(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07C 219/20
A61K 31/16
A61K 31/38
C07C 235/26
C07C 235/34
C07D 95/08

(45) 공고일자 1998년12월01일
(11) 등록번호 특0154325
(24) 등록일자 1998년07월09일

(21) 출원번호 특1989-013217
(22) 출원일자 1989년09월12일
(65) 공개번호 특1990-004728
(43) 공개일자 1990년04월12일

(30) 우선권주장 63-231272 1988년09월14일 일본(JP)
(73) 특허권자 닛본 신야쿠 가부시키가이샤 아만 히데아키
일본국 교오토시 미나미쿠 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구치쵸오 14반지
(72) 발명자 오무라 기요시
일본국 교오토시 미나미쿠 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구치쵸오 14반지 닛본 신야쿠 가부시키가이샤내
기세 마사히로
일본국 교오토시 미나미쿠 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구치쵸오 14반지 닛본 신야쿠 가부시키가이샤내
모리타 이와오
일본국 교오토시 미나미쿠 킷쇼오인 니시노쇼오 몬구치쵸오 14반지 닛본 신야쿠 가부시키가이샤내
(74) 대리인 나영환, 도두형

심사관 : 송재욱

(54) 부티닐아민 유도체

요약

내용 없음.

명세서

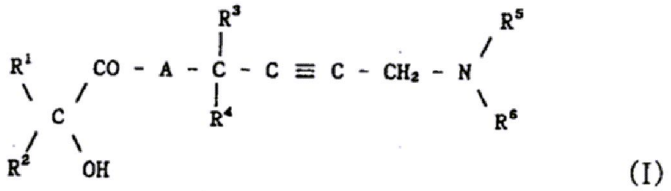
[발명의 명칭]

부티닐아민 유도체

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 항콜린작용 및 칼슘 길항 작용을 나타내며, 빈뇨치료제로서 유용한 하기 일반식(I)로 표시되는 부티닐아민 유도체 및 이의 약리학적으로 허용되는 염에 관한 것이다 :

화학식 1



(I)

상기 식에서,

R^1, R^2는 동일하거나 상이하며, 시클로알킬, 페닐 또는 2-티에닐을 나타낸다.

R^3, R^4는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 알킬을 나타내거나, 또는 R^3와 R^4가 결합하여 인접한 탄소원자

와 함께 시클로알킬을 형성하고 있는 것을 나타낸다.

R^5, R^6는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 알킬을 나타내거나, 또는 R^5와 R^6가 결합하여 인접한 질소원자와 함께 환상 아미노기를 형성하고 있는 것을 나타낸다.

A는 산소 또는 NR(R은 수소 또는 알킬임)을 나타낸다.

단, R^3와 R^4가 수소이고, A가 산소이며, 또한 R^1 또는 R^2중 적어도 하나가 페닐인 경우는 제외한다.

종래, 빈뇨치료제로서는 플라복세이트(flavoxate)가 사용되고 있는 정도로서, 이 분야에 있어서의 의약품의 수는 극히 적었다. 플라복세이트에 후속하는 것으로 테로딜린, 옥시부티닌이 최근 시판되고 있는데 불과하다. 본 발명 화합물과 유사한 화합물로서 옥시부티닌이 있지만, 옥시부티닌은 항콜린 작용이 강하며, 구갈등의 부작용을 나타내어 치료시 큰 장해가 되고 있다.

본 발명자들은 전술한 결점을 충분히 보완하고, 아울러 종래부터 알려져온 빈뇨치료제보다 우수한 작용을 갖는 화합물을 개발하고자하는 목적으로 연구를 거듭해왔다.

본 발명의 요지는, 상기 일반식(I)로 표시되는 화합물의 구조 그 자체에 있다. 본 발명에 의한 화합물은 문헌에 기재된 바 없는 신규 화합물인 동시에, 후술되는 바와 같은 우수한 약효를 가지며, 또한 독성이 낮은 화합물이다.

이하에서는 본 발명에 의한 화합물에 관하여 상세히 설명하고자 한다.

일반식(I)에 있어서, R^1, R^2로서 표시되는 시클로알킬로서는 탄소수 5~7의 것이 바람직한데, 그 예로는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸 등을 들 수 있다.

R^3, R^4는 표시되는 알킬로서는 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1~4의 것이 바람직한데, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다. R^3와 R^4가 결합하여 인접한 탄소원자와 함께 시클로알킬을 형성할 때는 5~6원 환의 것이 바람직하다.

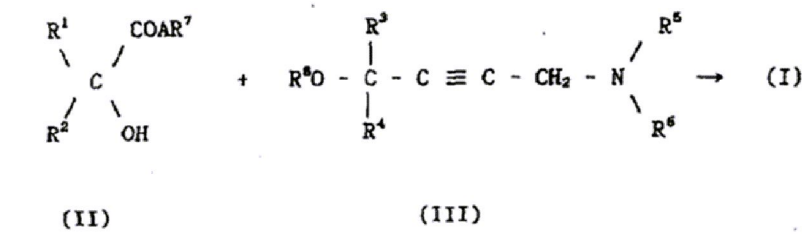
R^5, R^6로서 표시되는 알킬로서는 직쇄 또는 분지상의 탄소수 1~4의 것이 바람직한데, 그 예로는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다. R^5, R^6가 결합하여 인접한 질소원자와 함께 환상 아미노를 형성하는 경우, 환의 구성원자로서 산소, 황, 질소원자 등을 포함하여도 무방하다. 이와 같은 환상 아미노기의 예로서는 피롤리디노, 피페리디노, 피페라지노, 모르폴리노, 티오모르폴리노, 호모피페라지노 등을 들 수 있다. 이들 환상 아미노기는 알콜시 치환 페닐로 치환되어 있어도 무방하다. 상기 알콕시로서는 탄소수 1~4의 것이 바람직한데, 그 예로는 메톡시, 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부틸, 이소부틸, sec-부틸, tert-부틸 등을 들 수 있다.

본 발명 화합물의 염으로서는 예컨데 염산, 황산, 질산, 인산등의 무기 산의염, 주석산, 말레인산, 벤젠설폰산 등의 유기 산의 염 등을 들 수 있다.

