(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。Int. Cl. 7
C07D 401/04

(11) 공개번호 특2003-0037687
(43) 공개일자 2003년05월14일

(21) 출원번호 10-2003-7005303
(22) 출원일자 2003년04월16일
번역문 제출일자 2003년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/ES2001/00378
(87) 국제공개번호 WO 2002/32880
(86) 국제출원출원일자 2001년10월10일
(87) 국제공개일자 2002년04월25일

(81) 지정국 국내특허 : 아랍에미리트, 안티구아바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아-헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 벨리즈, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카연방, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀랜드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기즈, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 라이베리아, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아, 몽고, 말라위, 멕시코, 모잠비크, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크메니스탄, 터어키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카,

AP ARIPO특허: 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨,

EA 유라시아특허: 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기즈, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크메니스탄,

EP 유럽특허: 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀랜드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 터어키,

OA OAPI특허: 부르키나파소, 베넹, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기네, 기네비쏘, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 P200002532 2000년10월20일 스페인(ES)

(71) 출원인 라보라토리오스 델 드라. 에스테브.에스.에이.
스페인, 바르셀로나 이-08041, 221, 아베니다 마레 드 듀 데 몬테세라트

(72) 발명자 코르베라-아르조나,조르디
스페인,바르셀로나이-08041,221,아베다마레드듀데몬테세라

바노-도메네츠,데이비드
스페인,바르셀로나이-08041,221,아베다마레드듀데몬테세라

메스퀴다-에스테베즈,마리아네우스
스페인,바르셀로나이-08041,221,아베다마레드듀데몬테세라

프리골라-콘스탄사,조르디
스페인,바르셀로나이-08041,221,아베다마레드듀데몬테세라

(74) 대리인 강명구

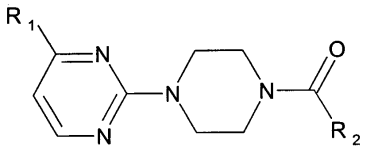
심사청구 : 없음

(54) 시아노-아릴(또는 시아노헤테로아릴)-카보닐-피페라지닐의신규한 유도체, 이들의 제조 및 약물로서 이들의 용도

요약

화학식(I)을 보유하는 시아노아릴(또는 시아노헤테로아릴)-카보닐-피페라지닐-피리미딘의 신규한 유도체와 이들의 생리학적으로 수용가능한 염은 진정제, 항경련제, 최면제, 전신 마취제로서 사람 및/또는 가축 치료에 효과적이다:

화학식 I



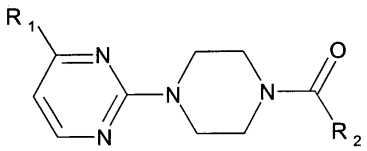
여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, 여기서 R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고, R_2 는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 5- 혹은 6-각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼이다.

명세서

기술분야

본 발명은 화학식(I)을 보유하는 신규한 시아노아릴(또는 시아노헤테로아릴)-카보닐-피페라지닐-피리미딘과 이들의 생리학적으로 수용가능한 염, 이들의 제조 공정, 사람 및/또는 가축 치료를 위한 약물로서 이들의 용도, 이들을 함유하는 제약학적 조성물에 관한다.

화학식 I



본원 발명의 이런 신규한 화합물은 약물을 제조하는 중간물질로 제약분야에 사용할 수 있다.

배경기술

특허 출원 WO 99/05121에서는 아실-피페라지닐-피리미딘의 몇몇 유도체를 기술하는데, 이들에는 진정성, 항경련성, 최면성, 전신 마취 활성을 갖는 화학식 I 화합물이 포함된다. 상기 출원에서, 화학식(I)을 보유하는 유도체를 기술하는데, 여기서 R_2 는 특히 아릴 라디칼과 헤테로아릴 라디칼을 나타낸다. '아릴'은 치환되지 않은 또는 1개, 2개 혹은 3개의 동일하거나 상이한 치환체, 예를 들면 불소, 염소, 브롬, 아민, 아세트아마이드, 니트로, 메틸, 트라이플루오르메틸 혹은 메톡시로 치환된 페닐 라디칼을 나타낸다. '헤테로아릴'은 치환되거나 치환되지 않은 5각형이나 6각형의 헤테로방향족 고리, 또는 1~2개의 헤테로원자, 예를 들면 질소, 산소 혹은 황을 보유하고 치환되지 않거나 불소, 염소, 브롬, 아민, 아세트아마이드, 니트로, 메틸, 트라이플루오르메틸 혹은 메톡시로 치환된 9각형이나 10각형의 접합된 헤테로방향족 시스템을 나타낸다.

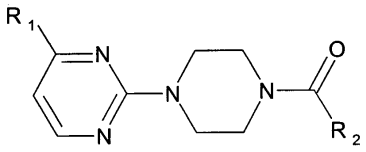
본원 발명에서는 아릴이나 헤테로아릴 라디칼에 시아노기(-C≡N)를 도입하면 전술한 화합물보다 좀더 강력하고 사

람 및/또는 가축 치료에 특히 효과적인 생물학적 특성을 보유하는 신규한 화학식(I) 화합물이 만들어진다는 것을 확인하였다. 본원 발명의 목적 화합물은 사람을 비롯한 포유동물의 중추신경계에 활성을 보이는 약물로서 유용하다. 특히, 이들 신규한 화합물은 진정제, 항경련제, 최면제, 전신 마취제로 유용하다.

발명의 상세한 설명

본원 발명은 다음의 특성: 진정성, 항경련성, 마취성, 근육 이완성, 진해성(antitussive), 불안해소성, 항정신성, 항우울성, 항-대뇌 허혈성을 보유하고 사람을 비롯한 동물에서 수면 질환, 신경퇴행성 질환, 인식 질환, 알츠하이머 병, 최면이나 전신 마취에 사용되는 신규한 화합물을 제시한다. 구체적으로, 본원 발명의 신규한 화합물은 의식 진정(conscious sedation)을 유도하고 전신 마취를 유도하거나 유지할 수 있는 최면제로 작용하며 투여 용량과 루트에 좌우된다.

본원 발명의 화합물은 화학식(I)을 보유한다:



여기서, R_1 은 알콕시 라디칼을 나타내고, R_2 는 시아노아릴이나 시아노헤테로아릴 라디칼을 나타낸다.

본원 발명에서, '알콕시'는 OR_3 라디칼을 나타내고, 여기서 R_3 은 알킬 C_1-C_4 (즉, 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 알킬 라디칼)인데, 예를 들면 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 아이소프로폭시, 부톡시, *sec*-부톡시 또는 *tert*-부톡시이다.

'시아노아릴'은 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼을 나타낸다.

'시아노헤테로아릴'은 질소, 산소 혹은 황과 같은 1-2개의 헤테로원자를 포함하고 치환되거나 치환되지 않은 5각형이나 6각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼, 또는 9각형이나 10각형의 접합 헤테로방향족 고리를 나타내고, 이들 모두 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환되는데, 예를 들면 3-시아노-2-퓨릴, 3-시아노- 2-티에닐, 5-시아노-2-티에닐, 3-시아노-2-피롤릴, 3-시아노-2-피리딜, 2-시아노-3-피리딜, 2-시아노-4-피리딜, 3-시아노-2-인돌릴, 2-시아노-3-인돌릴, 3-시아노-2-벤조[b]티에닐 또는 2-시아노-3-벤조[b]티에닐이다.

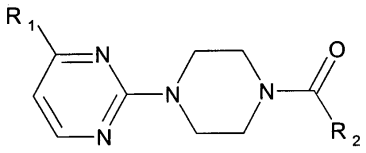
또한, 본원 발명은 화학식(I)을 보유하는 화합물의 생리학적으로 수용가능한 염, 특히 염산, 브롬산, 인산, 황산, 질산과 같은 무기산 또는 P-톨루엔설폰산, 메탄설폰산과 같은 유기산의 첨가염에 관한다.

화학식(I)의 신규한 유도체는 후술한 방법 A-G로 수득할 수 있다.

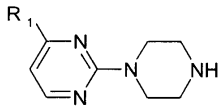
방법 A:

화학식(I) 화합물은 화학식(II)을 보유하는 아민(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)을 화학식 R_2COOH(III)(여기서, R_2 는 전술한 바와 동일하다), 또는 이런 산의 염이나 반응 유도체 R_2COX(IV)와 반응시켜 수득할 수 있다(반응식 I).

화학식 I



화학식 II



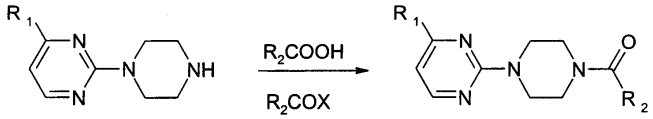
화학식 III

R_2COOH

화학식 IV

R_2COX

반응식 I



이들 염의 예에는 나트륨과 칼륨 염과 같은 알칼리 금속염; 칼슘과 마그네슘 염과 같은 알칼리-토류 금속염; 암모늄 염; 트라이에틸아민, 트라이메틸아민, 피리딘, 피콜린과 같은 유기 염기염이 포함된다.

