(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
C07D 261/20
C07D 413/02
A61K 31/445
A61K 31/535

(45) 공고일자 1999년02월01일
(11) 등록번호 특0173685
(24) 등록일자 1998년10월31일

(21) 출원번호 특1991-014488
(22) 출원일자 1991년08월22일
(65) 공개번호 특1992-004366
(43) 공개일자 1992년03월27일

(30) 우선권주장 571,482 1990년08월23일 미국(US)
692,341 1991년04월26일 미국(US)

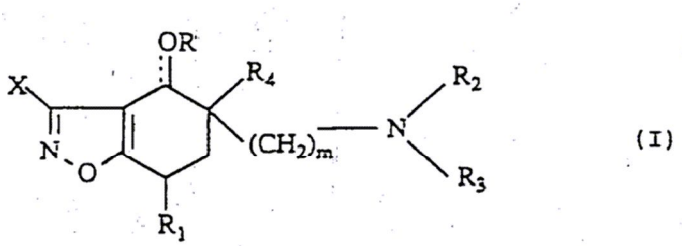
(73) 특허권자 훽스트-렛셀 파마슈티칼즈 인코포레이티드 제이 티. 쉐크 쥬니어
미합중국 뉴저지 08876 써머빌 루트 202-206 노쓰
(72) 발명자 데이빗 고든 웨틀로퍼
독일연방공화국 데-6232 바트 조덴 암 타우누스 크론탈러 스트라세 26
그레고리 마이클 슈츠크
미합중국 뉴저지 08822 플레밍턴 카퍼마인 빌리지 21
피터 앨렌 네모토
미합중국 뉴저지 08805 바운드 브룩 웨스트 유니온 애비뉴 33
(74) 대리인 이병호, 최달용

심사관 : 이미정

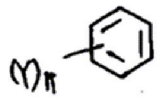
(54) 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 및-올, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

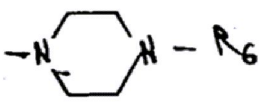
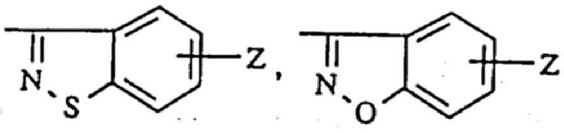
요약

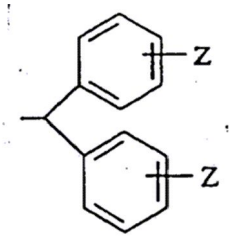
본 발명은 일반식(Ⅰ)의 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 및 -올 또는 이의 약제학적으로 허용되는 산부가염 및 해당되는 경우 이들의 기하 이성체 및 광학 이성체 및 라세미체 혼합물에 관한 것이다.

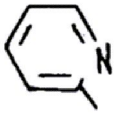


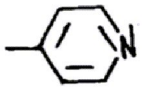
(I)



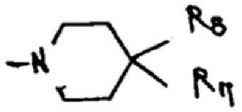
상기식에서, X는 또는 저급 알킬이고; Y는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이며; R은 문제의 산소원자와 탄소원자간의 결합이 단일 결합일 때 H이며; 점선은 산소 원자에 대한 이중결합 부분이며; R_1은 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이며; R_2 및 R_3는 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이거나, R_2와 R_3가 질소원자와 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸-1-일, 1-피페라지닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 임의로 치환된 헤테로사이클(여기에서, 치환체는 수소 또는 저급 알킬이다); 일반식  (여기에서, R_6는 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬  2-피리



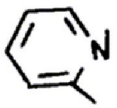
디닐, 

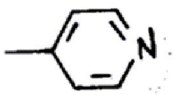
, 일반식 의 2-피리디닐 또는 일반식 

의 4-피리디



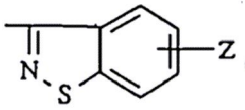
닐이다)의 4-치환된-1-피페라지닐; 일반식 (여기에서, R_7은 수소, 저급 알킬, 아

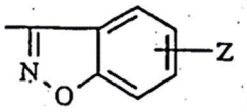


릴, 아릴 저급 알킬, 일반식 의 2-피리디닐, 일반식 

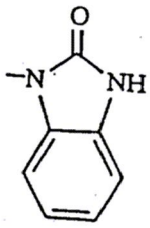
의 4-피리디닐, 일반식



의 2-피리미디닐, 아릴카보닐, 

, 

또는



이고, R_8은 수소 또는 -OH이다)의 4-치환된 -1-피페리디닐을 형성하며; R_4는 수소, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이며; Z는 염소, 브롬 또는 불소이며; m 및 n은 각각 1 내지 4의 정수이다.

본 발명에 따른 화합물은 정신병 억제제 및 진통제로서 유용하다.

명세서

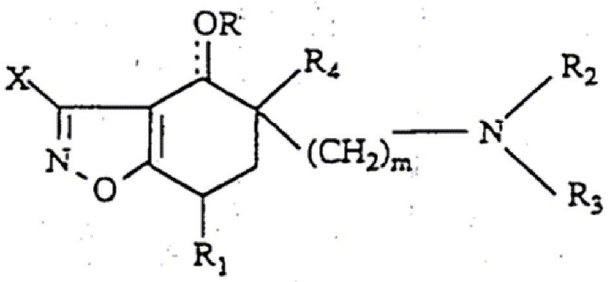
[발명의 명칭]

6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 및 -올, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 약제학적 조성물

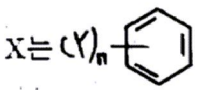
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 일반식(Ⅰ)의 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 및 -올, 약제학적으로 허용되는 이의 산부가염 및, 경우에 따라, 이의 기하 이성체, 광학 이성체 및 라세미체 혼합물에 관한 것이다.

