화합물에 대해 적어도 등몰량, 바람직하게는 과량이며, 이 반응은 0°C 내지 실온에서 1 내지 4시간동안 수행하는 것이 유리하다.

일반식(XV) 화합물에서의 포르밀 그룹의 아세틸화 반응은 적절한 용매중에서 아세틸화제 및 산의 존재하에 수행할 수 있다. 이 반응에서는 반응에 나쁜 영향을 미치지 않는 용매라면 어느것이든 사용할 수 있다. 예를들면, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 방향족 탄화수소, 메탄올, 에탄올 등과 같은 알콜, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드 등이 있다.

아세틸화제의 예로는 알콜, 예를들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 에틸렌 글리콜 등, 오르토카복실산 에스테르, 예를들면 에틸 오르토포르메이트 등이 있다. 산으로는, 예를들면 염산, 황산 등의 무기산과 p-톨루엔 설펍산 등의 유기산이 있다.

사용되는 아세틸화제의 양은 오르토카복실산 에스테르를 사용할 경우에는 일반식(XV) 화합물의 몰당 아세틸화제 적어도 1몰, 바람직하게는 1 내지 1.5몰이다. 반면에, 알콜을 사용할 경우에는 일반식(XV) 화합물의 몰당 아세틸화제 적어도 2몰, 일반적으로 거대 과량을 사용한다. 이 반응은 통상적으로 0 내지 50°C, 바람직하게는 약 실온에서 수행할 수 있으며 약 30분 내지 5시간에 완결된다.

일반식(XVI) 화합물과 일반식(XVII) 화합물과의 반응은 용매의 존재하에서 수행할 수 있다. 용매로는 방향족 탄화수소, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등; 저급알콜, 예를들면 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등; 에테르, 예를들면 디옥산, 테트라하이드로푸란, 에틸렌 글리콜 디메틸에테르, 디에틸 에테르 등; 극성용매, 예를들면 N-메틸 피롤리돈, 디메틸포름아미드, 디메틸 설펍사이드, 핵사메틸포스포산 트리아미드 등을 들 수 있다.

더욱 유리하게는, 이 반응을 산 수용체로서 염기성 화합물을 사용하여 수행할 수 있다. 염기성 화합물의 예로는 탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 탄산수소 나트륨, 나트륨아미드, 수소화 나트륨, 3급아민(예, 트리에틸아민, 트리프로필아민 등), 피리딘, 퀴놀린 등을 들 수 있다.

상기 반응에서 사용되는 일반식(XVII)의 피페라진 유도체의 적량은 통상적으로 일반식(XVI) 화합물의 몰당 일반식(XVII) 화합물 1 내지 10몰, 바람직하게는 3 내지 7몰이다. 이 반응은 통상적으로 50 내지 150°C, 바람직하게는 50 내지 100°C에서 수행할 수 있으며, 일반적으로는 약 1.5 내지 10시간에 완결된다.

일반식(XVIII) 화합물의 가수분해 반응은 메탄올, 에탄올, 이소프로판올과 같은 알콜중, 실온 내지 사용되는 용매의 비점까지의 반응 온도에서 무기산, 예를들면 염산, 황산 등을 사용하여 30분 내지 3시간동안 수행할 수 있다.

일반식(XIX)의 화합물과 일반식(XX)의 말론산과의 반응은 적절한 용매중에서 염기성 화합물의 존재하에 수행할 수 있다. 용매로는 일반식(XVI) 화합물과 일반식(XVII) 화합물과의 반응에서 사용될 수 있는 용매중 어느것이든 사용할 수 있다. 또한, 피리딘과 같은 극성용매를 사용할 수도 있다. 적절한 염기성 화합물의 예로는 탄산 칼륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 탄산수소 나트륨, 나트륨아미드, 수소화 나트륨, 3급 아민(예, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 피페리딘 등), 피리딘, 퀴놀린 등을 들 수 있다.

상기 반응에서, 일반식(XX)의 말론산의 적량은 일반식(XIX) 화합물의 몰당 일반식(XX) 화합물 적어도 등몰량, 바람직하게는 2 내지 7몰이다. 이 반응은 통상적으로 약 0 내지 200°C, 바람직하게는 70 내지 150°C에서 수행할 수 있으며 일반적으로 약 1 내지 10시간에 완결된다.

일반식(XXI) 화합물의 에스테르화 반응은 메틸 알콜, 에틸 알콜, 이소프로필 알콜 등과 같은 알콜중, 약 0 내지 150°C, 바람직하게는 50 내지 150°C의 반응 온도에서 염산, 황산 등과 같은 산, 또는 티오닐 클로라이드, 옥시 염화인, 오염화 인, 삼염화 인 등과 같은 할로겐화제의 존재하에 약 1 내지 10시간 동안 수행할 수 있다.

상기 반응에서, 사용되는 산의 적절한 양은 통상적으로 일반식(XXI) 화합물의 몰당 1 내지 1.2몰 이고 할로겐화제는 일반식(XXI) 화합물의 몰당 할로겐화제 적어도 등몰량, 바람직하게는 1 내지 5몰의 양으로 사용한다.

일반식(XXI) 화합물과 일반식(XXII) 화합물의 환원 반응은(1) 적절한 용매중에서 촉매적 환원 반응을 위한 촉매를 사용하여 환원시키거나, (2) 금속 또는 금속염과 산과의 혼합물, 금속 또는 금속염과 알칼리금속 수산화물, 설페이트 또는 암모늄염 등과의 혼합물과 같은 환원제를 사용하여 환원시켜 수행할 수 있다.

촉매적 환원방법(1)을 사용할 경우에, 사용될 수 있는 용매의 예로는 물, 아세트산, 알콜(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등), 탄화수소(예, 헥산, 사이클로헥산 등), 에테르(예, 디에틸렌글리콜 디메틸 에테르, 디옥산, 테트라하이드로푸란, 디에틸 에테르 등), 에스테르(예, 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트 등), 비양자성 극성용매(예, N,N-디메틸포름아미드 등)가 있다. 촉매로는 팔라듐-흑, 팔라듐-탄소, 백금, 산화백금, 아크롤산 구리, 라니 니켈 등을 사용할 수 있다. 촉매의 적절한 사용량은 일반식(XXI) 또는 (XXII) 화합물의 종량부당 0.02 내지 1.00 종량부 이다. 이 반응은 약 -20°C 내지 실온, 바람직하게는 0°C 내지 실온 및 1 내지 10기압의 수소 가스압에서 약 0.5 내지 10시간동안 수행할 수 있다.

반면에, 상기 언급한 반응(2)를 사용할 경우에는 환원제로써 철, 아연, 주석 또는 염화 제 1주석과 무기산, 예를들면 염산, 황산 등과의 혼합물, 또는 철, 황산 제 1철, 아연 또는 주석과 알칼리금속 수산화물(예, 수산화 나트륨 등), 설페이트(예, 황산 암모늄 등), 암모니아수 또는 암모늄염(예, 염화 암모늄 등)과의 혼합물을 사용할 수 있다. 사용할 수 있는 적절한 불활성 용매의 예로는 물, 아세트산, 메탄올, 에탄올, 디옥산 등을 들 수 있다.

상기 환원 반응 조건은 사용되는 환원제에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를들면 염화 제 1주석과 염산의 혼합물을 환원제로 사용할 경우에는, 이 반응을 약 0°C 내지 실온에서 약 0.5 내지 10시간 동안 수행하는 것이 유리하다. 환원제의 적절한 양은 출발 화합물 몰당 환원제 적어도 등몰량, 바람직하게는 1 내지 5몰이다.

또한, 상기 반응(1)을 바람직하게는 50 내지 150°C에서 수행할 경우에는 일반식(XXIIIa) 또는 (XXIIIb)의 화합물을 분리시키지 않고 직접 폐환시켜 일반식(1) 화합물을 수득할 수 있다.

일반식(XXIIIa) 화합물의 아실화 반응은 R<sup>3</sup>가 저급 알카노일아미노벤조일 그룹을 나타내는 일반식(1) 화합물을 이하에서 기술하는 바와 같이 제조할 수 있는 조건과 유사한 조건하에서 수행할 수 있다.

일반식(XXIIIa) 또는 (XXIIIb) 화합물을 폐환시켜 일반식(1) 화합물을 제조하는 반응은 적절한 용매중에서 염기성 화합물 또는 산의 부재하에 또는 존재하에, 바람직하게는 산의 존재하에 수행할 수 있다.

적절한 염기성 화합물의 예로는 유기염기, 예를들면 트리에틸아민, 트리메틸아민, 피리딘, 디메틸아닐린, N-메틸 모르폴린, 1,5-디아자비사이클로 [4.3.0] 노번 -5(DBN), 1,5-디아자비사이클로 [5.4.0] 운데센 -5(DBU), 1,4-디아자비사이클로 [2.2.2] 옥탄(DABCO) 등과, 무기염기, 예를들면 탄산칼륨, 탄산 나트륨, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 수소화 나트륨, 수소화 칼륨, 탄산수소 칼륨, 탄산 수소나트륨 등을 들 수 있다.

적절한 산의 예로는 염산, 황산, 다가인산 등을 들 수 있다.

용매로는 반응에 나쁜 영향을 미치지 않는 용매라면 어느 것이나 사용할 수 있다. 적절한 용매의 예로는 알콜, 예를들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 3-메톡시-1-부탄올, 에틸셀로솔브, 메틸셀로솔브 등; 피리딘; 아세톤; 할로겐화 탄화수소, 예를들면 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 디클로로에탄 등; 방향족 탄화수소, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등; 에테르, 예를들면 디에틸에테르, 테트라하이드로-푸란, 디메톡시에탄 등; 에스테르, 예를들면 메틸아세테이트, 에틸아세테이트 등; 비양자성 극성용매, 예를들면 N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 헥사메틸 포스포르산 트리아미드 등; 및 이들의 혼합물을 들 수 있다.

