

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁶
C07C 237/06

(45) 공고일자 1999년 10월 15일

(11) 등록번호 10-0223389

(24) 등록일자 1999년 07월 09일

(21) 출원번호	10-1993-0701207	(65) 공개번호	특 1993-0702280
(22) 출원일자	1993년 04월 23일	(43) 공개일자	1993년 09월 08일
(86) 국제출원번호	PCT/JP1991/01429	(87) 국제공개번호	WO 1991/07819
(86) 국제출원일자	1991년 10월 18일	(87) 국제공개일자	1992년 05월 14일

(30) 우선권 주장 90-287973 1990년 10월 25일 일본(JP)

(73) 특허권자 야마노우치세이야쿠 가부시카가이샤 오노다 마사요시

(72) 발명자 일본 도쿄도 추오구 니혼바시혼초 2초메 3반 11고
하라히로무

일본국 치바켄 아비코시 텐노다이 5초메 5반 2-902
마루야마다쓰야

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시 니노미야 2초메 5반 9고 루미 쓰쿠바 311
사이토무네토시

일본국 이바라키켄 쓰쿠바시니 노미야 2초메 5반 9고 루미 쓰쿠바 214
마세도시야스

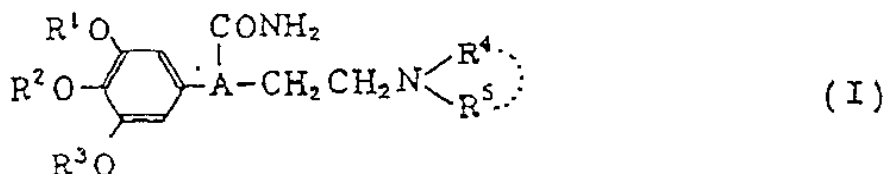
(74) 대리인 일본국 치바켄 마쓰도시 니쥬세이키가오카 마루야마초 81반지
이병호

심사관 : 김지수

(54) 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

요약

본 발명은 하기 일만식(I)의 트리 저급 알콕시벤젠 유도체 또는 이의 염, 이의 광학이성체 또는 용매화물, 이들을 함유하는 약제학적 조성물 및 이들을 제조하는 방법에 관한 것이다.



상기식에서,

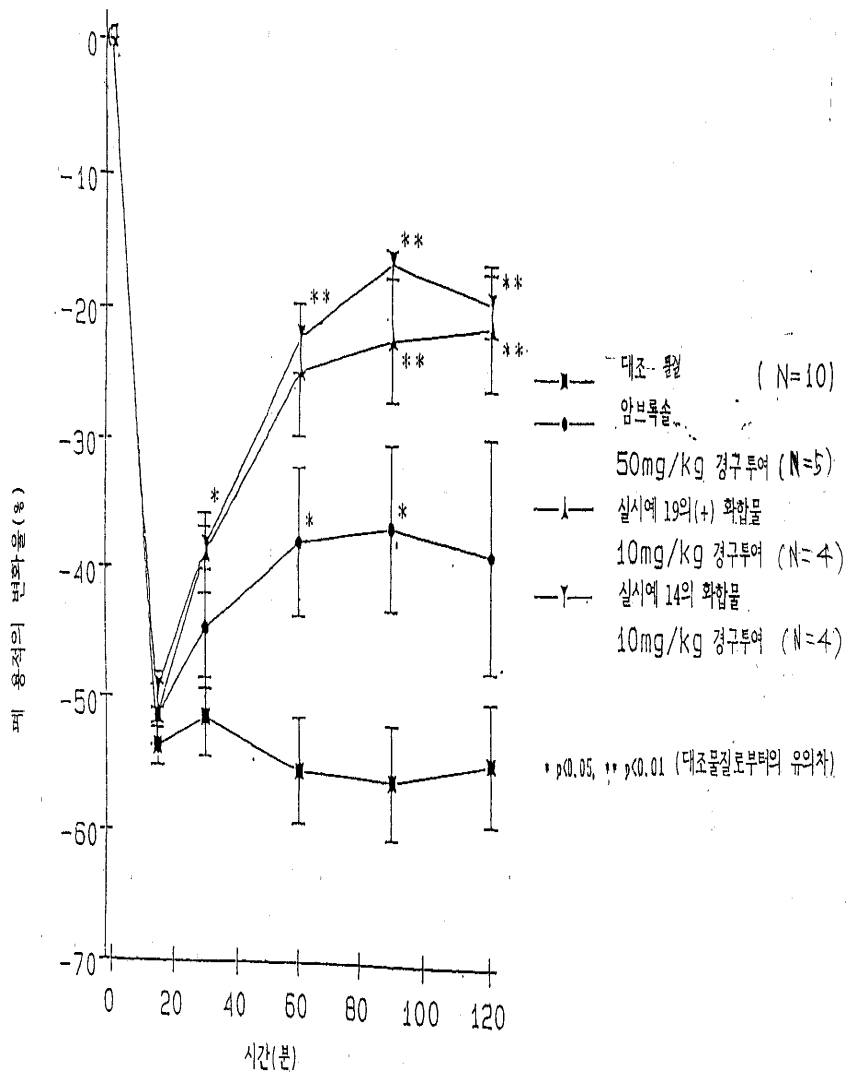
R¹, R² 및 R³은 동일하거나 상이하며 각각 저급 알킬 그룹을 나타내고;

A는 구조식 그림 $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{CH}}\text{-}$ 또는 $\text{-}\overset{\text{I}}{\text{N}}\text{-}$ 의 그룹을 나타내며;

R⁴ 및 R⁵는 동일하거나 상이하고 각각 저급 알킬 그룹, 아르알킬 그룹 또는 아릴 그룹을 나타내며, 단 R⁴ 및 R⁵는 인접한 질소원자와 함께 4-위치에서 저급 알킬 그룹에 의해 치환될 수 있는 피롤리디닐 그룹, 피페리디노 그룹, 모르폴리노 그룹, 티오모르폴리노 그룹 또는 피페라지닐 그룹을 형성할 수 있다.