화학식 1

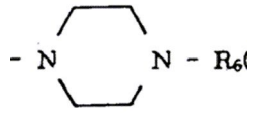


(I)

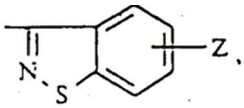
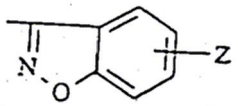


상기식에서, X는 또는 저급 알킬이고; Y는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 트리플루오로메틸, 니트로 또는 아미노이며; R은 문제의 산소원자와 탄소원자간의 결합이 단일 결합일

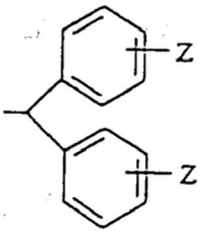
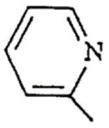
때 H이고; 점선은 산소 원자에 대한 이중결합 부분이며; R_1은 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이고; R_2 및 R_3는 독립적으로 수소, 저급 알킬 또는 아릴 저급 알킬이거나, R_2와 R_3이 질소원자와 함께 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 이미다졸-1-일 및 1-피페라지닐로 이루어진 그룹 중에서 선택된 임의로 치



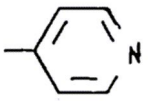
환된 헤테로사이클(여기서, 치환체는 수소 또는 저급 알킬이다); 일반식 (여기에

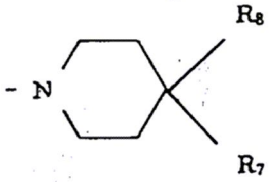
서, R_6는 저급 알킬, 아릴, 아릴 저급 알킬 , , 2-피리미딜,

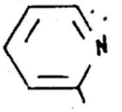
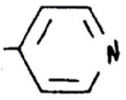
, 일반식 의 2-피리디닐 또는 일반식



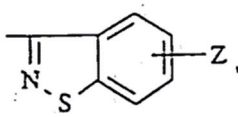
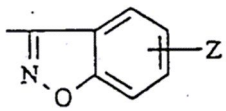
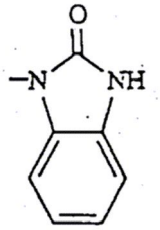
의 4-피리디닐이다)의



4-치환된-1-피페라지닐; 일반식 (여기에서, R_7은 수소, 저급 알킬, 아릴, 아릴


저급 알킬, 일반식 의 2-피리디닐, 일반식 의 4-피리디닐, 일반식 의

2-피리미디닐, 아릴카보닐, , 또는 이고 R_8은 수소 또는 -OH이다)의 4-치환된 -1-피페리디닐을 형성하며; R_4는 수소, 저급 알콕시카보닐 또는 아릴옥시카보닐이고; Z는 염소, 브롬 또는 불소이며; m 및 n은 각각 1 내지 4의 정수이다.

본 발명에 따른 화합물은 정신병 억제제 및 진통제로서 유용하다.

명세서 및 첨부된 특허청구의 범위 전반에 걸쳐서, 특정의 화학식 및 명칭은 존재할 경우 모든 기하 이성체, 입체 이성체 및 이들의 라세미체 혼합물을 포함한다.

저급 알킬이란 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄 알킬그룹을 의미한다. 이러한 예에는 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, t-부틸 및 직쇄 및 측쇄 펜틸 및 헥실이 포함된다.

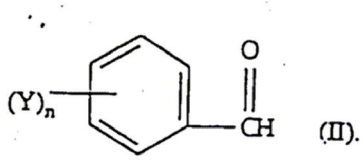
아릴이란 m-메톡시페닐을 포함하여, 하나 이상의 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시 또는 트리플루오로메틸 그룹으로 임의로 치환된 페닐 그룹을 의미한다.

할로겐은 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다.

X가 페닐인 본 발명에 따른 화합물은 다음의 방법에 따라 제조한다. R, R_1,R_2, R_3, R_4, X, Y 및 Z, 및 정수 m 및 n은 달리 언급이 없는 한 전술한 바와 같다.

치환된 벤즈알데하이드는 일반식(II)로 표현되는 화합물중에서 선택된다.

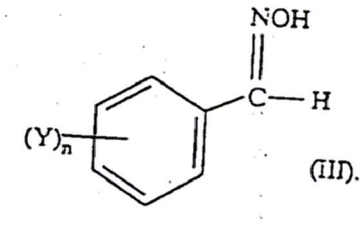
화학식 2



(II).

이러한 벤즈알데하이드는 널리 공지되어 있거나 본 분야의 전문가들에게 널리 공지된 통상의 기술을 이용하여 합성할 수 있다. 화합물(II)를 통상적인 옥심 형성 조건하에서 하이드록실아민 하이드로클로라이드와 반응시켜 일반식(III)의 옥심 화합물을 형성한다.

