

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)(51) Int. Cl.⁵
C07D 401/12(45) 공고일자 1990년09월20일
(11) 공고번호 90-006742

(21) 출원번호	특1988-0008858	(65) 공개번호	특1989-0002097
(22) 출원일자	1988년07월15일	(43) 공개일자	1989년04월07일
(30) 우선권주장	178064/87 1987년07월15일	일본(JP)	
(71) 출원인	시오노기세이야구 가부시끼가이샤 요시또시 가즈오 일본국 오오사까후 오오사까시 쥬오구 도쇼오마찌 3쥬메 1방 8고		
(72) 발명자	마쓰무라 히로무 일본국 효오고 아시야시 아사히가오까쥬 15-10-839 하시즈메 히로시 일본국 오오사까시 기따꾸 이께다쥬 1-1-1118 마쓰시따 아끼라 일본국 효오고 고베시 히가시나다꾸 후까에미나미마찌 2-3-22 에이교 마사미 일본국 나라 이꼬마시 시까노다이니시 2-10-7		
(74) 대리인	이준구, 백락신		

심사관 : 김효정 (책자공보 제2026호)

(54) N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체 및 노인성 치매용 약제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체 및 노인성 치매용 약제

[발명의 상세한 설명]

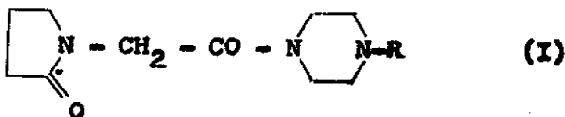
본 발명은 N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 노인성 치매, 향정신성 및/또는 건망증 방지제용 약제로 특히 유용하다고 밝혀진 N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체, 그의 제조방법, 그의 용도 및 이 화합물을 함유하는 약학제제에 관한 것이다.

N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체는 예를들면, 영국 특허 공개 제2162843-A호 및 유럽 특허 공개 제89900-B호에 유용한 건망증 방지제로 공지되었었다.

본 발명의 발명가들은 이러한 화합물을 포함하는 피페라진족의 건망증 방지제에 대해 연구해왔었다. 그러므로, 본 발명이 완성되었다.

본 발명의 화합물은 몇몇 종류의 노인성 치매를 치료하는데 적용될 수 있다.

본 발명에 따라서, 하기 일반식(I)의 N-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 유도체 및 그의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염이 제공된다 :



(식중, R은-SO₂R¹ 또는-CONHR² 이고 ; R¹은C₁~C₅ 알킬, C₆~C₁₂ 페닐알케닐, 아미노, 디메틸아미노, 임의치환된 C₆~C₁₂ 아릴, 또는 N,S 및 O로 이루어진 군에서 선택된 최소한 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클기이며 ; R²는 아미노, C₁~C₅ 알킬아미노, C₁~C₅ 알킬, 또는 임의 치환된 C₆~C₁₂아릴이다).

상기 정의에서 사용되는 용어는 하기에 설명된다.

알킬로는, 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸, 이소부틸, 3차-부틸, n-펜틸, 및

이소펜틸을 예로 들 수 있다.

페닐알케닐로는, 스티릴, 페닐프로페닐, 페닐부테닐, 및 페닐펜테닐을 예로 들 수 있다.

아릴로는, 페닐, α -나프틸, 및 β -나프틸을 예로 들 수 있다.

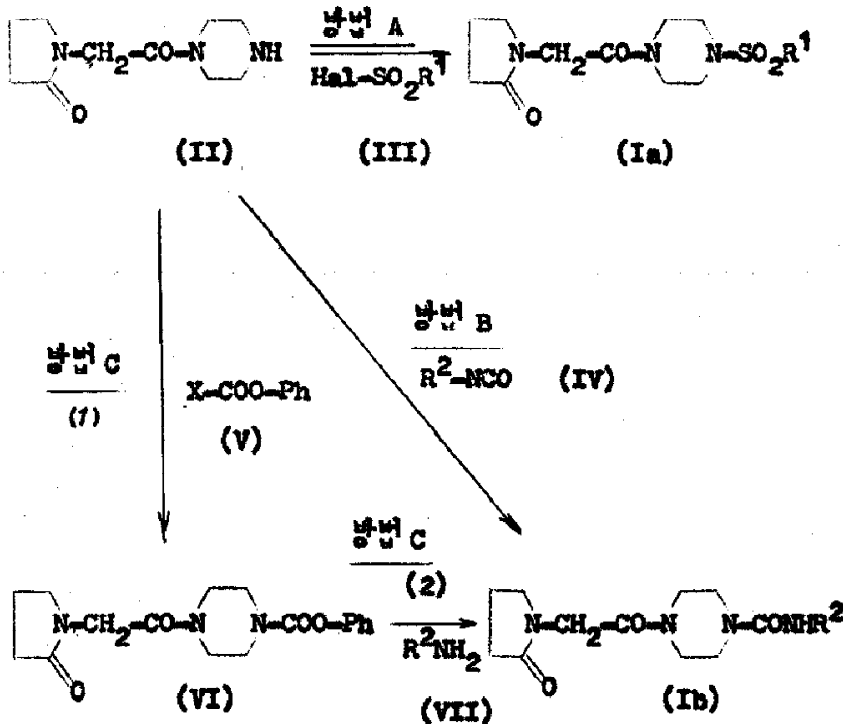
헤테로사이클기로는, 티에닐, 푸릴, 피리딜, 및 피리미디닐을 예로 들 수 있다.

아릴에 존재할 수 있는 치환체로는, 상술한 알킬, 알콕시, 할로겐, 아세틸아미노, 및 니트로를 예로 들 수 있다.

할로겐으로는 염소, 불소, 브롬 및 요오드를 예로 들 수 있다.

알콕시로는, 메톡시, 에톡시, 및 프로폭시를 예로 들 수 있다.

본 발명의 화합물(I)은 주로 하기 도식에 따라 제조된다 :



(식중, Hal 및 X는 각각 할로겐이고 ; R^1 및 R^2 는 상기 정의와 동일하다. 그러나, 방법 B에서 R^2 는 알킬 또는 임의 치환된 아릴이다.)