본 발명의 화합물은 폐 표면 활성제 분비촉진제로서 특히 유용하다.

대표도



명세서

[발명의명칭]

트리(저급 알콕시)벤젠 유도체 및 이를 포함하는 약제학적 조성물

[기술적 분야]

본 발명은 약제, 특히 폐 표면활성물질의 분비 촉진제로서 유용한 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체, 이의 염, 광학 이성체 또는 용매화물 및 이를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[배경기술]

동물의 폐에는 폐표면활성물질이라고 불리는, 인지질을 주성분으로 하는 생리학적 활성물질이 존재한다. 폐 표면활성물질은 주로 폐포의 II형 상피세포로부터 생합성되어 분비되며, 폐포 영역뿐만 아니라 기도 전역에 걸쳐서 내벽을 덮고있는 형태로 존재한다. 이 물질은 폐포의 표면장력을 감소시킴으로써 폐포의 붕괴를 방지한다고 공지되어 있으며, 이러한 작용은 호흡기능을 유지하기 위한 중요한 생리학적 기능이다. 급성 호흡 장애를 유발할 수 있는 신생아의 호흡 곤란증은 폐 표면활성물질의 결핍에 기인한다. 많은 연구 보고에서 폐 표면활성물질의 감소 또는 기능 이상이 성인 호흡 곤란증에서도 발견됨을 나타내고 있다. 홀만(Hallman) 등은 폐 표면활성물질의 이상이 만성 호흡 곤란증을 야기할 수 있음을 보고하고 있다 (참조 Journal of Clinical Investigation, 70: 673-683, 1982).

폐 표면활성물질은 이의 항붕괴작용 이외에도 기도 전체에서 생체 방어 메카니즘으로서 중요한 역할을 한다. 따라서, 폐 수증, 세균 및 바이러스에 의한 감염, 기도의 감염과 천식 발작을 유발할 수 있는 대기 오염과 항원에 대한 이의 방어작용에 대해 많은 연구 보고가 있어왔다. 또한, 폐 표면 활성물질은 기도관을 윤활화하고 점액성 섬모의 수송을 활성화시킴으로써 기도로부터 이물질을 제거하는데 중요한 역할을 하는 것으로 공지되어 있다.

이상과 같이, 폐 표면활성물질은 기도에서 여러가지 생리학적 기능을 가지므로, 폐 표면활성물질의 질적 변화 및 양적 감소가 많은 호흡기 질환의 발생이나 재연과 관련되는 것으로 생각된다. 따라서, 폐 표면 활성물질의 분비를 촉진하는 것은 급성 호흡기 장애(예:신생아 또는 성인 호흡 곤란증), 급성 및 만성 기

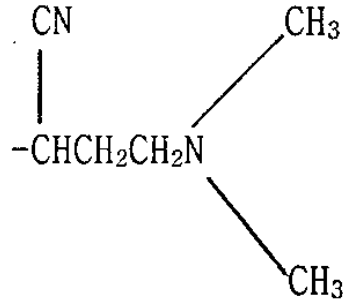
관지염, 감염성 질환, 천식 및 만성 호흡 장애등의 다양한 호흡기 질환의 치료 또는 예방을 가능하게 한다.

폐 표면활성물질을 미숙아를 출산할 가능성이 있는 임부에게 투여하면 신생아의 호흡 곤란증 발생을 방지할 수 있을 것이다.

[기술적 과제]

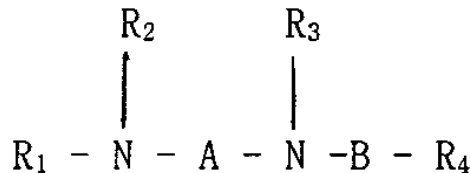
종래에, 천연 또는 재조합 폐 표면활성물질 또는 이를 함유하는 조성물을 이용하려는 시도가 있어 왔다 [참조: JP-B 제1-13690호, JP-A(PCT) 제63-501792호 및 JP-A 제2-53798호, 여기서 'JP-B'는 심사된 일본 특허공보를 의미하고, JP-A는 미심사된 일본 공개특허공보를 의미한다]. 그러나, 거담제로서 시판 [Merck Index 11, pp.62-63,392, Ambroxol]되는 암브록솔만이 폐 표면활성물질의 분비를 촉진하는 활성이 있는 물질로서 고려될 수 있다[참조: Post. et al. :Lung, 161, 349-359, 1983].

한편, 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체중에서, 구조식



의 기에 의해 치환된 트리메톡시벤젠은

항히스타민 활성을 갖는 화합물로서 문헌(Medicinal Chemistry, 9, 631, 1996)에 기술되어 있다. JP-A 제62-240653호는 향양기나제로서 다음 일반식의 화합물을 기술하고 있다:



상기식에서,

R_1 및 R_4 는 독립적으로 1, 2 또는 3개의 할로겐, 트리플루오로메틸, C_{1-4} 알콕시, C_{1-4} 알킬, 시아노, 히드록시, 니트로, NR_5R_6 및 $\text{O}_2\text{SNR}_5-\text{R}_6$ (여기서, R_5 및 R_6 은 독립적으로 수소 또는 C_{1-6} 알킬을 나타내거나 함께 C_{3-6} 폴리메틸렌을 나타낸다)에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐기 또는 인접 탄소 위치에서 C_{1-2} 알킬렌디옥시에 의해 및 임의로 상기 그룹 중의 하나에 의해 이치환될 수 있는 페닐기를 나타내고;

