

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
C07D 491/107

(45) 공고일자 1987년09월22일
(11) 공고번호 특1987-0001681

(21) 출원번호	특1985-0000539	(65) 공개번호	특1985-0005442
(22) 출원일자	1985년01월29일	(43) 공개일자	1985년08월26일
(30) 우선권주장	59-13442 1984년01월30일	일본(JP)	
(71) 출원인	에이자이 가부시끼가이샤 나이또오 유우지(内藤祐次) 일본국 도오쿄오도 분쿄오구 고이시까와 4 쯤오메 6 반 10고오		

(72) 발명자 미나미 노리오(南 法夫)
일본국 이바라기켄니이하리군 사쿠라무라 시모히루까 702반 59고오
마쓰꾸라 마사유키(松倉正華)
일본국 이바라기켄 쓰꾸바군 야다베마찌 가스가 4쯤오메 19반 13고오
우에다 고오이찌로오(上田耕一郎)
일본국 사이다마켄 하수다시 쓰바끼야마 3쯤오메 10반 5고오
다나까 사토루(田中 悟)
일본국 지바켄 야비꼬시 이즈미 43반 47고오
이가라시 도시지(五十嵐後二)
일본국 이바라기켄 쓰꾸바군 도요사또마찌 도오쿄오다이 1 쯤오메 10반 7고오

(74) 대리인 장용식

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1333호)

(54) 히단토인 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

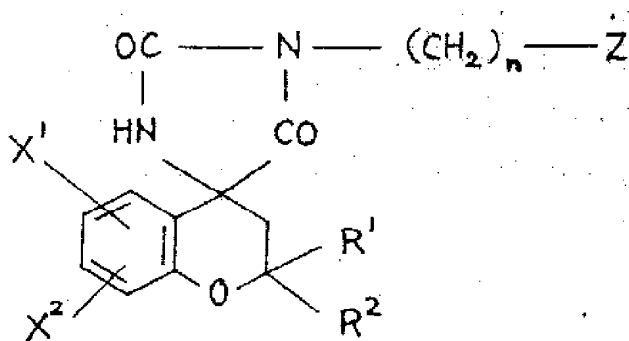
명세서

[발명의 명칭]

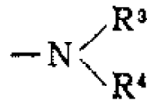
히단토인 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

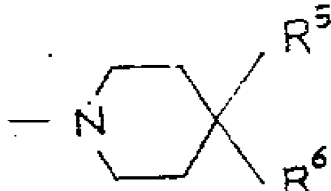
본 발명은 탁월한 약효가 있는 히단토인 유도체에 관한 것이다. 더 상세히는 본 발명은 다음의 일반식을 갖는 히단토인 유도체와 약학적으로 허용되는 그의 산부가염, 그의 제조방법 및 그를 유효성분으로 포함하는 항부정맥제(抗不整脈劑)에 관한 것이다.



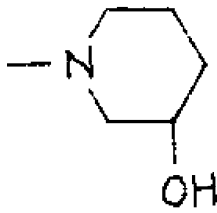
여기서 X¹ 및 X²는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자, 할로겐원자, 저급알킬기, 저급알콜기, 저급알콕시기, 트리플루오로메틸, 트리플루오로에톡시 또는 니트로기를 나타내거나 X¹과 X²가 함께 고리의 인접 탄소원자에 연결된 알킬렌디옥시기(-O-R-O-)를 형성하며 ; R¹ 및 R²는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자 또는 저급 알킬기를 나타내거나 R¹과 R²는 그들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 C₅ 또는



C₆ 시클로알킬기를 형성하며 ; Z는(a) 일반식 $-N \begin{cases} R^3 \\ R^4 \end{cases}$ 의기, 여기서 R³ 및 R⁴는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자, 저급알킬기, 히드록시알킬기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기를 나타내거나, 또는 R³와 R⁴는 그들의 결합되어 있는 질소원자와 함께 C₅ 또는 C₆ 포화 헤테로 고리 화합물을 형성하는데, 여기서 헤테로 고리는 산소원자 또는 질소원자를 더 포함할 수 있으며 질소원자상에 C₁-C₆ 저급알킬 및 아릴과 같은 치환기를 가질 수 있다.



(b) 일반식 $-N \begin{cases} R^5 \\ R^6 \end{cases}$ 의기, 여기서 R⁵ 및 R⁶는 동일 또는 상이하고 각각 수소원자, 페닐기 또는 일반식 $-OR^7$ (R⁷은 수소원자, 아실기, 저급알킬기 또는 치환 또는 비치환된 아르알킬기이다)의 기를 나타내거나 또는 R⁵와 R⁶는 그들이 결합되어 있는 탄소원자와 함께 두개의 산소원자를 포함하는 4-원 또는 5-원 고리형 기를 형성하거나 또는 R⁵와 R⁶는 함께 =O의 기를 형성한다.



(c) 일반식 $-N \begin{cases} R^7 \\ OH \end{cases}$ 의기, 를 나타내며, n은 2 내지 7의 정수를 나타낸다.

이제 여기에 사용된 용어의 정의를 기술하기로 한다.

용어 "저급"은 달리 언급하지 않은한 1 내지 6탄소원자를 갖는 기를 말한다.

X¹, X², R¹, R², R³, R⁴ 및 R⁷의 정의중 용어 "저급알킬기"는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 이소펜틸 및 헥실기와 같은 직쇄형 및 분기형 알킬기로 포함한다.

그 중에서 1 내지 6탄소원자를 갖는 알킬기가 바람직하여 1 내지 3탄소원자를 갖는 것들이 특히 바람직하다.

X¹ 및 X²의 정의중 용어 "할로겐원자"는 예를들면, 불소, 염소 및 브롬원자를 포함한다.

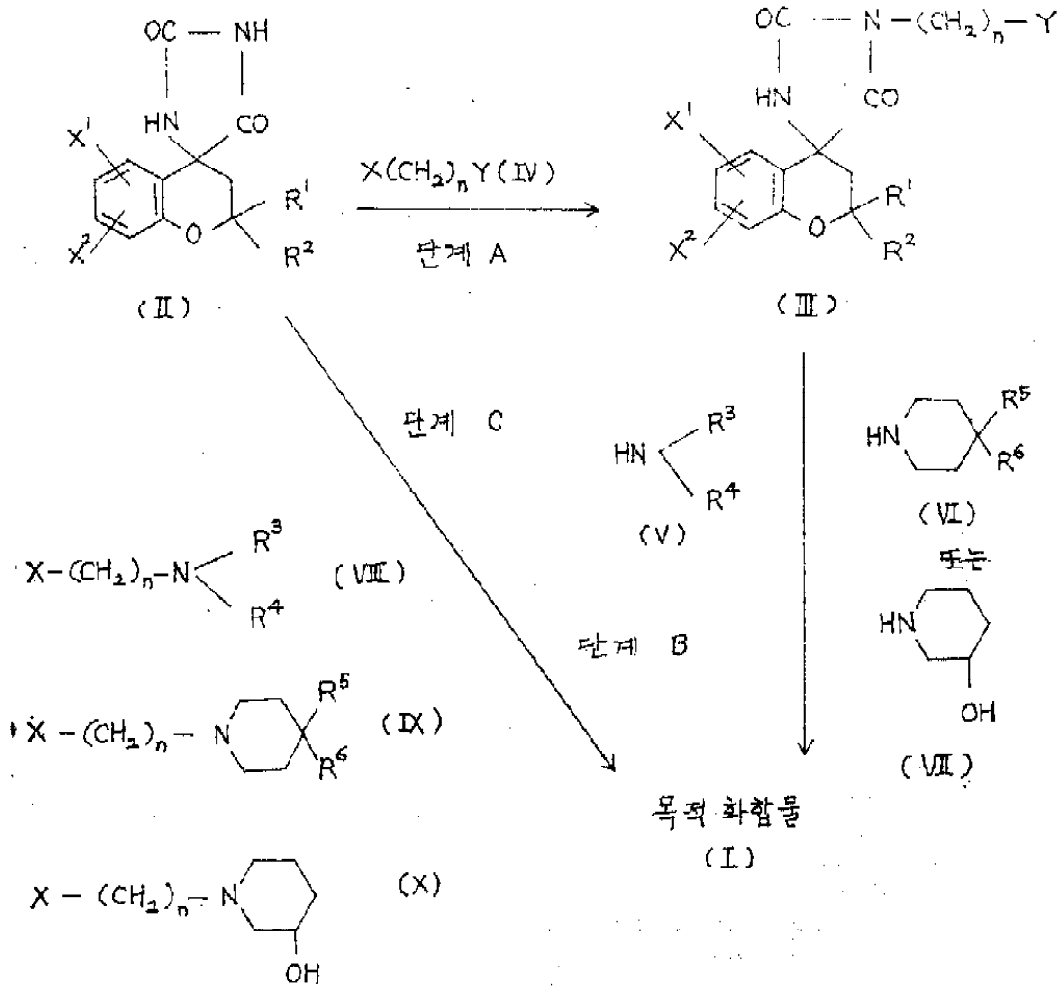
X¹ 및 X²의 정의중 "저급알콕시기"는 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 이소프로폭시, 부톡시, 이소부톡시, 펜틸옥시, 이소펜틸옥시 및 헥실옥시기와 같은 직쇄형 및 분기형 저급알콕시기를 포함한다. 벤젠고리상의 인접탄소원자와 함께 X¹과 X²에 의해 형성된 알킬렌디옥시기를 예를들면, 메틸렌디옥시 및 에틸렌디옥시기를 포함한다.