(방법 A)

화합물(II)를 적절한 용매내에서 설포닐 할라이드(III)과 반응시켜 화합물(I a)을 수득한다.

용매로는, 반응 시약이 용해될 수 있는 불활성 유기 용매를 사용할 수 있다. 예를들면, 벤젠, 톨루엔, 및 크실렌과 같은 방향족 용매 ; 메탄올, 에탄올, 및 이소프로판올과 같은 알칸올 ; 디옥산, 테트라히드로푸란, 디에틸렌글리콜, 디에틸 에테르, 및 디부틸 에테르와 같은 에테르 ; 디메틸포름아미드, 및 디메틸설폭시드를 사용할 수 있다.

또한, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 3차 아민을 산 수용체로 가하여 반응을 가속시킬 수 있다.

반응은 $-20 \sim 100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 $-5 \sim 30^\circ\text{C}$ 의 온도에서 수행한다.

(방법 B)

화합물(II)를 적절한 용매내에서 이소시아나이드(IV)와 반응시켜 목적 화합물(I b)을 수득한다. 용매로는, 메탄올, 에탄올, 벤젠, 클로로포름, 디클로로메탄, 및 사염화탄소를 사용할 수 있다.

반응은 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 실온 부근($1 \sim 30^\circ\text{C}$)의 온도에서 수행한다.

(방법 C)

(1) 화합물(II)를 적절한 용매내에서 페닐 할로게노포르메이트(V)와 반응시켜 화합물(VI)을 수득한다. 용매로는, 메탄올, 에탄올, 벤젠, 클로로포름, 디클로로메탄, 및 사염화탄소를 사용할 수 있고, 산 수용체로는, 트리에틸아민 또는 피리딘과 같은 염기를 사용할 수 있다.

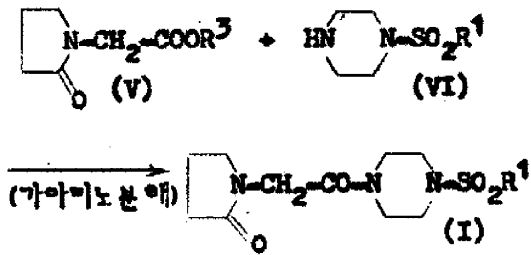
반응은 $-10 \sim 100^\circ\text{C}$, 바람직하게는 실온 부근에서 수행한다.

(2) 이전 단계(1)에서 수득된 화합물(VI)을 아민(VII)과 반응시켜 목적 화합물(I b)을 수득한다.

반응은 $50 \sim 150^\circ\text{C}$, 바람직하게는 100°C 부근에서 수행한다.

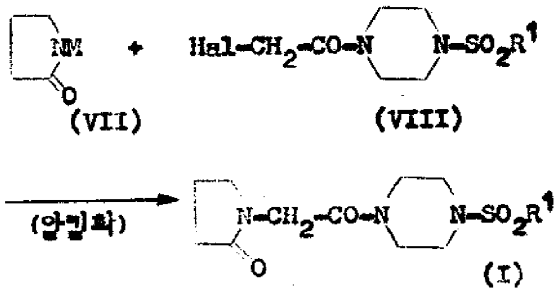
상기 방법 A~방법 C와는 별도로, 하기 방법을 목적 화합물(I)의 합성 방법으로 제시한다.

(a)



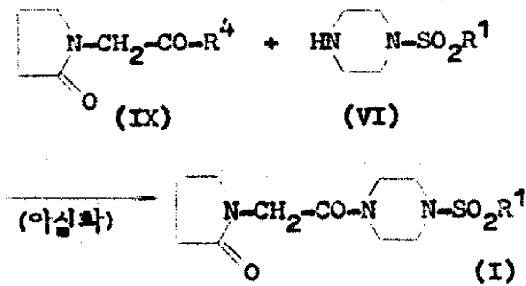
(식중, R¹은 상기 정의와 동일하고 ; R³는 C₁~C₃ 알킬이다.)

(b)



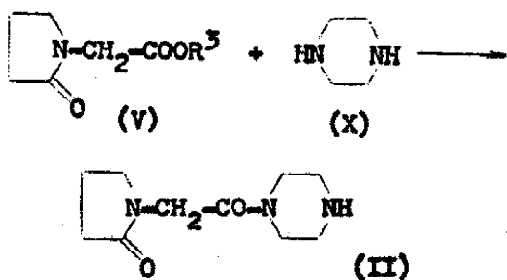
(식중, R¹은 상기 정의와 동일하고 ; Hal은 할로겐이고 ; M은 금속원자(예. 나트륨, 칼륨)이다.)

(c)



(식중, R¹은 상기 정의와 동일하고 ; R⁴는 히드록시 또는 할로겐이다.)

출발물질(II)는 예를들면, 하기 제조방법으로 제조된다.



(식중, R³는 상기 정의와 동일하다.)

화합물(I)은 그의 약학적으로 허용 가능한 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 이러한 산으로는 염산, 황산, 인산, 질산, 브롬화수소산, 및 요오드화 수소산과 같은 무기산 및 아세트산, 말레산, 말산, 시트르산, 락트산, 숙신산, 및 메탄설폰산과 같은 유기산이 포함된다.

본 발명의 화합물(I)은 노인성치매, 정신병, 또는 건망증 환자를 치료하는데 효과적이며 노인성치매, 향정신성 또는 건망증 방지제용 약제로서 유용하다.