화학식 R_2COX(IV)를 보유하는 반응 유도체의 예에는 X가 할로겐 원자, 바람직하게는 염소나 불소 원자, 아자이드기(-N_3), 1-이미다졸릴기, O-CO-R_4 기(여기서, R_4는 1개이상의 할로겐 원자에 의해 선택적으로 치환되는 1 내지 6개의 탄소 원자의 알킬 라디칼이나 아릴 라디칼일 수 있다), 또는 OR_5 기(여기서, R_5는 1개이상의 할로겐 원자 혹은 질소 라디칼, 바람직하게는 4-니트로페닐, 2,4-다이니트로페닐, 펜타클로로페닐, 펜타플루오르페닐, 1-벤조트라이아졸릴 혹은 N-숙시니미드로 치환되는 1-2개의 고리의 방향족 기를 나타낸다)인 유도체가 포함된다. 유사하게, 전술 한 반응 유도체를 사용하는 대신에, 화학식(I) 화합물은 아민(II)과 화학식 R_2COOH(III)를 보유하는 카복실산을 반응시켜 직접 만들 수 있는데, 여기서 이런 반응은 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드, N,N'-다이아이소프로필카보디이미드 또는 3-(3-다이메틸아미노)프로필-1-에틸카보디이미드와 같은 카보닐기 활성화 시약의 존재하에 진행시키는 것이 바람직하다. 화학식(III)을 보유하는 산과 화학식(II)를 보유하는 아민 역시 N,N'-카보닐디이미다졸 또는 무수성 프로파노포스폰산의 존재하에 직접 반응한다.

상기 반응은 유기 용매, 예를 들면 다이클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 유기 염화 탄화수소; 1,2-다이메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산과 같은 선형이나 환형 에테르; 피리딘, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴 또는 다이메틸포름아마이드와 같은 극성 비양자성 용매; 또는 임의의 다른 적합한 용매하에 진행된다. 반응은 무기 또는 유기 염기, 예를 들면 지방족 아민, 바람직하게는 트라이에틸아민이나 N-메틸모폴린의 존재하에 실시할 수 있고 10분 내지 24시간, 바람직하게는 30분 내지 5시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

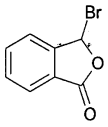
방법 B:

R_1이 전술한 바와 동일하고 R_2가 시아노아릴 라디칼을 나타내는 화학식(I)의 신규한 유도체는 반응식 II에 제시된 방법에 따라 수득할 수 있다.

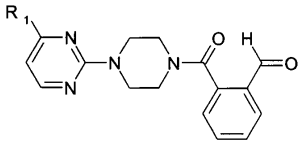
화학식(II)를 보유하는 아민(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하다)과 3-브로 모프탈리드(V)의 반응은 화학식(IV)를 보유하는 알데하이드(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하다)를 제공한다(Alonso, R., Castedo, L., Dominguez, D., J. Org. Chem. 1989, 54(20), 424).

이런 반응은 유기 용매, 예를 들면 다이클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 유기 염화 탄화수소; 1,2-다이메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산과 같은 선형이나 환형 에테르; 피리딘, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴 또는 다이메틸포름아마이드와 같은 극성 비양자성 용매; 또는 임의의 다른 적합한 용매하에 진행된다. 반응은 무기 또는 유기 염기, 예를 들면 지방족 아민, 바람직하게는 트라이에틸아민이나 N-메틸모폴린의 존재하에 실시할 수 있고 10분 내지 24시간, 바람직하게는 30분 내지 5시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

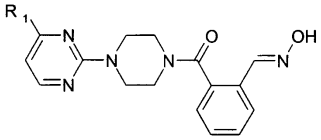
화학식 V



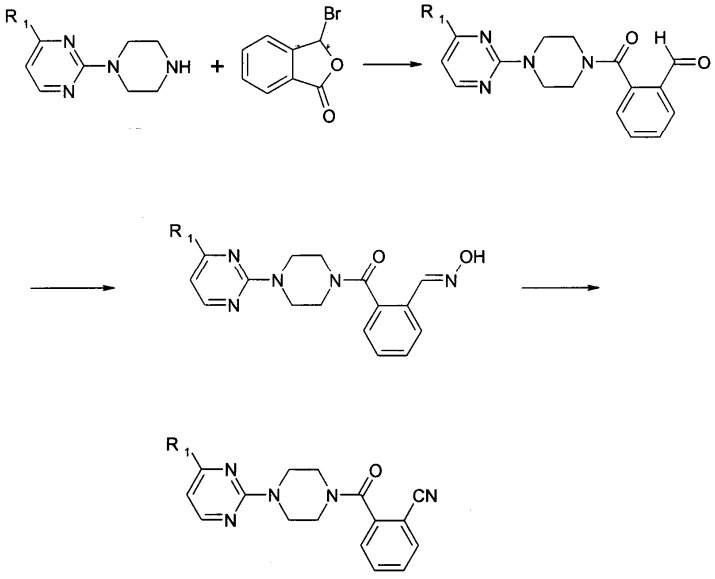
화학식 VI



화학식 VII



반응식 II



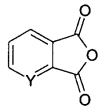
화학식(VII)을 보유하는 옥심(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)은 화학식(VI)을 보유하는 알데하이드를 하이드록실아민이나 하이드록실아민 염과 반응시켜 얻는다. 이런 반응은 유기 용매, 예를 들면 에탄올, 에탄올과 물의 혼합물 또는 임의의 다른 적합한 용매에서 진행된다. 반응은 수산화나트륨, 탄산나트륨 혹은 아세트산나트륨과 같은 염기, 또는 지방족 아민, 바람직하게는 피리딘, 트라이에틸아민 혹은 N-메틸모폴린의 존재하에 실시하고 1시간 내지 24시간 동안 실온 내지 용 매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

화학식(VII)을 보유하는 옥심(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)의 화학식(I)을 보유하는 시아노 유도체(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)로의 전환은 $Cu(AcO)_2$ 와 같은 Cu(II) 이온의 존재하에 옥심(VII)의 탈수 시약, 예를 들면 $(PhO)_2PHO$, $p\text{-}ClC_6H_4OC(=S)Cl$, N,N'-카보닐디이미다졸과의 반응으로, 또는 아세트산 무수물이나 트라이플루오르아세트산 무수물로 알독심(aldoxime)의 아실화 및 후속으로 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 피리딘 혹은 트라이에틸아민과 같은 염으로 시아노 라디칼의 형성으로 달성한다. 반응은 1시간 내지 4일동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 실시한다.

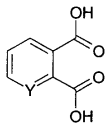
방법 C:

화학식(I)을 보유하는 신규한 유도체(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하고 R_2 는 사이노아릴이나 시아노피리딜 라디칼을 나타낸다)는 반응식 III에 제시된 방법에 따라 수득할 수 있다.

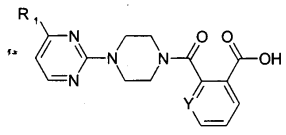
화학식 VIII



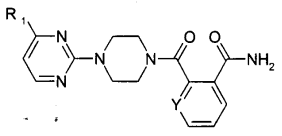
화학식 IX



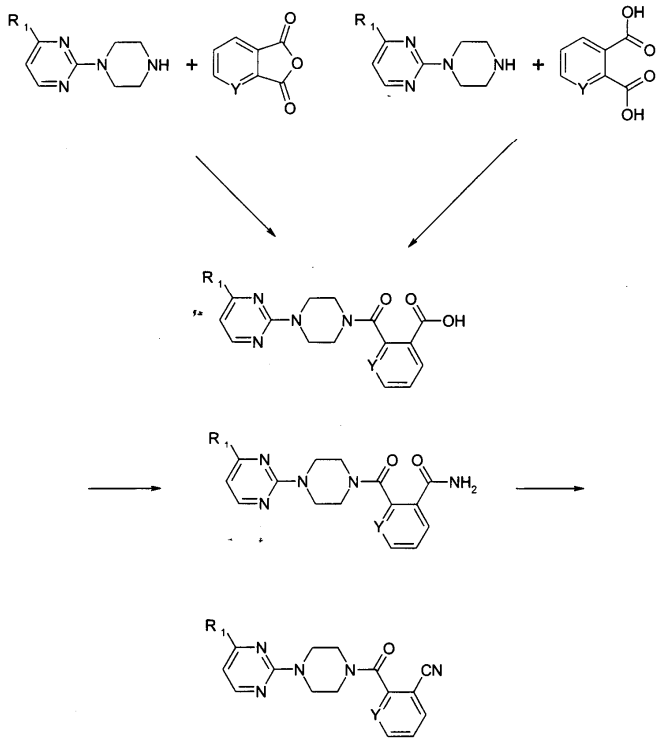
화학식 X



화학식 XI



반응식 III



화학식(II)를 보유하는 아민(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)과 화학식(VIII)을 보유하는 무수물(여기서, Y는 질소 원자(N), 또는 수소 원자에 결합된 방향족 탄소 원자(CH)를 나타낸다)의 반응, 또는 화학식(II)를 보유하는 아민(여기서, R_1 은 전술한 바와 동일하다)과 화학식(IX)를 보유하는 산(여기서, Y는 질소 원자(N), 또는 수소 원자에 결합된 방향족 탄소 원자(CH)를 나타낸다)의 반응으로 화학식(X)를 보유하는 산(여기서, R_1 과 Y는 전술한 바와 동일하다)을 얻는다.