화학식 3

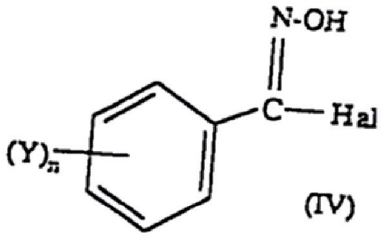


(III).

전형적으로, 본 반응은 피리딘, 피클린 또는 클리딘 등의 염기성 방향족 용매하에, 약 실온 내지 100℃에서 0.5 내지 2시간 동안 수행한다.

옥심(III)을 Cl_2 또는 Br_2 등의 할로겐과 반응시켜 일반식(IV)의 할로-옥심을 형성한다.

화학식 4



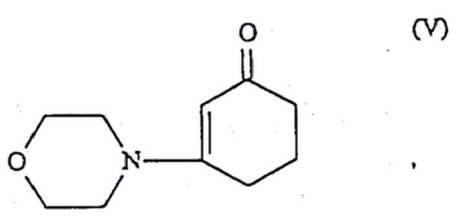
(IV)

상기식에서, Hal은 Cl 및 Br 중에서 선택된 할로겐이다.

전형적으로, 본 반응은 디클로로메탄, 클로로포름 또는 8N HCl 등의 불활성 용매하에 0 내지 15℃에서 수행한다. 기상 할로겐, 예를 들면, Cl_2를 반응 온도가 15℃ 이하로 유지되는 비율로 반응물에 버블링시킨다. 할로겐을 약 2 내지 10분동안 버블링시킨 후, 용매가 8N HCl이 아닌 경우, 기상 할로겐을 추가로 버블링시키는 동안 더 이상 색채의 변화가 관찰되지 않을 때까지 트리에틸아민/용매 용액을 적가한다.

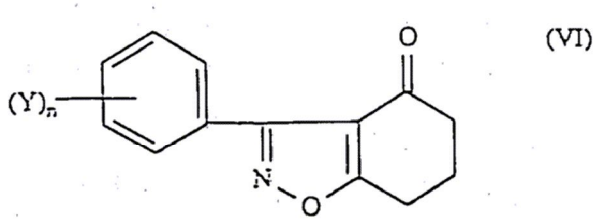
화합물(IV)를 일반식(V)의 화합물과 반응시켜 일반식(VI)의 화합물을 형성한다.

화학식 5



(V)

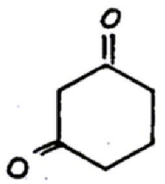
화학식 6



(VI)

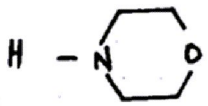
화합물(Ⅴ)는 널리 공지되어 있거나 당해 분야의 전문가에 의해 널리 공지된 통상적인 기술로 합성할 수 있다. 예를 들면, 화합물(Ⅴ)는 문헌[참조:Edward J. Cone et al., J. Organic Chemistry 37, No. 26,4436(1972)]에 기재된 방법에 따라 제조할 수 있다. 전형적으로, 일반식(Ⅶ)의 1,3-사이클로 헥산디온을 벤젠 또는 톨루엔 등의 불활성 용매하에 일반식(Ⅷ)의 모르폴린과 질소 대기하에 환류하면서 1 내지 2시간 동안 반응시켜 화합물(Ⅴ)를 수득한다.

화학식 7



(Ⅵ)

화학식 8

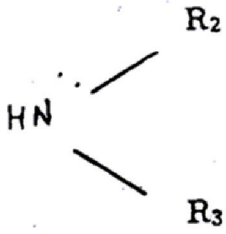


(Ⅷ)

화합물(Ⅳ)를 디클로로메탄 또는 클로로포름 등의 불활성 용매 속에 함유된 화합물(Ⅴ)와 2 내지 3당량의 트리에틸아민 존재하에 주위온도에서 18 내지 24시간 동안 반응시켜 화합물(Ⅵ)를 수득한다.

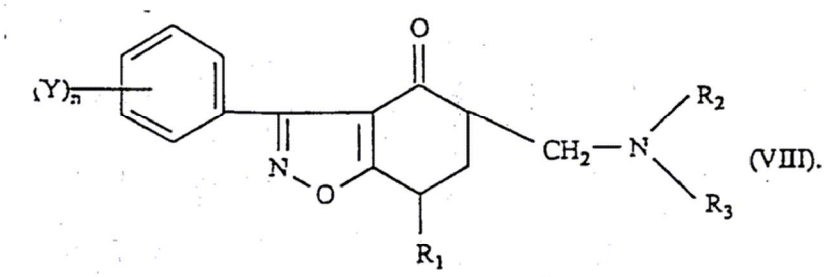
화합물(Ⅵ)을 일반식(Ⅶ)의 아민과 파라포름알데하이드의 존재하에서 반응시켜 본 발명에 따른 일반식(Ⅷ)의 화합물을 형성한다.