R³ 및 R⁴의 정의중 용어 "아르알킬기"는 예를들면 벤질, 펜에틸 및 3, 4-디메톡시펜에틸기를 포함한다.

용어 "C₅ 또는 C₆ 포화헤테로고리기"는 예를들면 모르폴리노 및 피페라질을 포함한다. 피페라질기는 아릴기 및 C₁ 내지 C₆ 저급알킬기와 같은 아릴부분상에 치환기를 가질 수 있다.

본 발명 히단토인 유도체의 약학상 허용되는 산부가염은 인산, 염산, 황산, 브롬화수소 및 요오드화수소와 같은 무기산, 그리고 푸마르산, 옥살산, 아세트산, 메탄-술폰산, 젯산, 시트로산, 타르타르산 및 숙식산과 같은 유기산과의 염을 포함한다.

본 발명의 목적화합물(I)을 제조하는 방법의 대표적인 예를 이제 제공하기로 한다. 이 방법을 다음의 흐름도로 나타낸다.



여기서 X 및 Y는 각각 연소 또는 브롬과 같은 할로겐 원자를 나타내며 X¹, X², R¹, R², R⁵, R⁴ 및 n은 상기에 제시한 바와 같은 의미를 갖는다.

즉, 일반식(II)의 화합물을 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻고(단계 A) 다음에 일반식(III)의 화합물을 일반식(V), (VI) 또는 (VII)의 화합물과 반응시켜 일반식 (I)의 목적화합물을 얻는다.(단계 B).

다음 방법으로는 일반식(II)의 화합물을 일반식 (VIII), (IX) 또는 (X)의 화합물과 반응시켜 일반식 (I)의 목적화합물을 형성한다(단계 C).

이제 각각의 반응단계에 대해 기술하기로 한다.

반응단계 A :

방법 1 :

일반식(II)의 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸 아세트아미도, 디메틸술폭시드, 디옥산, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 아세트니트릴과 같은 용매중에서 얼음냉각하에 또는 실온에서 수소화 나트륨, 수소화칼륨, 수소화칼슘 또는 나트륨아미드와 반응시키고 반응생성물을 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻는다.

방법 2 :

일반식(II)의 화합물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 아세트니트릴과 같은 용매중에서 얼음냉각하에 또는 실온에서 나트륨메틸레이트, 나트륨에틸레이트, 칼륨메틸레이트 또는 칼륨에틸레이트와 같은 나트륨 또는 칼륨 알코올 레이트와 반응시키고 반응생성물을 화합물(IV)과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻는다.

방법 3 :

디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폭시드, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 아세트니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 부탄올과 같은 용매중에서 일반식(II)의 화합물에 탄산칼륨, 탄산나트륨, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올 또는 부탄올과 같은 용매중에서 일반식(II)의 화합물에 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수소화칼륨, 수소화나트륨, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸아미노피리딘 또는 피리딘과 같은 화합물을 가한다.

결과 화합물을 실온에서 또는 환류하에 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 얻

는다.

반응단계 B :

방법 1 :

일반식(V),(VI) 또는 (VII)의 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서 일반식(III)의 화합물에 가한다. 다음에, 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화칼슘, 또는 나트륨아미드를 거기에 가하고 반응은 얼음냉각 또는 환류하에 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

방법 2 :

일반식(V),(VI) 또는 (VII)의 화합물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 디옥산, 디메틸술폰, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서 일반식(III)의 화합물에 가한다. 다음에 나트륨메틸레이트, 나트륨에틸레이트, 칼륨메틸레이트, 칼륨에틸레이트와 같은 나트륨 또는 칼륨 알코올레이트를 거기에 가하고 얼음냉각하에 또는 환류하에 반응을 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

방법 3 :

일반식(V),(VI) 또는 (VII)의 화합물을 클로로포름, 디클로로메탄, 디클로로에탄, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 디메틸술폰과 같은 용매중에서 일반식(III)의 화합물을 가한다. 다음에 탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 디메틸아미노피리딘 또는 피리딘과 같은 화합물을 거기에 가하고 실온에서 또는 환류하에 반응을 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

반응단계 C :

방법 1 :

일반식(II)의 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 디옥산, 디에틸에테르, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서 얼음냉각하에 또는 실온에서 수소화나트륨, 수소화칼륨, 수소화칼슘, 또는 나트륨아미드와 반응시킨다.

일반식(VIII), (IX) 또는 (X)의 화합물을 거기에 가하고 실온에서 또는 환류하에 반응을 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

방법 2 :

일반식(II)의 화합물을 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란 또는 아세토니트릴과 같은 용매중에서 얼음냉각하에 또는 실온에서 나트륨메틸레이트, 나트륨에틸레이트, 칼륨메틸레이트 또는 칼륨에틸레이트와 같은 나트륨 또는 칼륨알코올레이트와 반응시킨다. 일반식 (VIII), (IX) 또는 (X)의 화합물을 반응생성물에 가하고 실온에서 또는 환류하에 반응을 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

방법 3 :

탄산칼륨, 탄산나트륨, 수산화칼륨, 수산화나트륨, 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 피리딘 또는 디메틸아미노피리딘과 같은 염기와 일반식(VIII), (IX) 또는 (X)의 화합물을 디메틸포름아미드, 디메틸아세트아미드, 디메틸술폰, 디에틸에테르, 디옥산, 테트라히드로푸란, 아세토니트릴, 아세톤, 메틸에틸케톤, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 또는 부탄올과 같은 용매중에서 일반식(II)의 화합물에 가하고 실온에서 또는 환류하에 반응을 수행하여 일반식(I)의 목적화합물을 얻는다.

본 발명에 의해 제공된 화합물을 예들을 이하에 기재할 것이다. 이 예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것은 아니며 발명의 이해를 돕기위한 것이다.

이하에 나열한 화합물들은 유리형태의 것이다.

본 발명의 일반식(I)의 화합물은 그들이 비대칭탄소원자를 가질때 그 수가 치환기에 의존하여 변화하면서 형성될 수 있는 그들의 모든 입체이성질체와 광학이성질체를 포함한다.

2, 2-디메틸-6-플루오르-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)-프로필] 스피

로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2-메틸-1'[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
6-클로로-2-메틸-1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-플루오로-2-메틸-1'[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-플루오로-1-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[4-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디프로필-6-플루오로-1-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

- 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 6-디메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-메톡시-2-메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메톡시-1'-[3-(4-페닐피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디부틸-1-[3-(4-페닐피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디부틸-1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6, 8-디클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6, 8-디클로로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6, 8-디클로로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6, 8-디클로로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 8-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-플루오로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)-부틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-플루오로-1'-[5-(4-히드록시피페리디노)-펜틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-1'-[3-(4-페닐피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-메톡시-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)-프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메톡시-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메틸-1'-[3-(4-메톡시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-메톡시-1'-[3-(4-아세톡시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-프로톡시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디프로필-6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디펜틸-6-플루오로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-메톡시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-

2', 5'-디온,

6-플루오로-1'-[3-(4-메톡시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-에톡시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-브로모-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-브로모-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-브로모-2, 2-디메틸-1'-[2-(4-히드록시피페리디노)에틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-브로모-2, 2-디메틸-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-7-메톡시-8-메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

7-메톡시-8-메틸-1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-에톡시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2, 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-아세톡시-4-페닐피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2, 5'-디온,

8-클로로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

8-클로로-1'-[3-(4-아세톡시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-[4-(2-클로로벤질옥시)피페리디놀]프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-[4-(4-클로로벤질옥시)피페리디노]프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[2-(4-히드록시피페리디노)에틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[2-(4-아세톡시피페리디노)에틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-1'-[4-(4-아세톡시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-디클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[2-(4-히드록시피페리디노)에틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[4-(4-아세톡시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[4-(4-페닐피페리디노)부틸]스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2',

