

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 특허공보(B1)**

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

A61K 31/44

C07D 401/06

(45) 공고일자 1988년08월22일

(11) 공고번호 특 1988-0001557

(21) 출원번호

특 1982-0001128

(65) 공개번호

특 1983-0008680

(22) 출원일자

1982년03월16일

(43) 공개일자

1983년12월14일

(30) 우선권주장

244, 426 1981년03월16일 미국(US)

(71) 출원인

브리스톨-마이어스 컴퍼니 이사크 야르쿄브스키

미합중국, 뉴욕 10154, 뉴욕 파크 애비뉴 345

(72) 발명자

데비스 엘.템플 주니어

미합중국, 인디애나, 에반스빌, 베르논우드 코트 613

조세프 피.예비취

미합중국, 인디애나, 뉴버그, 버ച 드라이브 8366

월터 지. 로베크 주니어

미합중국, 인디애나, 에반스빌, 펠트만 드라이브 6100

(74) 대리인

나영환

**심사관 : 백남준 (책자공보 제1436호)**

**(54) 아자스피로알칸디온 및 그의 제조방법**

**요약**

내용 없음.

**명세서**

[발명의 명칭]

아자스피로알칸디온 및 그의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

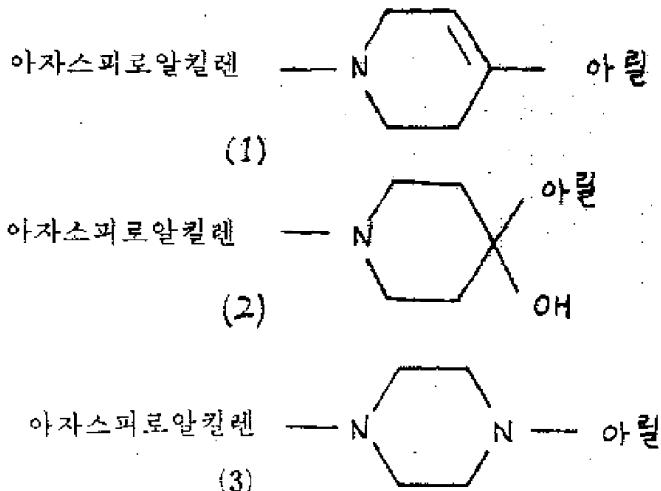
본 발명은 페닐환에 치환체를 가진 N-[(4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)알킬렌]아자스피로알칸디온의 합성에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 중간체인 N-[(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)알킬렌]아자스피로알칸디온의 합성에 관한 것이다.

N-[(4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)알킬렌]아자스피로알칸디온과 N-[(4-히드록시-4-페닐피페리딘-1-일)알킬렌]아자스피로알칸디온은 이종고리를 가진 스피로 계통의 하나의 질소원자를 포함하여 6멤버(member)의 고리를 가진 헤테로사이클릭 탄소화합물이다(546등급, 16소등급).

8-(4-페닐-1-피페라진일)알킬렌)-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온과 3-(4-페닐-1-피페라진일)알킬렌)-3-아자스피로[5.5]-운데칸-2,4-디온은 사이코트로픽(psychotropic)제로서 제조되었으며, 이러한 것에 대해서는 하기특허에 기술되어있다.

1968년 8월 20일자 Wu, Y.H.의 미합중국 특허 제3,398,151호. 1971년 1월 26일자 Wu, Y.H.의 미합중국 특허 제3,558,151호. Wu외 다수의 J.Med.Chem., 12, 876-881(1969).

Wu 및 Wu외 다수의 화합물은 이들의 구조(구조식 3)에 피페라진고리를 포함하고 있으며, 이러한 점에서, 테트라하이드로피리딜과 피페리디닐을 각기 함유한 본 발명의 화합물(구조식 1과 2)과는 다른 것이다.



구조식(3)의 다른 변이체, 특히, 아릴 부분이 헤테로사이클로 치환된 것은 하기 틈하에 기술되어 있다.

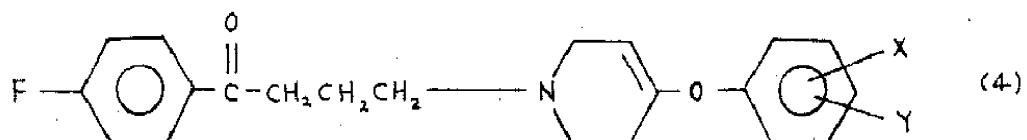
1973년 2월 20일자 Wu외 다수의 미합중국 특허 제3,717,634호.

1976년 8월 24일자 Wu외 다수의 미합중국 특허 제3,976,776호.

Wu 외 다수의 J. Med. Chem., 15, 447-479 (1972)

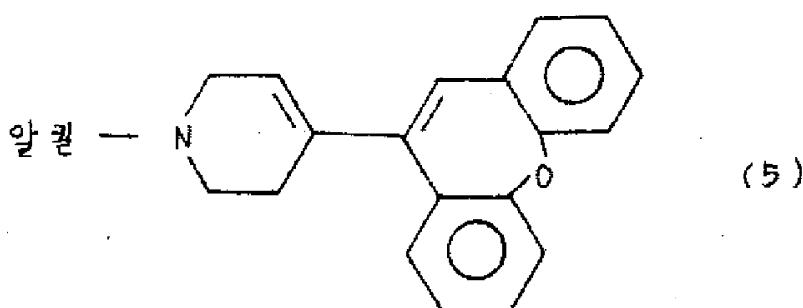
몇 가지 4-치환-1,2,3,6-테트라하이드로피리딜 화합물은 항신경제로서 기술되어 있다.