본 발명의 목적 화합물(I)을 사람 또는 동물이 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 예를들면, 화합물(I)을 정제, 입제, 분제, 캡슐, 또는 액형의 형태로 경구 투여, 또는 주사제 또는 좌제로 비경구 투여할 수 있다. 이 제제는 희석제, 결합제, 붕해제, 유탄제, 안정제, 교미제, 현탁제, 분산제, 가용화제 및 방부제와 같은 부가제를 사용하여 공지된 제조방법으로 제조한다. 희석제로는 락토오스, 슈크로오스, 녹말, 셀룰로오스, 및 소르비트 ; 결합제로는 아라비아검, 젤라틴 및 폴리비닐피롤리돈 ; 및 유탄제로는, 마그네슘 스테아레이트, 활석 및 실리카겔을 각각 예로들 수 있다. 본

발명의 목적 화합물(I)을 노인성 치매의 치료에서 사용할때에, 약 0.01~20mg/kg의 일일 투여량을 일회에 또는 몇차례에 걸쳐 경구 또는 비경구 투여할 수있다.

본 발명의 구현은 하기 제시되는 실시예, 참고예 및 제조예에서 기술하겠다.

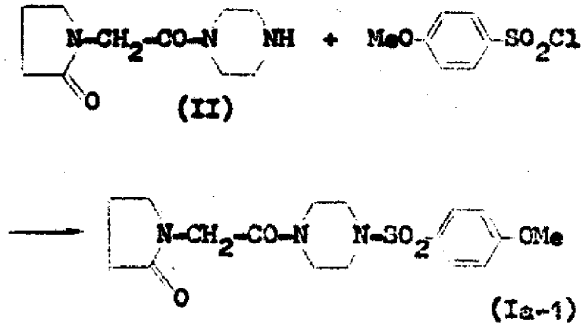
실시예, 참고예 및 표에서 사용되는 약어는 하기 의미를 갖는다.

Me : 메틸, Et : 에틸, i-Pr : i-프로필, n-Bu : n-부틸, Ac : 아세틸, MeOH : 메탄올, EtOH : 에탄올, Et₂O : 디에틸 에테르, Et₃N : 트리에틸아민

[실시예]

[실시예 1]

1-[(2-옥소피롤리디닐-1-일)아세틸]-4-(4-메톡시벤젠설포닐)피페라진



1.030g(4.88밀리몰)의 [(2-옥소피롤리디닐-1-일)아세틸]피페라진(II)을 15ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 1.108g(5.36밀리몰)의 4-메톡시벤젠설포닐 클로라이드 및 0.748ml(5.36밀리몰)의 트리에틸아민을 병냉 교반하에서 혼합물을 가하고, 혼합물을 실온에서 5시간 45분동안 교반한 후, CH₂Cl₂로 희석한다. 용액을 묽은 HCl, 물, 수성 NaHCO₃, 및 물로 각각 세척하고 건조시킨다. 용매를 증발시킨 후, 잔류물을 실리카겔컬럼 크로마토그래피(실리카겔 : 91g)시키고 CHCl₃-MeOH(30 : 1~9 : 1 v/v)로 용출시킨다. 용출분획으로부터 수득된 1.63g의 결정을 MeOH에서 재결정시켜, 1.339g의 프리즘상 목적 화합물(수율 : 72.0%)을 수득한다.

원소분석 : C₁₇H₂₃N₃O₅S

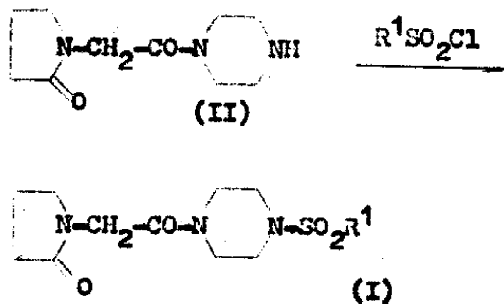
계산치 : C ; 53.53, H ; 6.08, N ; 11.02, S ; 8.41(%)

실측치 : C ; 53.30, H ; 6.06, N ; 10.97, S ; 8.29(%)

IR(Nujol) : 3082, 1687, 1668, 1598, 1578, 1498, 1458, 1448, 1408cm⁻¹

NMR(CDC1₃-CD₃OD=4 : 1 v/v) : δ 1.9~2.2(m,2H), 2.41(t,J=7Hz,2H), 3.03(br,4H), 3.45(t,J=7Hz,2H), 3.61(br,4H), 3.89(s,3H), 4.04(s,2H), 7.05(d, J =10Hz,2H), 7.71(d, J =10Hz,2H)




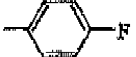
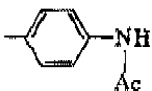
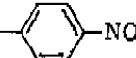
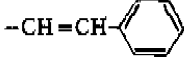





[실시예 2 내지 17]



(식중, R¹은 상기 정의와 동일하다.)

실시예 1와 동일한 방법에서, 반응을 표 1에 제시된 조건에서 수행하여, 목적 화합물(I)을 수득한다. 그 성질은 표 2에 제시한다.

[표 1]

실시예 번호	화합물 (II) 의 양 g(밀리몰)	R'SO ₂ Cl의 양		Et ₃ N 의 양 ml(밀리몰)	CH ₂ Cl ₂ 의 양 (ml)	반응시간 (시간, 분)	수 율		화합물 번호
		R'	ml(밀리몰)				g(%)	(%)	
2	1.516 (6.40)		0.654 (5.12)	0.715 (5.12)	21	1'40"	1.200	66.7	Ia-2
3	1.450 (6.124)		0.934 (4.90)	0.683 (4.90)	20	1'45"	1.069	59.7	Ia-3
4	1.062 (5.03)		1.167 (5.53)	0.771 (5.53)	15	2'45"	1.707	88.0	Ia-4
5	1.036 (4.90)		1.050 (5.39)	0.752 (5.39)	16	16'	1.586	87.5	Ia-5
6	1.519 (6.42)		2.016 (8.60)	1.203 (8.60)	21	3'	1.578	59.7	Ia-6
7	1.757 (7.42)		1.316 (5.94)	0.828 (5.94)	24	2'	1.567	65.9	Ia-7
8	1.522 (6.43)		1.303 (6.43)	0.897 (6.43)	21	2'	1.017	41.9	Ia-8
9	1.629 (6.88)		1.248 (5.50)	0.768 (5.5)	22	2'	1.502	67.7	Ia-9
10	1.535 (6.48)		1.176 (5.19)	0.724 (5.19)	21	3'30"	1.248	59.9	Ia-10
11	1.473 (6.22)		1.273 (6.97)	1.069 (7.65)	20	1'30"	0.736	33.1	Ia-11
12	1.390 (5.87)	-Me	0.363 (4.70)	0.654 (4.70)	20	2'45"	0.743	54.6	Ia-12
13	1.274 (5.38)	-Et	0.459 (4.84)	0.676 (4.84)	18	1'40"	0.802	54.6	Ia-13
14	1.299 (5.49)	-i-Pr	0.554 (4.94)	0.688 (4.94)	18	3'	0.697	44.6	Ia-14
15	1.534 (6.48)	-n-Bu	0.672 (5.18)	0.723 (5.18)	21	2'30"	0.739	43.0	Ia-15
16	0.495 (2.34)		0.495 (2.81)	0.389 (2.81)	9	1'30"	0.785	95.1	Ia-16
17	0.600 (2.84)		0.428 (3.98)	0.633 (4.54)	11	2'23"	0.779	86.1	Ia-17