무수물(VIII)과의 반응은 유기 용매, 예를 들면 다이클로로메탄 또는 클로로포 름과 같은 유기 염화 탄화수소; 1,2-다이메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산과 같은 선형이나 환형 에테르; 피리딘, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴 또는 다이메틸포름아마이드와 같은 극성 비양자성 용매; 또는 임의의 다른 적합한 용매하에 진행된다. 반응은 무기 또는 유기 염기, 예를 들면 지방족 아민, 바람직하게는 트라이에틸아민이나 N-메틸모폴린의 존재하에 실시할 수 있고 10분 내지 24시간, 바람직하게는 30분 내지 5시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

화학식(IX)를 보유하는 산의 반응은 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드, N,N'-다이아이소프로필카보디이미드 또는 3-(3-다이메틸아미노)프로필-1-에틸카보디이미드와 같은 카보닐기 활성화 시약의 존재하에 진행된다. 이런 반응은 1-벤조트라이아졸이나 N-하이드록시숙시니미드의 존재하에 상기 카보디이미드를 이용하여, 또는 산(IX)의 염화티오닐, 염화옥살릴, 에틸 클로로포름산, 피발로일 클로로포름산 혹은 염화메탄설포닐과 같은 시약과의 반응으로 진행시킬 수 있다. 화학식(IX)를 보유하는 산과 화학식(II)를 보유하는 아민 역시 N,N'-카보닐디이미다졸 또는 프로파노포스폰산 무수물의 존재하에 직접 반응한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름산, 피리딘 또는 임의의 다른 적합한 용매에서 진행된다. 반응은 염기, 예를 들면 수산화나트륨, 탄산나트륨 혹은 아세트산나트륨, 또는 지방족 아민, 바람직하게는 피리딘, 트라이에틸아민 혹은 N-메틸모폴린의 존재하에 실시하고 1시간 내지 24시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

화학식(XI)을 보유하는 아마이드(R_1 과 Y는 전술한 바와 동일하다)는 화학식(X)을 보유하는 산을 카보닐기 활성화 시약과 반응시키고, 이후 암모니아로 처리하여 얻는다. 화학식(X)을 보유하는 산의 카보닐기의 활성화는 (X)을 염화티오닐, 염화옥살릴, 에틸 클로로포름산, 피발로일 클로로포름산 또는 염화메탄설포닐과 같은 시약과 반응시켜 달성한다. 산(X)과 암모니아의 반응은 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드, N,N'-다이아이소프로필카보디이미드 또는 3-(3-다이메틸아미노)프로필-1-에틸카보디이미드와 같은 카보닐기 활성화 시약의 존재하에서도 진행될 수 있다. 이런 반응은 1-벤조트라이아졸 또는 N-하이드록시숙시니미드의 존재하에 전술한 카보디이미드로 진행시킬 수도 있다. 화학식(X)을 보유하는 산과 암모니아 역시 N,N'-카보닐디이미다졸의 존재하에 직접 반응한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름산, 피리딘 또는 임의의 다른 적합한 용매에서 진행된다. 반응은 염기, 예를 들면 수산화나트륨, 탄산나트륨 혹은 아세트산나트륨, 또는 지방족 아민, 바람직하게는 피리딘, 트라이에틸아민 혹은 N-메틸모폴린의 존재하에 실시하고 1시간 내지 24시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

화학식(XI)을 보유하는 아마이드(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다)의 화학식(I)을 보유하는 시아노 유도체(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다)로의 전환은 아마이드(XI)을 몇몇 시약, 예를 들면 염화티오닐, 염화옥살릴, 트라이플루오르아세트산 무수물, 촉매성 Bu_2SnO, 바람직하게는 염화메탄설포닐(A. D. Dunn, M. J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399), 또는 다른 탈수 시약으로 탈수시켜 달성한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 다이메틸포름아마이드, 염화메틸렌, 톨루엔과 같은 유기 용매에서 트라이에틸아민이나 피리딘과 같은 염기의 존재하에 1시간 내지 24시간동안 0℃ 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 실시한다.

방법 D:

화학식(I)을 보유하는 신규한 유도체(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하고 R_2는 시아노아릴이나 시아노피리딜 라디칼을 나타낸다)는 반응식 IV에 제시된 방법에 따라 수득할 수 있다.

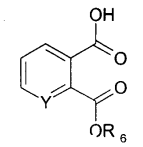
화학식(II)를 보유하는 아민(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하다)과 화학식(XII)를 보유하는 카복실산(여기서, R_6은 메틸이나 에틸과 같은 알킬 라디칼을 나타내고 Y는 질소 원자(N), 또는 수소 원자에 결합된 탄소 원자(CH)를 나타낸다)을 반응시켜 화학식(XIII)을 보유하는 아마이드(여기서, R_1, R_6, Y는 전술한 바와 동일하다)를 얻는다.

반응은 화학식(XII)을 보유하는 산을 카보닐기의 활성화 반응물과 반응시키고, 이후 화학식(II)를 보유하는 아민으로 처리하여 진행시킨다. 화학식(XII)을 보유하는 산의 카보닐기의 활성화는 염화티오닐, 염화옥살릴, 에틸 클로로포름산, 피발로일 클로로포름산 또는 염화메탄설포닐과 같은 시약과 반응시켜 달성한다. 산(XII)와 화학식(II)를 보유하는 아민의 반응은 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드, N,N'-다이아이소프로필카보디이미드 또는 3-(3-다이메틸아미노)프로필-1-에틸카보디이미드와 같은 카보닐기 활성화 시약의 존재하에서도 진행될 수 있다. 이런 반응은 1-벤조트라이아졸 또는 N-하이드록시숙시니미드의 존재하에 전술한 카보디이미드로 진행시킬 수도 있다. 화학식(XII)를 보유하는 산과 아민(II) 역시 N,N'-카보닐디이미다졸 또는 프로파노포스폰산 무수물의 존재하에 직접 반응한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름산, 피리딘 또는 임의의 다른 적합한 용매에서 진행된다. 반응은 염기, 예를 들면 수산화나트륨, 탄산나트륨 혹은 아세트산나트륨, 또는 지방족 아민, 바람직하게는 피리딘, 트라이에틸아민 혹은 N-메틸모폴린의 존재하에 실시하고 1시간 내지 24시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

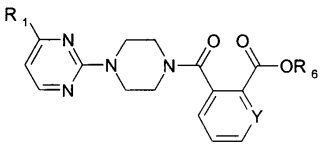
화학식(XIII)을 보유하는 아마이드(여기서, R_1, R_6, Y는 전술한 바와 동일하다)의 에스터기의 가수분해는 화학식(XIV)를 보유하는 산(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다)의 형성을 결과한다. 가수분해는 통상적인 방법, 예를 들면 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화리튬, 탄산나트륨 혹은 탄산칼륨과의 비누화반응으로, 또는 염산과 같은 산성 매체에서 가수분해로 달성한다. 반응은 메탄올, 에탄올, 물, 테트라하이드로퓨란 또는 이들의 혼합물과 같은 용매에서 1시간 내지 24시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 실시한다.

화학식(XV)를 보유하는 아마이드(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다) 는 화학식(XIV)를 보유하는 산을 카보닐기 활성화 반응물과 반응시키고, 이후 암모니아로 처리하여 얻는다. 화학식(XIV)를 보유하는 산의 카보닐기의 활성화는 염화티오닐, 염화옥살릴, 에틸 클로로포름산, 피발로일 클로로포름산 또는 염화메탄설포닐과 같은 시약으로 달성한다. 산(XIV)와 암모니아의 반응은 N,N'-다이사이클로헥실카보디이미드, N,N'-다이아이소프로필카보디이미드 또는 3-(3-다이메틸아미노)프로필-1-에틸카보디이미드와 같은 카보닐기 활성화 시약의 존재하에서도 진행될 수 있다. 이런 반응은 1-벤조트라이아졸 또는 N-하이드록시숙시니미드의 존재하에 전술한 카보디이미드로 진행시킬 수도 있다. 화학식(XIV)를 보유하는 산과 암모니아 역시 N,N'-카보닐디이미다졸의 존재하에 직접 반응한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 염화메틸렌, 클로로포름산, 피리딘 또는 임의의 다른 적합한 용매에서 진행된다. 반응은 염기, 예를 들면 수산화나트륨, 탄산나트륨 혹은 아세트산나트륨, 또는 지방족 아민, 바람직하게는 피리딘, 트라이에틸아민 혹은 N-메틸모폴린의 존재하에 실시하고 1시간 내지 24시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

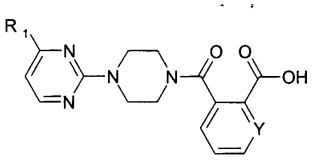
화학식 XII



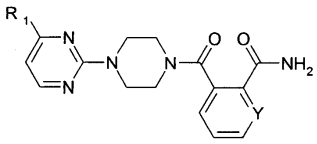
화학식 XIII



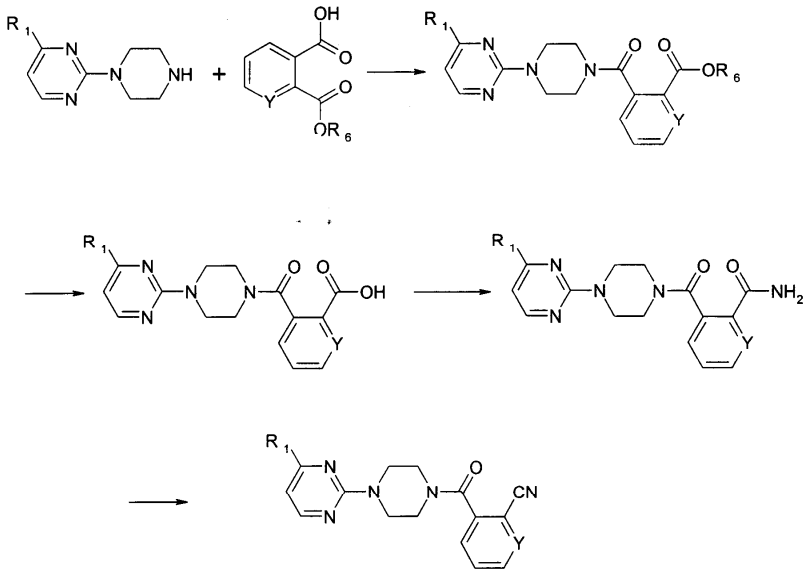
화학식 XIV



화학식 XV



반응식 IV

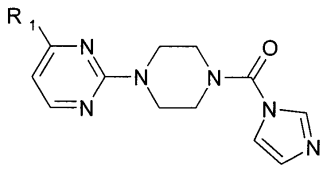


화학식(XV)를 보유하는 아마이드(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다)의 화학식(I)을 보유하는 시아노 유도체(여기서, R_1과 Y는 전술한 바와 동일하다)로의 전환은 아마이드(XV)를 몇몇 시약, 예를 들면 염화티오닐, 염화옥살릴, 트라이플루오르아세트산 무수물, 촉매성 Bu_2SnO, 바람직하게는 염화메탄설포닐(A. D. Dunn, M. J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982 Vol. 14(6) 396-399), 또는 다른 탈수 반응물로 탈수시켜 달성한다. 반응은 유기 용매, 예를 들면 DMF, 염화메틸렌 또는 톨루엔과 같은 유기 용매에서 트라이에틸아민이나 피리딘과 같은 염기의 존재하에 1시간 내지 24시간동안 0℃ 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 실시한다.