R_2 는 $(\text{CH}_2)_z\text{CN}$ (여기서, z 는 0 또는 1 내지 4의 정수이다), C_{1-12} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 페닐- C_{1-4} 알킬, 피리딜, 피리딜- C_{1-4} 알킬, COR_7 , $\text{COCH}_2\text{COR}_7$, SO_2R_7 , CO_2R_7 , CONHR_7 및 CSNHR_7 (여기서, R_7 은 C_{3-12} 알킬, C_{3-7} 시클로알킬, C_{3-7} 시클로알킬- C_{1-4} 알킬, 페닐 및 페닐- C_{1-4} 알킬 중에서 선택되며 R_7 의 임의의 알킬 잔기는 히드록시 또는 C_{1-4} 알카노일옥시에 의해 임의로 치환될 수 있다)로부터 선택되며 R_2 의 임의의 피리딜 또는 페닐 잔기는 R_1 및 R_4 에서 된 바와 임의로 치환될 수 있으며 R_2 의 임의의 시클로알킬 잔기는 1 또는 2개의 C_{1-4} 알킬에 의해 임의로 치환될 수 있으며;

R_3 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬을 나타내고;

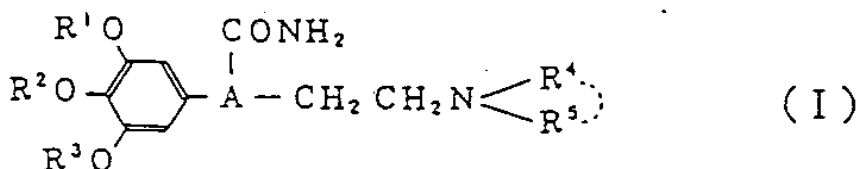
A는 C_{2-6} 알킬렌을 나타내며;

B는 C_{1-4} 알킬렌을 나타낸다.

그러나, 전술한 문헌의 어느 것도 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체의 어느 것도 폐 표면활성물질의 분비를 촉진한다고 기술하거나 제안하고 있지 않다.

[발명의 개시]

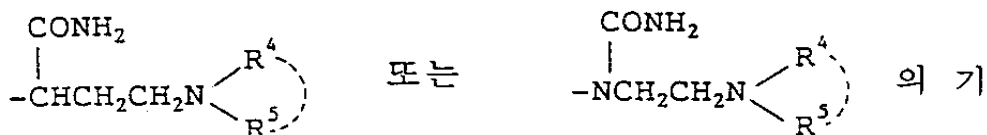
이러한 상황하에, 본 발명의 발명자들은 개선된 폐 표면활성물질의 분비 촉진 활성을 갖는 화합물을 개발하기 위해 많은 합성 화합물을 선별하였으며, 그결과 하기 일반식(I)의 신규한 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체, 이의염 및 광학 이성체 등이 암브록솔을 능가하는 폐 표면활성물질 분비 촉진 활성을 가짐을 밝혀내었다. 본 발명은 이러한 발견을 근거로 하여 완성되었다.



상기식에서,

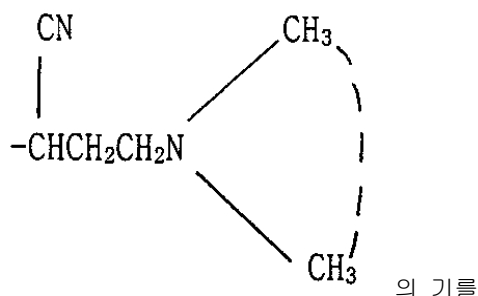
R^1 , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며 각각 저급 알킬기를 나타내고, A는 구조식 $\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$ 또는 $\begin{array}{c} | \\ -N- \end{array}$ 기를 나타내며, R_4 및 R_5 는 동일하거나 상이하며 각각 저급알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 나타내며, 단 R^4 및 R^5 는 인접한 질소원자와 함께 4-위치에서 저급 알킬기에 의해 임의로 치환된 피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기 또는 피페라지닐기를 형성할 수 있다.

본 발명의 일반식(1)의 화합물은 일반식



(여기서, R^4 및 R^5 는 위에서 정의한 바와 같은 의미를 갖는다)에 의해 치환된 트리(저급 알콕시)벤젠을 구조적 특징으로 한다.

문헌[Journal of Medicinal Chemistry]에 기술된



화합물은 치환체로서 구조식

갖는다는 점에서 본 발명의 화합물(1)과는 상이하다.

한편, 전술한 JP-A 제62-240653호에 기술된 화합물은 R_2 에 대한 임의의 CONHR_7 기에서 R_7 이 C_{3-12} 알킬로 제한되며 R_7 이 수소인 것은 포함하지 않는다. 또한, 문헌에 기술된 일반식의 화합물은 R_1 이 트리알콕시페닐인 화합물을 포함하나 연관된 특징예가 없으며, 주어진 실시예에서는 단지 3,4-디메톡시페닐, 페닐 및 4-클로로페닐만이 언급되어 있다.

따라서, 본 발명의 일반식(1)의 화합물은 구조적으로 공지 화합물과 구별되는 신규 화합물이다.

본 발명의 화합물을 이제 상세히 기술한다.

본 명세서에서 제시된 일반식의 정의에 사용된 용어 '저급'은 다른 언급이 없는한, 탄소수 1 내지 6의 직쇄 또는 측쇄를 의미한다.

따라서, 언급된 '저급알킬기'는 특정하게는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 2급-부틸, 3급-부틸, 펜틸(아밀), 이소펜틸, 네오펜틸, 3급-펜틸, 1-메틸부틸, 2-메틸부틸, 1,2-디메틸프로필, 헥실, 이소헥실, 1-메틸펜틸, 2-메틸펜틸, 3-메틸펜틸, 1,1-디메틸부틸, 1,2-디메틸부틸, 2,2-디메틸부틸, 1,3-디메틸부틸, 2,3-디메틸부틸, 3,3-디메틸부틸, 1-에틸부틸, 2-에틸부틸, 1,1,2-트리메틸프로필, 1,2,2-트리메틸프로필, 1-에틸-1-메틸프로필 및 1-에틸-2-메틸프로필 등을 포함한다.

아릴기는 바람직하게는 페닐 및 나프틸을 포함한다.