하기 구조식(4)의 화합물은 Wise, L.D. 외 다수의 특허 제4,218,456호(1980년 8월 19일)에 기술되어 있다.



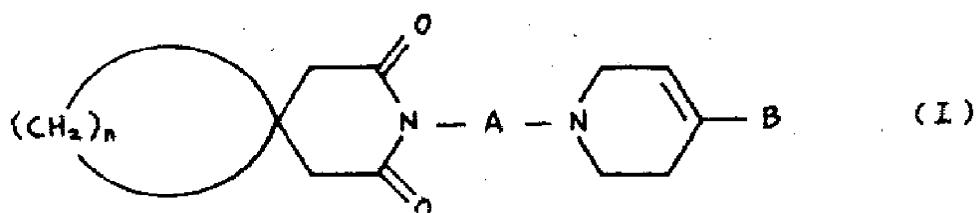
테트라히드로페리딘환에 부티로페논과 아릴옥시 치환체를 가진 화합물은 본 발명의 화합물과 구조적으로 전혀 다르다.

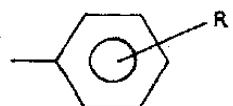
하기 구조식(5)의 항신경제는 Mckenzie외 다수의 미합중국 특허 제4,221,714호(1980년 9월 9일)에 기술되어 있다.



테트라하이드로파리딘 성분에 특이한 이들의 치환체를 가진 이들 화합물은 본 출원의 목적 화합물과 비교하여 구조점으로 다른다는 것을 나타낸다.

본 발명은 하기 일반구조식(1)을 갖는 것을 특징으로 하는 새로운 계열의 CNS-활성화합물과 제약학적으로 알맞은 물질성 산분가영에 관한 것이다.

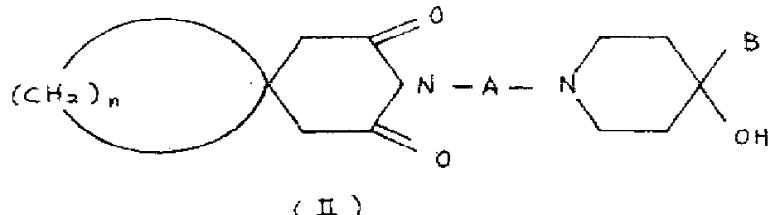




상기식에서,  $n$ 은 4 또는 5의 정수 ; A는 C2-5를 가진 2가 직쇄 알킬렌 ; B는 이다.

상기식에서, R은 수소, C1-4의 저급알킬, C1-4의 저급 알콕시, 또는 할로겐이다.

또한, 본 발명은 구조식(I)의 제조에 유용한 중간체인 하기구조식(II)의 화합물에 관한 것이다.

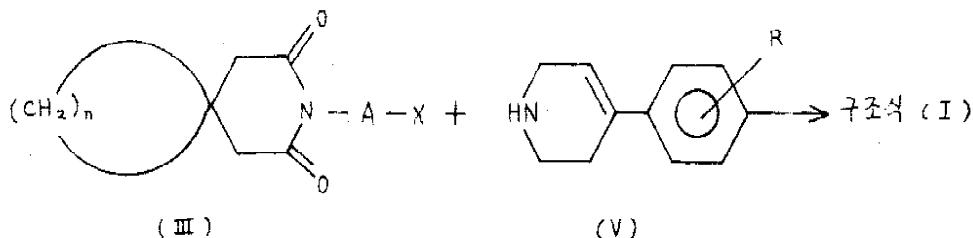


상기식에서  $n$ ,  $A$ ,  $B$ 는 구조식(I)의 정의와 동일하다. 구조식(I)의 화합물을 제조하는데는 몇 가지 공정을 사용할 수 있다.

이러한 공정은 본 발명에서는 기술되어 있지 않지만, 본 발명에 의해 다른 화합물도 제조하기 위하여 변화할 수 있다. 다소 다른 방법으로 동일한 화합물을 제조하는 공정의 변화도 가능하다.

하기 실례를 들어 본 발명을 입증하고자 한다.

### [공정 1]



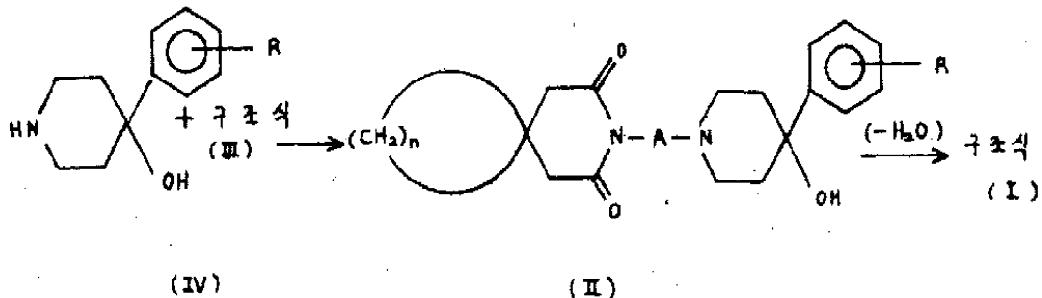
상기식에서, n, A 및 R은 상기 구조식(I)의 정의와 동일하며, X는 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 스페이트, 포스페이트, 토실레이트 또는 메실레이트등과 같은 적합한 치환기이다. 공정 1은 2차 아민을 알킬화함으로서 3차아민의 제조에 적합한 반응조건하에 수행된다. 반응물은 산결합제의 존재 하에 약 60°C-약 150°C의 온도로 알맞은 유기용액내에서 가열된다. 벤젠, 에탄올, 아세토니트릴, 톨루에 및 n-부틸알콜은 유기용액 반응매질의 양호한 실례이다.