화학식 9



(VII)

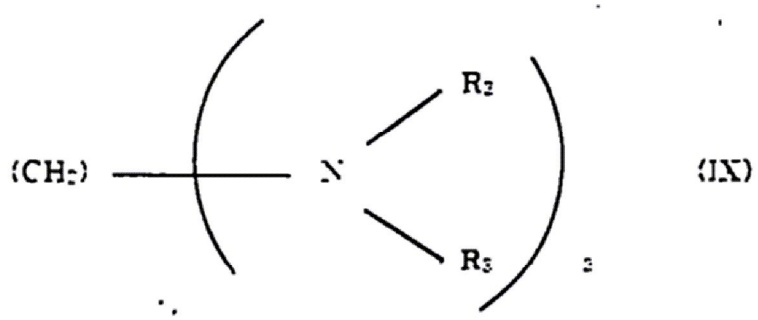
화학식 10



(VIII).

전형적으로, 본 반응은 메탄올, 에탄올 또는 이소부탄올 등의 알칸올계 용매하에 25 내지 100℃에서 1 내지 24시간 동안 수행한다. 이와 다른 방법으로, 화합물(Ⅷ)은 화합물(Ⅵ)를 일반식(Ⅸ)의 아민과 트리플루오로아세트산 또는 메탄설폰산 등의 강유기산의 존재하에 반응시킨다.

화학식 11

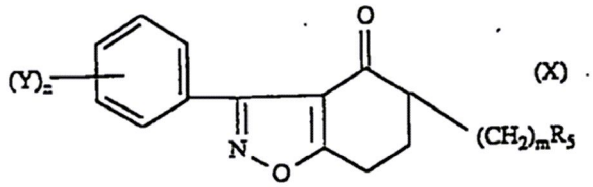


(IX)

전형적으로, 반응은 용매로서 유기산을 사용하여 0 내지 100℃에서 1 내지 12시간 동안 수행한다.

화합물(Ⅷ)은, R_2 및 R_3이 알킬일 경우, 헤테로사이클릭 그룹, 예를 들면, 피페리디닐, 피롤리디닐, 모르폴리닐, 1H-이미다졸-1-일, 1-피페라지닐, 4-치환된-1-피페라지닐 또는 4-치환된-1-피페리디닐 그룹을 함유하는 염기 등의 고비점 아민으로 치환 반응시켜 본 발명에 따른 일반식(Ⅹ)의 화합물을 형성한다.

화학식 12

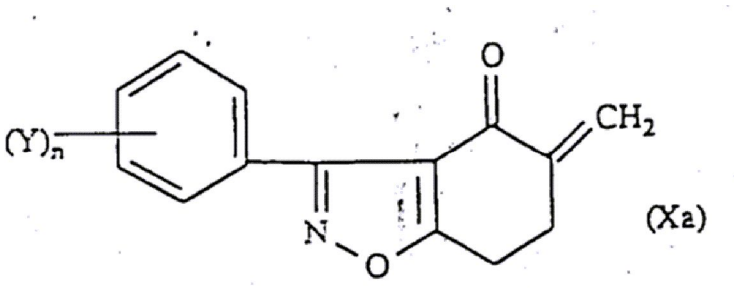


(X)

상기식에서, R_5는 헤테로사이클릭 그룹이다.

본 반응에서의 중간체는 일반식(Ⅹa)의 5-메틸렌 유도체이다.

화학식 13



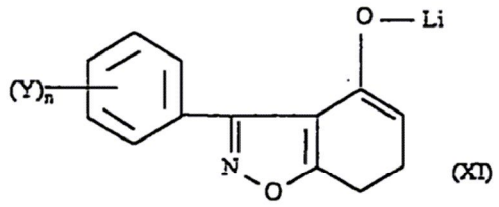
(Xa)

화합물(Xa)는 화합물(Ⅷ)을 먼저 과량의 메틸 요오다이드로 처리한 다음, 수성 중탄산나트륨 등의 염기로 처리함으로써 독립적으로 제조할 수 있다. 화합물(X)의 다른 제조방법으로는, 화합물(Xa)를 전술한 바와 같은 헤테로사이클로 함유하는 염기 등의 고비점 아민을 사용하여 부가 반응시킨다.

다른 제조방법은 다음과 같다.

화합물(Ⅵ)를 통상적인 리튬 첨가 기술 또는 조건하에서, 즉 리튬 디이소프로필아미드, 리튬 비스(트리메틸실릴)아미드 또는 리튬 디사이클로헥실아미드 등의 유기 리튬 첨가제와, 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디메톡시에탄 등의 에테르계 용매하에 -78 내지 25℃에서 0.15 내지 3시간 동안 불활성 대기(예:질소 대기) 하에서 반응시켜 리튬을 첨가함으로써 일반식(XI)의 화합물을 형성한다.

화학식 14



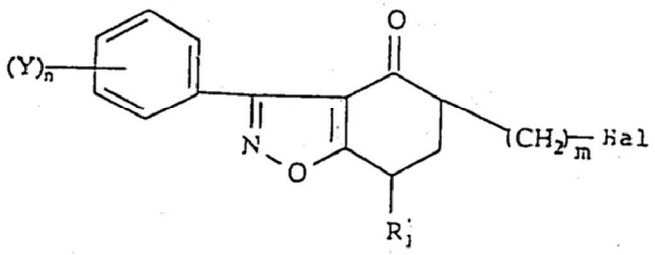
(XI)

이어서, 화합물(XI)를 일반식(XII)의 디할로알칸, 예를 들면, 1-클로로-3-요오도프로판과 반응시켜 일반식(XIII)의 화합물을 형성한다.