또한, 아르알킬기는 바람직하게는 임의의 수소원자가 아릴기로 치환된 '저급 알킬기'에 상응한다. 따라서, 아릴기의 예로서 페닐의 경우, 벤질, 펜에틸, 3-페닐 프로필, 2-페닐프로필, 1-페닐프로필, 4-페닐부틸, 3-페닐부틸, 2-메틸-3-페닐프로필, 5-페닐펜틸, 6-페닐펜틸, 벤즈히드릴 및 트리틸 등을 언급할 수 있다.

본 발명의 바람직한 특정 화합물에서, R^4 및 R^5 는 저급 알킬, 특히 메틸이다.

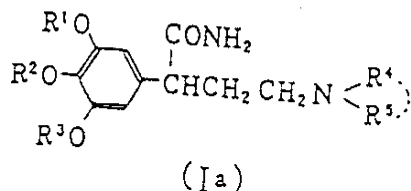
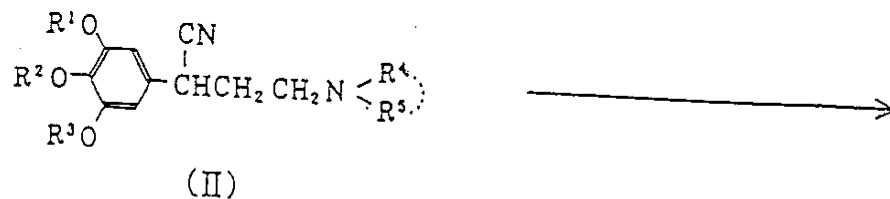
본 발명의 화합물(1)은 염 형태일 수 있다. 본 발명은 이의 목적내에 이러한 염을 포함한다. 화합물(1)의 염은 무기산 (예: 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 질산 또는 인산 등) 또는 유기산(예: 포름산, 아세트산, 프로피온산, 옥살산, 말론산, 석신산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 말산, 시트르산, 타르타르산, 카본산, 피크르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산 등)과의 산 부가염; 산성 아미노산(예: 글루탐산, 아스파르트산 등)과의 염 및 이의 암모늄 염을 포함한다.

본 발명의 화합물(1)에서 치환체 A가 $\begin{array}{c} | \\ -CH- \end{array}$ 인 경우, 라디칼에서 탄소원자는 비대칭 탄소이며, 따라서 광학 이성체를 생성한다. 본 발명은 분리된 형태 및 이성체 혼합물로서 각각의 이러한 광학 이성체도 포함한다.

또한, 본 발명은 화합물(1)의 다양한 용매화물 및 다형체를 포함한다.

본 발명의 화합물(I)은 이의 골격 구조 및 치환체 기들의 특성을 이용하여 다양한 합성 공정으로 제조될 수 있다. 제조 방법의 전형적인 예는 하기와 같다.

[방법 1]



[방법 2]

상기반응식에서,

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4$ 및 R^5 는 위에서 정의한 바와 같고;

M은 수소원자 또는 알칼리 금속을 나타낸다

본 발명에서 사용될 수 있는 알칼리 금속의 예는 칼륨 및 나트륨이다.

개별적인 방법은 하기에 상세히 설명된다.

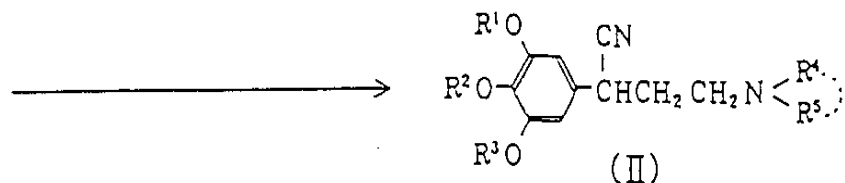
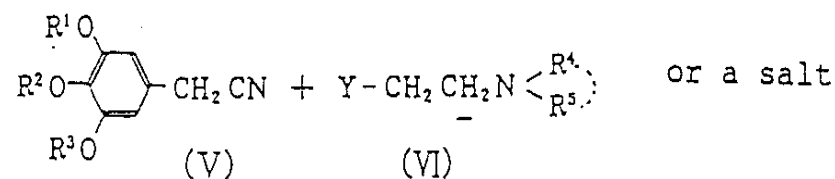
[방법 1]

A가 $-\text{CH}-$ 인 일반식(Ia)의 부티르아미드 유도체는 상응하는 일반식(II)의 부티로니트릴 유도체를 가수분해하여 제조할 수 있다.

이 반응에서는 과도하게 가수분해될 위험이 없기 때문에, 알콜계 부식성 알칼리 용액성을 사용하는 알칼리 가수분해를 사용할 수 있다.

이반응은 부식성 알칼리, 예를 들면, 수산화나트륨 또는 수산화칼륨의 존재하에 3급 부탄올과 같은 알콜 중 50°C 이상의 승온에서 유리하게 수행될 수 있다.

출발화합물(II)은 예를 들면, 위에서 언급한 문헌[Journal of Medicinal Chemistry에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법으로 쉽게 제조될 수 있다(참조:하기 반응식).



상기 반응식에서,

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^3, \text{R}^4, \text{R}^5$ 상기 정의한 바와 같고, Y는 할로겐 원자이다.

따라서, 화합물(II)은 일반식(V)의 트리(저급 알콕시)페닐아세트니트릴을 일반식(VI)의 치환된 아미노에틸 할라이드 또는 이의 염과 반응시켜 쉽게 제조될 수 있다.

이 반응은 화합물(V) 및 등몰량 이상의 화합물(VI) 또는 이의 염을 사용하여 염기, 예를 들면, 수소화나트륨, 수산화나트륨, 수산화칼륨 또는 알칼리 금속 알콕사이드(예:나트륨 에톡사이드)[화합물(VI)의 염이 사용되는 경우 약 2당량, 다른 경우 약 1당량]의 존재하에 불활성 유기 용매 (N,N-디메틸 포름아미드,

디메틸 설펡사이드 등)에서 통상적으로는 실온 또는 필요한 경우 승온에서 수행된다.