[표 2]

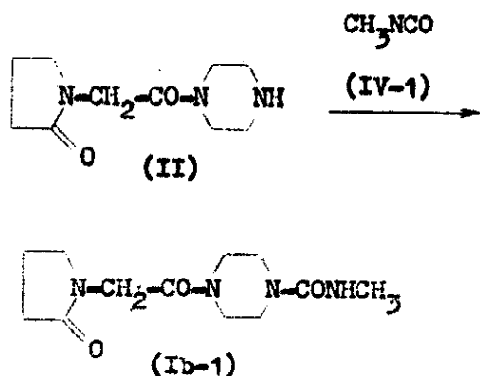
화합물 번호	용점 (°C)	재결정 용매	분자식	원소분석(%):상단: 계산치 하단: 실측치					IR (cm ⁻¹)	NMR
				C	H	N	S	Cl		
Ia-2	152.0~ 153.0	아세트 -Et ₂ O	C ₁₆ H ₂₁ N ₃ O ₃ S	54.68 54.62	6.02 6.03	11.96 11.84	9.12 8.93		(Nujol) 3505, 3410, 3100, 3060, 3035, 1686, 1652, 1496, 1475, 1459, 1446, 1417	δ(CDCl ₃): 2.04 (q, J=7Hz, 2 H); 2.37 (t, J=7Hz, 2H); 3.02 (t, J=6Hz, 4H); 3.42 (t, J=7Hz, 2H); 3.62 (br. s, 4 H); 4.02 (s, 2H); 7.5-7. 8 (m, 5H)
Ia-3	189.5~ 190.5	아세트 -Et ₂ O	C ₁₇ H ₁₉ N ₃ O ₃ S	55.87 55.81	6.34 6.40	1.150 11.34	8.77 8.53		(Nujol) 3075, 1689, 1670, 1657, 1599, 1493, 1458, 1408	δ(CDCl ₃): 1.95-2.48 (m, 4 H); 2.43 (s, 3H); 2.99 (t, J=6Hz, 4H); 3.42 (t, J=7 Hz, 2H); 3.60 (br. s, 4H); 4.01 (s, 2H); 7.33 (d, J=9 Hz, 2H); 7.12 (d, J=9Hz, 2 H)