- 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-옥소피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디부틸-6-플루오로-1'-[3-(4-옥소피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-아세톡시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 1'-[3-(4-히드록시-4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 시클로헥산 <스피로-2> -6-클로로-1,-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 시클로프로판 <스피로-2> -6-플루오로-1',-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-페닐피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-에틸렌 디옥시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(3-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[6-(4-히드록시피페리디노)핵심] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[4-(4-에세톡시피페리디노)부틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[5-(4-히드록시피페리디노)펜틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[6-(4-히드록시피페리디노)핵심] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디메틸-1'-[7-(4-히드록시피페리디노)헵틸] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2, 2-디부틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 클로로헥산 <스피로-2> -6-메톡시-1'-[3-(4-히드록시피페리디놀)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2-메틸-1'-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-클로로-2-메틸-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-플루오로-2-메틸-1'-(2-메틸 아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-디클로로-2-메틸-1'-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-클로로-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2-에틸-6-클로로-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 시클로헥산 <스피로-2> -6-클로로-1'-[3-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-브로모-1'-[5-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 클로로펜탄 <스피로-2> -6-클로로-1'-[3-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-8-니트로-1'-[3-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 6-플루오로-2-메틸-1'-[3-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[2-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[2-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,
 2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-[2-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2'-디메틸-6-플루오로-1'-(3-n-프로필아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2, 2-디-n-프로필-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-(4-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-(5-디메틸아미노펜틸) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-(6-디메틸아미노헥실) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-(7-디메틸아미노헵틸) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2-메틸-1'-(6-메틸아미노프헥실) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(6-디메틸아미노헥실) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(4-디메틸 아미노부틸) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(3-모르폴리노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(3-히드록시아미노)프로필 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-(3-[비스(2-히드록시에틸)아미노]프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

8-클로로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 5-디메틸-6-플루오로-1'-(2-디메틸아미노에틸) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

1-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4-4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-{3[(2-(3, 4-디메톡시페닐)에틸)메릴아미노]프로필} 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로-1'-{3-[4-(2-메톡시페닐)피페라코놀]프로필} 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-브로모-1'-(6디메틸아미노헥실) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-브로모-1'-(4-디메틸아미노부틸) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-메틸-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-메톡시-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-니트로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디-n-부틸-6-클로로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]2', 5'-디온,

2, 2-디-n-헥실-6-클로로-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

6-클로로-2-n-헥실-1'-(3-디메틸아미노프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2'2-디메틸-6-니트로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6, 8-디니트로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-플루오로메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-[3-(4-옥타노일옥시피페리디노)] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-β, β, β-트리플루오로톨록시-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-(3-벤질아미노프로필) 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

2, 2-디메틸-6-클로로-1'-[3-(4-메틸피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4, 4'-이미다졸리딘]-2', 5'-디온,

본 발명의 일반식(1)의 화합물 및 그들의 염은 우리가 아는 한 문헌에 명시되지 않은 신규한 화합물들이다. 그것들은 저독성이며 탁월한 항부정맥 활성을 갖는다.

그들은 다양한 형태의 부정맥 치료용 항부정맥제로서 유용하다.

본 발명 화합물은 공지의 항부정맥제의 구조와는 전혀 다르고 아주 독특한 위에 나타난 화학 구조(1)을 갖는다.

본 발명 화합물은 심장기능억제 효과가 없는 특징을 갖는다. 이것은 그들이 항부정맥제로서 사용될 때 아주 유리하다.

본 발명 화합물의 항부정맥 활성은 오랫동안 지속된다. 화합물은 단지 저독성과넓은 안전선(높은 치료지수)을 갖는다. 그러므로, 화합물은 바람직한 항부정맥제로서 유용하다.

다음의 약리시험의 결과들은 본 발명 화합물의 효가를 입증할 것이다.

실험실시에 :

(1) 클로로포름-유발 부정맥(생쥐) :

생쥐에 실험적으로 다음의 방법으로 심실성 부정맥을 일으켰다.

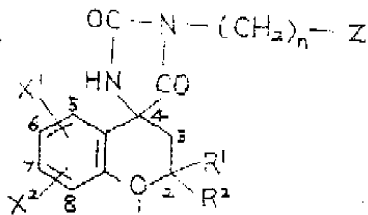
생쥐를 클로로포름 가스로 채운 장치에 넣었다.

호흡정지후, 심전도의 기록으로부터 심실성 박동수를 세었다. 시험화합물의 항부정맥 활성은 심계항진도의 경감효과를 기준으로 평가하였다. 각 화합물의 치사량, 중독량 및 최소유효량을 추정하였다. 두경로즉, 경구적 및 정맥내 주사에 의하여 투여함으로써 화합물을 시험하였다. 상대적인 경구적 투여효과를 결과로부터 추정하였다. 화합물의 투여와 생쥐에 클로로포름 처치간의 시간간격을 변동시킬때 관찰된 약효의 변화로부터 지연시간(지속성)을 추정하였다.

제1표는 클로로포름 처치 한시간전에 시험화합물을 경구적으로 투여한 실험의 결과(항부정맥증과 치사량에 대한 유효량)를 나타낸다.

비교용 표준약제로서 퀴니딘, 디소피라미드 및 페니토인을 사용하였다.

이 방법은 리슨(J.W. Lawson)에 의한 문헌(J. Pharmacol. Exp. Ther. 160, 22(1968)에 기재되었다.



계 1 표

시 험 화 합 물						유효량 (mg/kg)	치사량 (mg/kg)
X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	Z		
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	-N< $\begin{matrix} C_2H_5 \\ C_2H_5 \end{matrix}$	12.5	200
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	-N< $\begin{matrix} 1-C_2H_5 \\ 1-C_2H_5 \end{matrix}$	25	200
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	-N< $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	50	400
6-Cl	H	H	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	12.5	50
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	-N< $\begin{matrix} CH_3 \\ CH_3 \end{matrix}$	25	400
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{matrix}$	25	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{matrix}$	25	400
6-Cl	δ-Cl	CH ₃	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{matrix}$	12.5	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$	50	200
6-F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OH} \end{matrix}$	25	400
6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-N< $\begin{matrix} \text{C}_6\text{H}_4\text{-OCH}_3 \end{matrix}$	25	400
퀴니딘 술포네이트						200	800
디소피라미드 프스페이트						50	600
페니토인 나트륨						100	>800

제1도로부터 본 발명 화합물의 항부정맥활성은 비교약제의 활성보다 더 강하며 전자의 안전선(유효량에 대한 치사량의 비율)이 후자의 안전선보다 더 큼이 명백하다.

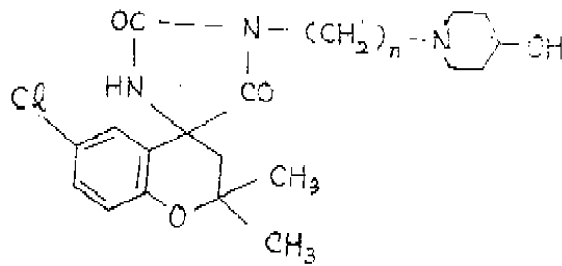
이들 화합물의 효과는 경구투여 후 3 내지 6시간동안 지속되었다.

(2) 아코니틴-유발 부정맥제(생쥐) :

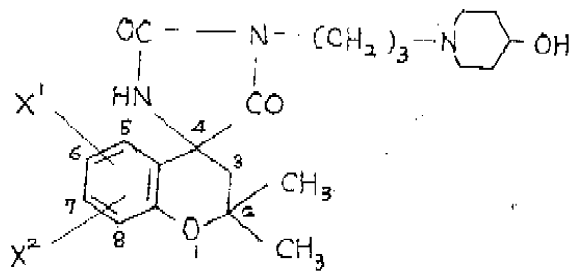
아코니틴의 중독량을 생쥐에 투여하고 이로써 유발된 심실성 기외수축을 시험하였다. 아코니틴 0.1mg/kg을 복강내 주사로 생쥐에 투여했을때 일반적으로 20분 이내에 심실성 심계항진증이 일어났다.

이 실험에서는, 위의 실험에서와 같이 주어진 양의 시험화합물을 생쥐에 경구적으로 투여하고 주어진 시간후 아코니틴을 주사로 투여하였다. 부정맥중의 발생을 시험하고 심실성 기외수축을 심전도로부터 세어서 항 부정맥활성을 측정하였다. 제2표는 아코니틴0.1mg/kg의 복강내 주사 한시간전에 시험 화합물 또는 비교표준 약제(퀴니딘 또는 디이소피라미드)를 투여한 시험의 결과를 나타낸다. 이 방법은 이가라시(T. Igarashi)에 의한 문헌(IUPHAR 9th International Congress of Pharmacology(Abs

tacts 454p))에 기재되어 있다.