[방법2]

본 발명의 목적 화합물 중의 하나인 일반식(1b)의 우레아 화합물은 일반식(111)의 에틸렌디아민 화합물을 이소시아나산 또는 알칼리 금속 이소시아네이트와 반응시켜 합성할 수 있다.

이 반응은 용매의 부재하에 또는 불활성 용매, 예를 들면, 물, 유기용매(예:아세트산, 벤젠, 톨루엔, 크실렌, 클로로벤젠, 클로로포름, 디클로로메탄, 아세톤, 테트라하이드로푸란 등) 또는 이러한 용매들의 혼합물에서 일반적으로 실온 또는 필요한 경우, 단시간 가열하에 화합물(111) 및 화합물(IV)을 대략 등량으로 사용하여 유리하게 수행될 수 있다.

이러한 반응의 출발 화합물(111)은 3,4,5-트리(저급 알콕시)아닐린을 N,N-이치환된 아미노에틸 할라이드와 반응시켜 쉽게 제조할 수 있다.

당해 각각의 방법에서 수득한 반응 생성물은 유리 형태 또는 적합한 염의 형태 또는 용매화물의 형태로 분리 및 정제될 수 있다. 염은 통상의염-형성 반응으로 제조될 수 있다.

분리 및 정제는 추출, 농축, 증류, 결정화, 여과, 재결정 및 다양한 종류의 크로마토그래피와 같은 통상의 화학적 과정으로 수행될 수 있다.

본 발명의 광학 이성체는 광학 분해법으로 수득될 수 있다. 이러한 방법은 분해될 라세미 화합물과 키랄 화합물의 반응으로 형성되는 부분입체 이성체 사이의 물리적 상수의 차이를 이용한다. 본 발명의 목적 화합물이 아민이기 때문에, 목적하는 이성체는 키랄 화합물과 같은 광학 활성산을 사용하여 결정성 부분입체이성체 염을 제조하고 불용성 염을 분리하기 위해 염을 분별 결정하고 이 염을 이중 분해시켜 수득할 수 있다.

이러한 목적으로 사용될 수 있는 광학 활성산은 다음을 포함한다:

- (+) 또는 (-)-시스-2-벤즈아미도시클로헥산카르복실산;
- (+) 또는 (-)-트랜스-2-벤즈아미도시클로헥산카르복실산;
- (+) 또는 (-)-디-p-톨루오일-L- 또는 D-타르타르산;
- (+) 또는 (-)-디벤조일-L- 또는 D-타르타르산;
- (+) 또는 (-)-디아세틸-L- 또는 D-타르타르산;
- (-)-말산;
- (-)-캄판산;
- (+)-캄포르-10-설폰산 및
- (+)-만델산.

아스파르트산 및 글루탐산 등과 같은 산성 아미노산을 또한 사용할 수 있다.

상술한 부분입체이성체 염분해 방법이외에도, 목적하는 광학 이성체는 광학 활성 크로마토그래피에 의해 또한 분리시킬 수 있다.

[도면의 간단한 설명]

제1도는 표면활성물질질을 사용하여 폐 세정한 후 호흡 기능 회복의 지표로서 폐 굴중을 사용하는 시험 실시예 2의 실험 연구 결과를 도시한 그래프이다. 세로축은 폐 용적의 % 변화율을 트윈 200(Tween 20)[폴리옥시에틸렌소르비탄 지방산 에스테르 카오-아틀라스(Kao-Atlas)의 상표명 임. 이후엔 간단히 트윈 20으로 언급함]으로 세정하기 전의 기선 데이터와 비교하여 나타낸 것이며, 가로축은 시간(분)을 나타낸 것이다. -■-는 대조물질(N=10)을 나타내며; -○-는 암브록솔(50mg/kg의 양으로 경구 투여) (N=5)을 나타내며; -▲-는 실시예 19의 광학 활성(+) 화합물(10mg/kg의 양으로 경구투여)(N=4)을 나타내며; -▼-는 실시예 14의 화합물(10mg/kg의 양으로 경구투여)(N=4)을 나타낸다. N은 사용된 기니아 피그(guinea pig)의 수를 나타내며; *는 p가 0.05미만인 수준에서 대조물질로부터의 유의차를 나타내며; **는 p가 0.01 미만인 수준에서 대조물질로부터의 유의차를 나타낸다.

[산업상의 이용가능성]

본 발명의 화합물(I) 및 이의 염, 광학이성체 및 용매화물은 폐 표면활성물질의 분비를 촉진시키며, 따라서 신생아 호흡 곤란 증상, 성인 호흡 곤란 증상, 폐 수종, 급성 또는 만성 호흡 장애, 급성 또는 만성 기관지염, 각종 감염, 천식 및 기타 호흡 기관 질병과 같은, 폐 표면활성물질의 감소, 치료 및 예방에 유용하다.

[실시예 1]

[폐 표면활성물질의 분비 촉진활성]

실험방법:

체중이 300 내지 350g인 하틀리 기니아 피그 숫컷을 실험에 사용한다.

화합물을 기니아 피그에 50mg/kg의 단일 투여량으로 정맥내 투여하고, 3시간 후 이들 동물을 펜토바르비탈 나트륨 100mg/kg의 마취하에 복대동맥 및 대정맥으로부터 사혈시킴으로써 희생시킨다. 빙냉시킨 생리식염수 10ml/kg을 사용하여, 기관지폐포성 세정을 2회 수행한다. 합한 기관지폐포성 세정액을 4℃, 1000rpm에서 10분 동안 원심분리시키고 상등액을 하기와 같이 폐 표면활성물질의 분석에 사용한다.