Ia-4	186.5~ 187.5	MeOH	$C_{11}H_{20}N_2O_7ClS$	49.80 5.22 10.89 8.31 9.19 49.63 5.25 10.91 8.23 9.26	(Nujol) 3505, 3382, 3090, 3020, 1687, 1653, 1588, 1569, 1594, 1472, 1453, 1444, 1408	$\delta(CDCl_3-CD_3OD=4:1 v/v)$: 1.9-2.2(m, 2H); 2.42(t, J=7Hz, 2H); 3.06(br. s, 4H); 3.46(t, J=7Hz, 2H); 3.63(br. s, 4H); 4.06(s, 2H); 7.74(d, J=9Hz, 2H); 7.57(d, J=9Hz, 2H)
Ia-5	194.0~ 195.0	MeOH	$C_{18}H_{26}FN_2O_5S$	52.02 5.46 11.38 8.88 51.80 5.28 11.34 8.69	(Nujol) 3105, 3060, 3040, 1687, 1650, 1587, 1496, 1476, 1460, 1446, 1433, 1412	$\delta(CDCl_3-CD_3OD=4:1 v/v)$: 2.10(q, J=7Hz, 2H); 2.40(t, J=7Hz, 2H); 3.05(br. s, 4H); 3.46(t, J=7Hz, 2H); 3.63(br. s, 4H); 4.05(s, 2H); 7.2-7.9(m, 4H)
Ia-6	217.5~ 218.5	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	$C_{18}H_{28}N_2O_5S$ · 1/5H ₂ O	52.47 5.97 13.60 7.78 52.41 5.85 13.34 7.83	(Nujol) 3317, 3280, 3225, 3197, 3115, 3027, 3020, 1705, 1696, 1637, 1594, 1534, 1497, 1471, 1451, 1413, 1403	$\delta(CDCl_3-CD_3OD=5:1 v/v)$: 1.90-2.20(m, 2H); 2.17(s, 3H); 2.40(t, J=7Hz, 2H); 3.00(br. s, 4H); 3.48(t, J=7Hz, 2H); 3.60(br. s, 4H); 4.03(s, 2H); 7.67, 7.77(A, B, J=10Hz, 4H)
Ia-7	229.0~ 230.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	$C_{18}H_{28}N_2O_5S$ · 1/5H ₂ O	48.04 5.14 14.01 8.02 48.03 5.02 13.91 7.94	(Nujol) 3107, 3070, 1698, 1663, 1607, 1527, 1493, 1455, 1425, 1403cm ⁻¹	$\delta(CDCl_3-CD_3OD=4:1 v/v)$: 2.10(q, J=7Hz, 2H); 2.40(t, J=7Hz, 2H); 3.12(br. s, 4H); 3.44(t, J=7Hz, 2H); 3.63(br. 4H); 4.04(s, 2H); 7.98(d, J=9Hz, 2H); 8.42(d, J=9Hz, 2H)
Ia-8	202.0~ 203.5	아세톤 -Et ₂ O	$C_{18}H_{28}N_2O_5S$	52.28 6.14 11.13 8.49 56.99 6.17 10.84 8.40	(Nujol) 3039, 3023, 1697, 1648, 1497, 1469, 1463, 1453, 1418	$\delta(CDCl_3)$: 1.90-2.20(m, 2H); 2.39(t, J=7Hz, 2H); 3.20(t, J=6Hz, 4H); 3.46(t, J=7Hz, 2H); 3.62(br. s, 4H); 4.07(s, 2H); 6.66(d, J=16Hz, 1H); 7.47(d, J=16Hz, 1H); 7.44(s, 5H)
Ia-9	203.5~ 204.5	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	$C_{20}H_{28}N_2O_5S$ · 1/10H ₂ O	59.57 5.80 10.42 7.95 59.52 5.70 10.32 7.89	(Nujol) 3120, 3065, 3030, 1698, 1648, 1613, 1598, 1509, 1499, 1471, 1459, 1446, 1444, 1426, 1415	$\delta(CDCl_3)$: 2.02(q, J=7Hz, 2H); 2.34(t, J=7Hz, 2H); 3.17(t, J=6Hz, 4H); 3.40(t, J=7Hz, 2H); 3.55(br. s, 4H); 7.46-8.8(m, 7H)
Ia-10	181.0~ 182.0	아세톤 -Et ₂ O	$C_{20}H_{28}N_2O_5S$	59.83 5.77 10.47 7.99 59.94 5.79 10.54 7.91	(CHCl ₃) 1681, 1667, 1591, 1503, 1492, 1463, 1448, 1440, 1424, 1409	$\delta(CDCl_3)$: 2.04(q, J=7Hz, 2H); 2.33(t, J=7Hz, 2H); 3.06(t, J=7Hz, 4H); 3.38(t, J=7Hz, 2H); 3.60(br. s, 4H); 3.97(s, 2H); 7.56-8.32(m, 7H)
Ia-11	142.5~ 143.5	아세톤 -Et ₂ O	$C_{18}H_{18}N_2O_5S_2$	47.04 5.36 11.76 17.94 46.90 5.33 11.64 17.99	(Nujol) 3080, 3070, 1689, 1677, 1656, 1497, 1468, 1451, 1430, 1426, 1401	$\delta(CDCl_3)$: 2.06(q, J=7Hz, 2H); 2.39(t, J=7Hz, 2H); 3.07(t, J=6Hz, 4H); 3.46(t, J=7Hz, 2H); 3.65(br. s, 4H); 4.06(s, 2H); 7.10-7.75(m, 3H)

Ia-12	147.0~ 148.5	아세톤 -Et ₂ O	C ₁₁ H ₁₉ N ₃ O ₄ S	45.66 6.62 14.52 11.08 45.74 6.51 14.46 11.05	(Nujol) 3020, 1687, 1660, 1492, 1461, 1447, 1432, 1406	δ (CDCl ₃) : 2.12(q, J=7Hz, 2H) ; 2.42(t, J=7Hz, 2H) ; 2.79(s, 3H) ; 3.22(br, 4H) ; 3.50(t, J=7Hz, 2H) ; 3.65(br, 4H) ; 4.10(s, 2H)
Ia-13	154.5~ 155.5	아세톤 -Et ₂ O	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	47.51 6.98 13.85 10.57 47.32 6.82 13.77 10.42	(Nujol) 2996, 1691, 1660, 1498, 1475, 1457, 1440, 1408	δ (CDCl ₃) : 1.35(t, J=7.5Hz, 3H) ; 1.99-2.55(m, 4H) ; 2.98(q, J=7.5Hz, 2H) ; 3.3(br, 4H) ; 3.52(t, J=7Hz, 2H) ; 3.6(br, 4H) ; 4.12(s, 2H)
Ia-14	121.0~ 123.0	아세톤 -Et ₂ O	C ₁₃ H ₂₃ N ₃ O ₄ S	49.19 7.30 13.24 10.10 49.19 7.24 13.17 10.29	(Nujol) 1692, 1668, 1493, 1469, 1457, 1449, 1428, 1407	δ (CDCl ₃) : 1.34(d, J=7Hz, 6H) ; 2.12(q, J=7Hz, 2H) ; 2.42(t, J=7Hz, 2H) ; 3.19(quintet, J=7Hz, 1H) ; 3.3-3.7(m, 10H) ; 4.09(s, 2H)
Ia-15	110.0~ 111.0	아세톤 -Et ₂ O	C ₁₂ H ₂₁ N ₃ O ₄ S	50.74 7.60 12.68 9.67 50.61 7.56 12.61 9.70	(Nujol) 1687, 1663, 1653, 1498, 1468, 1458, 1448, 1412	δ (CDCl ₃) : 0.93(t, J=7Hz, 3H) ; 1.2-2.6(m, 8H) ; 2.43(t, J=7Hz, 2H) ; 3.2-3.8(m, 10H) ; 4.11(s, 2H)
Ia-16	174.5~ 175.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₁₆ H ₂₉ N ₄ O ₄ S	51.12 5.72 15.89 9.10 50.95 5.72 15.79 8.88	(Nujol) 3063, 1692, 1648, 1612, 1576, 1566, 1488, 1462, 1449, 1418, 1411 (sh) (sh) : shoulder	δ (CDCl ₃) : 2.10(q, J=7Hz, 2H) ; 2.35(t, J=7Hz, 2H) ; 3.10(t, J=6Hz, 4H) ; 3.45(t, J=7Hz, 2H) ; 3.65(br, 4H) ; 4.05(s, 2H) ; 7.51(d-d, J ₁ =9Hz, J ₂ =6Hz, 1H) ; 8.05(splitted d, J=9Hz, 1H) ; 8.86(br. d, J=6Hz, 1H) ; 9.00(br. s, 1H)
Ia-17	147.0~ 148.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₁₂ H ₂₁ N ₄ O ₄ S	45.27 6.96 17.60 10.07 45.13 6.83 17.48 9.88	(CHCl ₃) 1683, 1668, 1493, 1464, 1448, 1425, 1410	δ (CDCl ₃) : 1.90-2.23(m, 2H) ; 2.43(t, J=7Hz, 2H) ; 3.20-3.75(m, 10H) ; 4.10(s, 2H)