본 발명 화합물은, 예를 들면 다음과 같은 방법으로 제조할 수 있다.

반응식 1

A 방법



(II) (III)

(식중, A 및 R^1~R^6는 전술한 바와 같고, R^7은 저급 알킬, R^8은 수소 또는 저급 알카노일을 나타냄)

식(II)로서 표시되는 에스테르 또는 아미드와 식(III)의 2-부틴 화합물을 공지의 방법으로 반응시키므로써 (I)을 제조할 수 있다.

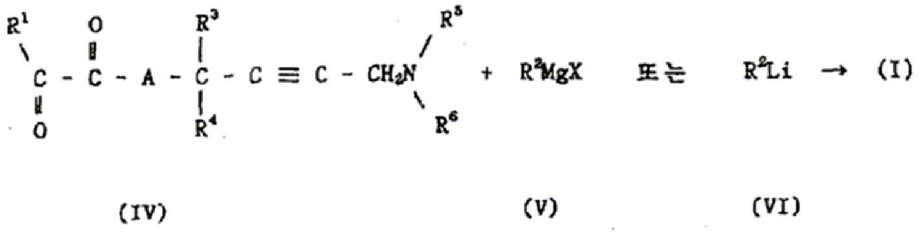
예컨대 상기 반응은 반응에 불활성인 용매중에서 염기 촉매(칼륨 알콕사이드, 나트륨 알콕사이드 등)를 사용하여 탈수관에서 생성되는 알코올을 제거시키거나, 식(II)가 메틸에스테르인 경우는, 바람직하게는 분자체를 공존시켜서 생성되는 메탄올을 선택적으로 흡착시키므로써 고수율로 (I)을 수득할 수 있다. 반응 용매로서는 이와 같은 종류의 반응에 통상 사용되는 것을 사용할 수 있다. 예컨대 벤젠, 톨루엔, n-펜탄, n-헥산, 석유 에테르 등의 탄화수소계 용매, 무수 에테르, 테트라 히드로푸란, 이소프로필 에테르, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜, 디메틸에테르 등의 에테르계 용매, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 설포란 등의 비양성자성 용매 등을 사용할 수 있다. 반응 온도는 50~200℃, 바람직하게

는 90～120℃이다. (III)의 사용량은 (II)에 대하여 1～2배 몰, 바람직하게는 1～1.2배 몰이다.

또한, 산 촉매(황산, p-톨루엔설폰산 등)을 사용하고 (III)을 대과잉량으로 사용하거나, (II)가 메틸에스테르인 경우에는 저비점의 메탄올을 제거하므로써 고수율로 (I)을 제조할 수 있다.

반응식 2

B 방법(그리나드(grignard) 법)



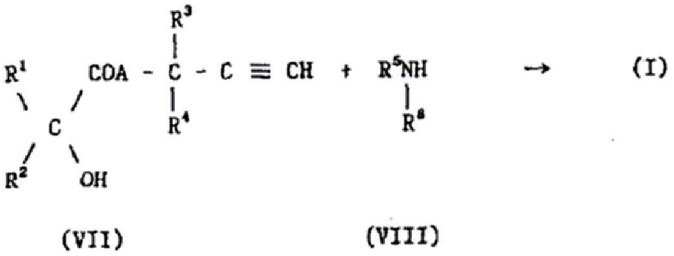
(IV) (V) (VI)

(식중, A, R^1～R^6는 전술한 바와 같다)

식(IV)로서 표시되는 화합물에 식(V)의 그리나드 시약 또는 식(VI)의 리튬 화합물을 반응시키므로써 (I)을 제조할 수 있다. 이 반응은 반응에 불활성인 용매중에서 -78℃～100℃ 사이의 온도, 바람직하게는 -20℃～50℃ 하에 수행된다. 반응용매로서는 무수에테르, 테트라히드로푸란, 이소프로필 에테르, 디옥산, 디메톡시에탄, 디에틸렌글리콜, 디메틸에테르등의 에테르계 용매가 가장 바람직하다. 이외에 벤젠, 톨루엔, n-펜탄, n-헥산, 석유 에테르 등의 탄화수소계 용매나 경우에 따라 아민류도 사용할 수 있다. (IV)는 그리나드 시약이나 리튬 화합물에 대하여 통상 1.0～0.8 당량으로 사용되며, 소량의 동일한 용매에 용해시키고, 여기에 그리나드시약 또는 리튬화합물을 첨가하는 것이 바람직하다.

반응식 3

C 방법(만니히(mannich)반응)



(VII) (VIII)

(식중, A, R^1～R^6는 전술한 바와 같다)

(VII)와 2급 아민(VIII)을 반응시켜 본 발명 화합물(I)을 제조한다. 상기 반응은 만니히 반응으로서, 이 반응은 무용매 또는 반응에 불활성인 용매중에서 알데히드의 존재하에 수행된다. 반응용매로서는 이와 같은 종류의 반응에 통상 사용되는 것을 이용할 수 있다. 예를 들면 메탄올, 에탄올, 프로판올, 부탄올 등의 알코올류, 테트라히드로푸란, 디옥산 등의 에테르류, 아세토니트릴, N,N-디메틸포름아미드, 디메틸설폭사이드, 설포란 등의 비 양성자성 용매, 물 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 알데히드류로서는, 만니히 반응시에 포름알데히드와 등가의 작용을 갖는 시약, 예컨대 파라-포름알데히드, 포르말린, 메틸알, 에틸알, 피페리디노 메틸프탈이미드, 헥사메틸렌테트라민 등을 사용할 수 있다. 알데히드 및 2급 아민의 사용량은 (VII)에 대하여 1～10 배몰 정도면 충분하다. 또한 2급 아민은 염의 형태로 사용할 수 있다. 반응을 촉진시키기 위해서 촉매량(0.01～0.1 몰 등의 량)의 염화 제1구리 또는 아세트산 구리 등의 구리염 또는 염화아연 등을 가하여 반응을 수행하여도 무방하다. 반응 온도는, 통상 0～100℃ 에서 수행하는 것이 좋다. 반응시간은 원료, 알데히드의 종류, 반응온도 등에 따라 다르지만, 통상 20분～40시간이면 충분하다.