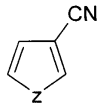
방법 E:

화학식(Ⅰ)을 보유하는 신규한 유도체(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하고 R_2는 시아노티에닐이나 시아노퓨릴 라디칼을 나타낸다)는 반응식 Ⅴ에 제시된 방법에 따라 수득할 수 있다.

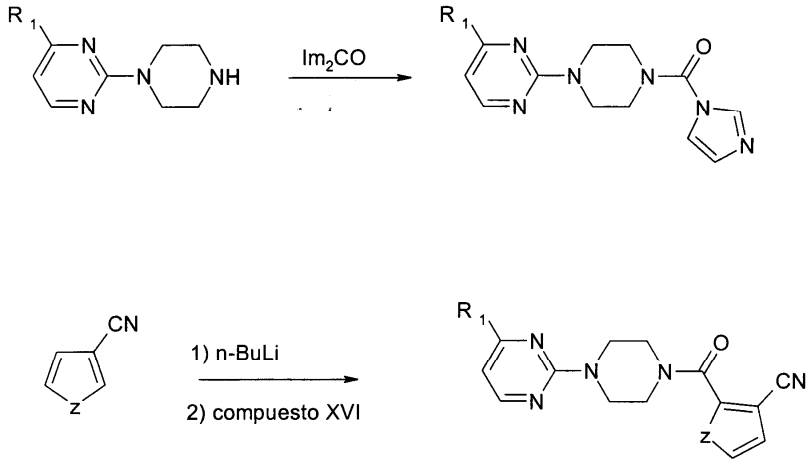
화학식 ⅩⅥ



화학식 ⅩⅦ



반응식 Ⅴ



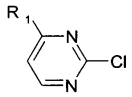
화학식(Ⅱ)를 보유하는 아민(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하다)과 N,N'-카보닐디이미다졸을 반응시켜 화학식(ⅩⅥ)을 보유하는 화합물을 얻는다. 반응은 무수성 유기 용매, 예를 들면 테트라하이드로퓨란 또는 다이메틸포름아마이드에서 1시간 내지 24시간동안 0℃ 내지 실온 사이의 온도에서 실시한다.

-78℃ 온도에서 테트라하이드로퓨란과 같은 무수성 용매에서 *n*-BuLi, *sec*-BuLi 또는 *tert*-BuLi로 화학식(ⅩⅦ)를 보유하는 화합물(여기서, Z는 황 원자(S) 또는 산소 원자(O)를 나타낸다)의 금속화(반응) 및 후속으로 화합물(ⅩⅥ)의 첨가는 화학식(Ⅰ)을 보유하는 시아노 유도체(여기서, R_1과 Z는 전술한 바와 동일하다)를 결과한다.

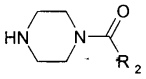
방법 F:

화학식(I)를 보유하는 신규한 유도체(여기서, R_1과 R_2는 전술한 바와 동일하다)는 반응식 Ⅵ에 제시된 방법에 따라, 화학식(ⅩⅧ)을 보유하는 클로로피리미딘 유도체(여기서, R_1은 전술한 바와 동일하다)를 화학식(ⅩⅠⅩ)를 보유하는 피페리딘 유도체(여기서, R_2는 전술한 바와 동일하다)와 반응시켜 수득할 수 있다:

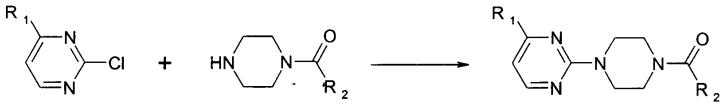
화학식 XVIII



화학식 XIX



반응식 VI



상기 반응은 유기 용매, 예를 들면 다이클로로메탄 또는 클로로포름과 같은 유기 염화 탄화수소; 1,2-다이메톡시에탄, 테트라하이드로퓨란 또는 다이옥산과 같은 선형이나 환형 에테르; 피리딘, 다이메틸설폭사이드, 아세토니트릴 또는 다이메틸포름아마이드와 같은 극성 비양자성 용매; 메탄올, 에탄올, 아이소프로판올 또는 n-부탄올과 같은 극성 양자성 용매; 또는 방향족 핵친화성 치환 반응을 달성하는 임의의 다른 적합한 용매하에 진행된다. 반응은 무기 염기, 예를 들면 탄산나트륨이나 탄산칼륨, 또는 유기 염기, 예를 들면 지방족 아민, 바람직하게는 트라이에틸아민이나 N-메틸모폴린의 존재하에 실시할 수 있고 10분 내지 24시간, 바람직하게는 30분 내지 5시간동안 실온 내지 용매의 끓는점 사이의 온도에서 교반한다.

방법 G:

화학식(I)을 보유하는 화합물의 염은 적합한 용매, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 에틸에테르, 에틸 아세테이트 혹은 아세톤에서 무기산, 예를 들면 염산, 브롬산, 인산, 황산 혹은 질산, 또는 유기산, 예를 들면 P-톨루엔설폰산 혹은 메탄설폰산과의 반응으로 만들고, 상응하는 염은 통상적인 침전이나 결정화 기술로 수득한 다.

본원 발명에서 전술한 방법에 따른 화학식(I)을 보유하는 시아노 유도체(여기서, R_1 과 R_2 는 전술한 바와 동일하다)의 제조에 사용되는 카복실산은 상업적으로 가용하거나 또는 과학 문헌(Kenneth A. Hold and Phillip Shadbolt, Br. Polym. j., 1983, 15(4), 201-207; Carol K. Sauers and Roberts . Cotter, J. Org. Chem., 1961, 26, 6-10; Louis A. Carpino, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 2196-2201; A.D. Dunn, M.J. Mills and W. Henry, Org. Prep. Proced. Int., 1982, 14(6), 396-399; Pierre Dubus, Bernard Decroix, Jean Morel et Paul Pastour, Bull. Soc. Chim. Fr., 1976. (3-4, Pt.2), 628-634; William M. Murray and J. Edward Semple, Synthesis, 1996, 1180-1182; Luc I. M. Spiessens and Marc J. OR. Anteunis, Bull. Soc. Chim. Belg., 1980, 89(3), 205-231; I. Thunus et M. Dejardin-Duchene, J. Pharm. Belg., 1969, 51, 3-21; S. Fallab und H. Erlenmeyer, Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 488-496)에서 밝힌 과정으로 준비하였다.

실시예

다음의 실시예는 본원 발명에 다른 신규한 화합물의 제조를 설명한다. 또한, 다양한 응용 분야에서 전형적인 용도 및 본원 발명의 목적 화합물에 적합한 생약 제형을 설명한다.

후술한 방법은 설명의 목적으로 제시하며, 본원 발명을 한정하지 않는다.

방법 A:

실시예 1.- 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘의 제조.

100 ㎖ CH_2Cl_2에 용해된 2.0 g(14 mmol) 2-시아노벤조산의 현탁액에 1.5 ㎖(17.5 mmol) 염화옥살릴과 촉매함량의 피리딘을 첨가한다. 상기 현탁액은 실온에서 3시간동안 교반한다. 용매는 감압하에 증발시켜 비정제물(crude)을 얻고, 이는 100 ㎖ CH_2Cl_2에 부유시키고, 얼음 용액기에서 0℃로 냉각된 50 ㎖ CH_2Cl_2에 용해된 2.45 g(12.6 mmol) 4-메톡시-2-(1-피페라지닐)피리미딘과 4 ㎖(28 mmol) 트라이에틸아민의 용액에 서서히 첨가한다. 상기 용액은 1시간동안 0℃로 유지시키고, 이후 실온이 되게 한다. 반응 혼합물은 H_2O로 세척하고 Na_2SO_4에서 건조시키며, 용매는 감압하에 제거한다. 생성된 비정제물(crude)은 실리카겔에서 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 2.06 g(6.4 mmol) 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘(mp=166-168℃)을 수득한다.

방법 B:

실시예 3: 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘의 제조.

60 ㎖ 건조 THF에 용해된 2.08 g(10 mmol) 4-에톡시-2-(1-피페라지닐)피리미딘과 5 ㎖ 트라이에틸아민의 용액에 2.15 g(10 mmol) 3-브로모프탈리드(bromophtalide)를 첨가하고 실온에서 4시간동안 교반한다. 불화수소산 트라이에틸아민은 여과하고 THF로 세척하며, 용매는 감압하에 제거하여 비정제물(crude)을 얻고, 이는 실리카겔에서 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 크 로마토그래피로 정제하여 2.45 g(7.20 mmol) 4-에톡시-2-[4-(2-포밀벤조일)-1-피페라지닐]피리미딘(mp=134-136℃)을 수득한다.