화학식 15

$$Hal\text{-}(CH_2)m\text{-}Hal \qquad (XII)$$

화학식 16

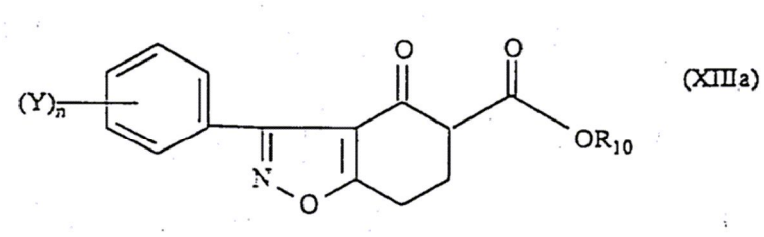


(XIII)

상기식에서, 각각의 Hal은 독립적으로 Cl, F, Br 또는 I이다.

다른 방법으로는, 화합물(XI)를 일반식 Hal-COO-R_{10}(여기서, Hal은 Cl 또는 Br이고 R_{10}은 저급 알킬 또는 아릴이다)의 할로알킬 또는 할로아릴포름에이트와 반응시켜 일반식(XIIIa)의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 17

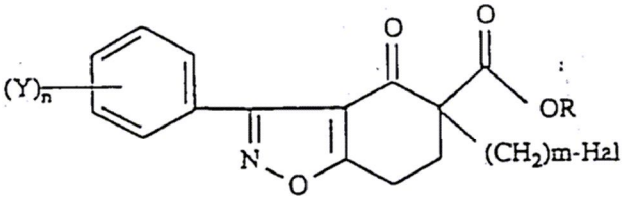


(XIIIa)

전형적으로, 이들 반응은 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란 또는 디메톡시에탄 등의 에테르 용매하에 -78 내지 25℃에서 0.5 내지 24시간 동안 수행한다.

화합물(XIIIa)는 전술한 일반식(XII)의 디할로알칸과 추가로 반응시켜 일반식(XIIIb)의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 18

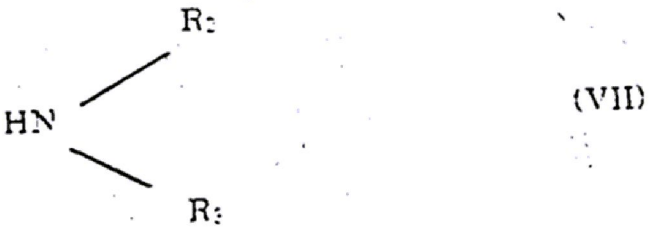


(XIIIb)

전형적으로, 본 반응은 아세톤, 메탄올 또는 아세토니트릴 등의 극성 용매 하에서, 탄산칼륨, 탄산나트륨 또는 나트륨 메톡사이드 등의 염기 존재하에 0 내지 100℃에서 1 내지 24시간 동안 수행한다.

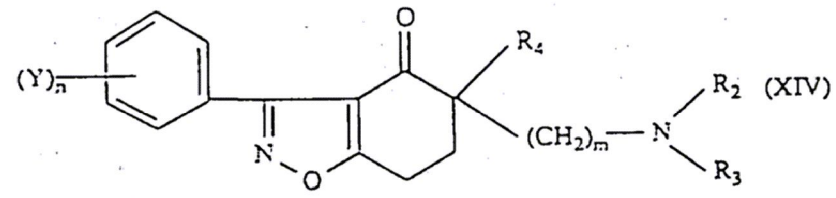
이어서, 생성된 화합물(XIII)를 일반식(VII)의 아민과 반응시켜 본 발명에 따른 일반식(XIV)의 화합물을 형성한다.

화학식 19



(VII)

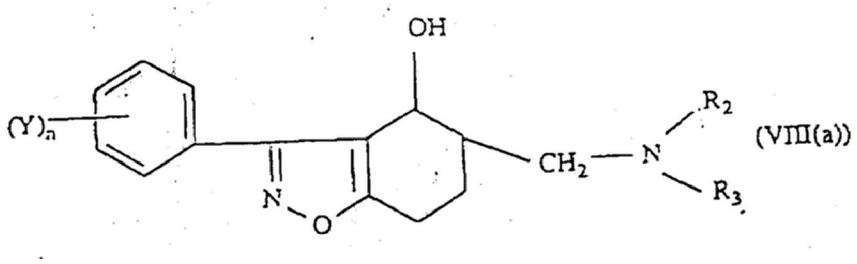
화학식 20



(XIV)

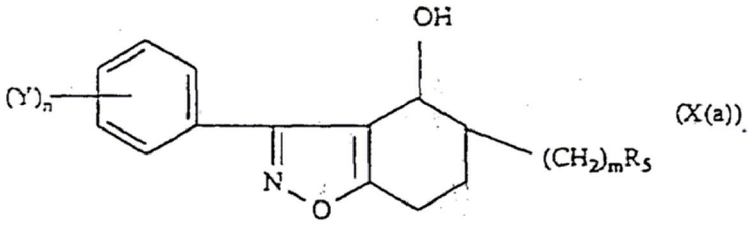
화합물(VIII), (X) 및 (XIV)(여기서, R_4는 H이다)는 통상적인 방법으로, 예를 들면, 통상적인 환원 조건하에서 $NaBH_4$ 또는 $LiBH_4$ 등의 금속 하이드라이드를 사용하여 환원시켜 각각 일반식 VIII(a), X(a) 및 XIV(a)의 화합물을 형성할 수 있다.