출발 원료인 (III), (IV), (VII), (IX)은 신규 화합물을 포함하며, 이들 신규 화합물은 공지의 방법(J. Org. Chem., 27, 2905(1962) ; J. Am. Chem. Soc., 71, 3772(1949) ; J. Med. Chem., 13, 1249(1970) ; Acta. Pharm. Suecica 6, 349(1969) ; Brit. 1051723 ; US 3202655) 또는 후술하는 참고예의 방법과 동일하게 제조할 수 있다.

이와 같이 하여 제조되는 목적 화합물(I)은 자체 공지의 수단에 의해서 유리 염기의 형태 또는 산부가염의 형태로, 예를 들면, 농축, 액성변환, 전용, 용매 추출, 결정화, 분류, 크로마토그래피 등에 의해서 단리 정제할 수 있다.

본 발명 화합물을 의약으로서 투여하는 경우 본 발명 화합물은 그대로 또는 의약적으로 허용되는 무독성이고 불활성인 담체중에, 예컨대, 0.1%~99.5%, 바람직하게는 0.5~90% 함유된 의약조성물로서, 사람을 포함한 동물에게 투여된다.

담체로서는 고형, 반고형, 또는 액상의 희석제, 충전제 및 기타의 처방용 조제1종 이상이 사용된다. 의약조성물은 투여 단위 형태로 투여하는 것이 바람직하다. 본 발명 의약조성물은 경구투여, 조직내투여, 국소투여(경피투여등) 또는 경직장적으로 투여할 수 있다. 상술한 투여방법에 적합한 제형으로 투여됨은 물론이다. 예를 들면, 경구투여가 특히 바람직하다.

빈뇨치료제로서의 용량은 연령, 체중 등의 환자의 상태, 투여경로, 병의 성질과 정도 등을 고려한 다음 조정하는 것이 바람직하나, 통상적으로 성인에 대한 본 발명의 유효 성분량으로서의 1일 투여량은 1~100㎎/1인 범위, 바람직하게는 1~10㎎/1인의 범위가 일반적이다. 경우에 따라서는, 그이하의 용량으로도 충분하며, 또한 역으로 그 이상의 용량을 필요로 할 수도 있다. 또한 1일 2~3회로 분할하여 투여할 수도 있다.

이하에서는 참고예, 실시예 및 시험예를 들어 본 발명을 일층 상세히 설명하고자 한다.

[참고예 1]

α, α-(2, 2'-디티에닐)글리콜산 메틸 에스테르

질소 기류하에 무수 테트라히드로푸란(THF)중에서 마그네슘 0.73g 과 2-브로모티오펜 4.9g 으로부터 통상적인 방법으로 조제한 그리나드 시약을 α-옥소-2-티오펜아세트산 메틸 에스테르 4.25g 의 무수 THF 용액에 빙냉하에 적하한다. 적하 종료후 수온하에서 2시간 교반한 후, 염화 암모늄 수용액(염화암모늄 1.5g/15ml H_2O)을 빙냉하에 가하여 분리한다. THF 층을 황산마그네슘으로 건조시킨 후, 감압하에 농축시키므로써 목적물의 결정이 수득되었다. 이것을 n-헥산-에테르로 재결정하여 3.5g 의 결정을 얻었다.

융점 92~93℃

[참고예 2]

α-시클로헥실-α-페닐글리콜산 1,1-디메틸-2-프로피닐에스테르

질소 기류하에 무수 THF 중에서 마그네슘 3.38g 과 시클로헥실 브로마이드 2.27g 으로부터 통상적인 방법으로 조제한 그리나드 시약을 빙냉하에서 1,1-디메틸-2-프로피닐 벤조일 포르메이트의 무수 THF 용액에 적하한다. 적하 종료후 수온하에서 18시간 교반한 후, 빙냉하에서 염화암모늄 수용액(염화 암모늄 7.5g/30ml H_2O)을 가하여 분리한다.

유기 층을 수세하고, 황산 마그네슘으로 건조시킨 후, 감압 농축시킨다. 유상 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200, 아세트산에틸/n-헥산 1 : 15)로 처리하여 목적물의 유상물질 17.6g 을 수득했다.

IR(필름 cm^{-1}) 3500 3300 2920 2110 1725 1120

동일한 방법으로 하기 화합물들을 수득했다.

α-시클로펜틸-α-페닐글리콜산 1, 1-디메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3500 2950 1725 1250 1130 695

α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜산 1,1-디메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3480 1730 1255 1125 695

α, α-디페닐글리콜산 1,1-디메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3500 13295 2110 1725 1125

α-시클로헥실-α-(2-티에닐) 글리콜산 1-메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3500 3300 2940 2110 1725

α-시클로펜틸-α-(2-티에닐)글리콜산 1-메틸-2-프로피닐 에스테르

원소분석치($C_{15}H_{18}O_3S \cdot 1/10H_2O$)

계산치(%) C 64.30 H 6.54

실측치(%) C 64.03 H 6.63

α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜산 1,1-디메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3500 3300 2910 2100 1725 1120

α-시클로펜틸-α-(2-티에닐)글리콜산 1,1-티메틸-2-프로피닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 3500 3300 2950 2110 1725 1125

α-시클로헥실-α-페닐글리콜산 1-에티닐-1-시클로펜틸 에스테르

α-시클로펜틸-α-페닐글리콜산 1-에티닐-1-시클로펜틸 에스테르

α-시클로헥실-α-페닐글리콜산 1-에티닐-1-시클로헥실 에스테르

α-시클로펜틸-α-페닐글리콜산 1-에티닐-1-시클로헥실 에스테르

α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜산 1-에티닐-1-시클로펜틸 에스테르

α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜산 1-티에닐-1-시클로헥틸 에스테르

N-(2-프로피닐)-2-히드록시-2,2-(2,2'-디티에닐)아세트아미드

융점 128.0℃

N-(2-프로피닐)-2-시클로펜틸-2-히드록시-2-(2-티에닐)아세트아미드

IR(필름 cm^{-1}) 3390 3300 2300 1665 1515

N-(2-프로피닐)-2-시클로헥실-2-히드록시-2-(2-티에닐)아세트아미드

융점 134～135℃

N-(2-프로피닐)-2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐아세트아미드

융점 142.5～143℃

[참고예 3]