에탄올-H_2O(80:20)에 용해된 2.45 g(7.2 mmol) 4-에톡시-2-[4-(2-포밀벤조일)-1-피페라지닐]피리미딘 용액에 2.5 g(18.4 mmol) AcONax3H_2O와 0.75 g(8.6 mmol) 염화수소산 하이드록실아민을 첨가한다. 반응 혼합물은 환류시키고 이의 진행은 TLC로 모니터한다. 용매는 감압하에 제거하고 CH_2Cl_2에 희석하며 H_2O로 세척한다. 유기 용매는 감압하에 증발시켜 오일을 얻고, 이는 에틸 에테르에서 결정화시켜 0.5 g(1.40 mmol) 4-에톡시-2-{4-[2-(하이드록시이미노메틸)벤조일]-1-피페라지닐}피리미딘(mp=136-140℃)을 산출한다.

30 ㎖ 에틸 아세테이트에 용해된 0.5 g(1. 40 mmol) 4-에톡시-2-{4-[2-(하이드록시이미노메틸)벤조일]-1-피페라지닐}피리미딘 용액에 0.15 ㎖ 아세트산 무수물을 첨가하고 2시간동안 환류시킨다. 용매는 감압하에 증발시켜 아세틸화된 옥심을 얻는다.

상기 아세틸화된 옥심은 20 ㎖ 아세토니트릴에 녹이고 과량의 K_2CO_3을 첨가하며 실온에서 78시간동안 교반한다. 고체는 여과하고, 용매는 감압하에 제거하고 CH_2Cl_2에 희석하며 H_2O로 세척한다. 용매는 감압하에 증발시켜 비정제물(crude)을 얻고, 이는 에틸 에테르에서 결정화시켜 0.2 g(0.60 mmol) 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=151-154℃)을 수득한다.

방법 C:

실시예 15.- 2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘의 제조.

25 ㎖ 아세토니트릴에 용해된 0.75 g(5.04 mmol) 퀴놀린산 무수물의 현탁액에 1.05 g(5.04 mmol) 4-에톡시-2-(1-피페라지닐)피리미딘과 0.8 ㎖(5.07 mmol) 트라이에틸아민을 첨가하고 18시간동안 환류시킨다. 용매는 감압하에 증발시키고 생성된 비정제물은 실리카겔에서 $CHCl_3$:MeOH 3:2를 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 0.6 g(1.68 mmol) 2-[4-(3-카복시-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=186-189℃)을 얻는다.

20 ㎖ 염화메틸렌에 용해된 0.3 g(0.8 mmol) 2-[4-(3-카복시-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 현탁액에 0.5 ㎖(3.6 mmol) 트라이에틸아민을 첨가하고 0℃가 되게 하며, 용액은 상기 온도로 30분동안 유지시키면서 0.1 g(0.92 mmol) 에틸 클로로포름산을 첨가한다. 생성된 혼합물은 NH_3(가스)을 1분동안 포기하고, 온도는 2시간동안 0℃로 유지시킨다. 용액은 실온이 되게 하고 H_2O로 세척하며, 염화메틸렌은 감압하에 제거하여 반죽을 얻는데, 이는 고체화시켜 184 ㎎(0.51 mmol) 2-[4-(3-카바모일-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=161-163℃)을 산출한다.

15 ㎖ 염화메틸렌에 용해된 84 ㎎(0.23 mmol) 2-[4-(3-카바모일-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 용액에 0.2 ㎖ 트라이에틸아민과 0.1 ㎖ 염 화메탄설포닐을 첨가한다. 생성된 혼합물은 실온에서 18시간동안 교반한다. 유기 용액은 CO_3Na_2 용액으로 세척하고, 용매는 감압하에 제거하여 비정제물을 얻고, 이는 실리카겔에서 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 42 ㎎(0.12 mmol) 2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보

닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=137-140℃)을 수득한다.

방법 D:

실시예 19.- 2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘의 제조.

얼음 용액기에서 냉각된 15 ㎖ DMF에 용해된 1.33 g(7.45 mmol) 2-메톡시카보닐니코틴산 용액에 1.20 g(7.45 mmol) N,N'-카보닐디이미다졸을 첨가하고 40분동안 교반한다. 반응 혼합물에 1.53 g(7.45 mmol) 4-에톡시-2-(1-피페라지닐)피리미딘을 첨가하고 실온에서 2시간동안 교반한다. 이후, 용액은 에틸 아세테이트로 희석하고 H_2O로 세척하며 Na_2SO_4로 건조시키고, 용매는 감압하에 제거하여 오일을 얻고, 이는 에틸 에테르에서 결정화시켜 1.5 g(4.04 mmol) 4-에톡시-2-[4-(2-메톡시카보닐-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘(mp=126-128℃)을 산출한다.

25 ㎖ THF와 10 ㎖ MeOH에 용해된 1.4 g(3.77 mmol) 4-에톡시-2-[4-(2-메톡시카보닐-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-피리미딘 용액에 0.158 g(3.77 mmol) $LiOHxH_2O$를 첨가하고 실온에서 2시간동안 교반한다. 생성된 혼합물은 SO_2를 포기하고, 용매는 감압하에 제거한다. 생성된 비정제물은 30 ㎖ 염화메틸렌에 부유시키 고 0.45 ㎖(3.3 mmol) 트라이에틸아민을 첨가하며 0℃가 되게 하고 0.3 g(2.76 mol) 에틸 클로로포름산을 첨가하며, 용액은 상기 온도로 30분동안 유지시킨다. 생성된 혼합물은 NH_3(가스)을 1분동안 포기하고, 온도는 2시간동안 0℃로 유지시킨다. 용액은 실온이 되게 하고 H_2O로 세척한다. 염화메틸렌은 감압하에 제거하여 반죽을 얻는데, 이는 비정제물(crude)로 고체화되고, 상기 비정제물은 에틸 아세테이트에서 결정화시켜 0.12 g(0.34 mmol) 2-[4-(2-카바모일-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=152-156℃)을 산출한다.

5 ㎖ 피리딘에 용해된 100 ㎎(0.28 mmol) 2-[4-(2-카바모일-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 용액에 1.0 ㎖ 메탄설포닐 클로라이드를 첨가한다. 생성된 혼합물은 실온에서 24시간동안 교반한다. 용매는 증발 건조시키고 염화메틸렌과 물에 분산시키며 $NaHCO_3$으로 세척하고, 용매는 감압하에 제거하여 비정제물을 얻고, 이는 실리카겔에서 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 60 ㎎(0.18 mmol) 2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘(mp=177-178℃)을 수득한다.

방법 E:

실시예 9.- 2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘의 제조

0℃로 냉각된 20 ㎖ THF에 용해된 1.5 g(7.7 mmol) 4-메톡시-2-(1-피페라지닐)피리미딘 용액에 1.25 g(7.7 mmol) N,N'-카보닐디이미다졸을 첨가한다. 혼합물 은 실온에서 3시간동안 교반한다. 용매는 감압하에 제거하고 H_2O를 첨가하여 침전물을 얻는데, 이는 여과하여 1.8 g(6.24 mmol) 2-[4-(1-이미다졸릴카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘(mp=125-126℃)을 산출한다.

아르곤 대기하에, -78℃로 냉각된 25 ㎖ 무수성 THF에 용해된 0.62 ㎖(6.8 mmol) 3-시아노티오펜 용액에 헥산에 용해된 4.26 ㎖(6.8 mmol) *n*-BuLi 1.6M을 서서히 첨가한다. 혼합물은 30분동안 -78℃로 유지시키고, 이후 25 ㎖ 무수성 THF에 용해된 1.8 g(6.2 mmol) 2-[4-(1-이미다졸릴카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘을 서서히 첨가한다. 혼합물은 서서히 실온이 되게 하고 2시간동안 상기 온도로 유지시킨다. 용액은 물에 부어 넣고 에틸 아세테이트로 추출하여 비정제물을 얻고, 이는 실리카겔에서 에틸아세테이트:헥산 7:3의 혼합물을 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 1.0 g(3.0 mmol) 2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘(mp=140-142℃)을 수득한다.

방법 F:

실시예 1: 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘의 제조

20 ㎖ 무수성 DMF에 용해된 1.0 g(6.8 mmol) 2-시아노벤조산 용액에 1.1 g(6.8 mmol) N,N'-카보닐디이미다졸을 첨가하고 40분동안 교반한다. 이후, 1.26 g(6.8 mmol) 1-(*tert*-부톡시카보닐)피페라진을 첨가하고 2시간동안 실온에 방치한다. 이는 물에 부어 넣고 에틸 에테르로 추출한다. 유기상은 건조시키고 감압하에 증발시켜 비정제물을 얻고, 이는 석유 에테르에서 고체화시켜 1.24 g(3.94 mmol) 4-(*tert*-부톡시카보닐)-1-(2-시아노벤조일)피페라진(mp=126-128℃)을 산출한다.

0℃로 냉각된 10 ㎖ 염화메틸렌에 용해된 1.2 g(3.81 mmol) 4-(*tert*-부톡시카보닐)-1-(2-시아노벤조일)피페라진 용액에 10 ㎖ 트라이플루오르아세트산을 첨가하고 실온에서 2시간동안 교반한다. 반응 혼합물은 증발 건조시키고, 생성된 비정제물은 메틸렌:에틸 에테르에서 결정화시켜 1.04 g(3.16 mmol) 1-(2-시아노벤조일)피페라진 트라이플

루오르아세테이트(mp=136-141℃)를 산출한다.