[실시예 18]

1-메틸카르바모일-4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진 (Ib-1)



700mg(3.31밀리몰)의 (2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸피페라진을 10.5ml의 CH₂Cl₂에 용해시키고, 0.215ml(3.64밀리몰)의 메틸 이소시아네이트를 빙냉하에서 혼합물에 가하고, 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간동안 교반한다. CH₂Cl₂를 증발시킨 후, 침전된 결정을 Et₂O로 세척하고 여과로 수거한다. EtOH-Et₂O에서 재결정하여, 856mg의 무색 프리즘상 목적 화합물(수율 : 96.3%)을 수득한다.

용점 : 203.0~205.0°C

원소분석 : C₁₂H₂₀N₄O₃

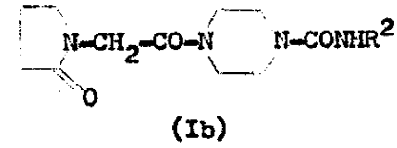
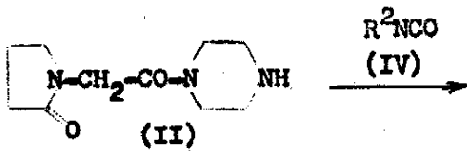
계산치 : C ; 53.72, H ; 7.51, N ; 20.88(%)

실측치 : C ; 53.77, H ; 7.53, N ; 20.69(%)

IR(Nujol) : 3347, 1681, 1658, 1620, 1552, 1492, 1469, 1454, 1411, 1398(cm⁻¹)NMR(CDCl₃-CD₃ OD=4 : 1 v/v) : δ 2.14(q, J=7Hz, 2H) ; 2.46(t, J=7Hz, 2H) ; 2.77(s, 3H) ; 3.37~

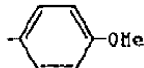
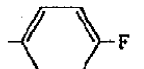
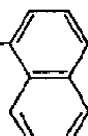
3.60(m, 10H) ; 4.13(s, 2H)

[실시예 19 내지 22]

(식중, R²는 상기 정의와 동일하다.)

실시예 17과 동일한 방법으로, 반응을 표 3에 제시된 조건하에서 수행하여, 목적 화합물(I b)을 수득한다. 그 성질은 표 4에 제시된다.

[표 3]

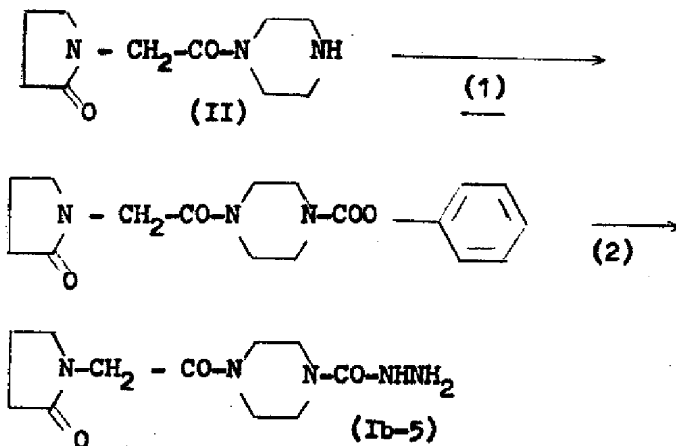
실시예 번호	화합물(II) 의 양 g(밀리몰)	R ² NCO의 양		CH ₂ Cl ₂ 의 양 (ml)	반응시간 (시간, 분)	수 율		화합물 번호
		R ²	ml(밀리몰)			(g)	(%)	
19	0.70 (3.31)	n-Bu	0.411 (3.64)	10.5	1'	0.949	92.3	Ib-2
20	1.50 (7.10)		1.012 (7.81)	23	16'	2.419	94.5	Ib-3
21	1.00 (4.73)		0.592 (5.20)	15	55"	1.397	96.8	Ib-4
22	0.70 (3.31)		0.524 (3.64)	10.5	55"	1.226	97.2	Ib-5

[표 4]

화합물 번호	용점 (°C)	재결정 용매	분자식	원소분석(%)상당: 계산치 허차: 실험치				IR (cm ⁻¹)	NMR
				C	H	N	F		
1b-2	132.0~ 133.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₃	58.04 58.11	8.44 8.56	18.05 18.08	(Nujol) 3293, 3072, 1700, 1648, 1627, 1548, 1491, 1468, 1449, 1412	(CDCl ₃) 0.91(t, J=7Hz, 3H); 1.20-1. 60(m, 4H); 2.12(q, J=7Hz, 2H); 2.42(t, J=7Hz, 2H); 3.10-3. 60(m, 12H); 4.11(s, 2H); 4. 90(t, J=7Hz, 1H)	
1b-3	181.0~ 182.0	Et ₂ O	C ₁₆ H ₂₆ N ₄ O ₄	59.99 59.84	6.71 6.67	15.55 15.39	(Nujol) 3347, 1678, 1657, 1602, 1541, 1512, 1490, 1464, 1448, 1412	(CDCl ₃ -CD ₃ OD=4:1 v/v) 2.14(q, J=7Hz, 2H); 2.46(t, J=7 Hz, 2H); 3.54(br.s, 10H); 3. 79(s, 3H); 4.13(s, 2H); 6.86, 7. 25(A ₂ B ₂ , J=9Hz, 4H)	
1b-4	201.0~ 204.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₁₇ H ₂₇ N ₄ O ₃ F	58.61 58.40	6.08 6.04	16.08 15.92	5.45 5.65	(Nujol) 3350, 1671, 1652, 1609, 1542, 1509, 1489, 1463, 1452, 1442, 1409	(CDCl ₃ -CD ₃ OD=4:1 v/v) 2.15(q, J=7Hz, 2H); 2.47(t, J=7 Hz, 2H); 3.56(br.s, 10H); 4. 13(s, 2H); 6.97(t, J=9Hz, 2H); 7.35(d-d, J ₁ =9Hz, J ₂ =5z, 2H)
1b-5	216.0~ 218.0	CH ₂ Cl ₂ -Et ₂ O	C ₂₁ H ₂₇ N ₄ O ₄	66.29 66.04	6.36 6.45	14.73 14.67	(Nujol) 3230, 3055, 1696, 1647, 1632, 1622, 1599, 1576, 1521, 1507, 1463, 1449, 1433, 1403	(CDCl ₃) 2.05(q, J=7Hz, 2H); 2.35(t, J=7 Hz, 2H); 3.25-3.50(m, 10H); 3.93(s, 2H); 7.3-7.9(m, 7H)	