산결합제는 탄산칼륨이 양호하지만, 다른 무기 및 3차 유기염기도 다른 알칼리 및 알칼리토금속의 탄산염, 이탄산염, 흑을 수소화물 및 3차아민과 마찬가지로 상용할 수 있다.

구조식(III)의 중간체인 아자스피로데칸-및 운데칸디온은 공정 1의 조건을 사용하여 디 할로알킬과 적합한 글루타르이미드의 반응으로 제조한다.

구조식(V)의 중간체인 4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리돈도 실시예 3의 방법과 같이, 하기에 언급되는 구조식(IV)의 4-페닐-4-하이드록시-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘을 탈수화함으로서 제조할 수 있다.

### [공정 2]

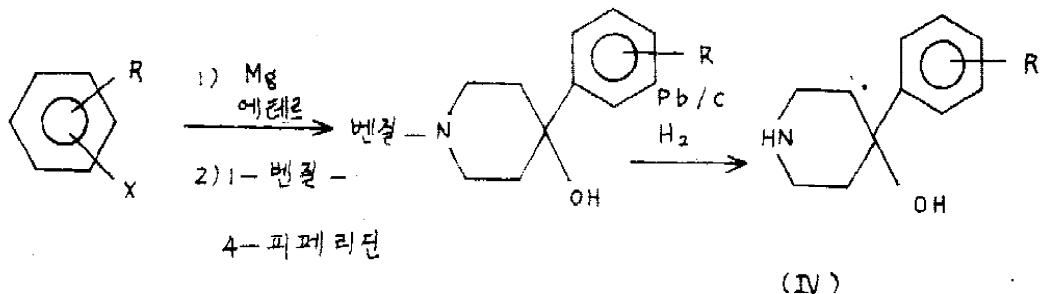


상기식에서,  $n, A$  및  $R$ 은 구조식(I)의 정의와 동일하다.

구조식(III)과 구조식(IV)를 반응시키는 공정 2의 1단계는 동일한 형태의 반응을 하는 공정 1과 유사한 조건 하에 수행된다.

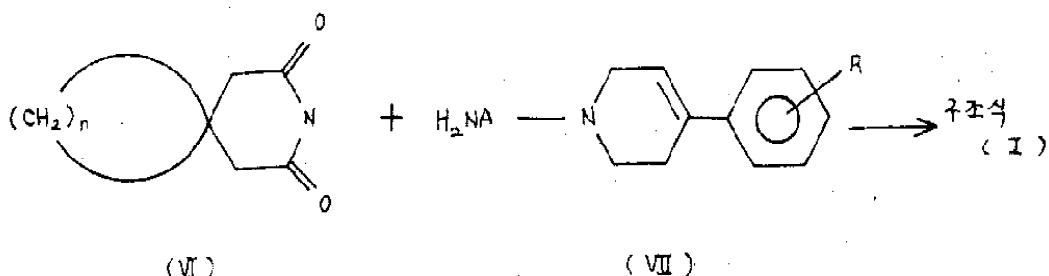
구조식(II)를 구조식(I)로 전환시키는 제2단계는 탈수화 반응에 적합한 반응 조건하에 수행된다. 탈수화에 대하여 H3PO4내에서 P205를 가하면서 구조식(II)를 가열하는 공정(실시예 5참조)등과 같은 공정도 적합하지만, 실온으로 12-24시간 동안 트리플루오로아세트산 내에서 구조식(II)를 교반하는 공정(실시예 3참조)이 양호하다.

중간체인 4-페닐-4-히드록시피페리딘(IV)은 표준합성유기반응법(그리나드시약의 첨가와 접촉 수소분해 탈벤질화)을 이용하여 하기의 공정에 따라서 제조된다.



구조식(I)의 합성에 사용할 수 있는 다른 공정은 하기와 같다.

[공정 3]

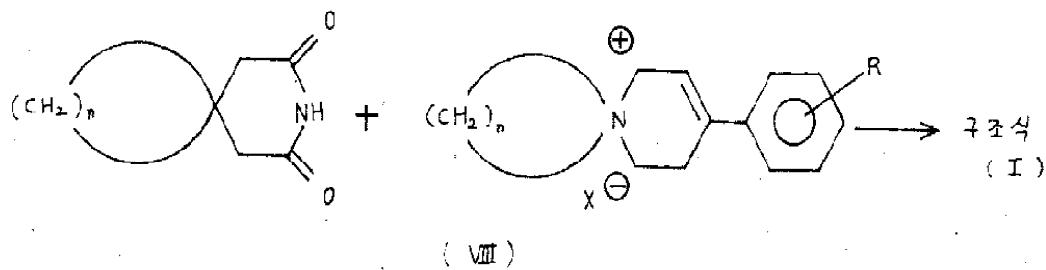


상기식에서 n, A 및 R은 구조식(I)의 정의와 동일하다.