(A)



(B)

시험 화합물	유효량 (mg/kg)
n=2	80
n=3	5
일반식 (A) n=4	10
n=5	40
n=6	40
n=7	40
<hr/>	
X ¹ =6-F, X ² =H	5
X ¹ =6-Cl, X ² =H	5
일반식 (B) X ¹ =6Br, X ² =H	10
X ¹ =6-CH ₃ , X ² =H	>80
X ¹ =6-Cl, X ² =8-Cl	10
<hr/>	
퀴니딘 황산염	80
디이소피라미드 보스페이트	40

제2표에 나타난 유효량은 아코니틴-유발심실성 심계항진도를 정상동조율의 심실성 박동에 대한 비율이 약 1 : 10이 되도록 처치하는데에 요구되는 것이다. 많은 시험화합물들이 퀴니딘 또는 디이소피라미드 보다 더 적은양으로 같은 효과를 나타내었다.

제2표에 나타난 유효량보다 더 많은 양으로 화합물을 사용했을때, 아코니틴-유발심실성부정맥이 정상화되어 완전한 동조율을 회복하였다. 이 효과는 경구투여 6시간 후에도 지속되었다.

(3) 급성독성(쥐)

본 발명 화합물 즉, 6-클로로-2,2-디메틸-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온(화합물 1) 및 2,2-디메틸-6-플루오로-1-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온(화합물2)를 사용하여 쥐에 대한 급성 독성시험(경구투여)을 실행하였다.

그 결과를 제3표에 나타내었다.

제 3 표

	LD50	mg/kg
	♂	930
회 합 물 1	♀	858
	♂	860
화 합 물 2	♀	780

상기한 시험의 결과는 본 발명 화합물이 탁월하고 장기 지속성인 항부정맥활성, 저독성 및 넓은 안전선(높은 치료지수)을 가짐을 입증하였고 그들은 바람직한 항부정맥제로서 사용될 수 있다.

본 발명 화합물의 항부정맥작용 메카니즘을 미소전극법에 의하여 게니아 피그와 돼지의 적출심근의 정지전위와 활동전위에 대한 영향을 기초로 시험하였다.

그 결과, 본 발명 화합물은 그들이 정지 전위에 영향을 미치지 않을지라도 활동전위 상승율을 감소 시킴을 발견하였다. 특히, 전기자극이 강할때 활동전위 억제효과는 강하였다. 이 특성은 클라스2(퀴니딘, 디이소피라미드)의 항부정맥제와 공통된다.

이 사실은 본 발명 화합물이 유효한 메카니즘 및 질병은 클라스 2의 항부정맥제의 메카니즘 및 질병과 같다는 것을 가리킨다.

본 발명 화합물의 약리적 특징중 하나는 그들이 심근수축력을 실질적으로 억제하지 않는다는 것이다.

이 특성은 그들이 항부정맥제로서 사용될때 아주 바람직하다. 더 상세히는, 퀴니딘 및 디이소피라미드는 항부정맥효과를 가져오기 위하여 필요한만큼 수축의 투여량으로 심근의 수축력이 감소할지라도, 본 발명 화합물은 항부정맥치료에 유효량만큼의 10배의 양으로 투여했을때에도 심근의 수축력에 영향을 미치지 않는다.

본 발명 화합물은 심실성부정맥 및 심방성(상실성)부정맥과 같은 여러형태의 부정맥의 치료, 예방에 효과적이다.

본 발명 화합물을 항부정맥제로 사용하는데 있어서, 그들을 경구적으로 또는 비경구적으로(근육내, 피하 또는 정맥내에)투여된다. 투여량은 환자, 증상 및 나이에 따라 다르게하며 특별히 제한되지는 않는다.

그러나, 일반적으로 투여량은 성인 1일에 대하여 약 1내지 1,000mg/일, 바람직하게는 약 100 내지 300mg일이다.

본 발명 화합물은 약제기술분야에서 일반적으로 쓰이는 방법들로써, 정제, 과립, 분말, 캡슐, 주사액 및 좌약으로 조제될 수 있다.

경구용 고형제제에 있어서는, 부형제와, 필요하다면, 결합제, 붕괴제, 윤활제, 착색제 및 고정약제를 활성성분에 가하며 혼합물을 종래의 방법으로 정제, 피복정제, 과립, 분말 또는 캡슐로 형태화한다.

부형약은 예를들면 락토오스, 콘스타치, 백설탕, 글루코오스, 소트비틀 및 결정성 셀룰로오스를 포함한다. 결합제는 예를들면 폴리비닐알콜, 폴리비닐에테르, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 검아라빅, 트라가칸스(tragacanth), 젤라틴, 셸락(shellac), 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필스타치 및 폴리비닐 피롤리돈을 포함한다. 붕괴제는 예를들면, 스타치, 한천, 젤라틴분말, 결정성 셀룰로오스, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 시트로산칼슘, 텍스트린 및 펙틴을 포함한다. 윤활제는 예를들면, 스테아린산 마그네슘, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 실리카 및 경화식물유를 포함한다.

착색제는 예를들면, 의약품으로 허용되는 것들을 포함한다. 고정약제는 예를들면, 코코아분말, 멘톨, 방향성분말, 페퍼민트오일, 용뇌 및 육계분말을 포함한다.

이들 정제 및 과립은 필요하다면 설탕, 젤라틴 등으로 피복할 수 있다.

주사액의 조제에 있어서는 pH 조절제, 완충제, 안정화제, 가용화제 및 방부제와 같은 필요한 성분들을 활성성분에 가하고 혼합물을 종래의 방법으로 피하, 근육내 또는 정맥내용 주사액으로 조제한다.

다음에 실시예들은 본 발명을 더 예시하는 것이나 이들 실시예는 결코 발명의 범위를 제한하지는 않는다.

[실시예 1]

2,2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온 :

(1) 2,2-디메틸-6-플루오로-1'-(3-브로모프로필) 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온 :

15내지 30℃에서 수소화나트륨 1.0g(25mM)(광물유중의 60%현탁액)을 2,2-디메틸-6-플루오르-스피로 크로만-4,4'-이미다졸리딘-2',5'-디온 6.6g(25mM)과 1,3-디브로모프로판 10.1g(50mM)의 디메틸포름아미드 70ml 중의 용액에 가하였다.

혼합물을 실온에서 5시간동안 교반하였다. 반응액체를 얼음물에 추가하였다. 에틸아세테이트로 추출 후 결과되는 에틸아세테이트층을 물로 세척한 다음 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 용매를 감압하여 증발시켜버렸다. 잔사 12.7g을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(전개제 : 디클로로메탄, 에탄올)에 따라 정제하여 목적화합물 6.95g을 얻었다.

용점 : 190내지 192℃

C₁₆H₁₈BrFN₂O₃에 대한 원소분석치 :

	C	H	N
이 론 치(%)	49.87	4.71	7.27
분 석 치(%)	49.63	4.59	7.15

NMR(CDCl₃) : 1.32(3H,s), 1.50(3H, s), 2.02(1H,d,J=16Hz), 2.24(2H,q,J=8Hz), 2.60(1H,d,J=16Hz), 3.40(2H,t,J=8Hz), 3.74(2H,t,J=8Hz), 6.36(1H, s), 6.45-7.10(3H,m)

(2) 2,2-디메틸-6-플루오로-1'-[3-(4-히드록시피페리디노)프로필] 스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온 :

실시예 1의 상기 단계(1)에서 얻은 브롬화합물6.0g(15.6mM), 4-히드록시피페리딘 3.15g(31.2mM), 탄산칼륨 4.31g(31.2mM) 및 디메틸포름아미드 70ml 중의 소량의 요오드화칼륨 용액을 80℃에서 5시간 동안 함께 반응시켰다.

반응액체를 물에 추가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 결과되는 에틸아세테이트층을 물로 세척한 다음 황산마그네슘상에서 건조시켰다. 용매를 감압하여 증발시켜 버리고 잔사를 에탄올, 에틸아세테이트로부터 재결정하여 목적화합물 5.85g(수율 : 92.6%)을 얻었다.

다음에 생성물을 종래의 방법으로 히드로클로라이드염으로 변환시켰다.