20 ㎖ DMF에 용해된 1.0 g(3.04 mmol) 1-(2-시아노벤조일)피페라진 트라이플루오르아세테이트, 0.5 g(3.35 mmol) 2-클로로-4-메톡시피리미딘, 1.0 g(6.68 mmol) 탄산칼륨의 혼합물은 1시간동안 100℃로 가열한다. 용매는 감압하에 제거하고, 물을 첨가한다. 생성된 고체는 여과하고 물로 세척하며 실리카겔에서 에틸 아세테이트를 용리액으로 하는 크로마토그래피로 정제하여 0.51 g(1. 58 mmol) 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘을 수득한다.

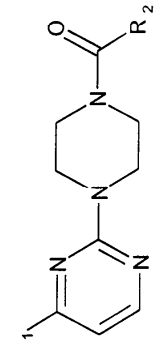
방법 G:

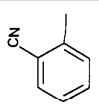
실시예 4.- 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 하이드로클로라이드의 제조

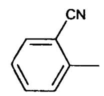
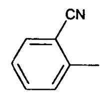
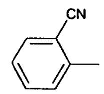
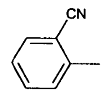
4.76 g(14.12 mmol) 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘은 아세톤에 녹이고 에틸 에테르/HCl과 에틸 에테르를 몇방울 첨가하여 침전물을 얻고, 이는 여과하고 건조시켜 3.85 g(10.31 mmol) 2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 하이드로클로라이드(mp=147-151℃)를 수득한다.

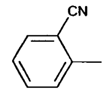
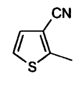
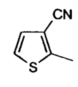
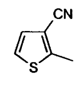
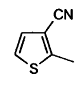
표 1에서는 본원 발명에 따른 몇몇 화합물을 기술하고 획득방법, 융점, 현미경적 특징을 설명한다.

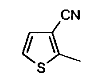
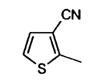
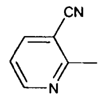
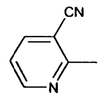
표 1

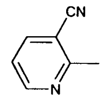
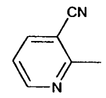
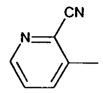
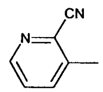


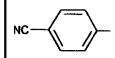
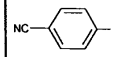
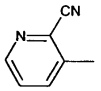
실시예	R_1	R_2	염기 또는 염	방법	m.p.(℃)	^{1}H RMN (MHz) (Solvent) δ	IR, cm^{-1}
1	CH_3O-		Base	A, B or F	166-168	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.35 (m, 2H) 3.78-4.02 (a.c.,.9H, (δ = 3.85. s)), 6.01 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2226. 1632. 1598. 1565. 1431. 1259. 987.
2	CH_3O-		HCl	G	154-156	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.52 (broad band, 2H), 3.85-4.38 (a.c., 9H, (δ= 4.05. s)), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.71 (m, 2H), 8.70 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (broad band), 2228. 1644. 1609. 1485. 1257.
3	CH_3CH_2O-		Base	A, B or F	151-154	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.34 (m, 2H), 3.77-3.99 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 7.7 Hz, 1H), 7.72 (m, 1H), 8.03 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1632. 1560. 1491. 1432. 1256. 1002.

4	CH_3CH_2O-		HCl	G	147-151	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.43 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 3.52 (broad band, 2H), 3.85-4.35 (a.c., 6H), 4.48 (q, J= 7.3 Hz, 2H), 6.25 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.06 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (broad band), 2228. 1638. 1605. 1481. 1433. 1254.
5	$CH_3[CH_2]_2O$-		Base	A, B or F	118-121	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.97 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.73 (m, 2H), 3.34 (broad band, 2H), 3.77-3.98 (a.c., 6H), 4.18 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (t, J= 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1629. 1586. 1559. 1428. 1240. 1005.
6	$CH_3[CH_2]_2O$-		HCl	G	147-149	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.02 (t, J= 7.0 Hz, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.52 (broad band, 2H), 3.84-4.17 (a.c., 4H), 4.36 (m, 4H), 6.27 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J= 7.4 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.5 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H).	(KBr) 3300-2300 (broad band), 2235. 1647. 1601. 1485. 1452. 1283. 1261.
7	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A, B or F	71-73	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 3.35 (broad singlet, 2H), 3.75-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.5 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.66 (dt, J= 7.7 Hz, J'= 1.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J= 7.7 Hz, 1H), 8.02 (d, J= 5.7 Hz, 1H).	(KBr) 2966. 2225. 1632. 1561. 1500. 1464. 1240. 1006.

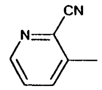
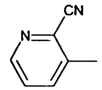
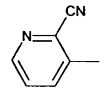
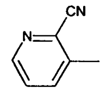
8	$CH_3[CH_2]_3O$-		HCl	G	137-138	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.97 (t, J= 7.6 Hz, 3H), 1.45 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.52 (broad band, 2H), 3.83-4.50 (a.c., 8H), 6.26 (d, J= 7.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J= 7.5 Hz, 1H), 7.56 (t, J= 7.6 Hz, 1H), 7.70 (m, 2H), 8.05 (d, J= 7.1 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 1648. 1609. 1483. 1259. 1005.
9	CH_3O-		Base	A or E	140-142	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.58-4.80 (broad band, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.93 (m, 4H), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2220. 1626. 1587. 1563. 1511. 1434. 1340. 1259. 988.
10	CH_3O-		HCl	G	136-138	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.84 (broad singlet, 4H), 4.00-4.45 (a.c., 7H, (δ= 4.07. s)), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.10 (J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 2231. 1634. 1612. 1481. 1355. 1259. 1003.
11	CH_3CH_2O-		Base	A or E	152-155	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.35 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.71 (broad band, 4H), 3.92 (broad band, 4H), 4.31 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1626. 1436. 1338. 1253. 1002.
12	CH_3CH_2O-		HCl	G	171-174	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.44 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.83 (broad band, 4H), 4.05 (m, 2H), 4.40 (m, 2H), 4.49 (q, J= 7.1Hz, 2H), 6.27 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.7 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 2228. 1637. 1610. 1462. 1439. 1257.

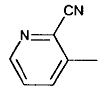
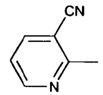
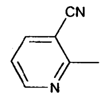
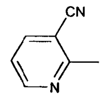
13	$CH_3[CH_2]_2O$-		Base	A or E	106-107	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.71 (broad band, 4H), 3.91 (broad band, 4H), 4.20 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.8 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1628. 1582. 1560. 1436. 1255. 1003.
14	$CH_3[CH_2]_2O$-		HCl	G	147-149	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.83 (m, 2H), 3.83 (broad band, 4H), 4.06 (broad band, 2H), 4.37 (broad triplet, J= 6.6 Hz, 4H), 6.28 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 2234. 1638. 1606. 1483. 1439. 1258. 998.
15	CH_3CH_2O-		Base	A or C	137-139	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.78-4.00 (a.c., 6H), 4.30 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1637. 1607. 1558. 1444. 1341. 1316. 1258. 1002.
16	CH_3CH_2O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) (CD_3OD) 1.43 (t, J= 7.2 Hz, 3H), 3.67 (broad band, 2H), 3.93 (broad band, 2H), 4.03 (broad singlet, 4H), 4.55 (q, J= 7.2 Hz, 2H), 6.46 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 5.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.35 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.85 (m, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 2235. 1638. 1612. 1443. 1260. 1210. 997.

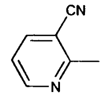
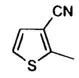
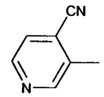
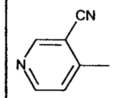
17	$CH_3[CH_2]_2O$		Base	A or C	93-95	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.98 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.75 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.81-4.01 (a.c., 6H), 4.19 (t, J= 6.7 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 5.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 1.1 Hz, 1H), 8.79 (dd, J= 5.0 Hz, J'= 1.1 Hz, 1H).	(KBr) 2234. 1640. 1583. 1561. 1441. 1236. 1009.
18	$CH_3[CH_2]_2O$		HCl	G	152-155	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.02 (t, J= 7.4 Hz, 3H), 1.80 (m, 2H), 3.63 (broad band, 2H), 3.90-4.20 (a.c., 4H), 4.38 (m, 4H), 6.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2000 (broad band), 2239. 1643. 1606. 1442. 1415. 1260. 1210. 999.
19	CH_3CH_2O-		Base	A or D	177-178	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.37 (broad band, 2H), 3.81-3.99 (a.c., 6H), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2235. 1628. 1601. 1544. 1433.
20	CH_3CH_2O-		HCl	G	173-176	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.42 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.53 (broad singlet, 2H), 3.95 (broad singlet, 2H), 4.11 (broad singlet, 2H), 4.23 (broad singlet, 2H), 4.46 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.24 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.6 Hz, J'= 4.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.78 (d, J= 4.7 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2228. 1637. 1616. 1464. 1437. 1000.

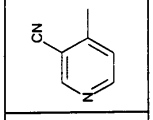
21	CH_3CH_2O-		Base	A	132-134	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.34 (t, J= 7.1 Hz, 3H), 3.40 (m, 2H), 3.65-4.00 (a.c., 6H), 4.29 (q, J= 7.1 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.52 and 7.72 (System AB, J_{AB}= 8.3 Hz, 4H), 8.04 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2228. 1623. 1554. 1430. 1265.
22	CH_3CH_2O-		HCl	G	167-169	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.44 (t, J= 6.8 Hz, 3H), 3.50-4.35 (a.c., 8H), 4.49 (m, 2H), 7.51 and 7.74 (System AB, J_{AB}= 7.8 Hz, 4H), 8.07 (d, J= 6.9 Hz, 1H).	(KBr) 3200-2300 (broad band), 1628. 1483. 1457. 1343. 1262. 1213. 1007.
23	CH_3O-		Base	A or E	139-142	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.80 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 6.73 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J= 1.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.6 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1626. 1650. 1438. 1340. 1306. 1239. 987. 794.
24	CH_3O-		HCl	G	143-145	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.80-4.45 (a.c., 11H, (δ= 4.07. s)), 6.31 (d, J=6.8 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 8.11 (d, J= 6.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2228. 1629. 1490. 1444. 1267. 1001.
25	CH_3O-		Base	A or D	153-156	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.37 (m, 2H), 3.82-4.05 (a.c., 9H, (δ= 3.86. s)), 6.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2239. 1628. 1560. 1414. 1265. 1008. 797.