상기공정은 구조식(VI)의 스피로-치환 글루타르 무수물을 구조식(VII)의 1-(W-아미노알킬)-4-알릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘과 반응시키는 것으로 구성된다. 구조식(V)의 화합물을 합성에 유용한 방법은 화학문헌 또는 본문에 기술되어 있다. 이러한 방법의 실례로는 적합한 4-아릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘 혹은 쉽게 전환할 수 있는 구조식(IV)과 같은 전구체(구조식(IV)와 같은 전구체)를 W-시아노 알킬할라이드와 반응시킨 다음, 아민(VII)로 환원시키는 방법을 들 수 있다.

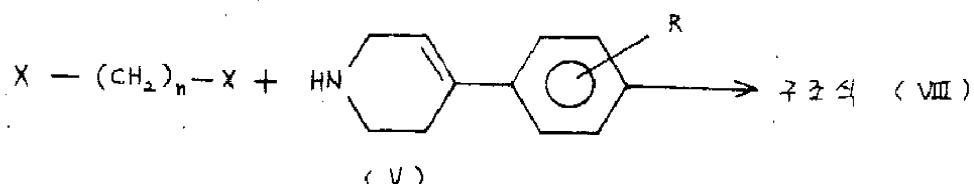
일반적으로, 구조식(VI)과 (VII)의 반응은 불활성 유기용매내에서 승온하에 수행하는 것이 양호하며, 용매로는 피리딘이 양호하고, 온도는 100°C-200°C가 양호하다. 최대수율을 얻기 위하여 보다 장시간의 반응시간이 필요하지만, 2시간이상의 반응시간이면 충분하다.

[공정 4]



본 발명의 구체적 실례에 있어서, 구조식(VIII)의 중간체 화합물은 공정 1에서 기술된 조건을 사용하여 특징의 글루타르이미드와 반응하는데, 이러한 조건중에서 공정 4는 변수로서 작용한다.

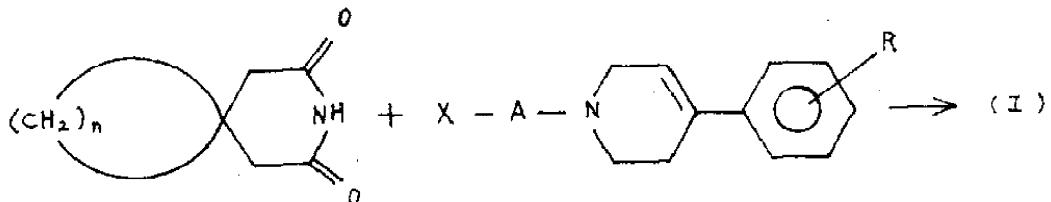
구조식(VIII)의 화합물은 하기의 공정으로 제조된다.



구조식(VIII)의 화합물을 합성하기 위하여, 4-아릴-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(V)는 강염기의 존재 하에 불활성 유기용매 내에서 3당량의 디할로알칸과 혼합된다. 사용될 수 있는 강염기는 알카리금속 산화물, 수소화물, 아미드, 혹은 탄산나트륨 및 탄산칼륨과 같은 탄산염으로 구성된다. 80°~160°C 범위의 비점을 가진 적합한 유기용매로는 액체탄화수소, 탄화수소, 니트릴, 디메틸포름아미드, 탄화수소 에테르 등과 같은 것을 들 수 있다.

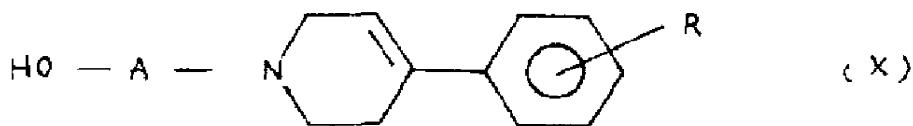
반응은 선택된 매질의 비점에서 용이하게 수행된다. 적합한 반응시간은 용매와 온도에 의존하나, 2~24시간이 알맞다. 일반적으로, 구조식(VII)의 4차화합물의 형성은 비교적 고반응 온도에서 촉진된다.

[공정 5]



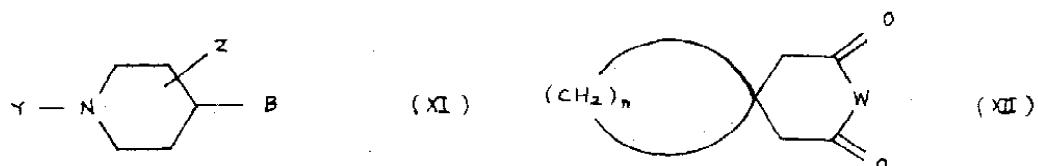
상기식에서, A, R 및 X는 상기 정의된 바와같다.

공정 5는 공정 4에 기술된 반응조건을 사용하여 1당량의 구조식(IX)의 화합물과 1당량의 글루타르이미드의 반응을 나타내고 있다. 구조식(IX)의 할로알킬 반응물은 표준 유기공정법으로 제조한다. 실시예에 따라서, 구조식(V)의 테트라하이드로피리딘과 구조식 HO-A-X의 알카놀할라이드의 반응에 의해 구조식(X)의 중간체가 제조된다.