용점 : 211내지 213℃(유리형태)

195내지 197℃(히드로클로라이드)

C₂₁H₃₈FN₃O₄에 대한 원소분석치 :

	C	H	N
이 론 치(%)	62.20	6.96	10.36
분 석 치(%)	61.92	7.01	10.25

NMR(CDOD) δ : 1.32(3H,s), 1.52(3H, s), 1.60-3.00(14H, m), 3.62(2H,t,J=8Hz), 3.45-3.80(1H,m), 6.50-7.10(3H,m)

[실시예 2]

8-클로로-1'-(3-디메틸아미노프로필)스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온 :

수소화나트륨 240mg(6mM)(광물유중의 60%현탁액)을 5℃에서 디메틸포름아미드 30ml중의 8-클로로-스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-2',5'-디온 1.52g(6mM)의 용액에 가하였다. 혼합물을 10분동안 교반하였다. 다음에, 디메틸 포름아미드 3ml중의 3-디메틸아미노프로필 클로라이드 802mg(6.6mM)의 용액을 실온에서 10분에 걸쳐 거기에 적가하였다. 반응을 80내지 90℃에서 5시간 동안 추가하였다. 반응액체를 얼음, 물에 추가하고 에틸아세테이트로 추출하였다. 결과되는 에틸아세테이트층을 물로 세척한 다음 황산 마그네슘상에서 건조시켰다. 잔사 2.65g을 실리카겔컬럼크로마토그래피(전개제 : 디클로로메탄, 에탄올)에 따라 정제하여 목적화합물 1.60g(수율 : 79.0%)을 얻었다.

생성물은 다음에 종래의 방법으로 히드로클로라이드로 변환시켰다.

용점 : 158내지 159℃(유리형태)

202내지 204℃(HCl염)

C₁₆H₂₀CN₃O₃C에 대한 원소분석치 :

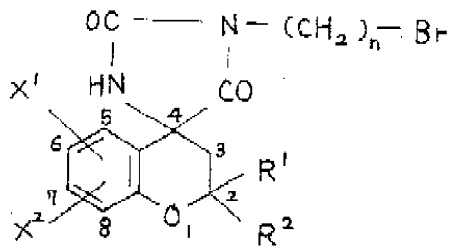
	C	H	N
이 론 치(%)	56.89	5.97	12.44
분 석 치(%)	56.84	5.93	12.39

NMR(CDCI₃) δ : 1.60-1.96(2H,m), 2.14(6H, s), 2.00-2.44(4H, m), 3.58(2H,t,J=8Hz), 4.18-4.44(1H,m), 4.64-4.98(1H,m), 6.16(1H, s), 6.60-7.02(2H, m), 7.16-7.36(1H, m)

[실시에 3 내지 84]

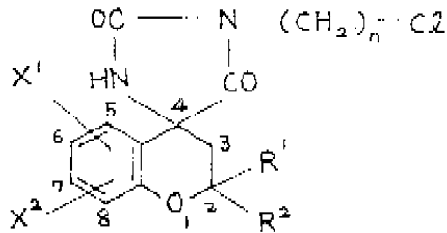
(1) 다음의 제4표 및 제5표에 나타난 중간체들은 실시예 1-(1)에서와 같은 방법으로 얻었다.

(2) 다음의 제6,7,8 및 9표에 나타난 목적화합물들은 실시예 1-(2) 또는 실시예 2에서와 같은 방법으로 얻었다.



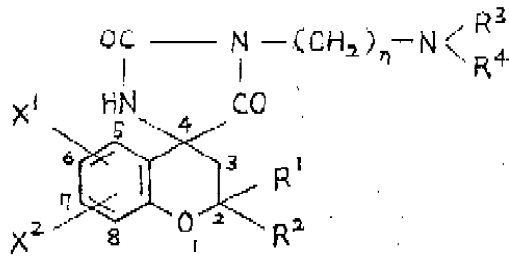
제 4 표

X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	용점(°C)	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
						C(%)	H(%)	N(%)
6-F	H	CH ₃	CH ₃	4	144-146	51.14	5.05	7.02
						51.30	5.16	7.01
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	191-194	47.84	4.52	6.97
						48.10	4.53	7.02
7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	211-213	52.56	5.64	6.81
						52.27	5.60	6.54
6-Cl	H	H	H	3	181-183	45.01	3.78	7.50
						45.26	3.80	7.62
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	172-174	50.31	5.16	6.52
						50.47	5.15	6.45
6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	201-203	48.54	4.35	7.55
						48.73	4.37	7.51
6-F	H	CH ₃	CH ₃	6	97.5-99.5	53.40	5.66	6.55
						53.42	5.67	6.52
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	4	183-186	49.12	4.85	6.74
						49.37	4.89	6.57
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	5	181-184	50.31	5.16	6.52
						50.19	5.17	6.48
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	6	120.5-122	51.42	5.45	6.31
						51.37	5.37	6.39
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	7	125-126	52.47	5.73	6.12
						52.67	5.81	6.07
6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	171-173	50.31	5.16	6.52
						50.27	5.08	6.51





제 5 표

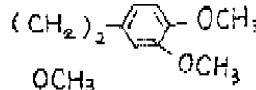
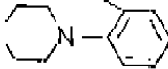
X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	용점(°C)	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
						C(%)	H(%)	N(%)
6-Cl	H	CH ₃	H	3	146-148	52.50	4.70	8.16
						52.65	4.77	8.08
6-F	H	CH ₃	H	3	143-145	55.14	4.94	8.57
						55.32	4.98	8.43
6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	204-206	58.80	5.08	7.84
						53.93	5.12	7.73

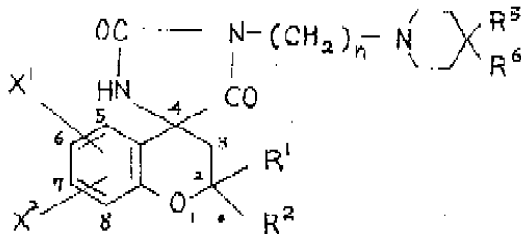


제 6 표









실시 예	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	용점(°C)	분자량	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
										C(%)	H(%)	N(%)
3	6-Cl	H	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₀ H ₂₀ ClN ₃ O ₃ ·HCl	51.34	5.65	11.23
										51.52	5.77	11.35
4	6-Cl	H	H	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₇ H ₂₂ ClN ₃ O ₂ ·HCl	52.58	5.97	10.82
										52.37	5.98	10.75
5	6-F	H	H	CH ₃	2	CH ₃	CH ₃	300	C ₁₅ H ₂₀ FN ₃ O ₃ ·HCl	51.34	5.65	11.23
										51.67	5.66	11.34
6	6-Cl	H	H	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	270-272	C ₁₃ H ₂₁ ClO ₃ O ₂ ·HCl	53.73	6.26	10.44
										53.88	6.13	10.45
7	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	269-270	C ₁₈ H ₂₃ ClN ₃ O ₃ ·HCl	53.73	6.26	10.44
										53.64	6.19	10.35
8	6-Cl	H	H	C ₂ H ₅	3	CH ₃	CH ₃	262-263	C ₁₅ H ₂₁ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	53.73	6.26	10.44
										53.89	6.20	10.47
9	6-Cl	H			3	CH ₃	CH ₃	230-241	C ₂₁ H ₂₉ ClN ₃ O ₂ ·HCl	57.01	6.38	9.50
										58.95	6.27	9.61


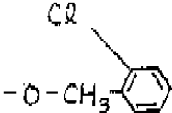
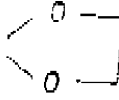