α-옥소-2-티오펜아세트산 4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐 에스테르

α-옥소-2-티오펜아세트산 4.3g 을 염화메틸렌에 용해시키고, 0.5ml 의 피리딘을 가한후, 염화티오닐 6.75g 을 빙냉하에 적하한다. 7시간 가열 환류후, 감압하에 농축시킨다. 잔류물에 에테르를 가하여 불용물을 제거한후, 감압하에 농축시킨다. 수득한 유상물질 4.1g 을 빙냉하에 5-디에틸아미노-3-펜틴-2-올 4.5g 의 에테르 용액에 적하한다. 18시간동안 수온하에 교반한후, 탄산칼륨 수용액에서 알칼리성으로 만들고 분리한다. 에테르 층을 물로 세척하고 황산마그네슘으로 건조시킨후, 감압하에 농축시킨다. 유상 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200 아세트산 에틸)로 처리하여 목적물 2.4g 을 유상 물질로서 수득했다.

IR(필름 cm^{-1}) 1735 1665 1410 1195

동일한 방법으로 하기 화합물을 수득하였다.

α-옥소-2-티오펜아세트산 4-디에틸아미노-2-부티닐 에스테르

IR(필름 cm^{-1}) 1735 1660 1410 1185

[참고예 4]

N-(4-디에틸아미노-2-부티닐)벤조일포름아미드

N-(2-프로피닐)벤조일포름아미드 0.36g 과 80% 파라포름알데히드 90㎎ 및 디에틸아민 162㎎ 을 무수 디옥산에 가하고, 염화 제1구리 4㎎ 을 첨가하여 70-80℃ 에서 가열 교반한다. 1.5시간후, 실온으로 냉작시키고, 5% 염산 수용액을 사용해서 산성으로 만들고 수층을 분리한다. 수층을 에테르로 세정한후 빙냉하에 5% 가성소다 수용액으로 약알칼리성으로 만들고, 에테르로 추출한다. 에테르층을 물로 세척하고, 황산마그네슘으로 건조시킨후, 감압하에 농축시킨다. 수득한 유상 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200 클로로포름)으로 처리하여 목적물 0.39g 을 수득했다.

IR 3300 1690 1665 1215

[참고예 5]

α-시클로헥실-α-페닐글리콜산 4-브로모-1,1-디메틸-2-부티닐 에스테르

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 9.5g 의 에테르 용액에 빙냉하에 브롬시안 3.2g 의 에테르 용액을 적하하고, 동일한 온도하에 1시간 교반한 후 수온에서 18시간 교반한다. 반응 종료후, 빙냉하에서 2N-염산 수용액 14ml 를 가하여 에테르 층을 분리한다. 에테르 층을 수세하고 황산 마그네슘으로 건조시킨후, 감압하에 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200 아세트산에틸/n-헥산= 1 : 15)로 전개시켜 목적물 6.0g 을 무색 유상 물질로서 수득했다.

IR(필름 cm^{-1}) 3500 2920 1725 1270 12580 1235 1120

[실시예 1]

4-디에틸아미노-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트 염산염

나트륨 메톡사이드 37㎎ 을 제조하여, n-헵탄에 현탁시켰다. 4-디에틸아미노-2-부티놀 1.09g, α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜산 메틸 에스테르 1.78g 을 가하여 6시간동안 탈수관에서 메탄올을 제거하면서 환

류시킨다. 그후 반응액에 얼음을 가하고, 아세트산 에틸로 희석한후, 유기층을 분리하여 물로 3회 세정하고 황산 나트륨으로 건조시킨다. 용매를 증류제거한후 암적색 유상물질 2.6g 을 수득했다. 이것을 컬럼 크로마토그래피(실리카겔 30g, 클로로포름 : 메탄올 100 : 1～10 :1)로 정제하여 목적물 1.6g 을 적색 유상물질로 수득했다. 이것을 에테르에 용해시키고, 에테르/ 염산에 의해 염산염을 만든다. 이것을 에탄올/에테르로 재결정하여 목적 화합물 1.18g을 담황색 분말로 수득했다.

융점 138.5～140℃

원소분석치($C_{18}H_{21}NO_3S_2 \cdot HCl$)

계산치(%) C 54.05 H 5.54 N 3.50

실측치(%) C 53.97 H 5.53 N 3.37

[실시예 2]

4-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

나트륨 22㎎과 무수 메탄올로부터 제조한 나트륨메톡사이드 54㎎과 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜산 메틸에스테르 1.6g과 4-[4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐]-2-부티닐아세테이트 2.1g을 n-헵탄에 가하고, 탈수관을 부착하여, 생성되는 메틸 아세테이트를 제거하면서, 가열환류 시킨다. 18시간후 반응액에 빙수를 가하여 분리시킨후, 10% 염산 수용액으로 추출한다. 산성층을 에테르로 세정하고, 빙냉하에 10% 가성소다 수용액에 의해 약알칼리성으로 만든 다음 에테르로 추출한다. 에테르 층을 수세한후, 황산마그네슘으로 건조시키고, 감압 농축시킨다. 수득한 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피 (키셀겔 60H)를 이용하여 단리 정제한다. 수득한 유상물질을 방치하면 결정화된다. 이것을 아세트산에틸/n-헥산으로 재결정하여 백색 분말 0.49g를 수득했다.