이 반응은 통상적으로 -20 내지 150°C, 바람직하게는 0 내지 150°C에서 수행할 수 있으며 일반적으로 5분 내지 30시간에 완결된다.

본 발명에 따르는 일반식(1f) 화합물 중에서 R<sup>3</sup>가 각기 벤젠환 상에 1내지 3개의 아미노 그룹을 함유하는 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급알카노일 그룹을 나타내는 화합물은 R<sup>3</sup>가 각기 벤젠환 상에 1 내지 3개의 니트로 그룹을 함유하는 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급알카노일 그룹을 나타내는 상응하는 화합물을 환원시킴으로써 용이하게 제조할 수 있다. 이 환원반응은 방향족 니트로 화합물을 환원시켜 상응하는 방향족 아미노 화합물을 수득하는 통상의 반응과 동일한 방법으로 수행할 수 있다, 더욱 특히, 아질산 나트륨, 아황산가스 등과 같은 환원제를 사용하는 방법, 팔라듐-탄소 등과 같은 환원성 촉매를 사용하는 촉매적 환원방법 등을 사용할 수 있다.

R<sup>2</sup>가 수소원자를 나타내는 일반식(1) 화합물은 또한 R<sup>2</sup>가 저급알콕시 그룹을 나타내는 상응하는 일반식(1)의 화합물을 에테르 분해시켜 제조할 수 있다. 에테르분해는 통상적으로 출발물질에 대해 과량의 루이스산, 예를들면 삼브롬화붕소, 삼불화붕소, 염화알루미늄 등의 존재하에 통상 약 -30°C 내지 실온의 온도에서 수행할 수 있다.

R<sup>3</sup>가 각기 벤젠환 상에서 1 내지 3개의 저급알카노일아미노그룹 또는 저급알카노일옥시그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급알카노일 그룹을 나타내는 일반식(1)의 화합물은 R<sup>3</sup>가 각기 벤젠환 상에서 1내지 3개의 아미노그룹 또는 하이드록시 그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급알카노일 그룹을 나타내는 상응하는 일반식(1)의 화합물을 아실화시켜 제조할 수 있다.

아실화제로는 저급알카노산, 예를들면 아세트산 등, 저급알카노산무수물, 예를들면 아세트산 무수물 등, 및 저급알카노산 글로라이드, 예를들면 아세틸글로라이드 등을 들 수 있다.

저급알카노산 무수물 또는 저급알카노산 할라이드를 아실화제로서 사용할 경우에는 아실화 반응을 염기성 화합물의 존재하에 수행할 수 있다. 염기성 화합물로는 알카리금속, 예를들면 나트륨금속, 칼륨금속 등, 그의 수산화물, 탄산염 및 탄산수소산염, 및 방향족아민, 예를들면 피리딘, 피페리딘 등을 들 수 있다.

이 반응은 용매의 부재 또는 존재하에 수행할 수 있다. 일반적으로, 이 반응은 적절한 용매중에서 수행할 수 있다. 용매로는, 예를들면 아세톤, 메틸에틸케톤 등과 같은 케톤디에틸에테르, 디옥산 등과 같은 에테르, 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등과 같은 방향족 탄화수소, 물 등이 있다.

사용되는 아실화제의 적절한 양은 출발화합물의 몰당 아실화제 등몰량 내지 거대 과량, 바람직하게는 5 내지 10몰이다.

이 반응은 0 내지 150°C, 바람직하게는 0 내지 80°C에서 진행할 수 있다.

저급알카노산을 아실화제로서 사용할 경우에, 반응은 탈수제, 예를들면 황산, 염산 등의 무기산, p-톨루엔설포산, 벤젠설포산, 에탄설포산 등의 설포산의 존재하에 반응온도를 바람직하게는 50 내지 120°C로 유지하면서 진행하는 것이 유리하다.

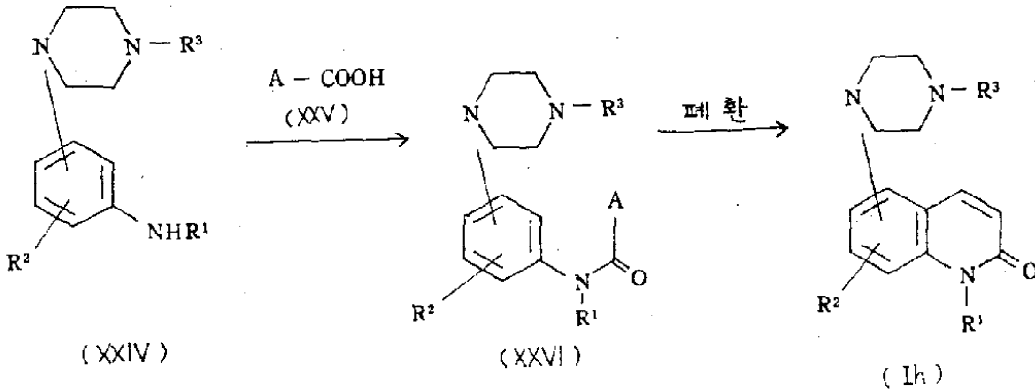
R<sup>3</sup>가, 각기 벤젠환 상에서 1 내지 3개의 하이드록시 또는 아미노 그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급아카노일 그룹을 나타내는 일반식(1)의 화합물은 R<sup>3</sup>가, 각기 벤젠환상에서 1내지 3개의 저급알카노일아미노그룹 또는 저급알카노일옥시 그룹에 의해 치환된 페닐카보닐그룹, 페닐-저급알킬그룹 또는 페닐-저급알카노일 그룹을 나타내는 상응하는 일반식(1)의 화합물을 가수분해하여 제조할 수 있다.

가수분해 반응은 적절한 용매중에서 산 또는 염기성 화합물의 존재하에 수행할 수 있다. 용매로는 물, 저급알콜(예, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 등), 에테르(예, 디옥산, 테트라하이드로푸란 등) 및 이들의 혼합물을 들 수 있다. 적절한 산의 예로는 무기산, 예를들면 염산, 황산, 브롬산 등을 들 수 있고, 적절한 염기성 화합물의 예로는 금속수산화물, 예를들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘 등을 들 수 있다.

이 반응은 실온 내지 150°C, 바람직하게는 80 내지 120°C에서 수행하는 것이 유리하며 일반적으로 약 1 내지 15시간에 완결될 수 있다.

일반식(1) 화합물은 또한 하기의 반응 도식-10에 따라 제조할 수 있다 :

[반응도식-10]



상기 일반식들에 있어서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> 및 R<sup>3</sup>는 상기에 정의한 의미와 같으며 ;

A는 일반식 R<sup>7</sup>-CH=CH-(여기에서, R<sup>7</sup>는 저급알콕시그룹 또는 할로겐원자를 나타낸다)의 그룹, 일반식  $\begin{matrix} R^8O \\ \diagdown \\ CH-CH_2 \\ \diagup \\ R^9O \end{matrix}$  (여기에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 각기 저급알킬 그룹을 나타낸다)의 그룹, 또는 CH=C-그룹을 나타낸다.

일반식(XXIV)의 화합물과 일반식(XXV)의 화합물은 공지의 화합물이며 이들 화합물간의 반응은 상술된 화합물(IV)와 화합물(V)와의 반응과 동일한 방법에 의해 수행할 수 있다.

일반식(XXVI)의 아닐린 유도체의 폐환반응은 산의 존재하에서 용매를 사용하지 않거나, 또는 적절한 용매중에서 수행할 수 있다. 산은 특별히 제한되지는 않으며 통상적으로 사용되는 무기산 및 유기산을 광범위하게 사용할 수 있다. 더욱 특히, 무기산, 예를들면 염산, 브롬산, 황산 등, 루이스산, 예를들면 염화알루미늄, 삼불화붕소, 사염화티탄 등, 유기산, 예를들면 포름산, 아세트산, 에탄설폰산, p-톨루엔 설폰산 등을 사용할 수 있다.

이들 산중에서 염산, 브롬산 및 황산이 바람직하다.

사용되는 산의 양은 특별히 제한되지 않으며 광범위한 범위내에서 적절히 선택될 수 있다. 통상적으로, 일반식((XXVI) 화합물의 중량부당 적어도 등몰량, 바람직하게는 10내지 50중량부의 산을 사용할 수 있다.

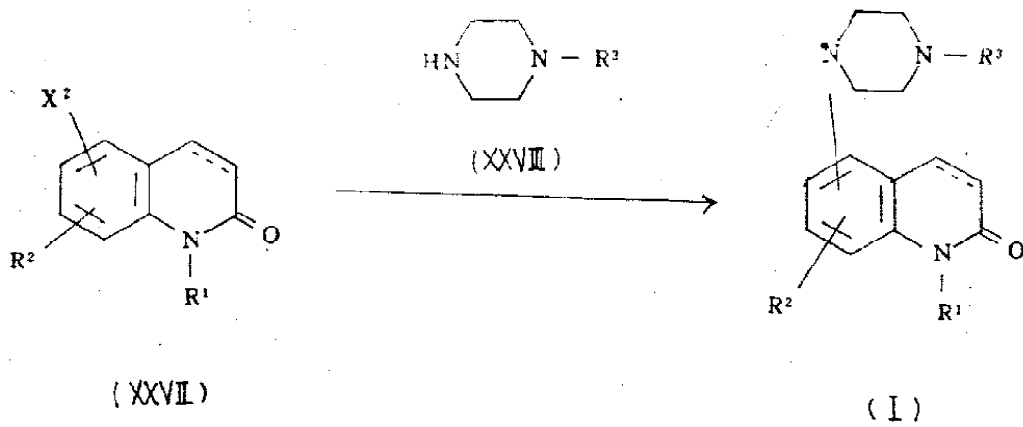
용매로는 통상적으로 사용되는 불활성 용매는 어느 것이나 사용할 수 있다. 적절한 용매의 예로는 물, 저급알콜(예, 메탄올, 에탄올, 프로판올 등), 에테르(예, 디옥산, 테트라하이드로푸란), 방향족 탄화수소(예, 벤젠, 톨루엔 등), 할로겐화 탄화수소(예, 메틸렌 클로라이드, 클로로포름, 사염화탄소 등), 아세톤, 디메틸설폰사이드, 디메틸포름아미드, 헥사메틸 포스포르산 트리아미드 등을 들 수 있다. 이들 용매중에서 수용성용매, 예를들면 저급알콜, 에테르, 아세톤, 디메틸설폰사이드, 디메틸포름아미드, 헥사메틸포스포르산 트리아미드 등이 바람직하다.