그 다음, 이러한 중간체는 통상의 기술에 의해 에스테르화되어 구조식(IX)의 반응물을 제공한다. 예를들면, 구조식(X)의 화합물에 작용하는 염화티오닐에 의해 X가 염소인 구조식(IX)중간체가 제조된다. 유사한 방법으로 브로마이드와 요오다이드도 제조된다. 구조식(IX)와 상응하는 인산염, 황산염, 토실레이트, 메실레이트는 통상의 방법으로 제조된다.

구조식(I)의 화합물을 제조하는 본 발명공정은 단일 공정으로 수행된다. 따라서, 구조식(I)의 4-페닐테트라하이드로피리딜알킬렌 아자스피로알칸디온은 본 발명의 단일 공정에 따라서 불활성 유기용액 매질 및 승온하에 구조식(XI)의 테트라하이드로피리딘 또는 그것의 전구체와 구조식(XII)의 스피로글루타르산 유도체의 반응에 의해 제조된다.



상기식에서, Y는 수소(구조식(IV)와(V)), H2N-A-(구조식(VII)), X-A-구조식(IX)), 혹은 (CH2)n=(구조식(VIII))으로 구성된 그룹으로부터 선택되며 ; A, n 및 X는 상기 정의한 바와같고 ; z는 4-히드로시(전구체에 대하여), 또는 3,4-이중결합이며 ;

W는 Y가 H2N-A 일때는 O(구조식(VI))이거나, Y가 X-A-또는 (CH2)n=일때는 N-H이거나, 또는 Y가 수소 일때는 N-A-X이다.

Z가 4-히드록시인 구조식(XI)의 전구체 형태의 중간체를 반응물로서 사용할때에는, 탈수단계는 본 발명의 구조식(I)화합물을 제조하기 위하여 필요하다.

구조식(I)의 본 화합물을 동물에 생물학적실험 함으로써 정신안정제의 특성이 있는 일종의 신경안정활성을 나타냈다.

본문에서 사용된 정신안정제는 안키오실렉티브(anxiolytic)와 신경이완 작용을 지닌다. 통상의 스크리닝 시험은 하기에 기술된 바와 같이, 화합물의 신경안정 특성을 결정하는 데에 이용될 수 있다.

1. 경구처리되어 고정된 쥐의 조건회피반응, 이러한 데이터는 Wu와 다수의 특허와 공보에 기술된 방법으로 얻어진다.

2. 신경이완 작용을 나타내는 도파민 수용체의 결합분석(Burt, Crease, and Snyder, Molec, Pharmacol. 12 : 800(1976) ; Burt, Crease, and Snyder, Science 196 : 326(1977) ; Crease, Burt, and Snyder, Science 192 : 481(1976).).

3. 아모르핀으로 유도된 스테레오형의 거동을 차단하기 위하여 화합물의 주작용력을 결정하는 비고 정한 쥐의 아모르핀 스테레오형 거동시험, 이러한 예비 임상시험에 의해 효과적인 신경이완 효과를 나타내게 됨(Janssen 외 다수의 Arzneimittel -Forsch., 17 : 841(1966)).

본 발명의 화합물의 Wu와 다수의 특허에서 인용된 화합물과 동일한 방법 및 유사한 복용량으로 안키오실렉티브와 신경이완 효과가 나타나도록 포유동물에 투여할 수 있다.

따라서, 본 발명은 포유동물의 체중 kg당 구조식(I)화합물 혹은 무독성의 제약학적으로 알맞는 그들의 산부가영을 0.01-40mg의 정신안정용량으로 포유동물에 투여함으로서 정신신경 혹은 신경불안증의 포유동물에 정신안정효과를 나타나게 하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 화합물과 함께 제약학적으로 알맞는 담체, 희석제, 및 부가제도 첨가할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 포유동물의 체중 kg당 0.1-40mg의 효과적인 용량을 제공함으로서 포유동물에 단계적으로 투여하는데 적합한 단위복용 형태의 약학적 조성을 제조에 관한 것이다.

본 발명의 화합물, 이들의 제조방법 및 생물학적 작용은 하기의 실시예와 청구범위에 더욱 명확하게 기술하였으며, 이는 본 발명의 범위를 제한하고자 하느 것이다.

하기의 실시예에서, 온도는 섭씨(°C)로 표현하였으며, 융점은 정정하지 않았다. 핵자기공명(NMR)스펙트럼은 테트라메틸실란(TMS)2H 밀리온(ppm)당 부로서 표현되는 화학적 변위( $\delta$ )이다. H NMR스펙트럼 데이터에서 각종변위에 대하여 기록된 상대면적은 분자내에 있는 특이한 작용형태의 수소 원자수와 동일하다. 다중도에 관한 변위는 브로드 싱글(bs), 싱글렛(s), 멀티플렛(m), 더블렛(d), 트리플렛(t), 또는 더블렛의 더블렛(dd)로 나타낸다. 사용된 약자는 DMSO-d6(듀트로디메틸설포사이드), CDCl3(듀트로클로로포름)이다. 적외선(IR)스펙트럼은 동일한 작용기값을 가진 흡수 파장수(cm<sup>-1</sup>)이다.