공개특허 특2003-0037687

26	CH_3O-		HCl	G	152-164	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.56 (broad singlet, 2H), 3.90-4.30 (a.c., 9H, (δ= 4.08. s)), 6.31 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 7.63 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.7Hz, 1H), 7.83 (m, 1H), 8.07 (d, J= 7.0 Hz, 1H), 8.80 (dd, J= 4.7 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2232. 1618. 1498. 1413. 1287.
27	$CH_3[CH_2]_2O$-		Base	A or D	165-168	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.74 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.19 (t, J= 6.8 Hz, 2H), 6.01 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 8.76 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2964. 2240. 1627. 1555. 1433. 1037. 1242. 1009. 790.
28	$CH_3[CH_2]_2O$-		HCl	G	168-171	(300 MHz) ($CDCl_3$) 1.02 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.81 (m, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.90-4.42 (a.c., 8H), 6.24 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 6.6 Hz, 1H), 8.80 (m, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2232. 1637. 1483. 1436. 1267. 1000.
29	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A or D	163-164	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.80-4.00 (a.c., 6H), 4.23 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 7.84 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.76 (dd, J= 4.9 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 2956. 2241. 1627. 1557. 1433. 1009. 791.

30	$CH_3[CH_2]_3O$-		HCl	G	141-143	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.95 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 3.55 (broad singlet, 2H), 3.80-4.53 (a.c., 8H), 6.27 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 7.82 (m, 1H), 8.05 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 8.79 (dd, J= 4.8 Hz, J'= 1.5 Hz, 1H).	(KBr) 3700-2300 (broad band), 2236. 1640. 1608. 1488. 1437. 1257. 998.
31	CH_3O-		Base	A or C	137-139	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.42 (m, 2H), 3.80-4.06 (a.c., 9H, ((δ= 3.86. s)), 6.02 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 7.8 Hz, 1H), 8.79 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2230. 1647. 1560. 1471. 1415. 1288. 1256. 1014. 989.
32	CH_3O-		HCl	G	170-172	(300 MHz) ($CDCl_3$) 3.65 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 4.08 (broad singlet, 5H), 4.35 (m, 2H), 6.30 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.54 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.10 (m, 2H), 8.79 (m, 2H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2231. 1630. 1604. 1482. 1406. 1354. 1265. 1009. 988. 806.
33	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A or C	73-75	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.93 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.80-4.01 (a.c., 6H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 5.99 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, J= 8.0 Hz, J'= 4.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.78 (m, 1H).	(KBr) 2957. 2233. 1640. 1560. 1439. 1255. 1008. 793.

34	$CH_3[CH_2]_3O$-		HCl	G	129-131	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.97 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.46 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 3.64 (broad singlet, 2H), 3.90-4.18 (a.c., 4H), 4.21-4.50 (a.c., 4H), 6.26 (d, J= 6.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J= 7.8 Hz, J'= 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 2H), 8.78 (d, J= 4.8 Hz, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2238. 1617. 1480. 1458. 1261. 1217. 1004. 799.
35	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A or E	79-82	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.94 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.42 (m, 2H), 1.70 (m, 2H), 3.71 (broad band, 4H), 3.91 (m, 4H), 4.24 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.00 (d, J= 5.9 Hz, 1H), 7.25 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 7.49 (d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J= 5.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2231. 1637. 1582. 1438. 1338. 1237. 1001.
36	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A	97-100	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.96 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.44 (m,2H), 1.72 (m, 2H), 3.39 (broad band, 2H), 3.80-4.05 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.85 (d, J= 4.9 Hz, 1H).	(KBr) 2957. 2236. 1627. 1556. 1434. 1307.1265. 1008. 790.
37	$CH_3[CH_2]_3O$-		Base	A	124-127	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.95 (t, J= 7.5 Hz, 3H), 1.44 (m, 2H), 1.72 (m, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.80-4.02 (a.c., 6H), 4.25 (t, J= 6.6 Hz, 2H), 6.03 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 8.90 (d, J= 5.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H).	(KBr) 2956, 2238. 1630. 1602. 1556. 1434. 1308. 1265. 1012. 790.

38	$CH_3[CH_2]_3O$-		HCl	G	171-173	(300 MHz) ($CDCl_3$) 0.99 (t, J= 7.3 Hz, 3H), 1.47 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.80-4.50 (a.c., 8H), 6.30 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.44 (broad band, 1H), 8.08 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 8.94 (d, J= 4.9 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H).	(KBr) 3600-2300 (broad band), 2229. 1637. 1609. 1437. 1288. 1264. 1029. 1003.

전신 마취 활성

후술한 프로토콜에 따라 3가지 종, 즉 생쥐, 쥐, 개에서 조사를 실시하였다.

a) 생쥐에서 마취 활성

마취 활성은 생쥐의 꼬리 정맥에 3가지 상이한 분량(15, 10, 5 ㎎/kg)으로 실험 산물을 정맥내(IV) 투여한 후에 측정하였다. 마취된 동물의 비율은 기록하고 평균 마취 시간을 계산한다. 생쥐는 3가지 반응능력: 위치 반응능력, 통증(꼬리 핀치)에 대한 반응능력, 눈꺼풀 반응능력을 상실하는 경우에 마취된 것으로 간주한다.

이런 실험동안 얻은 결과는 본원 발명의 목적 산물이 임상적으로 사람에게 가장 일반적으로 사용되는 마취제중 한가지인 프로포폴(propofol)과 비교하여 강력한 마취제라는 것을 보여준다(표 2).

표 2 - 생쥐에서 마취 활성

실시예	마취 %(마취 시간) 용량(㎎/kg, iv)		
	15	10	5
4	100(5.8')	100(2.6')	0

6	100(9.6')	100(7.6')	90(1.2')
8	100(13.3')	100(6.8')	60(0.9')
12	100(5.4')	100(1.6')	0
14	100(8.9')	100(2.2')	0
18	100(4.6')	100(3.9')	0
Propofol	80(1.3')	80(1')	0

b) 개에서 마취 활성

실험 산물의 식염용액은 앞다리 정맥에 삽입된 캐뉼라를 통하여 5 ㎎/㎖/min의 농도와 속도로 관류 펌프로 관류시킨다. 동물이 완전히 마취되면(운동신경 공 동작용의 상실, 진정, 통증-앞다리의 발가락에 찌름-에 대한 반응 상실, 눈꺼풀 반응능력의 상실) i.v. 주입을 중단하고, 마취 분량을 측정한다(표 3).

표 3 - 개에서 마취 활성(i.v. 주입)

실시예	마취 분량(㎎/㎏)
4	10.1
6	17.4
8	21.2
18	14
Propofol	21.6 *

* 프로포폴로 처리된 동물은 잠만 들고 눈꺼풀과 통증 반응능력을 유지하였다.

개에서 얻은 결과는 본원 발명의 산물이 완전한 마취를 달성한다는 점에서 프로포폴보다 확실하게 우월하다는 것을 보여준다.

c) 쥐에서 마취 활성

본 검사에서 실험 산물의 용액은 쥐의 캐뉼러된 꼬리 정맥을 통하여 10 ㎎/㎏의 농도로 관류한다. 관류의 속도는 변화시켜 1시간동안 쥐를 마취 상태로 유지시킨다. 투여된 전체 분량을 측정하는데, 이의 결과는 본원 발명의 산물이 프로포폴보다 훨씬 효과적이라는 것을 보여준다(표 4).

표 4 - 쥐에서 마취 활성: 1시간동안 완전 마취를 유지하는데 필요한 i.v. 주입

실시예	전체 분량(㎎/㎏)
4	56.8
6	42.1
8	33.1
18	66.2
Propofol	67

항경련 활성

본 검사에서는 생쥐의 꼬리 정맥에 45 ㎎/㎏ 분량으로 펜파메틸렌테트라졸(카디아졸)을 i.v. 주사하여 유도된 경련에 대한 실험 산물의 길항 능력을 조사하였다. 이의 결과는 실험 산물이 프로포폴보다 더 높은 항경련 활성을 보유한다는

것을 보여준다(표 5).

표 5 - 생쥐에서 항경련 활성(카디아졸에 의해 유도된 경련)

실시예	활성 %(㎎/㎏, i.p.)				
	80	40	20	10	ED-50
2	100	73	36	-	26.1
4	87	69	40	-	25.1
6	93	63	69	0	24.1
8	100	70	56	25	25.0
Propofol	100	46	33	-	32.5

진정 활성

진정 활성은 80 ㎎/㎏ 분량의 복강내(i.p.) 투여후 동물의 행동을 관찰하여 조사하였다. 이런 관찰은 상이한 시점에 실시하여 진정 효과 및 이의 지속시간을 측정한다. 이의 결과는 실험 산물이 일부 경우에 졸피뎀(zolpidem)의 효과에 필적하는 진정 효과를 나타내고, 다른 경우에 좀더 긴 지속시간을 나타낸다는 것을 보 여준다.

표 6 - 생쥐에서 진정 활성(80 ㎎/㎏, i.p.)