상기 언급한 반응은 0 내지 100°C, 바람직하게는 실온 내지 60°C에서 수행할 수 있으며 통상적으로 약 5분 내지 6시간에 완결될 수 있다.

또한 일반식(1) 화합물은 하기 반응 도식-11에 따라 제조할 수 있다.



[반응도식 -11]



상기 일반식들에 있어서,

R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> 및 X<sup>2</sup>는 상기에서 정의한 의미와 같다.

일반식(XXVII) 화합물과 일반식(XXVIII) 화합물의 반응은 적절한 불활성 용매중에서 염기성 촉합제를 첨가하거나 첨가하지 않고 수행할 수 있다.

불활성 용매로는 방향족 탄화수소, 예를들면 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등; 알콜, 예를들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올, 3-메톡시-1-부탄올, 에틸셀로솔브, 메틸셀로솔브 등; 피리딘; 아세톤; 디메틸 설펍사이드; 디메틸포름아미드; 헥사메틸포스포르산 트리아미드 등을 들 수 있다.

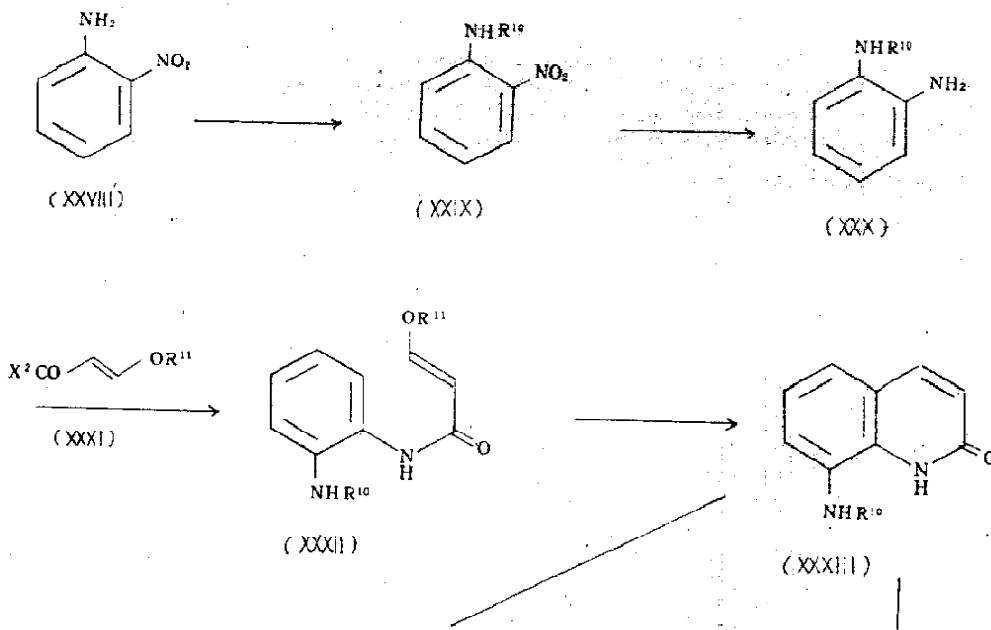
적절한 염기성 시약의 예로는 탄산나트륨, 탄산칼륨, 탄산수소나트륨, 탄산수소칼륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 트리에틸아민 등을 들 수 있다.

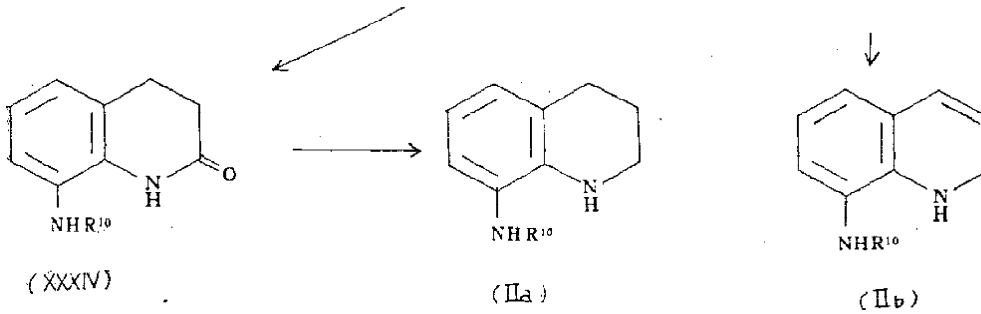
일반식(XXVII) 화합물에 대한 일반식(XXVIII) 화합물의 비가 특별히 제한되지 않으며 광범위하게 변화시킬 수 있다. 통상적으로, 일반식(XXVII) 화합물의 몰당 일반식(XXVIII) 화합물 적어도 약 등몰량, 바람직하게는 1 내지 5몰을 사용한다.

이 반응은 통상적으로 실온 내지 180°C, 바람직하게는 100 내지 150°C에서 수행할 수 있으며, 일반적으로 약 3 내지 30시간에 완결된다. 또한, 이 반응은 촉매로써 구리분말의 존재하에서 수행하는 것이 유리하다.

아미노그룹이 8-위치에 존재하는 일반식(II) 화합물은 하기의 반응도식-12에 따라 제조할 수 있다.

[반응도식-12]





상기 일반식들에 있어서,

$R^{10}$ 은 저급알카노일 그룹을 나타내고;

$R^{11}$  저급알킬 그룹을 나타내며;

$X^2$ 는 할로겐 원자를 나타낸다.

일반식(XXXIII') 화합물의 아실화 반응은 상기의 일반식(XXIIIa) 화합물의 아실화반응에서와 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

일반식(XXIX) 화합물에서의 니트로 그룹을 환원시키는 반응은 일반식(XXI) 화합물 또는 일반식(XXII) 화합물의 환원반응에서와 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

일반식(XXX) 화합물과 일반식(XXXI) 화합물과의 반응은 일반식(IV) 화합물과 일반식(V) 화합물을 반응시키는 조건과 동일한 조건하에서 수행할 수 있으나 단, 일반식(V)의 화합물로서 카복실산 할라이드를 사용하는 반응조건 및 사용되는 비율은 상이하다. 이 반응은 염기성 화합물의 부재하에서 수행할 수 있으나, 일반식(XXXI) 화합물의 몰당 일반식(XXX) 화합물 적어도 등몰량, 바람직하게는 1 내지 5몰을 사용하여 수행하는 것이 유리하다.

일반식(XXXII) 화합물의 폐환반응은 일반식(XXVI) 화합물의 폐환반응을 수행하는 경우와 동일한 조건하에서 수행할 수 있다.

일반식(XXXIII)의 카보스티릴 유도체의 환원반응은 일반식(I)의 카보스티릴 유도체의 환원반응에서와 동일한 방법에 따라 수행할 수 있다.

일반식(XXXIII) 또는 (XXXIV)의 카보스티릴 유도체의 가수분해 반응은  $R^3$ 가 저급알카노일아미노 벤조일 그룹을 나타내는 일반식(1) 화합물의 환원 반응에서와 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

상술한 바와같이 제조된 본 발명에 따르는 일반식(1) 화합물은 산과 약제학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있으며, 본 발명의 범위에는 약제학적으로 허용되는 염도 또한 포함된다. 염형성에 사용될 수 있는 약제학적으로 허용되는 산은 여러가지 무기산, 예를들면 염산, 황산, 인산, 브롬산과, 유기산, 예를들면 옥살산, 말레산, 푸마르산, 말산, 타타르산, 시트르산, 벤조산 등이 될 수 있다.

본 발명에 따르는 일반식(1)의 화합물은, 이들이 산 그룹을 함유하는 경우에는 산 그룹을 약제학적으로 허용되는 염기성 화합물과 반응시켜 상응하는 염으로 전환시킬 수 있다. 염기성 화합물의 예로는 무기염기성 화합물, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소칼륨 등을 들 수 있다.

본 발명에 따르는 일반식(1)의 화합물의 및 그의 염은 반응이 완결된 후에 각각의 반응혼합물로부터 통상의 방법, 예를들면 용매추출, 희석법, 침전, 재결정, 칼럼크로마토그래피, 예비용 박층 크로마토그래피 등에 의해 분리하여 정제할 수 있다.

본 분야의 숙련자에게 명백한 바와같이, 일반식(1)의 화합물은 광학적 활성형태로 존재할 수 있으며 이러한 광학적 이성체는 본 발명의 범위내에 포함된다.

본 발명에 따르는 일반식(1)의 화합물 및 그의 염을 치료제로써 사용할 경우에, 이들 화합물은 통상의 약제학적으로 허용되는 담체와 함께 약제학적 조성물로 제형화할 수 있다. 사용할 수 있는 적절한 담체는 용매 또는 부형제, 예를들면 충전제, 충량제, 결합제, 수화제, 붕해제, 계면활성제 및 활탁제이며, 이들은 용량제형에 따라 통상적으로 그러한 약물의 제조시에 사용된다.