화학식 21



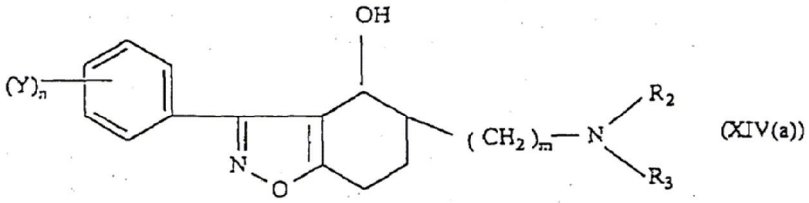
(VIII(a))

화학식 22



(X(a))

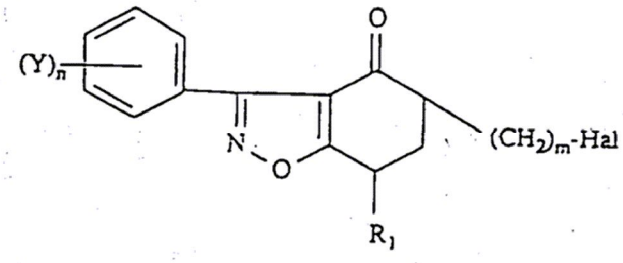
화학식 23



(XIV(a))

화합물(XIII)은 전술한 방법에 따라 일반식 R_9Hal(여기서, R_9은 저급 알킬이고 Hal은 Cl, Br 및 I 중에서 선택된 할로겐이다)의 할로알칸을 리튬 첨가된 화합물과 반응시킨 후에 통상적인 방법으로 리튬 첨가시킴으로써 R_1이 저급 알킬인 화합물(XV)를 수득할 수 있다. 전형적으로, 반응은 디에틸 에테르, 테트라하이드로푸란 또는 1,2-디메톡시에탄 등의 에테르계 용매하에 -78 내지 25℃에서 0.5 내지 24시간 동안 수행한다.

화학식 24



(XV)

본 발명에 따른 화합물은 포유동물에서 정신병 억제반응을 유도하는 능력으로해서 정신병을 치료하는데 유용하다.

정신병 억제 활성은 문헌[참고:P. Protais, et al., Psychopharmacol, 50, 1(1976) 및 B. Costall, Eur. J. Pharmacol., 50, 39(1978)]에 기술된 방법과 유사한 방법으로 마우스의 기어오름 분석으로 측정한다.

대상이 되는 CK-1 수컷 마우스(23 내지 27g)를 표준 실험실 조건하에서 그룹을 지어 수용한다. 마우스를

개별적으로 철망 스틱 케이지(4×4×10)에 넣고 1시간 동안 새로운 환경에 적응하고 탐색하게 한다. 이어서, 모든 대상에 있어서 30분 동안 기어오름을 유발하는 용량인 1.5㎎/㎏의 아포모르핀을 피하주사한다.

정신병 억제 활성에 대해 시험되는 화합물을 아포모르핀 처리에 앞서서 10 내지 60㎎/㎏의 스크린 용량으로, 예를 들면, 30분, 60분 등의 다양한 시간 간격으로 복강내 주사하거나 경구투여한다.

기어오름을 평가하기 위하여, 아포모르핀 투여한 10, 20 및 30분후에 다음의 스케일에 따라 3회의 판독 결과를 취한다.

마우스의 기어오름 형태	스코어
바닥에 네발착지(기어오르지 않음)	0
벽에 두발착지(직립)	1
벽에 네발착지(완전히 기어오름)	2

아포모르핀을 주사하기전에 일관되게 기어오르는 마우스는 제거한다.

완전히 발휘된 아포모르핀 기어오름 효과에 따라, 동물은 장시간에 걸쳐서 케이지의 벽에 다소 움직임이 없이 매달려 있게 된다. 이와 반대로, 운동 근육에만 기인한 기어오름은 보통 수초 정도만 지속된다.

기어오름 스코어는 개별적으로 총점을 매기고(최대 스코어:3회의 판독에 걸쳐 마우스당 6) 대조군(비히클 복강내 투여-아포모르핀 피하투여)의 총점을 100%로 맞춘다. 본 발명에 따른 일부 화합물 및 표준 정신병 치료제의, 직선 회귀분석에 의해 계산된, 95% 신뢰구간에서의 ED_{50} 값을 표 1에 나타냈다.

[표 1]

화합물	마우스의 기어오름 분석 (ED_{50} mg/kg, 복강내 투여)
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(2-메톡시 페닐)-1-피페라지닐)-프로필]-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 디하이드로클로라이드	15.0
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(4-플루오로페닐)-1-피페리디닐)-프로필]-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드	6.36
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리디닐)-프로필]-3-(2-플루오로페닐)-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드	2.9
6,7-디하이드로-5-(3-(4-(4-플루	

[표 1a]

오로벤조일)-1-피페리디닐)- 프로필]-3-(4-플루오로페닐)- 1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드	6.2
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(4- 플루오로벤조일)-1-피페리디닐)- 프로필]-3-(3-플루오로페닐)-1,2- 벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로 클로라이드	5.7
클로자핀(표준)	9.0

정신병 억제반응은 본 발명에 따른 화합물을 치료를 요하는 환자에 유효량의 0.10 내지 50mg/체중 kg/일을 경구, 비경구 또는 정맥내 투여함으로써 달성된다. 그러나, 특정 환자의 경우, 개개인의 필요 및 전술한 화합물의 투여 및 이를 관장하는 사람의 전문적인 판단에 따라 특별한 용량 처방에 맞춰야 한다. 또한, 본 원에서 기술한 용량범위는 단지 예를 든 것에 불과하며 어떠한 범위로도 본 발명의 범위 또는 수행을 제한하지 않는다.