IR은 희석제로서 브롬화칼륨(KBr)을 사용하여 측정하며, 성분 분석은 중량퍼센트로 나타낸다.

#### [실시예 1]

8-[4-(4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온 히드로클로라이드((Ia ; n=4, A=부틸, B=페닐)

30ml 에탄올내에 있는 각각 0.02 mole의 4-페닐-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘(V), 8-(4-브로모부틸)-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온(III) 및, 트리에틸아민용액을 질소기압 반응기 내에서 150°C에서 6시간동안 가열한다음, 질소분위기하에 밀봉하였다. 반응용액을 진공상태에서 증발건조하고, 잔여분을 CHCl3와 H2O로 분획하였다. CHCl3를 MgSO<sub>4</sub>로 건조시키고, 여과 및 농축하여 20-30ml의 에탄올에 용해된 잔여분을 얻은 다음, 에테르 염산으로 산성화하였다.

고체를 여과에 의해 수집하고, 에탄올로부터 재결정화하여 2.5g의 염산염을 얻었다. 융점 215-217°C.

분석 C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl의

계산치 : C, 69.14 ; H, 7.98 ; N, 6.72.

실측치 : C, 68.82 ; H, 7.78 ; N, 6.60.

NMR(DMSO-d6) : 1.52(12,m) ; 2.64(4,s) ; 3.11(6,m) ; 3.68(4,m) ; 6.14(1,m) ; 7.39(5,m).

IR(KBr) : 690, 745, 1119, 1350, 1360, 1680, 1725, 2570 및 2930cm<sup>-1</sup>.

#### [실시예 2]

8-(4-브로모부틸)-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온((IIa ; n=4, A=부틸, X=Br)

500ml의 툴루엔내에 있는 33.4g(0.2mole)의 3,3-테트라메틸렌글루타르이미드, 86.4g(0.4mole)의 1,4-디브로모부탄, 및 89%(0.6mole)의 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(분말화됨)의 슬러리를 20시간 동안 흔류시키고, 반응 혼합물을 가열하면서 여과하였다. 여과물을 농축하고, 진공 증유하여 58%수율을 가진 생성물을 얻었다. 비점 160-167°C/10.1mmHg.

#### [실시예 3]

8-[4-(4-[2-메톡시페닐]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1일)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온하이드로클로라이드((Ic ; n=4, A=부틸, B=2-메톡시페닐)

8-[4-(4-히드록시-4-(2-메톡시페닐)-1-피페리디닐]부틸)-8-아자스피로-[4,5]데칸-7,9-디온((Ic, 3g)을 20ml의 트리플루오로아세트산내에서 18시간동안 실온으로 교반하였다. 반응용액을 진공 농축하여 얻은 NH<sub>4</sub>OH 용액과 CHCl<sub>3</sub>로 분획된 잔여분을 얻었다. 유기층을 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조 및 농축하여, 에탄올내에서 에테르 염산을 지닌 염산염으로 전화도니 오일을 얻었다. 원염을 분리하고, 아세토니트릴-에틸에테르에-서 2번 재결정화하여 1.5g의 생성물(50%)를 얻었다. 융점 159-161°C.

분석 C<sub>25</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub> · HCl의

계산치 : C, 67.18 ; H, 7.90 ; N, 6.27.

실측치 : C, 67.11 ; H, 7.68 ; N, 6.33.

NMR(DMSO-D6) 1.49(12,m) ; 2.60(4,s), 3.04(6,m) ; 3.64(4,m) ; 3.74(3,s) ; 5.74(1,m) ; 7.00(4,m) ; 11.15(1,bs).

IR(KBr) : 760, 1125, 1255, 1355, 1435, 1670, 1722, 2480 및 2955cm<sup>-1</sup>

#### [실시예 4]

8-[4-(4-히드록시-4-[2-메톡시페닐]-1-피페리디닐)부틸]-8-아자스피로(4,5)데칸-7,8-디온하이드로

## 클로라이드

(IIC ; n=4, A=부틸, B=2-메톡시페닐)

4-히드록시-4-(2-메톡시페닐)피페리딘(2g, IVc, 여기서,  $=2\text{-MeO}$ 는 하기의 방법으로 제조됨) ; 8-[4-(1-브로모부틸)]-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-더온(24g, IIIa) :  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.3g) ; 및  $\text{KI}$ (0.15g)을 80mL의 아세토니트릴에 혼합하고, 18시간 동안 환류하였다. 반응 혼합물을 가열하면서 여과한 다음, 진공 농축하여, 70mL의  $\text{CHCl}_3$ 에 용해된 잔여분을 얻었다.  $\text{CHCl}_3$  용액을 50mL로 2번 세척하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조하고, 여과 및 농축하여 3.7g의 오일을 얻었다. 오일을 염산염(에탄올과 에테르 염산)으로 전환하고, 에탄올로부터 재결정화하여 73%수율의 생성물을 얻었다. 융점 246-248°C

분석 :  $\text{C}_{25}\text{H}_{36}\text{N}_{20}\text{O}_4\text{HCl}$ 의

계산치 : C, 64.58 ; H, 8.03 ; N, 6.03.