강심제로써 사용될 수 있는 여러가지 용량제형은 치료목적에 따라 선택할 수 있다. 사용될 수 있는 통상의 용량제형은 정제, 환제, 산제, 액제, 현탁제, 유제, 입제, 캡슐제, 좌제 및 주사용제제(용액, 현탁액 등)이다.

활성성분으로서 일반식(1)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 약제학적 조성물을 정제형으로 제형화하기 위해서는, 본 분야에 공지된 광범위한 담체를 사용할 수 있다. 적절한 담체의 예로는 부형제, 예를들면 락토즈, 백당, 염화나트륨, 글루코즈용액, 우레아, 전분, 탄산칼슘, 카올린, 결정성셀룰로즈 및 규산; 결합제, 예를들면 물, 에탄올, 프로판올, 단일시럽, 글루코즈, 전분용액, 젤라틴용액, 카복시메틸셀룰로즈, 셀락, 메틸셀룰로즈, 인산칼륨 및 폴리비닐 피롤리돈; 붕해제, 예를들면 건조전분, 나트륨알기네이트, 한천분말, 라미나리아분말, 탄산수소나트륨, 탄산칼슘, 트윈(Tween), 나트륨라우릴 설페이트, 스테아르산 모노글리세라이드, 전분 및 락토즈; 붕해억제제, 예를들면 백당, 스테아르산 글리세릴 에스테르, 카카오지(cacao butter) 및 경화유; 흡수촉진제, 예를들면 4급암모늄 염기 및 나트륨라우릴 설페이트; 보습제, 예를들면 글리세롤 및 전분; 흡

착제, 예를들면 전분, 락토즈, 카올린, 벤토나이트 및 교질성규산; 및 활탁제, 예를들면 정제탈크, 스테아르산염, 붕산분말, 마크로골(Macrogol; Shinetsu Chemical Industry Co., Ltd. 에 의해 제조된 폴리에틸렌 글리콜의 상품명) 및 고체 폴리에틸렌 글리콜을 들 수 있다.

정제는, 경우에 따라 코팅시킬 수 있으며 당의정, 젤라틴제피정, 장용피정, 필름제피정 또는 두개 이상의 층을 함유하는 정제로 제조할 수 있다.

약제학적 조성물은 환제로 제형화 할 경우에는 본 분야에 공지되어 있는 광범위한 통상의 담체를 사용할 수 있다. 적절한 담체의 예로는 부형제, 예를들면 글루코즈, 락토즈, 전분, 카카오지, 경화유, 카올린 및 탈크; 결합제, 예를들면 아라비아 고무분말, 트라가칸트분말, 젤라틴 및 에탄올; 및 붕해제, 예를들면 라미나리아 및 한천 등을 들 수 있다.

약제학적 조성물을 좌제로 제형화할 경우에는 본 분야에 공지되어 있는 광범위한 담체를 사용할 수 있다. 적절한 담체의 예로는 폴리에틸렌 글리콜, 카카오지, 고급알콜, 고급알콜의 에스테르, 젤라틴 및 반합성 글리세라이드를 들 수 있다.

약제학적 조성물을 주사용 제제로 제형화 할 경우에는 생성된 액제 및 현탁제를 멸균시키는 것이 바람직하며, 혈액과 등장성이 되도록한다. 약제학적 조성물을 액제 또는 현탁제로 제형화할 경우에는 본 분야에서 통상적으로 사용되는 모든 희석제를 사용할 수 있다. 적절한 희석제의 예로는 물, 에틸알콜, 프로필렌글리콜, 에톡실화 이소스테아릴알콜, 폴리옥시에틸렌 솔비톨 및 솔비탄 에스테르를 들 수 있다. 염화나트륨, 글루코즈 또는 글리세롤을 신염치료제와 같은 치료제에 등장성 용액을 제조하기에 충분한 양으로 혼입시킬 수 있다. 치료제는 통상의 용해보조제, 완충제, 통증경감제, 및 보존제와, 임의로는 착색제, 방향제, 향미제, 감미제 및 기타 약물을 추가로 함유할 수 있다.

심장 자극제로써 유용한 약제학적 조성물을 제조하기 위해 활성성분으로써 혼합할 수 있는 본 발명의 일반식(1) 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 양은 특별히 제한되지 않으며 광범위하게 변화시킬 수 있다. 본 발명에 따르는 일반식(1)의 화합물 및 그의 약제학적으로 허용되는 염의 적절한 유효 치료량은 통상적으로, 전 조성물을 기준으로 하여 약 1 내지 약 70중량%, 바람직하게는 1내지 30중량%이다.

강심제로써의 사용시 특별한 제한은 없으며 그의 특정 형태에 적절한 경로로 투여할 수 있다.

예를들면, 정제, 환제, 액제, 현탁제, 유제, 입제 및 캡슐제는 경구 투여한다. 주사용 제제는 단독으로 또는 통상의 보조제, 예를들면 글루코즈 및 아미노산과 함께 정맥내 투여할 수 있다. 또한, 필요한 경우에는 강심제를 근육내, 피내, 피하 또는 복강내에 간편히 투여할 수 있다. 좌제는 직장내에 투여하고 연고제는 피부에 도포한다.

강심제의 투여량은 사용목적, 증상 등에 따라 적절히 선택한다. 통상적으로, 본 발명 화합물의 바람직한 투여량은 체중 kg당 약 0.1 내지 10mg이다. 활성성분은 1회용 단위용량 제형에 2내지 200mg의 양으로 함유되는 것이 바람직하다.

본 발명의 다음의 대조실시에, 실시예 및 제형화 실시예로 더욱 상세히 설명한다.

#### [대조 실시예 1]

농질산 29.3ml를 외부에서 병냉, 교반하면서 농황산 500ml에 적가한다. 또한, m-클로로벤즈알데히드 50g을 5°C 이하에서 생성된 혼합물에 적가한다. 실온에서 1시간동안 교반을 계속한 후, 반응 혼합물을 얼음에 부어 고체를 침전시키고 여과하여 수집한다. 물로 세척한 후, 수득된 고체를 메틸렌 클로라이드에 용해시키고 메틸렌클로라이드 층을 희수산화나트륨 수용액 및 물로 세척하여 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하면 용점이 65 내지 69°C인 2-니트로-5-클로로벤즈 알데히드 62.3g이 수득된다.

#### [대조 실시예 2]

2-니트로-5-클로로벤즈알데히드 100g을 톨루엔 1000ml에 용해시킨 후, 생성된 용액에 p-톨루엔 설펜산 10g 및 에틸오르토포르메이트 87.8g을 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간동안 교반하여 반응 혼합물을 희수산화나트륨 수용액으로 중화시킨다. 물로 세척한 후 톨루엔 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시켜 농축시키면 2-니트로-5-클로로벤즈알데히드 디에틸 아세탈의 오일상 생성물 138g이 수득된다.

#### [대조 실시예 3]

2-니트로-5-클로로벤즈알데히드 디에틸 아세탈 138g을 디메틸포름알데히드(DMF) 750ml에 용해시키고 용액에 무수 피페라진 250g을 가하여 80°C에서 4시간 동안 교반한다. 감압하에서 증발시켜 과량의 피페라진 및 DMF를 제거한 후에, 잔류물에 희수산화나트륨 수용액을 가하여 용해시킨다. 다음에는, 용액을 메틸렌 클로라이드로 추출한다. 메틸렌 클로라이드 층을 물로 세척하여 황산나트륨 상에서 건조시킨 후 용매를 증류시켜 제거한다. 잔류물에 이소프로필 알콜 850ml를 가하여 용해시키고, 용액에 농염산 65ml를 가하여 1시간동안 환류 가열한다.

냉각시킨 후에 침전된 결정을 여과하여 수집하면, 용점이 195 내지 201°C인 2-니트로-5-피페라지닐벤즈알데히드 염산염 93g이 수득된다.

#### [대조 실시예 4]

2-니트로-5-피페라지닐벤즈알데히드 염산염 47g을 피리딘 500ml에 용해시키고, 이 용액에 피페리딘 5g 및 말론산 100g 을 가한후 5시간동안 환류 가열한다. 냉각시킨후, 생성된 결정을 여과하여 수집하면 용점이 229내지 237°C인 2-니트로-5-피페라지닐 신남산 42g이 수득된다.

#### [대조 실시예 5]

2-니트로-5-피페라지닐 신남산 10g을 에틸알콜 100ml에 현탁시키고, 이 현탁액에 외부에서 빙냉 교반 하면서 티오닐 클로라이드 3ml를 적가한다. 적가가 완료된 후에 혼합물을 3시간 동안 환류 가열하고 에틸알콜 및 티오닐 클로라이드를 증류시켜 제거한다. 잔류물에 이소프로필 알콜을 가하고 가열하여 용해시킨다.

냉각시킨 후에 침전된 황색 결정을 여과 수집하여 용점이 210내지 220℃인 2-니트로-5-피페라지닐 신남산 에틸에스테르 염산염 4.3g을 수득한다.

[대조 실시예 6]

2-니트로-5-피페라지닐벤즈알데히드 5g을 DMF 50ml에 현탁시키고 트리에틸아민 6ml를 현탁액에 가한다. 다음에는, DMF 20ml 중의 3,4-디메톡시벤조일 클로라이드 4.4g의 용액을 외부에서 빙냉 교반 하면서 적가하고 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한 후 포화 식염수에 붓고 메틸렌 클로라이드로 추출한다.