폴치(Foch) 등의 방법[참조:Journal of Biological Chemistry 226,497-502,1957]을 사용하여 지질을 각각의 세정 상등액으로부터 추출한 후 이의 주성분 및 포화 포스파티딜콜린을 길필란(Gilfillan) 등의 방법[참조:Journal of Lipid research,24,1651-1656,1983]을 사용하여 폐 표면활성물질의 지표로서 추출한다. 즉, 지질을 클로로포름-메탄올(2:1)을 사용하여 추출하고 불포화 지질을 오스뮴산(100mg/ml)을 사용하여 산화시킨다. 이어서, 포화 포스파티딜콜린을 중성 알루미늄 칼럼을 사용하는 클로로포름-메탄올-7N 수성 암모니아 (70:30:2)을 사용하여 추출한다. 포화 포스파티딜콜린을 네스코트 PL 키트-K (Nescoat PL Kit-K)[제조원:Nippon Shoji Co., Ltd]로 분석하고 대조 기(용매)에 대한 % 증가율을 측정한다.

실험결과:

본 발명의 화합물의 폐 표면활성물질 분비 촉진효과의 상기 방법에 따른 연구에 의하면, 실시예 7 및 실시예 14의 화합물 모두는 예를 들면, 폐 표면활성물질의 분비 촉진작용이 대조군과 비교하여 30% 이상이다.

[실시예 2]

[트윈 20 폐 세정 후 기능 회복작용]

실험방법 :

계면활성제 트윈 20을 사용하여 기관지폐포성 세정을 수행하는 경우 폐 표면활성물질이 제거되어 호흡 장애가 유발된다. 호흡 기능 회복에 대한 화합물의 효과는 트윈 20 기관지폐포성 세정 전 및 후 정적 굴종을 비교함으로써 연구되었다.

숫컷의 하틀리 기니아 피그(체중: 650 내지 750g)을 겔라민(1mg/kg, 복강내 투여)으로 처리하여 우레탄 마취 (1.2/kg, 복강내 투여)하에 자발적인 호흡을 억제시키고, 이 동물을 10ml/kg 및 60 환기수/분에서 인공 환기하에 적용시킨다. 이어서, 기관지 폐포성 세정을 3.8% 트윈 20 수용액(10ml/kg)을 사용하여 2회 수행한다. 시험 화합물을 트윈 20으로 세정한지 5분 후에 경구투여한다. 폐의 구간 용량을 정적 굴종으로서 15 cmH₂O의 압력에서 연속적으로 측정한다.

실험결과:

전술한 실험 결과를 제1도에 나타낸다.

제1도에 의하면, 실시예 14 및 19의 화합물이 암브록솔 (대조 화합물)의 1/5 투여량에서조차도 정적 굴종의 회복을 현저히 자극한다는 사실이 명백하며, 이는 이의 작용이 암브록솔의 작용보다 현저히 높음을 의미한다.

본 발명의 화합물 하나 이상을 함유하는 약제학적 조성물은 활성 화합물을 통상의 약제학적 담체, 부형제 및 기타의 첨가제와 함께 제형화시킴으로써 제조할 수 있으며 정제, 분제, 미립제, 입제, 캡슐제, 환제, 경구용 액제(시럽제 포함), 주사액, 흡입제, 좌제, 경피용 치료액, 연고제, 피하용 치료 철펜제, 점막 경유용 치료철펜제(예:볼 철펜제) 또는 액제(예: 경비용 치료 분무제) 등과 같은 각종 투여 형태로 제공될 수 있다. 이들 제제는 경구적,비경구적 또는 모체를 통해 투여된다.

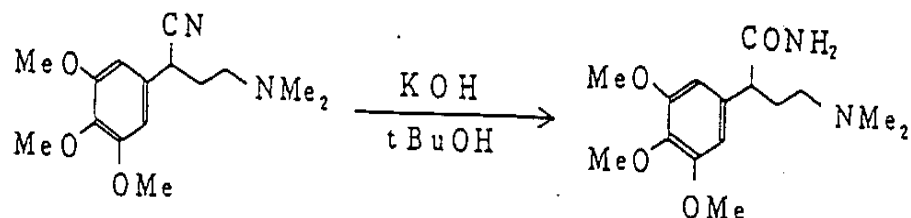
본 발명의 화합물의 임상적 투여량은 개별 환자의 진단, 증상, 체중, 연령 및 성별, 투여경로 및 기타 요인에 따라 적절하게 선택한다.

예를 들면, 신생아 호흡 곤란 증상에 사용하기 위한 1일 투여량은 정맥내 주사의 경우 1 내지 500mg이며 모체를 통해 투여하는 경우 1 내지 5000mg, 바람직하게는 1 내지 2000mg이다. 기타의 질병의 경우, 성인용 경구 투여량은 1 내지 2000mg, 바람직하게는 1 내지 500mg이며 모체를 통한 성인 투여량은 1 내지 2000mg, 바람직하게는 1 내지 500mg이다. 상기 투여량은 단일투여량으로 또는 2 내지 4회의 분할 투여량으로 투여될 수 있다.

하기 실시예는 본 발명을 추가로 설명할 것이다.

[본 발명을 수행하기 위한 최선책]

[실시예 1]



2-메틸-2-프로판올 8ml에 4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴 0.84g을 용해시킨 후, 연마된 수산화칼륨 1.0g을 가한다. 혼합물을 1시간 동안 환류시킨다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 불용성 물질을 여과시키고 여액을 감압하에 농축시킨다. 이렇게 수득한 잔사에 에틸 아세테이트 및 10% 염산을 가한다. 수성 층을 분리하고 염석을 위해 수산화 나트륨을 사용하여 강한 염기성으로 염기성화하고 염기성 물질을 에틸 아세테이트를 사용하여 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 물 및 포화 수성 염화나트륨의 혼합물(1:1)을 사용하여 세척한 후 포화 염화나트륨 수용액을 무수황산나트륨으로 건조시키고 감압하에 농축건조시킨다. 이렇게 수득한 결정성 잔사 (0.59g)를 에틸 아세테이트로부터 재결정화하여 4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 0.35g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점: 110 내지 112℃

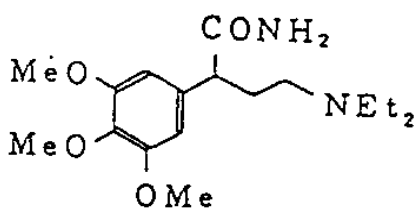
C₁₅H₂₄N₂O₄에 대한 원소분석

	C (%)	H (%)	N (%)
계산치	60.79	8.16	9.45
실측치	60.56	8.11	9.39

하기 실시예 2 내지 6의 화합물을 실시예 1과 동일한 방법으로 제조한다.