[실시예 23]

1-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]-4-히드라지노카르보닐피페라진(1b-5)



(1) 5.026g(23.790밀리몰)의 [(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진을 90ml의 디클로로메탄에 용해시키고, 3.283ml(26.169밀리몰)의 페닐 클로로포르메이트 및 3.982ml(28.549밀리몰)의 트리에틸아민을 빙냉 교반하에서 혼합물에 가한다. 10분후, 혼합물을 실온으로 가온하고 1시간동안 교반한다. 반응용액을 묽은 HCl, 수성 NaHCO₃, 및 물로 각각 세척한다. 건조후, 용매를 유거한다. 잔류물을 Et₂O로 세척하고 CH₂Cl₂-Et₂O에서 재결정하여, 7.710g의 프리증상 목적 화합물(수율 : 97.8%, 용점 : 185.0~186.0°C)을 수득한다.

원소분석 : C₁₇H₂₇N₄O₄

계산치 : C ; 61.62, H ; 6.39, N ; 12.68(%)

실측치 : C ; 61.56, H ; 6.40, N ; 12.65(%)

IR(Nujol) : 1722, 1679, 1661, 1592, 1494, 1460, 1443, 1419cm⁻¹

IR(CHCl₃) : 1719, 1682, 1664, 1594, 1495, 1461, 1421cm⁻¹

NMR[CDCl₃] : δ 2.12(오중선, J=7Hz, 2H), 2.43(t, J=7Hz, 2H), 3.30~3.85(m, 10H), 4.12(s, 2H), 7.00~7.50(m, 5H)

(2) 3.380g(10.200밀리몰)의 1-페녹시카르보닐-4-(2-옥소피롤리딘-1-일) 아세틸피페라진에 10ml의

히드라진 수화물(100%)을 가하고, 혼합물을 90℃에서 30분 동안 교반한다. 감압하에서, 용액을 농축하고, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 : 273.9g)시키고, CHCl₃-MeOH-진한 암모니아수(32 : 6 : 1 v/v/v)로 용출시켜, 1.302g의 프리즘상 표제 화합물(수율.46.8%)을 수득한다.

용점 : 164.0~166.0℃(i-프로필 알콜에서 재결정)

원소분석 : C₁₁H₁₉N₅O₃ · 1/5H₂O

계산치 : C ; 48.41, H ; 7.17, N ; 25.66(%)

실측치 : C ; 48.35, H ; 7.12, N ; 25.88(%)

IR(Nu_{jo}1) : 3200, 1683, 1648, 1510, 1500, 1454, 1412cm⁻¹

NMR(CDCl₃-CD₃OD=10 : 1 v/v) : δ 2.0g(오중선,2H), 2.44(t,2H,J=7Hz), 3.20~3.80(m,10H), 4.11(s,2H)

[참고예]

(2 - 옥소피롤리딘-1-일) 아세틸피페라진

18.133g(115밀리몰)의 메틸 2-옥소-1-피롤리디닐 아세테이트에 19.778g(230밀리몰)의 피페라진을 가하고, 혼합물을 100℃에서 2시간 20분 동안 가열한다. 감압하에서 과량의 피페라진을 증발시킨후, 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피시키고 CHCl₃-MeOH-진한 암모니아수(32 : 4 : 0.5~32 : 6 : 1 v/v/v)의 혼합물로 용출시킨다. 용출 분획을 감압하에서 농축시켜, 16,856g의 결정상 목적 화합물(수율 : 69.1%)을 수득한다.

용점 : 116.0~117.0℃(i-프로판올-Et₂O에서 재결정)

원소분석 : C₁₀H₁₇N₃O₂

계산치 : C ; 56.85, H ; 8.11, N ; 19.89(%)

실측치 : C ; 56.74, H ; 8.08, N ; 19.75(%)

IR(Nu_{jo}1) : 3295, 1676, 1642, 1488, 1463, 1451, 1436, 1408cm⁻¹

NMR(CDCl₃) : δ 1.87(br,s,1H ; CD₃ OD의 첨가로 감소됨) 1.95~2.25(m,2H), 2.43(t,J=7Hz,2H), 3.84(t,J=6Hz,4H), 3.4~3.6(m,5H), 4.10(s,2H)

[실험예]

마우스에서 ECS-유도된 건망증에 대한 예방

시험 장치는 백색 나무단(10×10×1cm)이 한쪽 가장자리에 놓인 전기 전도성 격자 바닥의 흑색 아크릴수지 상자(30×30×30cm)이다. 계단 내려서기 수동적 회피(step-down passive avoidance) 시험을 각각 10SD마우스(수컷,4~5주됨)의 3군에 대해 수행한다. 대조군인 첫번째 군의 동물에게 용매를 경구 투여하고 획득 시도 60분전에 다른 2군에 5 및 50mg/kg투여량의 시험 화합물을 경구 투여한다. 획득 시도에서, 마우스를 각각 단계 높고 마우스가 단을 벗어나자마자 격자 바닥을 통해 기어오르는 발에 충격(3mA,5초 동안)을 주었다. 발에 충격을 준지 5~10분후, 전기 경련 충격(30mA,100Hz(장방형 파선),0.2초 동안)을 각막을 통해 1회 준후 각 동물을 원래의 케이지에 놓는다. 24시간후에, 각각의 마우스를 다시 단계 높고 격자 바닥으로 내려서는 잠복기를 측정한다. 기억력 시험에서 잠복기가 길면 잘 획득했음을 나타낸다. 단을 내려가는데 있어서의 잠복기는 맨-휘트니(Mann-Whitney) U-시험을 사용하여 평가한다.