물로 세척한 후 메틸렌 클로라이드 층을 무수 황산나트륨 상에서 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하고 잔류물에 메틸알콜을 가한 후 혼합물을 가열하고 냉각시킨 다음, 생성된 결정을 DMF로부터 재결정하면 용점이 196 내지 198℃인 2-니트로-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐] 벤즈알데히드 4.5g이 황색 결정으로 수득된다.

[대조 실시예 7]

2-니트로-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐] 벤즈알데히드 4g을 피리딘 200ml에 용해시킨 후 말론산 2.1g 및 피페리딘 0.4ml를 가하고, 혼합물을 80℃에서 4시간동안 교반한다. 피리딘 및 피페리딘을 증발시킨 후에, 반응 혼합물을 희염산염 수용액에 붓고 메틸렌클로라이드로 추출한다. 메틸렌클로라이드층을 물로 세척한 후, 용매를 증류시켜 제거하고 잔류물에 에탄올을 가한다. 냉각시킨 후 생성된 결정을 여과하여 수집하면 용점이 197 내지 202℃인 2-니트로-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]신남산 3.7g이 수득된다.

[대조 실시예 8]

2-니트로-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]신남산 12g을 농염산 60ml에 용해시키고 생성된 용액에 농염산 40ml 중의 염화주석 20g의 용액을 실온에서 적가한다. 2시간동안 교반한후에, 침전된 결정을 여과하여 수집한다. 이렇게 하여 수득된 결정을 메탄올 240ml에 용해시키고 용액을 10% 수산화나트륨수용액으로 중화시켜 결정을 침전시킨 후 여과하여 수집한다. 메탄올 용액을 농축시킨 후 잔류물을 에탄올로부터 재결정시켜 용점이 168 내지 170.5℃인 2-아미노-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]신남산 6.3g을 담황색 분말로 수득한다.

[대조 실시예 9]

2-아미노-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]신남산 5g을 에탄올과 물로 구성된 혼합용매중에 용해시킨다. 5% 팔라듐-탄소 0.5g을 가한 후 혼합물을 수소가스의 대기압에서 환원시킨다. 수소가스 이론량이 흡수되면 결정을 여과하여 제거하고 에탄올-수상을 농축 건조시킨다. 잔류물을 클로로포름에 용해시키고 실리카겔칼럼 크로마토그래피하여 분리시키면 용점이 98 내지 101℃인 3[2-아미노-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐] 페닐]프로피온산 1.5g이 수득된다.

[대조 실시예 10]

3-[2-아미노-5- {4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐} 페닐]프로피온산 4.4g을 아세트산 40ml에 용해시킨다. 이 용액에 아세트산 무수물 1.1g을 가하고 혼합물을 1시간동안 실온에서 교반시킨다. 아세트산을 농축시킨 후 반응 혼합물에 물을 가한다. 침전된 결정을 여과 수집하여 물로 세척한 후 아세톤과 물로 구성된 혼합용매로부터 재결정하면 용점이 78.5 내지 80.5℃인 3-[2-아세틸아미노-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]페닐]-프로피온산이 수득된다.

[대조 실시예 11]

0-니트로아닐린(300g, 2.17몰)을 아세트산무수물 620ml에 용해시키고 40 내지 50℃에서 3시간동안 교반시킨다. 반응혼합물을 빙수에 붓는다. 다음에는, 생성된 결정을 여과하여 수집하고 건조시킨다. 수득된 0-이세틸아미노니트로 벤젠을 메탄올 2.4ℓ에 현탁시킨다. 10% 팔라듐-탄소 20g을 가한 후에 현탁액을 실온 및 대기압에서 촉매적으로 환원시킨다. 반응이 완결된 후, 촉매를 여과하여 제거하고 용매를 감압하에서 증류시켜 제거하여 결정을 침전시킨 다음 이를 에탄올로 세척하여 감압하에 오산화인 상에서 건조시키면 o-아미노-아세트아닐리드 248g이 수득된다.

[대조 실시예 12]

o-아세틸아미노아닐린 248g(1.65몰)을 DMF 1ℓ에 용해시키고, 혼합물에 DMF 0.4ℓ 중의 β-에톡시-아크릴클로라이드 114g(0.87몰)의 용액을 실온에서 교반시키면서 3.5시간 동안 적가한다. 다음에, 생성된 혼합물을 동일한 온도에서 30분간 교반시킨다. 반응 혼합물을 빙수에 부어 결정을 침전시키고 이를 여과하여 수집하면 1-아세틸아미노-2-(β-에톡시아크릴로일아미드)-벤젠-84.9g이 수득된다.

[대조 실시예 13]

1-아세틸아미노-2-(β-에톡시아크릴로일아미드)-벤젠-84.9g(0.34몰)을 실온에서 교반하면서 농황산에 적가한다.적가가 완결된 후에, 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반한다. 반응 혼합물을 대량의 빙수에 부어 결정을 침전시킨 후 여과하여 수집하면 8-아세틸아미노카보스티릴 49.5g이 수득된다.

[대조 실시예 14]

8-아세틸아미노카보스티릴 15.0g(74.2몰)을 디오산 300ml에 현탁시킨다. 10% 팔라듐-탄소 2.0g을 가한 후 현탁액을 70 내지 80℃에서 대기압하에 촉매적으로 환원시킨다. 반응이 완결된 후, 촉매를 여

과하여 제거하고 용매를 감압하에 증류시켜 제거하면 8-아세틸아미노-3,4-디하이드로카보스티릴 14.3g이 수득된다.

[대조 실시예 15]

8-아세틸아미노-3,4-디하이드로카보스티릴 11.8g(57.8몰)을 20% 염산 90ml에 현탁시키고 현탁액을 1 시간 동안 환류하에 가열하면서 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 5N 수산화나트륨으로 중화시킨후 pH8로 조정한다. 침전된 결정을 여과하여 수집하면 8-아미노-3,4-디하이드로카보스티릴 7.87g 이 수득된다.

[대조 실시예 16]

8-아세틸아미노카보스티릴 2.5g(0.106몰)을 20% 염산 190ml에 현탁시키고 현탁액을 1시간 동안 환류 하에 가열하면서 교반한다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 5N 수산화 나트륨을 중화시킨다. 결정을 여 과하여 수집하면 8-아미노카보스티릴 15.47g이 수득된다.

[실시예 1]

(a) 톨루엔 150ml 중의 p-아미노아닐린 7.02g의 용액에 트리에틸아민 9.12ml를 가하여 80℃에서 교 반하면서 톨루엔 30ml중의 β-브로모프로피오닐클로라이드 11g의 용액을 적가한다. 혼합물을 30분간 반응시킨 후에 생성된 유색의 수지상 물질을 제거하고 반응 혼합물은 물로 세척하여 건조시킨다. 증 류에 의해 용매를 제거하면 N-(β-브로모프로피오닐)-p-아미노아닐린 10.1g이 오일상 생성물로 수득 된다. 화합물의 생성은 IR과 NMR스펙트럼에 의해 확인한다.

원소분석 :

계산치 (%) : C 44.44, H 4.53, N 11.52

실측치 (%) : 44.32, 4.61, 11.43

(b) N-(β-브로모프로피오닐)-p-아미노아닐린 14.0g, 비스(β-브로모에틸) 아민모노하이드로브로마 이드 18g 및 에탄올 70ml의 혼합물을 환류하에 15시간 동안 교반시킨다. 냉각시킨 후에 반응 혼합물 에 탄산 칼륨 3.06g을 가하고 환류하에 8시간 동안 교반시킨다. 냉각시킨 후에, 생성된 결정은 여과 하여 수집하고 메탄올로 세척하여 N-(β-브로모프로피오닐)-p-피페라지닐아닐린 5.3g을 얻는다. 이 화합물의 생성은 IR과 NMR스펙트럼에 의해 확인한다.

원소분석 :

계산치 (%) : C 50.00, H 5.77, N 13.46

실측치 (%) : 49.91, 5.69, 13.41

(c) 이황화탄소 50ml 중의 N-(β-브로모프로피오닐)-p-피페라지닐아닐린 2.2g 및 무수염화알루미늄분 말 28g의 현탁액을 4시간 동안 환류하에 교반시킨다. 반응 혼합물을 빙수에 붓고 침전물을 여과에 의해 수집한 다음, 물로 이어서 에테르로 세척하고 브롬화 수소산염으로 전환시킨 다음 메탄올-물로 부터 재결정하면 융점이 289내지 293℃(분해)(메탄올-물)인 6-(1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스 티릴 모노하이드로브로마이드 0.9g이 무색의 침상물질로 수득된다.

원소분석 :

계산치 (%) : C 50.00, H 5.77, N 13.46

실측치 (%) : 49.96, 5.81, 13.51

[실시예 2]

실시예 1과 동일한 방법에 의해 융점이 300℃이상(메탄올)인 5-(1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보 스티릴염산염 일수화물을 무색의 침상물질로 수득한다.

[실시예 3]

실시예 1과 동일한 방법에 의해, 적절한 출발물질을 사용하여 융점이 238 내지 239.5℃인 6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 8.5g을 무색의 과립상 물질로 수득 한다.

원소분석 :

계산치 (%) : C 66.84, H 6.33, N 10.63

실측치 (%) : 66.71, 6.51, 10.52

[실시예 4 내지 92]

실시예 1의 방법에 따라, 적절한 출발물질을 사용하여 다음 화합물들을 제조한다.

[실시예 4]

6-[4-(4-메톡시벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 196 내지 198℃ (에탄올)무 색의 침상물질.

[실시예 5]

5-[4-(p-톨루엔설포닐)-1-피페라지닐] 3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 302 내지 304℃ (디메틸포름아미드), 무색의 분말.