[실시예 2]

4-디에틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드



출발 화합물 : 4-디에틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴

물리화학적 특성 :

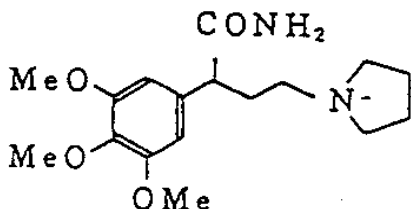
질량 스펙트럼 (m/z): 324(M⁺)

NMR 스펙트럼 (CDCl₃, TMS 내부 표준물질)

δ : 0.97 (6H, t, J=7Hz), 1.7-2.4 (4H, m), 2.50 (4H, q, J=7Hz), 3.48 (1H, t, J=8Hz), 3.81 (3H, s), 3.83 (6H, s), 5.30 (1H, br s), 5.80 (1H, br s), 6.49 (2H, s)

[실시예 3]

4-(1-피롤리디닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드



출발 화합물 : 4-(1-피롤리디닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴

물리화학적 특성:

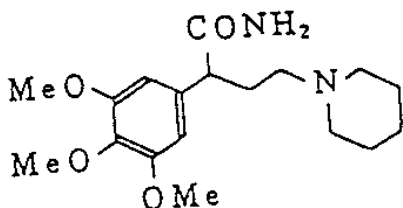
질량 스펙트럼 (m/z): 322(M⁺)

NMR 스펙트럼 (CDCl₃, TMS 내부 표준물질)

δ : 1.7-2.0 (4H, m), 1.9-2.4 (2H, m), 2.4-2.7 (6H, m), 3.54 (1H, t, J=7Hz), 3.83 (3H, s), 3.86 (6H, s), 5.40 (1H, br s), 5.87 (1H, br s), 6.54 (2H, s)

[실시예 4]

4-피페리디노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드



출발 화합물 : 4-피페리디노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴

물리화학적 특성 :

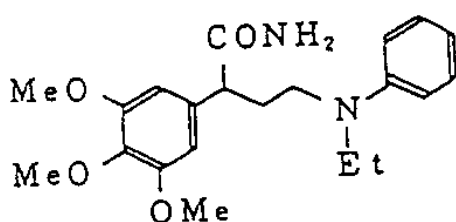
$C_{18}H_{28}N_2O_4 \cdot 0.3 EtOAc$ 에 대한 원소분석

	C(%)	H(%)	N(%)
계산치	63.55	8.44	7.72
실측치	63.38	8.45	7.95

질량 스펙트럼 (m/z) : 336(M⁺)

[실시예 5]

4-모르폴리노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드



출발 화합물 : 4-모르폴리노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴

물리화학적 특성 :

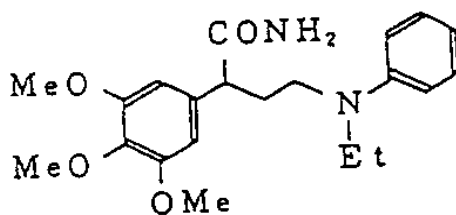
질량 스펙트럼 (m/z): 338(M⁺)

NMR 스펙트럼 (CDCl₃, TMS 내부표준물질)

δ : 1.7-2.2 (2H, m), 2.2-2.5 (6H, m), 3.48 (1H, t, J=7Hz), 3.6-3.8 (4H, m), 3.80 (3H, s), 3.82 (6H, s), 5.52 (2H, br s), 6.48 (2H, s)

[실시예 6]

4-(N-에틸-N-페닐아미노)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드



출발 화합물 : 4-(N-에틸-N-페닐아미노)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티로니트릴

물리화학적 특성 :

융점 : 162 내지 164°C

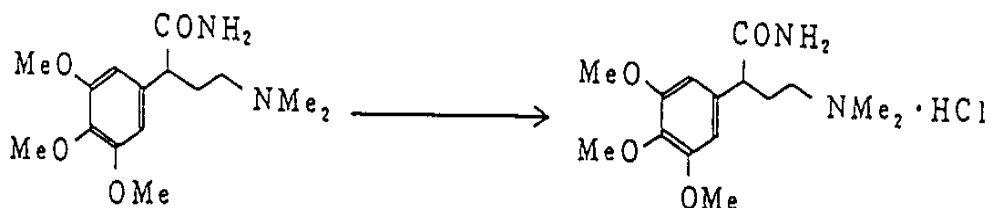
C₂₁H₂₆N₂O₄에 대한 원소분석

C(%) H(%) N(%)

계산치 67.72 7.58 7.52

실측치 67.89 7.62 7.49

[실시예7]



에탄올 30ml에 4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 10.8g을 용해시킨 후 농축 염산(3ml) 및 에탄올(27ml)의 혼합물을 가한다. 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반시킨다. 생성된 침전물을 여과하여 회수하고 감압하에 건조시켜 4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염 12.2g을 수득한다.

물리화학적 특성 :

융점: 194 내지 197°C

C₁₅H₂₅N₂O₄Cl · 0.6H₂O에 대한 원소분석

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

계산치 52.43 7.68 8.15 10.32

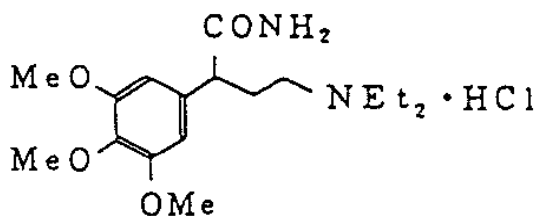
실측치 52.52 7.81 8.15 10.59

상기 화합물은 74%의 상대습도하에 방치시키면 6일후 안정된 이수화물을 형성한다.