10	6-Br	H	CH ₂	CH ₃	3	CH ₂	CH ₃	277-279	C ₁₅ H ₂₁ BrN ₁ O ₃ ·HCl	48.60 48.29	5.05 5.73	9.43 9.21
11	6-Cl	H			3	CH ₂	CH ₃	272-273	C ₂₀ H ₂₈ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	56.08 56.02	6.12 6.17	9.81 9.75
12	6-F	8-NO ₂	CH ₂	CH ₂	3	CH ₂	CH ₃	274-276	C ₁₈ H ₂₃ FN ₄ O ₅ ·HCl	52.11 52.24	5.83 5.75	13.51 13.59
13	6-F	H	CH ₂	CH ₃	2	CH ₂	CH ₃	146-169	C ₁₈ H ₂₁ F N ₃ O ₃ ·HCl	56.17 56.23	6.55 6.51	10.92 10.75
14	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	CH ₂	CH ₃	203-205	C ₂₀ H ₂₈ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	60.98 60.73	7.16 7.08	10.67 10.62
15	6-F	H	H	CH ₃	3	CH ₂	CH ₃	272-273	C ₁₇ H ₂₃ F N ₃ O ₃ ·HCl	54.91 54.78	6.23 6.15	11.30 11.21
16	6-F	H	CH ₂	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	154-156	C ₁₉ H ₂₀ F N ₃ O ₂	62.79 62.74	7.21 7.28	11.56 11.49
17	6-F	H	CH ₂	CH ₃	2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	206-208	C ₁₉ H ₂₀ F N ₃ O ₃ ·HCl	57.07 56.98	6.81 6.95	10.51 10.35
18	6-F	H	CH ₂	CH ₃	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	122-124	C ₂₁ H ₂₀ F N ₃ O ₃	64.43 64.43	7.72 7.82	10.73 10.67
19	6-F	H	CH ₂	CH ₃	2	i-C ₃ H ₇	i-C ₃ H ₇	230-233	C ₂₁ H ₂₀ F N ₃ O ₃ ·HCl	58.94 58.75	7.30 7.25	9.82 9.60
20	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	99-100	C ₂₀ H ₂₈ F N ₃ O ₃	63.64 63.54	7.48 7.54	11.13 11.02
21	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	232-235	C ₂₂ H ₂₈ F N ₃ O ₃ ·HCl	58.03 57.82	6.82 7.11	10.15 9.95
22	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	235-237	C ₂₂ H ₂₈ F N ₃ O ₃ ·HCl	59.79 59.57	7.30 7.25	9.51 9.27
23	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3			235-238	C ₂₀ H ₂₆ F N ₃ O ₄ ·HCl	56.14 55.94	6.13 6.40	9.82 9.54
24	6-F	H	CH ₂	CH ₂	3	H	(CH ₂) ₃ OH	138-139	C ₁₉ H ₂₆ F N ₃ O ₄	60.14 59.87	6.91 6.85	11.07 10.91
25	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3	H	(CH ₂) ₃ OH	187-189	C ₁₉ H ₂₆ F N ₃ O ₄ ·HCl	54.61 54.41	6.75 6.52	10.05 9.82
26	6-F	H	CH ₂	CH ₃	3	(CH ₂) ₂ OH	(CH ₂) ₂ OH	198-200	C ₂₀ H ₂₀ FN ₂ O ₅ ·HCl	55.61 55.41	7.00 6.78	9.73 9.65
27	6-Cl	H	H	H	3	CH ₂	CH ₃	131-133	C ₁₈ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃	56.89 56.78	5.97 5.82	12.44 12.65
28	6-Cl	H	H	H	3	CH ₂	CH ₃	279-281	C ₁₈ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	51.35 51.33	5.66 5.64	11.23 11.17
29	8-Cl	H	H	H	3	CH ₂	CH ₃	158-159	C ₁₈ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃	56.89 56.84	5.97 5.93	12.44 12.39
30	8-Cl	H	H	H	3	CH ₂	CH ₃	202-203	C ₁₈ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	51.35 51.33	5.66 5.57	11.23 11.37
31	6-F	H	CH ₂	CH ₂	2	CH ₂	CH ₃	234-235	C ₁₇ H ₂₂ FN ₃ O ₃ ·HCl	54.91 54.75	6.23 6.11	11.30 11.21
32	H	H	H	H	3	CH ₂	CH ₃	118-120	C ₁₅ H ₂₁ N ₃ O ₃	63.35 63.31	6.98 6.91	13.85 13.81

33	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	(CH ₂) ₂ - 	라스상	C ₂₇ H ₂₄ F N ₃ O ₃ ·HCl	60.49 60.51	6.39 6.27	7.84 7.78
34	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3			193-197	C ₂₇ H ₃₂ F N ₃ O ₃ ·HCl	60.84 60.75	6.43 6.35	10.51 10.37
35	H	H	CH ₃	CH ₃	3	CH ₃	CH ₃	135-137	C ₂₈ H ₂₄ N ₃ O ₃	65.23 65.31	7.60 7.61	12.68 12.70
36	6-Cl	H	n-C ₇ H ₇	n-C ₇ H ₇	3	CH ₃	CH ₃	112-115	C ₂₅ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	57.64 57.59	7.26 7.31	9.17 9.25

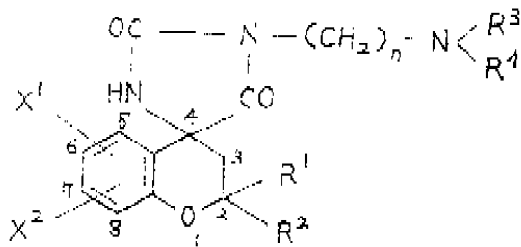


제 7 표

실시 예	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ⁵	R ⁶	용점(°C)	분자식	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
										C(%)	H(%)	N(%)
37	6-Cl	H	H	CH ₃	3		H	219-221	C ₂₅ H ₂₀ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	61.29 61.39	6.09 6.21	8.20 8.30
38	6-Cl	H	H	CH ₃	3		OH	186-188	C ₂₅ H ₂₀ Cl N ₃ O ₄ ·HCl	58.97 58.63	6.09 5.86	7.93 7.93
39	6-F	H	H	H	3		H	166-198	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O ₃	61.71 61.57	6.37 6.38	8.30 8.31
40	6-F	H	H	H	3		H	175-177	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O ₃	62.16 62.39	6.26 6.29	8.70 8.57
41	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		H	215-217	C ₂₇ H ₂₂ Cl N ₃ O ₃ ·HCl	62.54	6.41	8.10
42	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3		OH	227-229	C ₂₅ H ₂₀ Cl N ₃ O ₄ ·HCl	60.67 60.42	6.22 6.18	7.86 7.91
43	6-CH ₃	H	H	CH ₃	3		H	170-172	C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₃ ·Cl	66.99 66.79	7.08 7.32	8.51 8.51
44	6-OCH ₃	H	H	CH ₃	3		H	216-219	C ₂₇ H ₂₂ N ₃ O ₄ ·HCl	64.84 64.70	6.65 6.69	8.40 8.34
45	6-Cl	6-Cl	H	CH ₃	3	OH	H	waxy	C ₂₅ H ₂₂ Cl ₂ N ₃ O ₄ ·HCl	51.18 50.95	5.52 5.47	8.53 8.29
46	6-F	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	waxy	C ₂₇ H ₂₂ F N ₃ O ₄ ·HCl	58.78 58.59	7.08 7.16	8.94 8.88
47	6-F	H	H	H	3	OH	H	204-206	C ₂₅ H ₂₀ FN ₃ O ₄	60.46 60.19	6.40 6.45	11.13 11.61

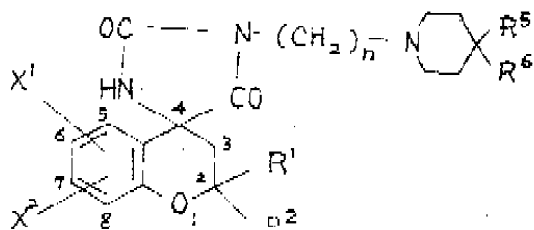
48	6-CH ₃	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	waxy	C ₂₂ H ₃₁ N ₃ O ₄ ·HCl	60.34 60.25	7.37 7.41	9.59 9.62
49	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	211-213	C ₂₁ H ₂₉ FN ₃ O ₄	62.20 61.92	6.96 7.01	10.36 10.25
50	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	195-197	C ₂₁ H ₂₉ F N ₃ O ₄ ·HCl	57.07 56.77	6.61 6.67	9.51 9.24
51	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	OCH ₃	H	207-208	C ₂₂ H ₃₀ F N ₃ O ₄ ·HCl	57.96 57.72	6.63 6.78	9.22 9.11
52	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	154-156	C ₂₁ H ₂₈ Cl N ₃ O ₄	59.78 59.77	6.69 6.42	9.96 9.89
53	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	158-160	C ₂₁ H ₂₈ Cl N ₃ O ₄ ·HCl	55.03 55.01	6.38 6.57	9.17 9.15
54	7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	156-158	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅	64.01 63.98	7.71 7.59	9.74 9.80
55	7-OCH ₃	8-CH ₃	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	157-159	C ₂₃ H ₃₃ N ₃ O ₅ ·HCl	59.03 58.93	7.32 7.04	8.99 8.85
56	6-Cl	H	H	H	3	OH	H	219-221	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₃ O ₄	57.94 57.67	6.14 6.12	10.67 10.60
57	6-Cl	H	H	H	3	OH	H	255-258	C ₂₁ H ₂₄ Cl N ₃ O ₄ ·HCl	63.08 63.14	5.86 5.62	9.76 9.76
58	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	177-179	C ₂₃ H ₃₁ ClN ₃ O ₄	61.40 61.25	7.17 7.11	9.34 9.37
59	6-F	H	CH ₃	CH ₃	4	OH	H	186-187	C ₂₂ H ₃₀ F N ₃ O ₄ ·HCl	57.96 57.77	6.86 6.84	9.22 9.06
60	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-O		154-156	C ₂₁ H ₂₈ FN ₃ O ₄	62.52 62.37	6.50 6.46	10.42 10.32
61	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	=O		153-155	C ₂₁ H ₂₇ F N ₃ O ₄ ·HCl	57.34 57.35	6.19 6.02	9.55 9.37
62	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	-OCOCH ₂	H	216-219	C ₂₃ H ₃₀ F N ₃ O ₅ ·HCl	57.03 56.90	6.46 6.27	9.68 8.63
63	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		OH	169-172	C ₂₂ H ₂₉ F N ₃ O ₄ ·HCl	62.60 62.67	6.42 6.61	8.11 8.23
64	8-Cl	H	H	H	3	OH	H	144-146	C ₁₉ H ₂₇ ClN ₃ O ₄	57.94 57.71	6.14 6.08	10.67 10.51
65	8-Cl	H	H	H	3	OH	H	274-276	C ₂₁ H ₂₄ Cl N ₃ O ₄ ·HCl	53.03 52.94	5.86 5.62	9.76 9.63
66	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	158-160	C ₂₀ H ₂₇ Cl FN ₃ O ₄ ·HCl	59.37 59.24	6.05 6.08	7.42 7.24
67	6-F	H	CH ₃	CH ₃	2	OH	H	169-170	C ₂₀ H ₂₆ FN ₃ O ₄	61.37 61.34	6.70 6.80	10.73 10.56
68	H	H	H	H	3	OH	H	150-152	C ₁₉ H ₂₆ N ₃ O ₄	63.49 63.53	7.01 7.13	11.69 11.66
69	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3	H	H	256-258	C ₂₁ H ₂₈ F N ₃ O ₄ ·HCl	59.22 59.19	6.86 6.78	9.87 10.01
70	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3			146-148	C ₂₃ H ₃₄ F N ₃ O ₄	61.78 61.67	6.76 6.91	9.39 9.27
71	6-F	H	CH ₃	CH ₃	3		H	132	C ₂₁ H ₂₉ FN ₃ O ₃	69.66 69.60	6.93 6.91	9.08 8.90