실시예	30'	1h	2h	3h	4h	5h	24h
4	90	75	75	35	0	0	0
8	98	100	98	27	27	22	0
14	30	33	38	35	20	10	0
16	100	100	20	0	0	0	0
졸피뎀	100	90	30	0	0	0	0

근육 이완제로서 활성

본원 발명에 따른 산물의 근육 이완제로서 활성은 S. IRWIN(Gordon Res. Conf. on Medicinal Chem., 1959, p. 133)이 밝힌 방법에 따라 쥐의 신체 상태 및 복부 상태에 대한 효과를 평가하여 조사하였다. 쥐는 80 ㎎/㎏ 분량의 실험 산물을 i.p.로 섭취하고, 투여이후 여러 시점(1/2, 1, 2, 3, 4, 5 시간)에서 근육 긴장상태를 대조군 동물의 근육 긴장상태와 비교하여 신체와 복부 상태를 평가한다. 표 7의 결과는 다양한 산물이 근육 이완제로서 현저한 활성을 보유하고, 이런 효과가 기준 산물인 프로포폴에서보다 좀더 오랫동안 지속된다는 것을 보여준다.

표 7 - 쥐의 IRWIN 검사에서 근육이완 활성((80 ㎎/㎏, i.p.)

실시예	근육 이완 %					
	1/2h	1h	2h	3h	4h	5h
4	100	100	100	70	33	0
8	100	100	100	0	0	0
16	100	100	100	66	44	0
프로포폴	100	100	70	0	0	0

제약학적 제형

1. 근육내/정맥내(im/iv) 주사제:

실시예 4 5 ㎎

염화나트륨 q.s.

HCl 0.1N 또는 NaOH 0.1N q.s.

주사용 물 q.s.p 3 ㎖

2. 캡슐

실시예 4 0.5 내지 4.0 ㎎

콜로이드성 이산화실리콘 0.5 ㎎

스테아르산 마그네슘 1.0 ㎎

락토오스 q.s.p. 100 ㎎

3. 정제

제형 A(직접 압착)

실시예 4 0.5 내지 4.0 ㎎

콜로이드성 이산화실리콘 0.5 ㎎

스테아르산 마그네슘 1.0 ㎎

소디움 크로스카멜로스 3.0 ㎎

미세결정성 셀룰로오스 60 ㎎

락토오스 q.s.p. 100 ㎎

제형 B(습식 과립화)

실시예 4 0.5 내지 4.0 ㎎

콜로이드성 이산화실리콘 0.5 ㎎

스테아르산 마그네슘 1.0 ㎎

포비돈 K-30 5.0 ㎎

소디움 카복시 메틸 전분 5.0 ㎎

미세결정성 셀룰로오스 20 ㎎

락토오스 q.s.p. 100 ㎎

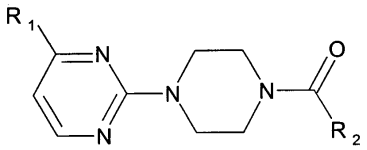
(57) 청구의 범위

청구항 1.

화학식(I)을 보유하는 시아노아릴(또는 시아노헤테로아릴)-카보닐-피페라지닐-피리미딘 유도체 화합물과 이들의 생

리학적으로 수용가능한 염:

화학식 I



여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, 여기서 R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고, R_2 는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 5- 혹은 6-각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼이다.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 다음에서 선택되는 것을 특징으로 하는 화합물:

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘;

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘;

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 하이드로클로라이 드;

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘;

2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘 하이드로클로라이드;

4-부톡시-2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]피리미딘;

4-부톡시-2-[4-(2-시아노벤조일)-1-피페라지닐]피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

2-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘;

2-[4-(4-시아노벤조일)-1-피페라지닐]-4-에톡시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(3-시아노-2-퓨릴카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-퓨릴카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘 하이드로클로라이드;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘;

2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-프로폭시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

4-부톡시-2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘:

4-부톡시-2-[4-(2-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘 모노하이드로클로라이드:

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘;

2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]-4-메톡시피리미딘 모노하이드로클로라이드;

4-부톡시-2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘:

4-부톡시-2-[4-(3-시아노-2-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘 모노하이드로클로라이드:

4-부톡시-2-[4-(3-시아노-2-티에닐카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘:

4-부톡시-2-[4-(4-시아노-3-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘:

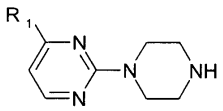
4-부톡시-2-[4-(3-시아노-4-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘:

4-부톡시-2-[4-(3-시아노-4-피리딜카보닐)-1-피페라지닐]피리미딘 모노하이드로클로라이드.

청구항 3.

제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II



여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

화학식 III

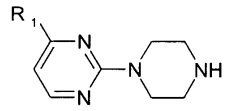
R_2CO_2H

여기서, R_2 는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 5각형이나 6각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼이고;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민을 상기 화학식(III)을 보유하는 카복실산 또는 이런 산의 염을 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 4.
제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II



여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

화학식 IV

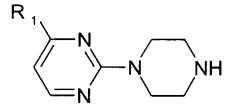
R_2COX

여기서, R_2 는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 5각형이나 6각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼이고; X는 할로겐 원자, 아자이드기($-N_3$), 1-이미다졸릴기, O-CO-R_4 기(여기서, R_4 는 1개이상의 할로겐 원자로 선택적으로 치환되는 1 내지 6개 탄소 원자의 알킬 라디칼이나 아릴 라디칼), 또는 OR_5 기(여기서, R_5 는 1개이상의 할로겐 원자 혹은 니트로 라디칼로 치환되는 1-2개 고리의 방향족기, 또는 N-숙시니미드)이며;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민을 상기 화학식(IV)를 보유하는 카복실산 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 5.
R_2 가 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼인 제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II

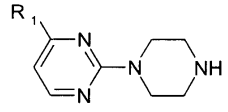


여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민을 3-브로모프탈리드와 반응시켜 알데하이드를 얻고, 상기 알데하이드는 하이드록실아민이나 이의 염과 반응시켜 옥심을 얻고, 상기 옥심은 (i) Cu(II) 이온의 존재하에 탈수 시약과 반응시키거나 또는 (ii) 아세트산 무수물이나 트라이플루오르아세트산 무수물로 아실화시키고 유기 혹은 무기 염기로 처리하는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 6.
R_2 가 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 피리딜 라디칼인 제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II



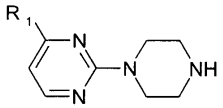
여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민을 프탈산 무수물, 프탈산, 2,3-피리딘다이카복실산 무수물 또는 2,3-피리딘다이카복실산과 반응시켜 산을 얻고, 상기 산은 카보닐기 활성화 시약 및 후속으로 암모니아와 반응시켜 아마이드를 얻고, 상기 아마이드는 탈수 시약과 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 7.

R_2 가 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 피리딜 라디칼인 제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II



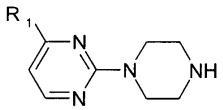
여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민을 모노메틸 프탈레이트 또는 2-메톡시카보닐니코틴산과 반응시키고 이미 형성된 에스테르를 가수분해하여 산을 얻고, 상기 산은 카보닐기 활성화 시약 및 후속으로 암모니아와 반응시켜 아마이드를 얻고, 상기 아마이드는 탈수 시약과 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 8.

R_2 가 시아노티에닐 또는 시아노퓨릴 라디칼인 제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 II



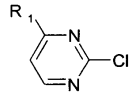
여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

상기 화학식(II)를 보유하는 아민과 1,1'-카보닐디이미다졸 및 3-시아노티오펜이나 3-시아노퓨란의 리튬화 유도체와의 반응으로 얻은 산물을 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 9.

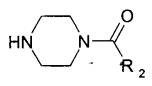
제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물을 제조하는 공정에 있어서,

화학식 XVIII



여기서, R_1 은 OR_3 라디칼을 나타내고, R_3 은 1 내지 4개의 탄소 원자를 보유하는 선형이나 분지쇄 사슬의 포화된 탄화수소로부터 유래된 라디칼이고;

화학식 XIX



여기서, R_2 는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 페닐 라디칼 또는 적어도 1개의 시아노 라디칼(-C≡N)로 치환된 5- 혹은 6-각형의 헤테로방향족 고리의 라디칼이고;

상기 화학식(XVIII)를 보유하는 클로로피리미딘의 유도체를 상기 화학식(XIX)을 보유하는 피페라진의 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 10.
제 1 항에 따른 화학식(I) 화합물의 생리학적으로 수용가능한 염을 제조하는 공정에 있어서, 적합한 용매에서 화학식(I) 화합물을 무기산이나 유기산과 반응시 키는 것을 특징으로 하는 공정.

청구항 11.
제 1 항 또는 제 2 항에 따른 화학식(I)을 보유하는 적어도 한가지 화합물이나 이의 생리학적으로 수용가능한 염 및 제약학적으로 수용가능한 부형제를 함유하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 12.
제 1 항 또는 2 항에 따른 화학식(I) 화합물이나 이의 제약학적으로 수용가능한 염의 용도에 있어서, 사람을 비롯한 포유동물의 중추신경계에 작용하는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 13.
제 1 항 또는 2 항에 따른 화학식(I) 화합물이나 이의 제약학적으로 수용가능한 염의 용도에 있어서, 진정성, 항경련성, 마취성, 근육 이완성, 진해성(antitussive), 불안해소성, 항정신성, 항우울성, 항-대뇌 허혈성을 보유하고 사람을 비롯한 동물에서 수면 질환, 신경퇴행성 질환, 인식 질환, 알츠하이머병, 최면이나 전신 마취에 사용되는 약물의 제조에 사용되는 것을 특징으로 하는 용도.