본 발명에 따른 화합물은 진통 작용에 대한 표준 검정법인, 페닐-p-퀴논 비틀림 검정법에서 증명되는 바와 같이 포유동물에서 통증을 완화시키는 능력으로 해서 진통제로도 유용하다[참조:Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95. 729(1957)].

본 발명에 따른 화합물의 일부에 대한 진통 활성을 비틀림의 ED 억제로 표현하여 표 2에 나타냈다.

[표 2]

화합물	비틀림 ED_{50} 억제 mg/kg, 피하 투여
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(2-메톡시 페닐)-1-피페라지닐)-프로필]-3-페닐 -1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 디하이드로클로라이드	5.18
6,7-디하이드로-5-[3-(4-(4-플루오로 벤조일)-1-피페리디닐)-프로필]-3-페닐 -1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로 클로라이드	3.99
프로폭시펜(표준)	3.90

진통 효과는 본 발명에 따른 화합물을 치료를 요하는 환자에게 유효량의 0.1 내지 25mg/체중 kg/일을 경구, 비경구 또는 정맥내 투여함으로써 달성된다. 본 발명의 범위내 바람직한 유효량은 약 1 내지 10mg/체중 kg/일이다. 그러나, 특정 환자의 경우, 개개인의 필요에 따라 특별한 용량 처방에 맞춰야 한다. 또한, 본원에서 기술한 용량은 단지 예를 든 것에 불과하며 어떠한 범위로도 본 발명의 범위 및 수행을 제한하지 않는다.

본 발명에 따른 화합물은, 예를 들면, 불활성 희석제 또는 식용성 담체와 함께 경구투여될 수 있다. 이들 화합물은 젤라틴 캅셀에 충전되거나 밀봉하거나 타정할 수 있다. 경구 투여 치료의 경우, 화합물은 부형제와 함께 혼입하여 정제, 트로키제, 캅셀제, 엘릭서제, 현탁제, 시럽제, 웨이퍼제, 츄잉검 등의 형태로 사용될 수 있다. 이들 제제는 활성 성분으로 본 발명에 따른 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 또는 -올 유도체를 4% 이상 함유하여야 하지만, 특정 형태에 따라 변화될 수 있으며 단위 중량의 4 내지 약 70%가 편리할 수 있다. 이러한 조성물 중에 존재하는 화합물의 양은 적절한 용량이 수득되는 용량이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 경구투여용 용량 단위형이 본 발명에 따른 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 또는 -올 유도체를 5.0 내지 300mg 함유하도록 하는 것이 바람직하다.

정제, 환제, 캅셀제, 트로키제 등은 또한 다음과 같은 보조제를 함유할 수도 있다. 미세결정상 셀룰로스, 트라가칸트 고무 또는 젤라틴 등의 결합제; 전분 또는 락토스 등의 부형제; 알긴산, 프리모젤(Primogel), 옥수수 전분 등의 붕해제; 마그네슘 스테아레이트 또는 스테로텍스(Sterotex) 등의 활탁제; 콜로이드성 이산화실리콘 등의 윤활제; 및 슈크로스 또는 사카린 등의 감미제를 첨가할 수 있거나 페퍼민트, 메틸살리실레이트 또는 오렌지향 등의 향미제를 첨가할 수 있다. 용량 단위형이 캅셀인 경우, 전술한 유형의 물질 외에도 지방 오일 등의 액체 담체를 함유할 수 있다. 기타 용량 단위형은 용량 단위의 물리적 형태를 변형시키는 기타의 각종 물질, 예를 들면, 피복제를 함유할 수 있다. 즉, 정제 또는 환제는 슈가, 쉘락 또는 기타 장용 피복제로 피복할 수도 있다. 시럽은 본 발명에 따른 화합물외에도, 감미제로서 슈크로스, 특정 방부제, 염료, 착색제 및 향미제를 함유할 수 있다. 이들 각종 조성물의 제조에 사용된 물질은 약제학적으로 순수하고 사용량에서 무독해야 한다.

비경구 투여 치료의 경우, 본 발명에 따른 화합물은 용액 또는 현탁액에 혼입시킬 수 있다. 이들 제제는 본 발명에 따른 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 또는 -올 유도체를 0.1% 이상 함유하여야 하지만 0.1 내지 약 50중량%로 변화될 수 있다. 이러한 조성물에 존재하는 본 발명에 따른 화합물의 양은 적절한 용량이 수득되는 양이다. 본 발명에 따른 바람직한 조성물 및 제제는 비경구 투여용 용량 단위가 본 발명에 따른 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 또는 -올 유도체를 5.0 내

지 100㎎ 함유하도록 제조한다.