융점 113～114℃

원소분석치($C_{25}H_{26}N_2O_4S_2$)

계산치(%) C 62.22 H 5.43 N 5.80

실측치(%) C 62.27 H 5.55 N 5.71

[실시예 3]

4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

질소 기류하에 2-브로모티오펜 1.5g과 마그네슘 223㎎으로부터 통상적인 방법에 의해서 제조한 그리나드 시약의 무수에테르 용액을 4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐 α-옥소-2-티오펜아세테이트의 무수 에테르 용액에 -10 내지 -15℃에서 적하한다. 적하 종료후, 동일한 온도에서 3시간 교반한후, 염화 암모늄 수용액(492㎎/6ml H_2O)을 동일한 온도에서 가한다. 에테르 층을 분리하고 수층은 에테르로 추출한다. 에테르층을 합하여 수세하고 황산마그네슘으로 건조시킨후, 감압하에 용매를 증류제거한다. 수득한 유상 잔류물을 플래스 컬럼 크로마토그래피(키셀겔 60H, 클로로포름 : 메탄올 = 20 : 1)로 처리하고, 클로로포름 : 메탄올(100 : 1)로 전개시켜 목적물을 수득한다. 이것을 석유에테르/에테르로 재결정하여 백색 분말 1.47g을 수득했다.

융점 65.5～66℃

원소분석치($C_{19}H_{23}NO_3S_2$)

계산치(%) C 60.45 H 6.14 N 3.71

실측치(%) C 60.20 H 6.10 N 3.98

[실시예 4]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

1,1-디메틸-2-프로피닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 9.4g, 90% 파라포름 알데히드 2.1g, 염화제1구리 62㎎을 무수디옥산 40ml에 가하고, 60℃의 오일 배쓰(bath)상에서 교반한다. 이어서 디에틸아민 2.5g 을 10ml 무수디옥산에 용해시킨 용액을 45분에 걸쳐서 적하한다. 적하 종료후 동일한 온도에서 4시간 교반한다. 실온으로 냉각시키고 불용물을 제거한 후, 감압하에 농축시킨다. 수득한 잔류물을 이소프로필 에테르에 용해시키고, 빙냉하에서 2N-염산을 18ml가하여 생성된 결정을 충분히 이소프로필에테르로 세정한다. 염산염을 클로로포름에 용해시키고, 빙수로 세정한후, 포화 탄산수소나트륨 수용액을 사용하여 알칼리성으로 만든다. 이것을 수세하고 황산마그네슘으로 건조시킨다. 감압하에 농축시킨후, 수득한 유상 물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(키셀겔 60 H, 아세트산 에틸/n-헥산 = 4 : 6)로 처리하여 목적물을 수득했다. 이것을 에테르에 용해시키고, 빙냉하에 15% 염산/에테르를 가하여 염산염을 수득한다. 이것을 아세트산에틸에 의해 재결정하여 무색 프리즘 결정 9.0g 을 얻었다.

융점 158～160℃

원소분석치($C_{24}H_{35}NO_3 \cdot HCl$)

계산치(%) C 68.31 H 8.60 N 3.32

실측치(%) C 68.19 H 8.78 N 3.31

[실시예 5]

4-디에틸아미노-2-부티닐 α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

2-프로피닐 α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜레이트 840㎎, 80% 파라포름 알데히드 136㎎, 디에틸아민 265㎎ 및 염화 제1구리 17㎎을 건조 디옥산에 가하고, 80℃에서 1시간 교반한다. 실온으로 냉각시키고, 감압하에 디옥산을 증류제거한다. 잔류물에 물을 가하여 클로로포름으로 추출한다. 클로로포름 층을 수세하고, 황산마그네슘으로 건조시킨후, 감압 농축시킨다. 잔류물을 실리카겔 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200, 클로로포름 : 메탄올/50 : 1)로 처리하여 목적물을 유상물질로서 수득했다. 에테르/염산에 의해 염산염으로 만들고, 에탄올/에테르/n-헥산으로 재결정을 수행하여 무색 분말결정 0.443g을 수득했다.

융점 119.5℃ (분해)

원소분석치($C_{20}H_{29}NO_3S \cdot HCl$)

계산치(%) C 60.06 H 7.56 N 3.50

실측치(%) C 59.76 H 7.76 N 3.67

[실시예 6]

N-(4-N',N'-디에틸아미노-2-부티닐)-2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐아세트아미드

질소기류하에 무수 테트라히드로푸란(THF)중의 마그네슘 510㎎과 시클로헥실 클로라이드 2.5g으로부터 통상적인 방법으로 제조한 그리나드 시약을 N-(4-N',N'-디에틸아미노-2-부티닐)벤조일포름아미드 2.5g의 무수 THF 용액에 빙냉하에서 적하한다. 적하종료후, 실온에서 18시간 교반하고, 염화암모늄 수용액(1.12g/15ml H_2O)을 빙냉하에 가한다. 수층을 분리한후, THF 층을 수세하고, 황산마그네슘으로 건조시킨후 감압하에 농축한다. 얻어진 잔류물을 플래시 컬럼 크로마토그래피(키셀겔 60H)를 이용하여, 단리 정제한다. 수득한 유상물질을 방치하면 결정으로 된다. 이것을 에테르/석유 에테르로 재결정하여 백색분말 0.74g을 얻었다.

융점 105～105.5℃

원소분석치($C_{22}H_{32}N_2O_2$)

계산치(%) C 74.12 H 9.05 N 7.86

실측치(%) C 74.18 H 9.12 N 7.75

[실시예 7]

1,1-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

1,1-디메틸-2-프로피닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 1.6g을 90% 파라포름알데히드 243㎎과 피롤리딘 440㎎의 무수디옥산 용액을 80℃ 에서 1시간 가열교반한 균일한 용액에 가한다. 이어서 100℃까지 승온시키고, 18시간후 감압하에 농축시킨다. 수득한 잔류물을 이소프로필에테르에 용해시키고, 수세후 5% 염산 수용액으로 추출한다. 산성층을 에테르로 세정한후 클로로포름 추출을 행한다. 클로로포름 층을 빙수로 세정한다. 이어서 포화 탄산수소나트륨 수용액을 클로로포름 추출액에 가하고, 클로로포름층을 분리한후, 수세 및 건조($MgSO_4$)시키고 감압하에 농축시킨다. 수득한 유상물질을 플래시 컬럼 크로마토그래피(키셀겔 60H, 40% 아세트산에틸/n-헥산)으로 처리하여 목적물을 유상물질로서 수득했다.

20% HCl/에테르를 사용해서 염산염으로 만들고, 이것을 아세트산에틸/아세톤으로 재결정하여 무색 막대형(rod) 결정 1.37g을 수득했다.