## [실시예 6]

6-(4-부틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴일염산염 1/2수화물, 융점 : 279 내지 281°C (분해)(메탄올).

## [실시예 7]

5-(4-벤조일-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 248 내지 251°C (에탄올), 무색의 침상물질.

## [실시예 8]

6-(4-벤조일-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 221 내지 222.5°C (에탄올), 담황색 과립상물질.

## [실시예 9]

5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 207 내지 208°C (에탄올), 무색분말.

## [실시예 10]

5-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 250 내지 251.5°C (이소프로판올), 무색의 과립상 물질.

## [실시예 11]

6-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 180 내지 182°C (이소프로판올), 무색의 과립상 물질.

## [실시예 12]

6-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물, 융점 : 212 내지 213°C (메탄올), 무색의 침상물질.

## [실시예 13]

6-(4-아세틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 203 내지 205°C (이소프로판올), 담황갈색의 침상물질.

## [실시예 14]

6-(4-푸로일-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 206.5 내지 207.5°C (에탄올), 담황색 과립상 물질.

## [실시예 15]

6-[4-(2-프로피닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 174 내지 176°C (이소프로판올).

## [실시예 16]

6-[4-(4-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 233 내지 235°C (메탄올), 담황색 침상물질.

## [실시예 17]

5[4-(3,4-디클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 250 내지 252°C (메탄올), 무색분말.

## [실시예 18]

5-[4-(3,5-디클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 225 내지 257°C (메탄올-클로로포름), 무색의 침상물질.

## [실시예 19]

6-[4-(4-브로모벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 233 내지 234.5°C (메탄올-클로로포름), 무색의 과립상 물질.

## [실시예 20]

5-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 266 내지 269°C (메탄올-클로로포름), 무색의 침상물질.

## [실시예 21]

6-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 235.5 내지 236.5°C (메탄올-클로로포름), 황색 인상물질(scale).

## [실시예 22]

6-[4-(3,5-디니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 262 내지 264°C (메탄올-클로로포름), 암적색 침상물질.

[실시예 23]

6-[4-(4-아미노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 244 내지 246°C (에탄올), 담황색 침상물질.

[실시예 24]

5-[4-(4-하이드록시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 300°C 이상 (메탄올-클로로포름), 무색의 과립상물질.

[실시예 25]

6-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 191 내지 192.5°C (메탄올), 무색의 침상물질.

[실시예 26]

5-[4-(4-메틸벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 239.5 내지 240°C (클로로포름-에테르), 무색분말.

[실시예 27]

6-[4-메탄설포닐-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 241.5 내지 243°C (메탄올), 무색의 과립상물질.

[실시예 28]

5-(4-에틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염, 융점 : 293 내지 296°C (분해)(메탄올), 무색의 과립상물질.

[실시예 29]

6-(4-알릴-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 175 내지 176°C (클로로포름-에테르), 무색의 인상물질.

[실시예 30]

5-[4-(2-프로피닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 225 내지 226°C (클로로포름), 담황색 분말.

[실시예 31]

6-[4-(2-부테닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 242 내지 245°C (분해).

[실시예 32]

1-벤질-6-[4-(3,5-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물, 융점 : 131.5 내지 132.5°C (에탄올), 황색 분말.

[실시예 33]

1-알릴-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물, 융점 : 120 내지 122°C (메탄올-에테르), 무색의 과립상 물질.

[실시예 34]

1-(2-프로피닐)-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 152 내지 154°C (에탄올), 담황색 침상물질.

[실시예 35]

1-메틸-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 146.5 내지 147.5°C (이소프로판올), 담황색 과립상 물질.

[실시예 36]

8-메톡시-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 162.5 내지 163.5°C (이소프로판올), 무색의 침상물질.

[실시예 37]

6-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 195 내지 197.5°C (메탄올), 무색의 인상물질.

[실시예 38]

5-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 219 내지 220°C (메탄올-클로로포름), 무색의 침상물질.

[실시예 39]

5-(4-에톡시카보닐메틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 206 내지 208°C (메탄올), 무색의 침상물질.

[실시예 40]

5-[4-(4-포르밀-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 263 내지 265℃, 무색의 과립상물질(메탄올).

[실시예 41]

6-[4-(4-에톡시카보닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 182.5 내지 184℃, 무색의 침상물질(이소프로판올).

[실시예 42]

5-[4-(4-메톡시벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 194 내지 196℃ (메탄올) 무색의 침상물질.

[실시예 43]

6-[4-(2-펜에틸)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴염산염, 융점 : 274 내지 276℃(분해)(메탄올), 무색분말.

[실시예 44]

6-[4-(4-클로로벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 190 내지 191.5℃(클로로포름-메탄올), 무색의 침상물질.

[실시예 45]

5-[4-(3,4-디클로로벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염 일수화물, 융점 : 298.5 내지 300℃(분해)(메탄올), 무색의 과립상 물질.

[실시예 46]

5-[4-(4-니트로벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 268 내지 271℃(분해)(메탄올), 담황색 분말.

[실시예 47]

5-[4-(4-아미노벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 이염산염 일수화물, 융점 : 224 내지 227℃(분해)(메탄올-에테르), 황색 과립상 물질.

[실시예 48]

6-[4-(4-메틸벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 이염산염, 융점 : 272 내지 273℃(분해)(메탄올-물).

[실시예 49]

5-[4-(3,4-디메톡시벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 이염산염, 융점 : 270 내지 272.5℃(분해).

[실시예 50]

6-(4-에톡시카보닐-1-피페라지닐)카보스티릴, 융점 : 223 내지 224℃(메탄올), 황색의 침상물질.

[실시예 51]

6-[4-(3클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 250.5 내지 252℃(메탄올-클로로포름), 황색분말.

[실시예 52]

6-[4-(4-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 265 내지 266℃(메탄올-클로로포름), 황색 분말.

[실시예 53]

6-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 230 내지 233℃(메탄올-클로로포름), 황색의 침상물질.

[실시예 54]

6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 265 내지 266.5℃(분해)(메탄올-클로로포름), 황색의 과립상 물질.

[실시예 55]

6-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 249.5 내지 250℃(메탄올-클로로포름), 황색의 침상물질.

[실시예 56]

6-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 300 내지 301℃(분해)(메탄올-클로로포름), 황색분말.

[실시예 57]

6-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-카보스티릴, 융점 : 266 내지 267℃(분해)(메탄올-클



로로포름), 황색분말.

[실시에 58]

6-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 256 내지 266℃(분해)메탄올-클로로포름), 황색의 침상물질.

[실시에 59]

6-[4-(4-아미노벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 287 내지 290℃(클로로포름-메탄올), 황색 분말.

[실시에 60]

6-(4-벤조일-1-피페라지닐)카보스티릴, 융점 : 264 내지 265℃(에탄올-클로로포름), 황색의 침상물질.

[실시에 61]

5-[4-(4-아세틸아미노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 300℃이상(클로로포름-에탄올), 무색분말.

[실시에 62]

6-(4-포르밀-1-피페라지닐)카보스티릴, 융점 : 286.5 내지 288℃(메탄올), 황색 인상물질

[실시에 63]

6-[4-(4-메틸티오벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 247.5 내지 249.5℃(클로로포름-메탄올), 황색의 침상물질.

[실시에 64]

6-[4-(3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 250 내지 252℃(에탄올), 황색 침상물질.

[실시에 65]

6-[4-(4-메톡시페닐아세틸)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 266 내지 268.5℃(메탄올), 황색분말.

[실시에 66]

6-(4-페닐프로피오닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 189.5 내지 191℃(클로로포름-메탄올), 황색 과립상물질.

[실시에 67]

8-(4-벤조일-1-피페라지닐)카보스티릴, 융점 : 244 내지 245℃(에탄올), 무색분말.

[실시에 68]

8-[4-(4-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 255.5 내지 257℃(에탄올-클로로포름), 무색분말.

[실시에 69]

8-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 208 내지 209℃(에탄올), 무색 과립상물질.

[실시에 70]

8-[4-(2-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 239 내지 240.5℃(에탄올), 무색 침상물질.

[실시에 71]

8-[4-(4-메톡시 벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 208 내지 210℃(에탄올), 무색 인상물질.

[실시에 72]

8-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴, 융점 : 197 내지 198℃(에탄올-에테르), 무색 인상물질.

[실시에 73]

8-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 융점 : 195 내지 197℃(에탄올), 무색 인상물질.

[실시에 74]

8-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 융점 : 152 내지 154℃(에탄올), 무색인상물질.

[실시에 75]

8-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 145 내지 148℃, 무색인상물질(에탄올).

[실시예 76]

8-[4-(4-메틸티오벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 178 내지 179.5℃, 무색과립상물질(에탄올).

[실시예 77]

7-[4-(2-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 194 내지 195.5℃(메탄올), 무색 침상물질.

[실시예 78]

7-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 136.5 내지 138.5℃(에탄올), 무색분말.

[실시예 79]

7-[4-(4-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 289 내지 291℃, 무색분말(클로로포름-에탄올).

[실시예 80]

7-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 231 내지 233℃, 무색 침상물질(에탄올).

[실시예 81]

7-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 207 내지 208℃(에탄올), 무색분말.

[실시예 82]

7-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로 카보스티릴, 용점 : 240 내지 242℃(클로로포름-에탄올), 황색과립상물질.

[실시예 83]

7-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 195 내지 196.5℃(메탄올), 무색사방형결정.

[실시예 84]

7-(4-벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 264.5 내지 265.5℃(클로로포름-에탄올), 무색 침상물질.

[실시예 85]

7-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 118 내지 120℃(에탄올 : 80℃에서 감압하에 5시간 동안 건조), 무색과립상물질.