용제 또는 현탁제는 다음과 같은 보조제도 함유할 수 있다:주사용수, 염수액, 비휘발성 오일, 폴리에틸렌글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 기타 합성 용매 등의 멸균 희석제; 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤 등의 항균제; 아스코브산 또는 아황화나트륨 등의 산화방지제; 에틸렌 디아민 테트라아세트산 등의 킬레이트제; 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트 등의 완충제 및 염화나트륨 또는 덱스트로스 등의 긴장 조절제. 비경구 투여용 제제는 앰플, 1회용 주사기, 또는 유리 또는 플라스틱으로 제조된 다용량 바이알에 충전시킬 수 있다.

본 발명에 따른 화합물의 일부를 예를 들면 다음과 같다.

6,7-디하이드로-3-페닐-5-[2-(1-피페리디닐)에틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 6,7-디하이드로-3-(4-플루오로페닐)-5-[2-(2-메틸-1H-이미다졸-1-일)-에틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 3-(3-클로로페닐)-6,7-디하이드로-5-[2-2(4-(4-플루오로벤조일)-1-피페리디닐)-에틸]-7-메틸-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 6,7-디하이드로-3-(3-플루오로페닐)-5-[(4-메틸-1-피페라지닐)-메틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 3-(2-클로로페닐)-6,7-디하이드로-5-[3-(4-(2-메톡시페닐)-1-피페리지닐)-프로필]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 3-(3-클로로페닐)-6,7-디하이드로-5-[2-(1-피롤리디닐)-에틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온;
6,7-디하이드로-5-(4-디메틸아미노부틸)-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 6,7-디하이드로-5-(3-디메틸아미노프로필)-3-(3-플루오로페닐)-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 3-(3-클로로페닐)-6,7-디하이드로-5-[4-(1-피페리디닐)-부틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 6,7-디하이드로-3-(3-플루오로페닐)-7-메틸-5[4-(1-피롤리디닐)-부틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 6,7-디하이드로-3-(3-플루오로페닐)-5-[2-(4-(2-메톡시페닐)-1-피페라지닐)-에틸]-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온; 3-(3-플루오로페닐)-4-하이드록시-5-[4-(4-메틸-1-피페라지닐)-부틸]-4,5,6,7-테트라하이드로-1,2-벤즈이속사졸.

하기 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이며 이로써 본 발명이 제한되지는 않는다. 특별히 언급하지 않는한 모든 온도는 ℃이다.

[실시예 1]

6,7-디하이드로-5-(4-모르폴리닐메닐)-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온

6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온(2.0g)을 2.0g의 모르폴린·HCl, 1.0g의 파라포름알데하이드 및 1㎖의 농염산을 함유하는 50㎖의 이소부탄올에서 환류시킨다. 환류시킨지 7시간 후, 0.5g의 파라포름알데하이드를 추가로 가하고 반응물을 추가로 21시간 동안 환류시킨다. 용매를 감압하에 제거하고 잔사를 에테르와 5% HCl 사이에 분배한다. 수성상을 분리하여 추가의 에테르로 세척한 다음 고체 NaHCO로 염기성으로 되게 한다. 생성물을 1:1 에테르/에틸아세테이트로 추출하고 용매를 감압하에서 증발분리시켜 융점이 140 내지 141℃인 1.82g의 6,7-디하이드로-5-(4-모르폴리닐메닐)-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온을 수득한다.

CHNO에 대한 원소분석

계산치:	**69.21%C**	**6.45%H**	**8.97%N**
실측치:	**69.18%C**	**6.48%H**	**8.90%N**

[실시예 2]

6,7-디하이드로-5-디메틸아미노메틸-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드

비스-디메틸아미노메탄(0.51g)을 -10℃로 미리 냉각시킨 2.5㎖의 트리플루오로아세트산에 가한다. 이어서 6,7-디하이드로-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온(1.0g)을 가하고 반응물을 1시간 동안 100℃에서 가온한 다음 추가로 2일 동안 실온에서 정치시킨다. 반응물을 5% HCl에 붓고 에테르로 세척한 후 수성상을 염기성이 될 때까지 고체 중탄산 나트륨으로 처리한다. 에테르로 추출한 다음 건조 및 농축시켜 오일을 수득한다. 하이드로클로라이드를 에테르성 HCl에 형성시키고 디클로로메탄/에테르로부터 재결정화하여 융점이 178 내지 180℃인 0.95g의 6,7-디하이드로-5-디메틸아미노메틸-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드를 수득한다.

$C_{16}H_{18}N_2O_2 \cdot HCl$에 대한 원소분석

계산치:	**62.64%C**	**6.24%H**	**9.31%N**
실측치:	**62.40%C**	**6.22%H**	**9.03%N**

[실시예 3]

6,7-디하이드로-5-(1-피페리디닐메틸)-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드 헤미하이드레이트

6,7-디하이드로-5-디메틸아미노메틸-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드(0.80g)을 5㎖의 피페리딘(4.31g)과 함께 90℃에서 20분간 가온한다. 과량의 피페리딘을 진공제거하고 하이드로클로라이드를 에테르성·HCl에 형성시켜 융점이 182 내지 183℃인 0.95g의 6,7-디하이드로-5-(1-피페리디닐메틸)-3-페닐-1,2-벤즈이속사졸-4(5H)-온 하이드로클로라이드 헤미하이드레이트를 수득한다.