융점 167～168℃

원소분석치($C_{23}H_{31}NO_3HCl$)

계산치(%) C 68.05 H 7.95 N 3.45

실측치(%) C 67.84 H 7.93 N 3.36

[실시예 8]

4-에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

4-브로모-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 6.0g을 벤젠에 용해시키고, 빙냉하에 에틸아민 8.2g의 벤젠 용액에 1시간에 걸쳐 적하한다. 그대로 18시간 교반한후, 수세하고, 포화 식염수로 세정한 후, 황산 마그네슘으로 건조시키고 감압하에 농축시킨다. 수득한 유상물질을 컬럼 크로마토그래피(와코겔 C-200, 아세트산 에틸/n-헥산=2 : 1)로 처리하여 목적물을 유상물질로서 수득했다. 이것을 이소프로필에테르에 용해시키고, 15% 염산/에테르를 사용하여 염산염으로 만든다. 이것을 에탄올-아세트산에틸로 재결정하여 무색 프리즘결정 3.6g을 수득했다.

융점 158～160℃

원소분석치($C_{22}H_{31}NO_3HCl$)

계산치(%) C 67.07 H 8.19 N 3.56

실측치(%) C 66.75 H 8.25 N 3.75

동일한 방법으로 하기 화합물을 수득했다.

[실시예 9]

4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

융점 128～129℃

원소분석치($C_{18}H_{19}NO_3S_2$)

계산치(%) C 59.81 H 5.30 N 3.87

실측치(%) C 59.84 H 5.41 N 3.94

[실시예 10]

4-모르폴리노-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

융점 113～115℃

원소분석치($C_{18}H_{19}NO_4S_2$)

계산치(%) C 52.27 H 5.07 N 3.71

실측치(%) C 57.07 H 5.29 N 3.71

[실시예 11]

4-피페리디노-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

융점 140～141℃

원소분석치($C_{19}H_{21}NO_3S_2$)

계산치(%) C 60.77 H 5.64 N 3.73

실측치(%) C 61.07 H 5.96 N 3.70

[실시예 12]

1-메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α,α-(2,2'-디티에닐)글리콜레이트

융점 106～107℃

원소분석치($C_{19}H_{21}NO_3S_2$)

계산치(%) C 60.77 H 5.64 N 3.73

실측치(%) C 60.70 H 5.78 N 3.75

[실시예 13]

4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐-α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 156～159℃(분해)

원소분석치($C_{21}H_{31}NO_3S \cdot HCl \cdot 3/4H_2O$)

계산치(%) C 58.99 H 7.89 N 3.28

실측치(%) C 59.17 H 7.85 N 3.44

[실시예 14]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 191～192℃

원소분석치($C_{22}H_{33}NO_3S \cdot HCl$)

계산치(%) C 61.73 H 8.01 N 3.27

실측치(%) C 61.51 H 7.99 N 3.33

[실시예 15]

1,1-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α-시클로헥실-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 164～165℃

원소분석치($C_{22}H_{31}NO_3S \cdot HCl$)

계산치(%) C 62.03 H 7.57 N 3.29

실측치(%) C 61.92 H 7.56 N 3.29

[실시예 16]

4-디에틸아미노-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-(2-티에닐)글리콜레이트

융점 55～57℃

원소분석치($C_{19}H_{27}NO_3S$)

계산치(%) C 65.30 H 7.79 N 4.01

실측치(%) C 65.20 H 8.07 N 4.12

[실시예 17]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로펜틸-α(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 155～156℃

원소분석치($C_{21}H_{31}NO_3S \cdot HCL \cdot 1/4H_2O$)

계산치(%) C 60.26 H 7.82 N 3.34

실측치(%) C 60.38 H 7.86 N 3.60

[실시예 18]

N-(4-N',N'-디에틸아미노-2-부티닐)-2-히드록시-2,2-(2,2'-디티에닐)아세트아미드

융점 98～100℃

원소분석치($C_{18}H_{22}N_2O_2S_2$)

계산치(%) C 59.64 H 6.12 N 7.73

실측치(%) C 59.58 H 6.14 N 7.59

[실시예 19]

N-(4-N',N'-디에틸아미노-2-부티닐)-2-시클로헥실-2-히드록시-2-(2-티에닐) 아세트아미드

융점 77～78℃

원소분석치($C_{20}H_{30}N_2O_2S$)

계산치(%) C 66.26 H 8.34 N 7.73

실측치(%) C 66.12 H 8.59 N 7.65

[실시예 20]

N-(4-N',N'-디에틸아미노-2-부티닐)-2-시클로펜틸-2-히드록시-2-(2-티에닐) 아세트아미드 염산염

융점 131～132℃

원소분석치($C_{19}H_{28}N_2O_2S \cdot HCl$)

계산치(%) C 59.28 H 7.59 N 7.28

실측치(%) C 59.03 H 7.74 N 7.33

[실시예 21]

N-(4-피롤리디노-2-부티닐)-2-히드록시-2,2-(2,2'-디티에닐)아세트아미드

융점 164～166℃

원소분석치($C_{18}H_{20}N_2O_2S_2$)

계산치(%) C 59.97 H 5.59 N 7.77

실측치(%) C 59.72 H 5.87 N 7.70

[실시예 22]

N-(4-피롤리디노-2-부티닐)-2-시클로헥실-2-히드록시-2-페닐 아세트아미드

융점 112～114℃

원소분석치($C_{22}H_{30}N_2O_2$)

계산치(%) C 74.54 H 8.53 N 7.90

실측치(%) C 74.16 H 8.68 N 7.84

[실시예 23]

4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐 글리콜레이트 염산염

융점 80～82℃

원소분석치($C_{23}H_{33}NO_3$ · NCl · 1/4H_2O)

계산치(%) C 64.17 H 8.54 N 3.25

실측치(%) C 64.39 H 8.46 N 3.31

[실시예 24]

1,1-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 174～175℃

원소분석치($C_{24}H_{33}NO_3$ · HCl)

계산치(%) C 68.64 H 8.16 N 3.33

실측치(%) C 68.40 H 8.04 N 3.26

[실시예 25]