[실시예 86]

7-[4-(4-메틸티오벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 258 내지 260℃(클로로포름-에탄올), 무색사방형결정.

[실시예 87]

7-(4-페닐프로프오닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 183 내지 184℃, 무색 침상물질(에탄올).

[실시예 88]

6-[4-(4-메톡시페닐아세틸)-1-피페라지닐]카보스티릴, 용점 : 224 내지 225℃(에탄올), 황색침상물질.

[실시예 89]

6-[4-(4-하이드록시페닐아세틸)-1-피페라지닐]카보스티릴, 용점 : 300℃이상(DMF), 황색분말.

[실시예 90]

5-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 292 내지 294℃(분해)(메탄올-클로로포름), 황색과립상물질.

[실시예 91]

5-[4-(4-아미노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 285 내지 287℃(분해)(에탄올-클로로포름), 무색과립상물질.

[실시예 92]

6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]3,4-디하이드로카보스티릴, 용점 : 238 내지 239.5℃, 무

색과립상물질.

원소분석 :

계산치(%) : C 66.84, H 6.33, N 10.63

실측치(%) : 66.69 6.49 10.51

[실시에 93]

(a) 벤젠 100ml중의 p-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]아닐린 11g의 용액에 트리에틸아민 4.56ml를 가하고 환류시키면서 벤젠 20ml중의 β-메톡시아크릴 클로라이드 3.94g의 용액을 적가한다. 적가가 끝나면, 혼합물을 1시간동안 환류시킨다. 반응이 완료된 후에, 반응혼합물을 물로 세척하여 건조시킨다. 용매를 증류시켜 제거하고 잔류물을 실리카겔 칼럼 크로마토그래피하여 정제하면 N-(β-메톡시아크릴로일)-p-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]아닐린 10g이 수득된다.

원소분석 :

계산치(%) : C 64.92, H 6.40, N 9.88

실측치(%) : 64.77 6.50 9.75

(b) N-(β-메톡시아크릴로일)-p-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]아닐린 5g을 실온에서 교반하면서 60% H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 50ml에 조금씩 나누어 가한다. 2시간 동안 계속하여 반응시킨 후에, 반응혼합물을 10N NaOH로 중화시켜 결정을 침전시킨 다음에 여과에 의해 수집하여 물로 세척한다. 결정을 클로로포름-메탄올로 부터 재결정하면 융점이 256내지 266.5°C(분해) 6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴 230mg이 황색 과립상 물질로 수득된다.

원소분석 :

계산치(%) : C 67.16, H 5.89, N 10.68

실측치(%) : 67.03, 5.78, 10.81

실시에 93과 유사한 방법에 따라, 적절한 출발물질을 사용하여 실시에 50내지 실시에 53, 실시에 55 내지 실시에 63, 실시에 67 내지 실시에 72, 실시에 88 및 실시에 89에서 수득되는 화합물과 동일한 화합물을 제조한다.

[실시에 94 내지 98]

실시에 1의 방법에 따라, 적절한 출발물질을 사용하여 다음 화합물들을 제조한다 :

[실시에 94]

6-(1-피페라지닐)카보스티릴 하이드로브로마이드, 융점 : 300°C이상(물-에탄올), 담황색의 사방형 결정.

[실시에 95]

7-(1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴 하이드로브로마이드, 융점 : 174내지 177°C, 무색의 과립상물질.

[실시에 96]

8-(1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴 하이드로브로마이드, 융점 : 300°C이상, 무색의 침상물질.

[실시에 97]

8-(1-피페라지닐)카보스티릴 하이드로브로마이드, 융점 : 300°C이상, 무색의 인상물질.

[표 1의 방법]

분리시킨 혈관류 동방결절 제제

이 실험은 성숙한 몽그렐종 개 암수 모두에 대해 수행한다. 동방결절 제제는 체중 8내지 13kg의 개를 펜토바비탈 나트륨(30mg/kg, 정맥내)으로 마취시키고 헤파린 나트륨(1000u/kg, 정맥내)을 투여한 후 사혈시켜 얻는다. 이 제제는 주로 우심방으로 구성되어 있으며 냉 타이로드 용액중에 넣는다. 이 제제를 약38°C로 유지된 초자수 자켓(glass water jacket)중에 넣고 캐놀라가 삽입된 우측 관상동맥을 통해 혈액공급용 개로부터 혈액을 10mmHg의 일정한 압력으로 교차순환시킨다. 혈액 공급용 개는 체중이 18내지 27kg으로, 이 개를 펜토바비탈 나트륨(30mg/kg, 정맥내)으로 마취시킨다. 헤파린 나트륨 1000u/kg의 양으로 정맥내 투여한다. 우심방에서 일어난 장력을 긴장 게이지 변환기를 사용하여 측정한다. 우심방에는 약 1.5g이 하중된다. 우심방에서 일어난 장력으로 유도된 동맥의 박동수는 장기 심박계를 사용하여 측정한다. 우측관상 동맥을 통과하는 혈류를 전자장 유량계로 측정한다. 발생되는 장력, 동박동수 및 혈류는 잉크-기록 정류그래프에 의해 차트에 기록된다. 이 제제에 대한 상세한 설명은 문헌 [참조 :Chiba et al.,(Japan, J. Pharmacol.,25,433-439,1975 : Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmacol.289, 315-325 1975)]에 기술되어 있다. 10내지 30ml의 화합물을 4초간 동맥내로 주사한다. 이 화합물의 심장 수축효과는 발생된 장력을 화합물 주사전의 장력에 대한 %로 나타낸다. 동박동수(박동수/분) 또는 혈류(ml/분)에 미치는 화합물의 효과는 화합물을 주사하기 전과 후의 차이로 표시한다. 결과는 표 1에 기재하였다.

시형화합물

1. 6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
2. 6-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
3. 6-(4-아세틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
4. 6-[4-(4-메톡시벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
5. 6-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
6. 5-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
7. 6-[4-(4-클로로벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
8. 6-(1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
9. 6-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
10. 6-[4-(4-아미노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
11. 6-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
12. 6-[4-(4-브로모벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
13. 6-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
14. 5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
15. 8-메톡시-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
16. 1-메틸-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
17. 6-(4-푸로일-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
18. 6-(4-벤조일-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
19. 1-벤질-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물
20. 6-[4-(2-펜에틸)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염
21. 6-(4-포르밀-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
22. 6-(4-에톡시카보닐메틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
23. 6-(4-에톡시카보닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
24. 6-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
25. 6-(4-메탄설폰닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
26. 6-[4-(4-메틸벤질)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
27. 5-[4-(3,4-디클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염
28. 6-[4-(3,5-디니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
29. 6-(4-알릴-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
30. 5-[4-(2-프로피닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
31. 5-(4-에틸-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염
32. 1-알릴-5-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물
33. 1-(2-프로피닐)-6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
34. 5-[4-(p-톨루엔설폰닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
35. 6-[4-(4-메틸티오벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
36. 8-[4-(3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
37. 6-[4-(4-메톡시페닐아세틸)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴 1/2수화물
38. 6-(4-페닐프로피오닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
39. 8-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
40. 5-[4-(4-하이드록시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
41. 6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-카보스티릴
42. 6-[4-(3-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
43. 6-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]-카보스티릴
44. 6-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
45. 6-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴

- 46. 6-(4-벤조일-1-피페라지닐)카보스티릴
- 47. 6-[4-(4-클로로벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
- 48. 6-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-카보스티릴
- 49. 6-(4-에톡시카보닐-1-피페라지닐)카보스티릴
- 50. 6-[4-(4-아미노벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴
- 51. 6-(4-포르밀-1-피페라지닐)카보스티릴
- 52. 5-(4-벤질-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴 일염산염
- 53. 7-[4-(3,4-메틸렌디옥시벤조일)-1-피페라지닐]3,4-디하이드로카보스티릴
- 54. 7-[4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)-1-피페라지닐]3,4-디하이드로카보스티릴
- 55. 7-[4-(2-클로로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
- 56. 7-(4-페닐프로피오닐-1-피페라지닐)-3,4-디하이드로카보스티릴
- 57. 7-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-디하이드로카보스티릴
- 58. 파파베린(대조용)
- 59. 아우리논(대조용)

[표 1]

시 화합물	용 량	심방근의 수축변화율(%)	관상혈류 속도변화(ml/분)	시 화합물	용 량	심방근의 수축변화율(%)	관상혈류 속도변화(ml/분)
1	100	79.6	1.2	11	100	46.9	1.6
2	100	100	0.8	12	300	33	1.6
3	300	96	0.8	13	300	63.2	0.6
4	100	25		14	300	65.9	1.0
5	300	83	1.6	15	1000	25	1.2
6	300	35.7	0.8	16	300	10.7	2.0
7	100	8.0		17	100	53.8	1.2
8	100	5.7	0.4	18	300	40	1.6
9	100	60	1.0	19	300	17.9	2.0
10	300	50.0	1.2	20	500	18.5	0.3
21	100	122.2	0.4	30	100	21.4	0.3
22	1000	15.3	0.4	31	100	20.7	0.2
23	100	25.0	0.4	32	300	13	1.2
24	100	57.1	0.2	33	300	12	0.8
25	100	24.1	0.3	34	300	42	1.1
26	100	19.0	0.2	41	300	145	1.4
27	300	20.0	0.2	52	300	37.8	—
28	300	14.3	1.4	58	100	73.8	2.4
29	100	20.3	0.2				

[표 2의 방법]