표 5에서, 결과는 대조군에 대한 잠복기를 100으로 정의할때의 백분율 변화로 나타낸다.

[표 5]

전기 경련 충격에 의해 유도된 건망증에 대한 화합물의 효과

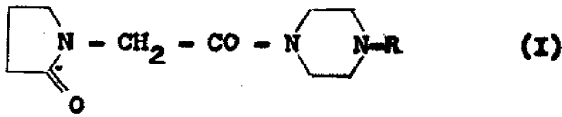
화합물 번호	5 mg/kg	50 mg/kg
1a-4	176**	70
5	244**	265*
8	226***	181*
9	158**	83
1b-5	232***	340***

*p<0.05 **p<0.025 ***<0.01

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염 :



(식중, R은 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 또는 $-\text{CONHR}^2$ 이고 ; R^1 은 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 페닐알케닐, 아미노, 디메틸아미노, 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴, 또는 N,S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 최소한 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로 사이클기이며 ; R^2 는 아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, 또는 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴이다) .

청구항 2

제 1 항에 있어서, 1- [(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]-4- [(4-플루오로벤젠) 설포닐]피페라진인 화합물.

청구항 3

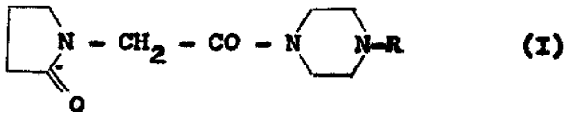
제 1 항에 있어서, 1- [(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]-4- [(2-페닐에테닐)설포닐]피페라진인 화합물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 1-카르바조일-4-[(2-옥소피롤리딘-1-일)아세틸]피페라진인 화합물.

청구항 5

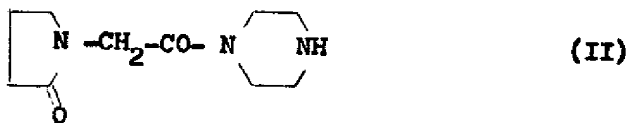
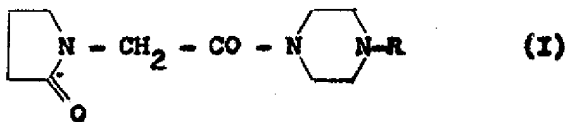
하기 일반식(I)의 화합물 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 산-부가염을 약리학적 유효량으로 함유하는 노인성 치매, 정신병, 또는 건망증 환자의 치료용 약학 조성물 :



(식중, R은 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 또는 $-\text{CONHR}^2$ 이고 ; R^1 은 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 페닐알케닐, 아미노, 디메틸아미노, 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴, 또는 N,S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 최소한 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클기이며 ; R^2 는 아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, 또는 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴이다) .

청구항 6

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(III)의 설포닐할라이드, 또는 하기 일반식(IV)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조방법 :



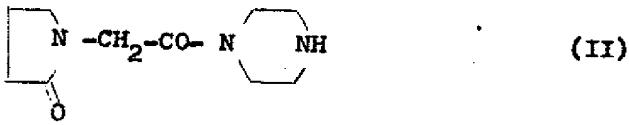
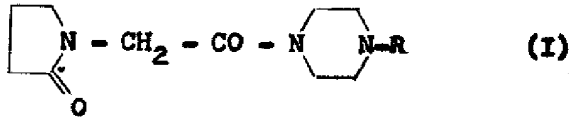
$\text{Hal}-\text{SO}_2\text{R}^1$ (III)

R^2NCO (IV)

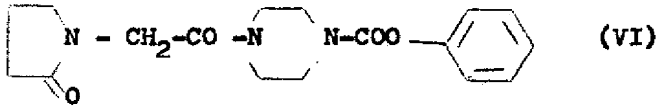
(식중, R은 $-\text{SO}_2\text{R}^1$ 또는 $-\text{CONHR}^2$ 이고 , R^1 은 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 페닐알케닐, 아미노, 디메틸아미노, 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴, 또는 N,S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 최소한 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클기이며 ; R^2 는 아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬아미노, $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 알킬, 또는 임의 치환된 $\text{C}_6\sim\text{C}_{12}$ 아릴이고, Hal은 할로겐이다) .

청구항 7

하기 일반식(II)의 화합물을 하기 일반식(V)의 페닐 할로게노포르메이트와 반응시켜 하기 일반식(VI)의 화합물을 수득하고, 화합물(VI)를 하기 일반식(VII)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하는 하기 일반식(I)의 화합물의 제조방법 :



X-COO-Ph (V)



R²NH₂ (VII)

(식중, R은-SO₂R¹ 또는-CONHR² 이고, R¹은C₁~C₅ 알킬, C₈~C₁₂ 페닐알케닐, 아미노, 디메틸아미노, 임의 치환된 C₆~C₁₂ 아릴, 또는 N,S, 및 O로 이루어진 군에서 선택된 최소한 하나의 헤테로 원자를 포함하는 5- 또는 6-원 헤테로사이클기이며 ; R²는 아미노, C₁~C₅ 알킬아미노, C₁~C₅ 알킬, 또는 임의 치환된 C₆~C₁₂아릴이고 ; Ph는 페닐이고, X는 할로겐이다).