1,1-디메틸-4-디메틸아미노-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 155～159℃

원소분석치($C_{22}H_{31}NO_3$ · HCL · 1/2H_2O)

계산치(%) C 65.57 H 8.25 N 3.48

실측치(%) C 65.44 H 8.32 N 3.50

[실시예 26]

1,1-디메틸-4-모르폴리노-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산

융점 186～190℃

원소분석치($C_{24}H_{33}NO_4$ · HCl)

계산치(%) C 66.12 H 7.86 N 3.21

실측치(%) C 65.91 H 7.94 N 3.22

[실시예 27]

1,1-디메틸-4-피페리디노-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 207～208℃

원소분석치($C_{25}H_{35}NO_3$ · HCl)

계산치(%) C 68.79 H 8.44 N 3.31

실측치(%) C 69.18 H 8.36 N 3.23

[실시예 28]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 120～121℃

원소분석치($C_{23}H_{33}NO_3$ · HCl · 1/4 H_2O)

계산치(%) C 66.97 H 8.43 N 3.40

실측치(%) C 67.08 H 8.39 N 3.40

[실시예 29]

1,1-디메틸-4-피페리디노-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 157～158℃

원소분석치($C_{24}H_{33}NO_3$ · HCl · 1/4 H_2O)

계산치(%) C 67.91 H 8.19 N 3.30

실측치(%) C 67.90 H 8.38 N 3.21

[실시예 30]

1,1-디메틸-4-디메틸아미노-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 125～127℃

원소분석치($C_{21}H_{29}NO_3$ · HCl · 1/2 H_2O)

계산치(%) C 64.85 H 8.03 N 3.60

실측치(%) C 65.01 H 8.20 N 3.62

[실시예 31]

1,1-디메틸-4-모르폴리노-2-부티닐 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 150～151℃

원소분석치($C_{23}H_{31}NO_4$ · HCl · 1/4 H_2O)

계산치(%) C 64.78 H 7.68 N 3.28

실측치(%) C 65.07 H 7.75 N 3.27

[실시예 32]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로펜틸 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 132～133℃

원소분석치($C_{25}H_{35}NO_3$ · HCl · 1/4 H_2O)

계산치(%) C 68.47 H 8.39 N 3.19

실측치(%) C 68.56 H 8.42 N 3.27

[실시예 33]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로헥실 α-시클로펜틸-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 113～115℃

원소분석치($C_{26}H_{37}NO_3$ · HCl · 1/4 H_2O)

계산치(%) C 69.00 H 8.57 N 3.10

실측치(%) C 69.14 H 8.65 N 3.14

[실시예 34]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 155～156℃

원소분석치($C_{22}H_{27}NO_3S$ · HCl)

계산치(%) C 62.62 H 6.69 N 3.32

실측치(%) C 62.41 H 6.78 N 3.37

[실시예 35]

1,1-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐-α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 129～130℃

원소분석치($C_{22}H_{25}NO_3S$ · HCl · 1/5 H_2O)

계산치(%) C 62.38 H 6.04 N 3.30

실측치(%) C 62.48 H 6.12 N 3.35

[실시예 36]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로펜틸 α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 149～151℃

원소분석치($C_{24}H_{29}NO_3S$ · HCl)

계산치(%) C 64.34 H 6.75 N 3.13

실측치(%) C 64.09 H 6.81 N 3.15

[실시예 37]

1-[3-(1-피롤리디닐)-1-프로피닐]시클로펜틸 α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 133～135℃

원소분석치($C_{24}H_{27}NO_3S \cdot HCl$)

계산치(%) C 64.63 H 6.33 N 3.14

실측치(%) C 64.35 H 6.57 N 3.18

[실시예 38]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로헥실 α-페닐-α-(2-티에닐)글리콜레이트 염산염

융점 120～121℃

원소분석치($C_{25}H_{31}NO_3S \cdot HCl$)

계산치(%) C 64.99 H 6.98 N 3.03

실측치(%) C 64.99 H 6.93 N 3.00

[실시예 39]

4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α,α-디페닐글리콜레이트 염산염

융점 176～177℃

원소분석치($C_{24}H_{29}NO_3 \cdot HCl$)

계산치(%) C 69.30 H 7.27 N 3.37

실측치(%) C 69.09 H 7.43 N 3.44

[실시예 40]

1,1-디메틸-4-(1-피롤리디닐)-2-부티닐 α,α-디페닐글리콜레이트 염산염

융점 144～146℃

원소분석치($C_{24}H_{27}NO_3 \cdot HCl \cdot 1/10\ H_2O$)

계산치(%) C 69.34 H 6.84 N 3.37

실측치(%) C 69.07 H 6.81 N 3.42

[실시예 41]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로헥실 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 132～134℃

원소분석치($C_{27}H_{39}NO_3 \cdot HCl \cdot 1/4\ H_2O$)

계산치(%) C 69.50 H 8.75 N 3.00

실측치(%) C 69.47 H 8.69 N 3.13

[실시예 42]

1-(3-디에틸아미노-1-프로피닐)시클로펜틸 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염

융점 172～173℃

원소분석치($C_{26}H_{37}NO_3 \cdot HCl$)

계산치(%) C 69.70 H 8.55 N 3.13

실측치(%) C 69.56 H 8.62 N 3.09

[시험예]

이하에서는 본 발명의 대표적인 화합물들의 유용성을 입증하는 약리시험의 결과를 제시하고자 한다.

[시험방법]

1. 토끼 적출 방광 배뇨근에 대한 작용

토끼(JW/NIBUS/RABITON ♂ 2～3㎏)의 방광을 적출한후 방광체부를 종주근에 따라서 절개하여, 폭 2～3㎜, 길이 10㎜의 표본을 만들었다. 표본을 변형된 크렙스액(37±0.1℃ ; 혼합가스로 통기화시킴)을 채운 마그너스 조(Magnus bath)중에 1g의 부하량으로 현탁하였다.

(1) 항콜린 작용

카르바콜을 누적하여 표본을 수축시켜서 카르바콜에 대한 농도 반응 곡선을 구하였다. 표본을 시험하려는 약물로 처리하여 유사하게 농도 반응 곡선을 구하고, 아룬라크샤나(Arunlakshana)와 쉴드(Shild)의 방법에 따라 pA_2 치를 산출하였다.