72	6-F	H	CH ₃	CH ₃	6	OH	H	145-146.5	C ₂₃ H ₂₄ FN ₂ O ₄	64.41 64.21	7.66 7.73	9.39 9.34
73	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	4	OH	H	87-89	C ₂₂ H ₂₀ ClN ₂ O ₄	60.61 60.57	6.94 6.75	9.64 9.58
74	6-Cl	H	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	3	OH	H	174-177	C ₂₃ H ₂₄ ClN ₂ O ₄	61.39 61.29	7.17 7.22	9.34 9.26
75	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	5	OH	H	136-139	C ₂₃ H ₂₂ ClN ₂ O ₄	61.39 61.25	7.17 7.27	9.34 9.35
76	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	7	OH	H	122-124	C ₂₃ H ₂₀ ClN ₂ O ₄	62.81 62.86	7.59 7.61	8.79 8.90
77	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	6	OH	H	131-134	C ₂₄ H ₂₄ ClN ₂ O ₄	62.18 62.18	7.89 7.28	9.06 9.01



제 8 표

실시예	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	용점(°C)	분자식	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
										C(%)	H(%)	N(%)
78	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	-CH ₂ -	H	129-131	C ₂₃ H ₁₉ ClN ₂ O ₃	64.56 64.35	6.12 6.33	9.82 9.71
79	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	-CH ₃		173.5-175	C ₂₃ H ₂₇ ClN ₂ O ₃	59.92 59.90	6.94 6.90	13.31 13.21



제 9 표

실시예	X ¹	X ²	R ¹	R ²	n	R ³	R ⁴	용점(°C)	분자식	원소 분석치 (상단: 이론치, 하단: 분석치)		
										C(%)	H(%)	N(%)
80	6-NO ₂	H	CH ₃	CH ₃	2	OH	H	173.5-175	C ₃₁ H ₂₈ N ₄ O ₆	58.32 58.02	6.53 6.53	12.96 12.96
81	6-NO ₂	8-NO ₂	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	202-204	C ₂₁ H ₁₇ N ₃ O ₆	52.83 52.80	5.70 5.90	14.67 14.55
82	6-CF ₃	H	H	H	3	OH	H	138-160	C ₂₀ H ₂₄ F ₃ O ₄	56.20 56.10	5.66 5.78	9.83 9.80
83	6-Cl	H	CH ₃	CH ₃	3	O-C(CH ₂) ₈ -CH ₃	H 와스상		C ₃₃ H ₄₆ ClN ₂ O ₅	64.62 64.65	8.04 8.23	7.29 7.07
84	6-CF ₃ CH ₂ O	H	CH ₃	CH ₃	3	OH	H	와스상	C ₂₃ H ₃ F ₃ N ₂ O ₅	56.9 56.6	6.23 6.03	8.66 8.60

본 발명을 수행하기 위한 조제의 구체에는 다음의 조제 1과 2로 예시하기로 한다. 사용한 주성분은 2,2-디메틸-6-플루오로-1'-[4-(4-히드록시피페리디노)부틸]스피로[크로만-4,4'-이미다졸리딘]-

2',5'-디온,
 히드로클로라이드이다.

조제 1 : 정제

주성분	10.0부
락토오스	53.5
미소결정성 셀룰로오스	18.0
콘스타치	18.0
스테아린산칼슘	0.5

상기한 성분들을 종래의 방법으로 함께 혼합한 다음 과립으로 만들었다. 과립은 각각 100mg 무게로 정제로 압착성형 시켰다.

조제 2 : 캡슐

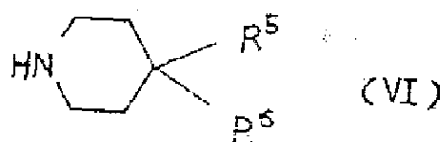
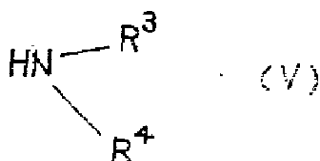
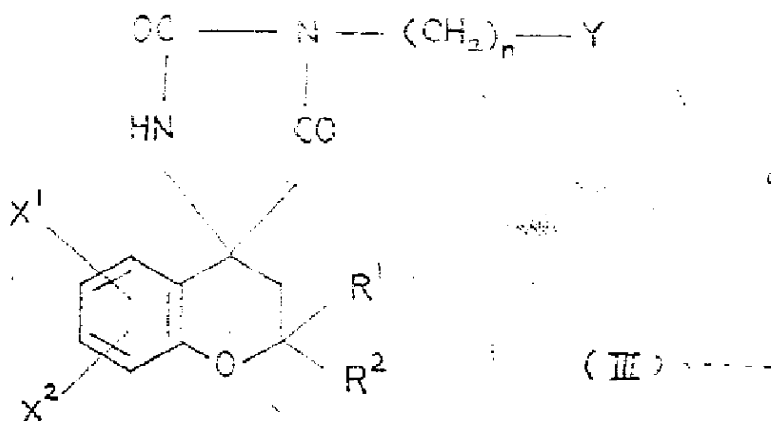
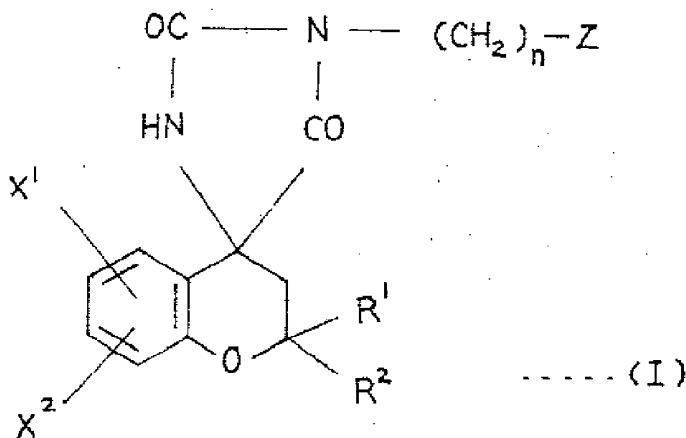
주성분	10.0부
락토오스	70.0
콘스타치	20.0

각각 100mg 무게의 캡슐을 위의 조제에 따라 종래의 방법으로 제조하였다.

(57) 청구의 범위

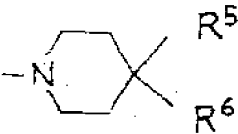
청구항 1

다음 일반식(III)의 화합물을 일반식(V)의 화합물 또는 일반식(VI)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물의 제조방법.