분리시킨 혈관축 모세혈관근 제제

이 실험은 성숙한 몽그렐종 개 암수 모두에 대해 수행한다. 모세혈관근 제제는 체중 8내지 13kg의 개를 펜토바비탈 나트륨(30mg/kg정맥내)으로 마취시키고 헤파린 나트륨(1000u/kg정맥내)를 투여한 후 사혈시켜 얻는다. 이 제제는 주로 절제된 전방 모세혈관근 및 심실격막으로 구성되어 있으며 냉 타이로이드 용액중에 넣는다. 이 제제를 약 38°로 유지된 초자 수자켓중에 넣고 캐놀라가 삽입된 전방 격막동맥을 통해 혈액 공급용개로부터 혈액을 100mmHg의 일정한 압력에서 교차 순환시킨다. 혈 압공급용 개는 체중이 18내지 27kg 이고펜토바비탈 나트륨(30mg/kg정맥내)으로 마취시킨다. 헤파린 나트륨은 1000u/kg의 용량으로 정맥내 투여한다. 모세혈관근은 역치전압(0.5내지 3V)의 약 1.5배의 맥박 5m·sec의 잠복기, 이 극성 전극을 통해 120회/분의 일정한 속도가 되도록 유도한다. 이 근에는 약1.5g이 하중된다. 전방격 막동맥을 통한 혈류를 전자장 유량계로 측정한다. 발생된 장력 및 혈 류 잉크-기록 정류그래프에 의해 차트에 기록된다. 이 제제에 대한 상세한 설명은 문헌 [참조 : Endoh and Hashimoto (Am. J. Physiol. 218, 1459-1463,1970)]에 기술되어 있다. 10ml내지 30ml의

용적의 화합물을 동맥내에 4초간 주사한다. 이 화합물의 심장 수축효과는 발생된 장력을 화합물 주사전의 장력에 대한 %로 나타낸다. 혈류에 미치는 화합물의 효과는 화합물 주사전과 후의 차이(ml/분)로 표시한다.

결과는 표 2에 기재하였다.

[표 2]

시 험 화합물	용 량 (분)	심방근의 수축변화 (%)	관상혈류 속도변화 (ml/분)	시 험 화합물	용 량 (분)	심방근의 수축변화 (%)	관상혈류 속도변화 (ml/분)
29	1000	12.6	1	42	300	56.0	2.5
30	1000	11.5	0.5	43	300	75.0	1
31	1000	15	2	44	300	82.3	3
35	100	17.4	0.5	45	300	45.5	1
36	1000	44.4	1.5	46	200	80.0	1.5
37	1000	18.4		47	1000	28.0	4
38	300	60.7	1	48	1000	38.3	
39	1000	27.7	2	49	300	56.7	3.5
40	1000	17.6		50	100	15.8	0.5
51	100	73.3	1	56	1000	14	3
53	1000	13.2	3.5	57	1000	14.2	3.5
54	1000	11.5	4	59	1000	30.8	
55	1000	17.4	3.5				

[제형화 실시예 1]

6-[4-(3,4-디메톡시벤조일)-1-피페라지닐]

-3,4-디하이드로카보스티릴 5mg

전분 132mg  
 마그네슘 스테아레이트 18mg  
 락토즈 45mg

각각 상기 조성을 갖는 정제를 통상의 방법에 따라 제조한다.

[제형화 실시예 2]

6-[4-(4-메톡시벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-

디하이드로카보스티릴 5mg

전분 127mg  
 마그네슘 스테아레이트 18mg  
 락토즈 45mg

각기 상기 조성을 갖는 정제를 통상의 방법에 따라 제조한다.

[제형화 실시예 3]

6-[4-(4-니트로벤조일)-1-피페라지닐]-3,4-

-디하이드로카보스티릴 500mg

폴리에틸렌글리콜(분자량 : 4000) 0.3g  
 염화나트륨 0.9g  
 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트 0.4g  
 피로아황산 나트륨 0.1g  
 메틸пара벤 0.18g  
 프로필파라벤 0.02g  
 주사용 증류수 100ml

상기의 파라벤, 피로아황산 나트륨 및 염화나트륨을 80°C에서 교반하면서 증류수에 용해시킨다. 생성된 용액을 40°C로 냉각시키고 폴리에틸렌글리콜 및 폴리옥시에틸렌 솔비탄 모노올리에이트를 용해

시킨다. 주사용 증류수를 가하여 최종 용적으로 조절한다. 혼합물을 적절한 여과지를 사용하여 여과시키고 멸균한후 1ml앰플에 충전하여 주사용 제제를 제조한다.

[제형화 실시예 4]

6-[4-(3,4-디메틸옥시벤조일)-1-피페라지닐]카보스티릴	5mg	
전분		132mg
마그네슘 스테아레이트		18mg
락토즈		45mg

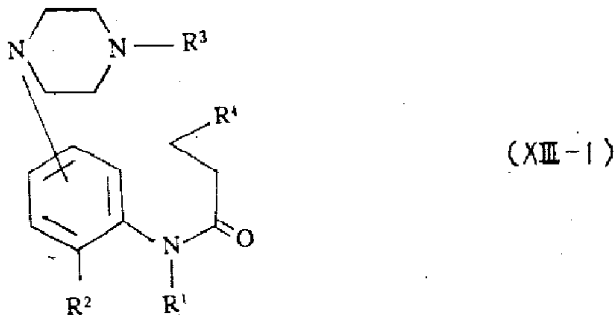
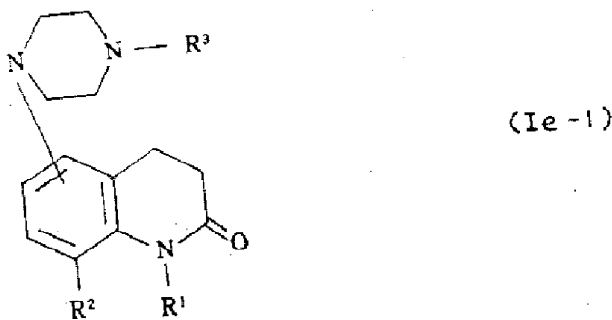
각기 상기 조성을 갖는 정제를 통상의 방법으로 제조한다.

본 발명은 그의 특정한 태양과 아울러 상세히 기술하였으며, 본 분야의 숙련자에게는 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 여러가지로 변경 및 변형시킬 수 있음이 인지될 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

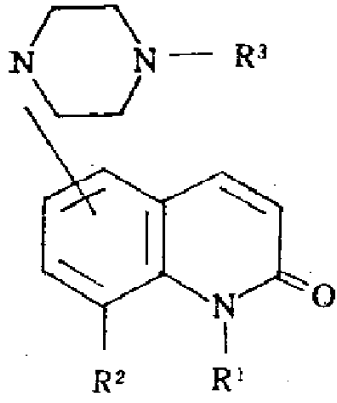
일반식 (XIII-1)의 화합물을 폐한시킴을 특징으로 하여, 일반식(Ie-1)의 카보스티릴 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 제조하는 방법.



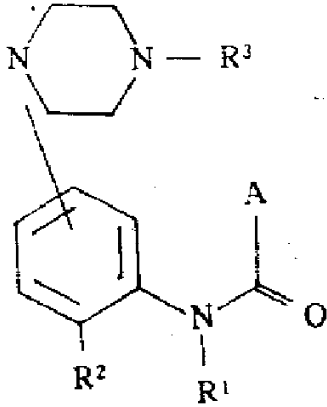
상기식에서, R<sup>1</sup>은 수소원자, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹 또는 페닐-저급알킬그룹을 나타내고 ; R<sup>2</sup>은 수소원자 또는 저급알콕시그룹을 나타내며 ; R<sup>3</sup>은 수소원자, 저급알카노일그룹, 푸로일그룹, 피리딜카보닐그룹, 저급알칸설포닐그룹, 저급알콕시카보닐그룹, 저급알콕시카보닐-저급알킬그룹, 벤젠환상에서 저급알킬그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐설포닐그룹, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹, 저급알키닐그룹, 벤젠환상에서 1내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 시아노그룹, 니트로그램, 아미노그룹, 하이드록시그룹, 저급알카노일아미노그룹 또는 저급알킬티오그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐카보닐그룹, 벤젠환상에서 1 내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 저급알킬그룹, 니트로그램 또는 아미노그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알킬그룹, 또는 벤젠환상에서 저급알콕시그룹 또는 하이드록시그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐-저급알카노일그룹을 나타내며 R<sup>4</sup>는 할로겐원자를 나타낸다.

청구항 2

일반식(XXVI-1)의 화합물을 폐한시킴을 특징으로하여, 일반식(Ih-1)의 카보스티릴 화합물 또는 그의 약제학적으로 무독한 염을 제조하는 방법.

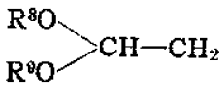


(Ih-1)



(XXVI-1)

상기식에서, R<sup>1</sup>은 수소원자, 저급알케닐그룹, 저급알킬닐그룹 또는 페닐-저급알킬그룹을 나타내고 ; R<sup>2</sup>은 수소원자를 나타내며 ; R<sup>3</sup>은 수소원자, 저급알카노일그룹, 저급알콕시그룹, 벤젠환상에서 1내지 3개의 저급알콕시그룹, 할로겐원자, 시아노그룹, 니트로그룹, 아미노그룹 또는 저급알킬티오그룹에 의해 치환될 수 있거나 저급알킬렌디옥시그룹에 의해 치환될 수 있는 페닐카보닐그룹, 또는 벤젠환상에서 저급알콕시그룹 또는 하이드록시그룹에 의해 치환된 페닐-저급알카노일그룹을 나타내고 ; A는 일반식 R<sup>7</sup>CH=CH-(여기에서, R<sup>7</sup>은 저급알콕시그룹 또는 할로겐원자를 나타낸다)의 그룹, 일반식



(여기에서, R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>은 둘다 저급알킬그룹을 나타낸다)의 그룹, 또는 CH=C-그룹을 나타낸다.