(2) Ca^{++}길항작용

마그너스 조 액을 Ca^{++}이 없고 KCl이 높은 변형 크렙스액으로 교환하고, 염화칼슘을 누적하여 표본을 수축시켜서 염화칼슘에 대한 농도 반응 곡선을 구하였다. 표본을 시험하려는 약물로 처리하여 유사하게 농도 반응 곡선을 구하고, 아룬 라크샤나와 쉴드에 방법에 따라 pA_2 치를 산출하였다. 그 결과를 하기 표1에 제시하였다. 실시예 4의 화합물의 항콜린 작용은 옥시부티닌의 1/17배로 약해지고 Ca^{++}길항작용은 역으로 8.3배 강해졌다.

2. 래트(rat)방광 율동적 수축에 대한 작용

래트(SD 계 ♂ 280~360g)을 우레탄으로 마취시킨 다음 방광 꼭대기를 약간 절개하여, 벌룬(baloon)을 삽입하고, 벌륜내에 약 37℃의 온수를 주입한 후, 벌룬내부를 일정한 압력으로 조정하고, 율동적 수축을 기록하였다. 수축의 빈도가 일정하게 되었을때 시험하려는 약물을 누적식으로 정맥내 투여하여 수축의 빈도에 대한 영향을 조사하였다. 그 결과를 하기 표2 에 제시하였다.

실시예 4의 화합물은 0.1㎎/㎏의 투여량으로 정맥내에 투여할 경우 용량 의존적으로 수축을 억제했으나 옥시부티닌에서는 이러한 작용이 관찰되지 않았다.

3. 급성독성

마우스(ddY 계 ♂ 6~7 주령)를 일군 4마리로 해서 사용하였다. 전일(16-18시간전)부터 절식시킨 후, 존데(Zonde ; gastric tube)를 사용하여 강제적으로 경구투여하고, 이후 1주일간의 사망률로부터 와일(Weil)씨법에 따라 LD_{50}치를 산출하였다. 실시예 4의 화합물의 D_{50} 치는 841㎎/㎏(경구투여)으로서 옥시부티닌의 LD_{50} 치 354㎎/㎏(경구투여)에 비해 훨씬 약하였다.

4. 혈장중 미변화체 농도

래트(SD 계 ♂ 280~360g)에게 시험하려는 약물을 3㎎/㎏ 의 투여량으로 정맥내에 투여한후, 경시적으로 채혈하고, 혈장중 미변화체 농도를 측정하였다. 실시예 4의 화합물의 소실반감기($t_{1/2}$)는 0.85시간으로 옥시부티닌의 $t_{1/2}$ (0.28시간)보다 훨씬 길고 지속적이었다.

[표 1]

토끼 적출 방광 배뇨근에 대한 작용

	pA_2 치	
	항콜린 작용	Ca^{++} 길항작용
실시예 4	7.33	6.72
옥시부티닌	8.56	5.80

[표 2]

랫트 방광 율동적 수축에 대한 작용

약 물	빈도(수축 수/분)	
	투여전	(0-15 분) 0.1(mg/kg 정맥내 투여)
실시예 4	1.3 ± 0.3	1.1 ± 0.3
옥시부티닌	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2

빈도(수축 수/분) (0-15분)		
0.3	1.0	3.0(mg/kg, 정맥내 투여)
0.8 ± 0.2	0.3 ± 0.1	0.0±0.0
1.0 ± 0.2	1.2 ± 0.1	1.2±0.2

* : $p < 0.05$ ** : $p < 0.01$

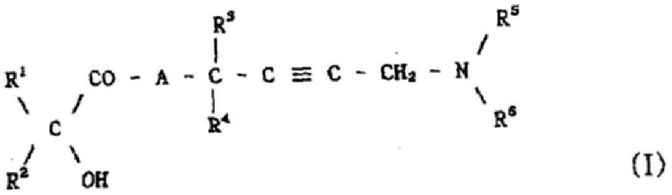
전술한 결과로부터 명백히 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 화합물은 항콜린 작용이 옥시부티닌에 비해 약해지고, 칼슘 길항작용은 강해졌기 때문에 양 작용의 발란스가 매우 양호하다는 특징을 가지며, 우수한 빈뇨치료 효과를 나타낸다. 또한, 혈장중 반감기가 길며, 지속성이 우수하고, 독성도 대단히 낮다.

본 발명의 화합물은 기존의 의약품에는 없는 우수한 작용을 나타내며, 지속성이 있고 독성이 낮기 때문에 장기 투여를 필요로 하는 신경인성(neurogenic) 방광, 방광경축, 신경성 방광염 및 유뇨증 등에 의한 빈뇨 또는 요실금의 치료제로서 안전하게 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)로 표시되는 부티닐아민 유도체 및 이의 약리학적으로 허용되는 염 :



(I)

상기 식에서, R^1 및 R^2는 동일하거나 상이하며, 시클로알킬, 페닐 또는 2-티에닐을 나타내고 ; R^3는 알킬을 나타내며 R^4는 수소 또는 알킬을 나타내거나, 또는 R^3와 R^4가 결합하여 인접한 탄소원자와 함께 시클로알킬을 형성하고 있는 것을 나타내고 ; R^5 및 R^6는 동일하거나 상이하며, 수소 또는 알킬을 나타내거나, 또는 R^5와 R^6가 결합하여 인접한 질소원자와 함께 환상 아미노기를 형성하고 있는 것을 나타내고 ; A는 산소 또는 NR을 나타내며 ; 여기서 R은 수소 또는 알킬을 나타낸다.

청구항 2

제1항에 있어서, 4-디에틸아미노-1,1-디메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염.

청구항 3

제1항에 있어서, 4-디에틸아미노-1-메틸-2-부티닐 α-시클로헥실-α-페닐글리콜레이트 염산염.

청구항 4

제1항의 화합물을 함유하는 빈뇨증, 방광의 다른 과다활성증 및 여러 종류의 뇨실금증을 치료하기 위한

약학 조성물.