실측치 : C, 64.33 ; H, 7.82 ; N, 6.02

$\text{NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 1.56(14,m) ; 2.64(4,s) ; 3.10(8,m) ; 3.68(2,m) : 3.84(3,s) ; 5.30(1,bs) ; 7.09(3,m) ; 7.54(1,m) ; 10.80(1,bs).

IR(KBr) 755, 1120, 1238, 1350, 1430, 1672, 1720, 2710, 2930 및  $3300\text{cm}^{-1}$ 

## [실시예 5]

8-[4-(4-(4-클로로페닐)-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)부틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온 하이드로클로라이드(Ib ; n=4, A=부틸, B=4-클로로페닐)

8-[4-(4-[4-클로로페닐]-4-히드록시-1-피페리디닐)부틸]-8-아자스피로(4,5)데칸-7,9-디온 하이드로클로라이드(11.2g)를 10mL의  $\text{H}_3\text{PO}_4$ 로 구성된 교반된 반응 매질에 부분적으로 가하였다. 완전한 침가 후, 교반혼합물을 170°C로 가열하고, 3시간 동안 유지하였다. 반응 혼합물을 냉각후, 실온에선 12시간 방치한 다음, 얼음욕조에서 냉각을 유지하면서 10mL의 물로 가수분해하였다.

가수분해된 혼합물을  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 포화용액을 사용하여 염기성으로 하고, 에테르로 추출하였다. 에테르 추출물을  $\text{MgSO}_4$ 로 건조 및 농축하여, 물은 에탄올 염산용액에 의해 염산염으로 전환된 잔여오일을 얻었다. 에테르를 침가한 다음, 여과 및 건조에 의해 수집된 고체를 침전시켜 0.5g의 생성물(26%)을 얻었다. 융점 222-224°C.

분석  $\text{C}_{24}\text{H}_{31}\text{CIN}_{20}2 \cdot \text{HCl}$ 의

계산치 : C, 63.86 ; H, 7.15 ; N, 6.21.

실측치 : C, 63.52 ; H, 7.18 ; N, 6.10.

$\text{NMR}(\text{DMSO-d}_6)$  : 1.52(12, m), 2.54(4,s), 3.12(6,m), 3.67(4, m), 6.19(1,m), 7.45(4,m), 11.35(1,bs).

IR(KBr) : 810, 1125, 1355, 1670, 1723, 2580 및  $2955\text{cm}^{-1}$ .

## [실시예 6]

8-[4-(4-[4-클로로페닐]-4-히드록시-1-피페리디닐)부틸]-8-아자스피로[4.5]데칸-7,9-디온하이드로클로라이드(IIb ; n=4, A=부틸, B=4-클로로페닐)

4-(4-클로로페닐)-4-히드록시피페리딘(4g, IVb, 여기서,  $R=4\text{-Cl}$ -은 하기방법으로 제조됨) ; 구조식(IIIa)(5.7g) ;  $\text{Et}_3\text{N}$ (1.9g)을 50mL의 에탄올에 용해하고, 5시간 동안 밀봉된 반응기에서 150°C로 가열하였다. 냉각후, 반응 혼합물을 농축하여 잔여분을 얻고,  $\text{CHCl}_3$  및 1M $\text{NaOH}$ 로 분획하였다.  $\text{CHCl}_3$ 층을 분리하고,  $\text{MgSO}_4$ 로 건조한 다음, 농축하여 유지와 같은 잔여분 18.6g을 얻었다. 이러한 물질을 에탄올에 용해하고, 에테르 염산으로 산성화하였다.

여과에 의해 6.9g의  $\text{HCl}$ 염이 얻어졌다. 융점 242-244°C.분석  $\text{C}_{24}\text{H}_{33}\text{CIN}_{20}3 \cdot \text{HCl} \cdot 1/4\text{H}_2\text{O}$ 의

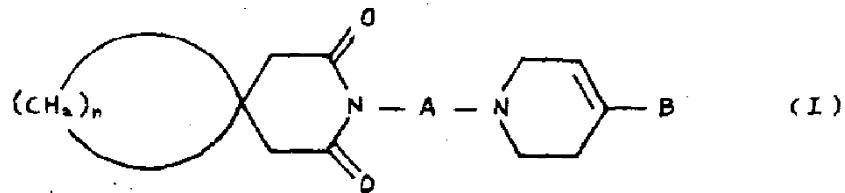
계산치 : C, 61.41 H, 7.31 N, 5.97.

실측치 : C, 60.88, H, 7.34, N, 5.88

## (57) 청구의 범위

## 청구항 1

포유동물 수용체의 체중 1Kg 당 0.01내지 40mg의 유효한 무독성 용량의 하기구조식(I)의 화합물과 약학적 담체로 구성되어 포유동물 수용체의 계통적 특여에 알맞는 단위 용량형의 약학적 조성물.