상기 식에서, X^1 과 X^2 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시 또는 니트로기를 표시하며 ; R^1 과 R^2 는 동일 또는 상이하고 각각 수소 또는 저급알킬을 표시하거나, 또는 R^1 과 R^2 는 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 C_5 또는 C_6 시클로알킬기를 형성하며 ; Y 는 할로겐원자를 표시하며 ; n 은 2 내지 7의 정수를 표시하며 ;

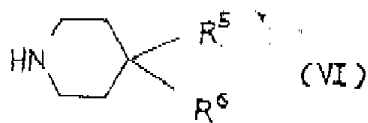
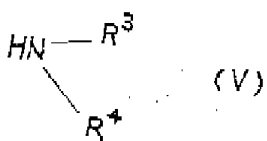
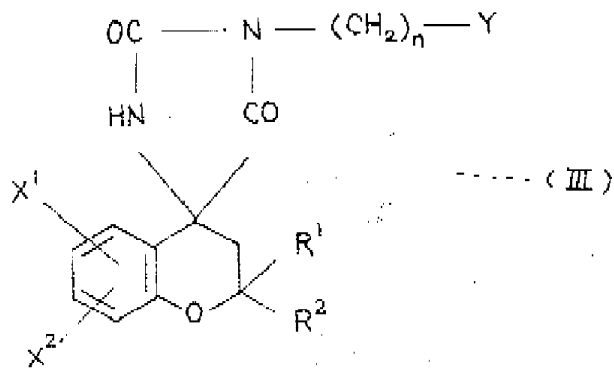
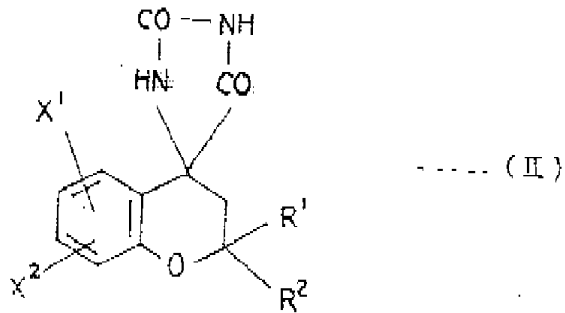
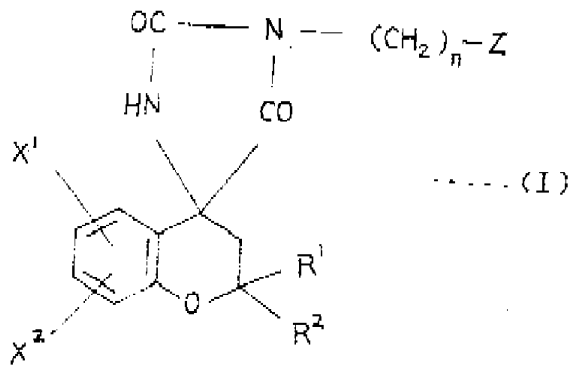
Z는(a) 일반식 $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ 의 기 또는(b)

일반식  의 기를 표시하며 ;

다시 R^3 과 R^4 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 저급알킬, 히드록시알킬 또는 치환된 아르알킬 또는 비치환된 아르알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 는 이들과 결합하는 질소원자와 함께 C_5 또는 C_6 포화헤테로고리기를 형성하고 이 헤테로고리는 다시 산소원자나 질소원자를 포함할 수 있으며 ; R^5 와 R^6 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 페닐 또는 OR^7 (여기서 R^7 은 수소, 아실, 저급알킬 또는 치환된 아르알킬기임)을 표시하거나, 또는 R^5 와 R^6 은 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 2개의 산소원자를 함유하는 5원고리형기를 형성하거나, 또는 R^5 와 R^6 는 함께 식 =0의 기를 형성한다.

청구항 2

일반식(II)의 화합물을 일반식(IV)의 화합물과 반응시켜 일반식(III)의 화합물을 형성하고 이 형성된 화합물을 일반식(V)의 화합물 또는 일반식(VI)의 화합물과 반응시킴을 특징으로하는 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기 식에서, X¹과 X²는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시 또는 니트로기를 표시하며 ; R¹과 R²는 동일 또는 상이하고 각각 수소 또는 저급알킬을 표시하거나, 또는 R¹과 R²는 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 C₅ 또는 C₆ 시클로알칼기를 형성하며 ;

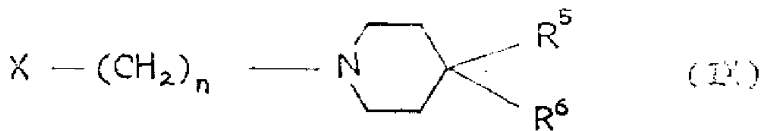
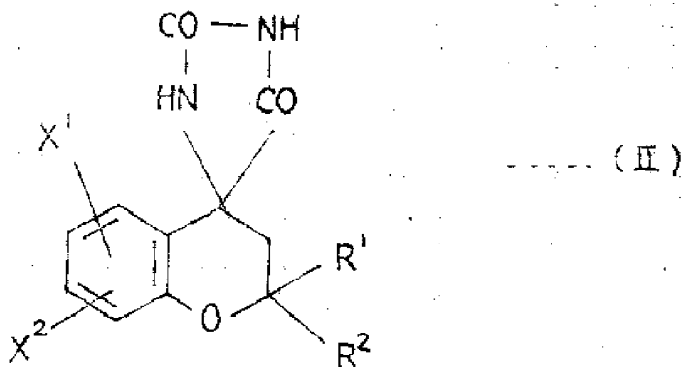
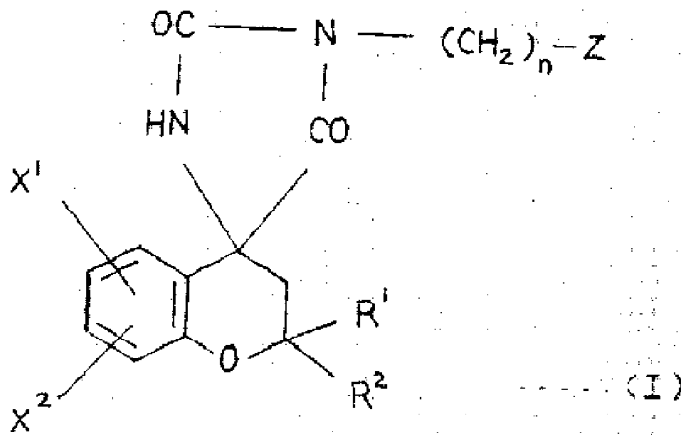
Z는 (a) 일반식 $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ 의 기 또는 (b)

일반식 $-N \begin{matrix} R^5 \\ R^6 \end{matrix}$ 의 기를 표시하며 ;

R^3 와 R^4 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 저급알킬, 히드록시알킬 또는 치환된 아르알킬 또는 비치환된 아르알킬기이거나, 또는 R^3 과 R^4 는 이들과 결합하는 질소원자와 함께 C_5 또는 C_6 포화 헤테로고리기를 형성하고 이 헤테로고리는 다시 산소원자나 질소원자를 포함할 수 있으며 ; R^5 와 R^6 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 페닐 또는 $-OR^7$ (여기서 R^7 은 수소, 아실, 저급알킬 또는 치환된 아르알킬기)임을 표시하거나, 또는 R^5 와 R^6 은 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 2개의 산소원자를 함유하는 5원고리형기를 형성하거나, 또는 R^5 와 R^6 는 함께 식 =0의 기를 형성하며 ; X와 Y는 동일 또는 상이하고 각각 할로겐원자를 표시하며, n은 2내지 7의 정수를 표시하다.

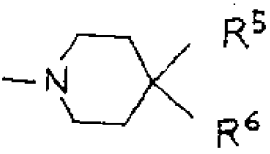
청구항 3

일반식(II)의 화합물을 일반식(VIII)의 화합물 또는 일반식(IX)의 화합물과 반응시킴을 특징으로 하는 일반식(I)의 화합물을 제조하는 방법.



상기 식에서, X^1 과 X^2 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 할로겐, 저급알킬, 저급알콕시 또는 니트로기를 표시하며 ; R^1 과 R^2 는 동일 또는 상이하고 각각 수소 또는 저급알킬을 표시하거나, 또는 R^1 과 R^2 는 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 R^1 또는 R^2 시클로알칼기를 형성하며 ;

Z는(a) 일반식 $-N \begin{matrix} R^3 \\ R^4 \end{matrix}$ 의 기 또는(b)

일반식  의 기를 표시하며 ;

R^3 와 R^4 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 저급알킬, 히드록시알킬 또는 치환된 아르알킬 또는 비치환된 아르알킬이거나, 또는 R^3 과 R^4 는 이들과 결합하는 질소원자와 함께 C_5 또는 C_6 포화 헤테로고리를 형성하고 이 헤테로고리는 다시 산소원자나 질소원자를 포함할 수 있으며 ; R^5 와 R^6 는 동일 또는 상이하고 각각 수소, 페닐 또는 OR^7 (여기서 R^7 은 수소, 아실, 저급알킬 또는 치환된 아르알킬기)을 표시하거나, 또는 R^5 와 R^6 은 이들과 결합하는 탄소원자와 함께 2개의 산소원자를 함유하는 5원 고리형기를 형성하거나, 또는 R^5 와 R^6 는 함께 식 =O의 기를 형성하며, X는 할로겐원자를 표시하며 ; n은 2내지 7의 정수를 표시한다.