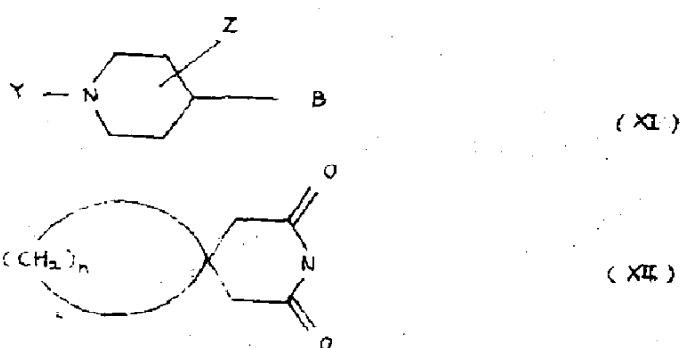
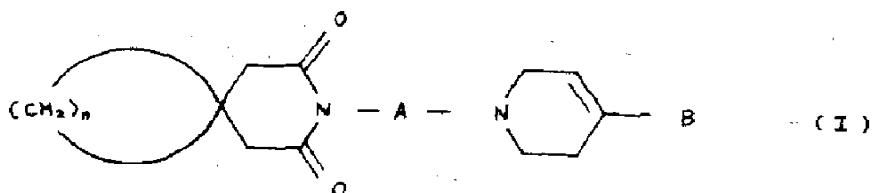
상기식에서,  $n$ 은 4또는 5의 정수, A는 C2-5의 2가 직쇄 알킬렌 ; B는



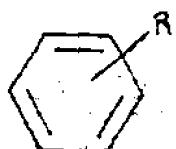
(여기서, R은 수소, C1-4의 저급알킬, C1-4의 저급알콕시 또는 할로겐임).

### 청구항 2

하기구조식(X I)의 테트라하이드로피리딘 유도체와 하기 구조식(X II)의 스피로글루타르산 유도체를 불활성유기용액 매질내에서 승온하에 반응시키는 것을 특징으로 하는 하기구조식(I)의 아자스피로알칼디온의 제조방법 :



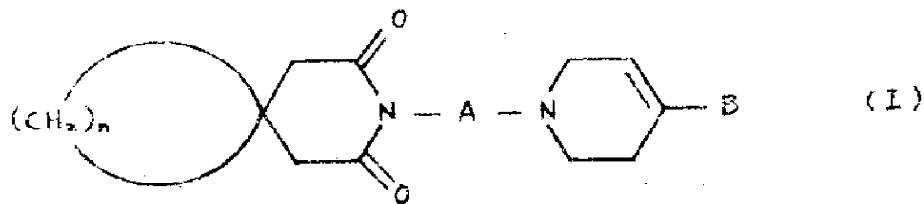
상기식에서  $n$ 은 4또는 5의 정수 ; A는 C2-5의 2가 직쇄알킬렌, B는



(여기서, R은 수소, C1-4의 저급알킬, C1-5의 저급알콕시 또는 할로겐임) ; Y는 수소,  $H_2N-A-$ ,  $X-A-$  또는  $(CH_2)_n-$  ; Z는 4-하이드록시(전구체의 경우), 또는 3,4-이중결합, W는 Y가  $H_2N-A-$ 일때는 00이거나, 혹은 Y가  $X-A-$  또는  $(CH_2)_n-$ 일때는  $N-H$ 이거나, 혹은 Y가 수소일때는  $N-A-X$ 이고 ; 그리고, X는 브로마이드, 클로라이드, 설페이트, 요오다이드, 포스페이트, 토실레이트, 또는 메실레이트와 같은 치환기이다.

### 청구항 3

하기구조식(I)의 화합물과 그것의 제약학적으로 알맞는 무독성 산부가염.



상기식에서, n는 4 또는 5의 정수 ; A는 C2-5의 2가 직쇄 알킬렌 ; B는



(여기서, R은 수소, C1-4의 저급 알킬, C1-4의 저급알콕시, 또는 할로겐임)이다.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 8-[4-(4-페닐-1,2,3,6-데트라하이드로피리딘-1-일)부틸]-8-아자스피로(4,5)데칸-7,9-디온, 또는 그것의 제약학적으로 알맞은 산부가염.

#### 청구항 5

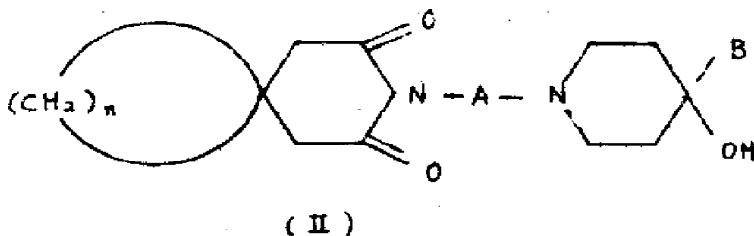
제3항에 있어서, 8-[4-(4-[4-클로로페닐]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온, 또는 그것의 제약학적으로 알맞은 산부가염.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 8-[4-(4-[2-메톡시페닐]-1,2,3,6-테트라하이드로피리딘-1-일)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온, 또는 그것의 제약학적으로 알맞은 산부가염.

#### 청구항 7

하기 구조식(II)의 화합물.



상기식에서, n, A 및 B는 상기 제1항에서의 정의와 같다.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 8-[4-(4-[4-클로로페닐]-4-하이드록시-1-피페리디닐)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온, 또는 그것의 제약학적으로 알맞은 산부가염.

#### 청구항 9

제7항에 있어서, 8-[4-(4-하이드록시-4-(4-하이드록시-4-[2-메톡시페닐]-1-피페리디닐)부틸]-8-아자스피로[4,5]데칸-7,9-디온, 또는 그것의 제약학적으로 알맞은 산부가염.