하기 실시예 8 내지 12의 화합물을 실시예 7과 동일한 방법으로 제조한다.

[실시예 8]

4-디에틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염



출발 화합물 : 4-디에틸아미노-2-(3, 4, 5-트리 메톡시페닐)부티르아미드

물리학적 특성 :

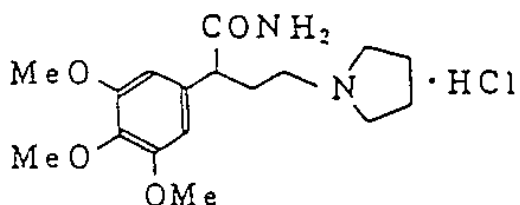
융점: 60 내지 64°C

C₁₇H₂₉N₂O₄Cl · 1.3H₂O에 대한 원소분석

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
계산치	53.13	8.29	7.29	9.23
실측치	53.29	8.42	6.83	9.17

[실시예 9]

4-(1-피롤리디닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염



출발 화합물 : 4-(1-피롤리디닐)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드

물리화학적 특성:

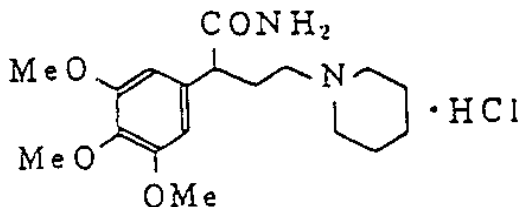
융점: 201 내지 203℃

C₁₇H₂₇N₂O₄Cl에 대한 원소분석

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
계산치	56.90	7.58	7.81	9.88
실측치	56.66	7.62	7.67	10.09

[실시예 10]

4-피페리디노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염



출발 화합물 : 4-피페리디노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드

물리화학적 특성 :

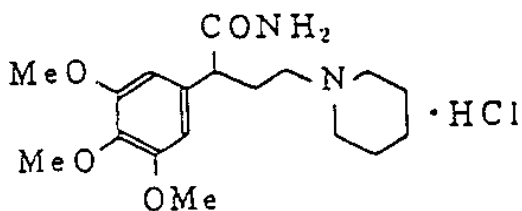
융점 : 192 내지 195℃

C₁₈H₂₉N₂O₄Cl · 0.8H₂O에 대한 원소분석

	C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
계산치	55.82	7.96	7.23	9.15
실측치	56.02	7.86	6.93	9.28

[실시예 11]

4-모르폴리노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염



출발 화합물 : 4-모르폴리노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드

물리화학적 특성 :

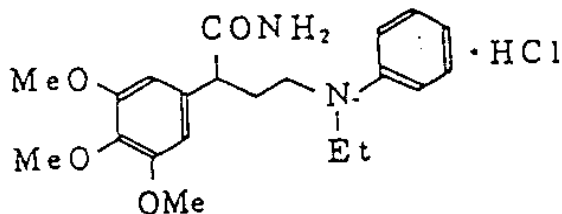
용점 : 222 내지 224℃

NMR 스펙트럼 (DMSO-d₆, TMS 내부 표준물질)

δ : 2.0-2.5 (2H, m), 2.7-3.3 (4H, m), 3.2-3.6 (3H, m), 3.61(3H, s), 3.74 (6H, s), 3.6-4.0 (4H, m), 6.64 (2H, s), 6.92(1H, br s), 7.54 (1H, br s), 11.55 (1H, br s)

[실시예 12]

4-(N-에틸-N-페닐아미노)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염



출발 화합물 : 4-(N-에틸-N-페닐아미노)-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드

물리화학적 특성 :

용점 : 105 내지 110℃

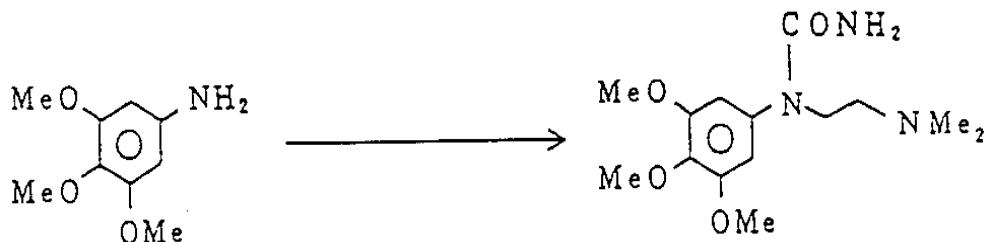
C₂₁H₂₉N₂O₄Cl · 0.6H₂O에 대한 원소분석

C(%) H(%) N(%) Cl(%)

계산치 60.09 7.25 6.67 8.45

실측치 60.04 7.41 6.57 8.72

[실시예 13]



디클로로메탄 15ml중 3,4,5-트리메톡시아닐린 1.59g의 용액에 트리플루오로아세트산 무수물 10ml를 가한다. 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반한 다음, 용매를 감압하에 증류 제거한다. 아세톤 30ml중 잔사의 용액에 2-클로로에틸디메틸 아민 하이드로클로라이드 1.32g 및 연마된 수산화칼륨 7.3g을 가한다. 2시간 동안 반응 혼합물을 환류시킨다음, 물 30ml를 가하고, 5시간 동안 실온에서 교반한다. 감압하에 반응 혼합물을 농축하고 농축물을 희석하여 1N-염산을 사용하여 산성화시킨다. 에틸 아세테이트를 사용하여 수용액을 세척하고 수산화나트륨을 사용하여 염기성화하고 에틸 아세테이트를 사용하여 생성물을 추출한다. 염화나트륨 포화 수용액으로 유기 층을 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조시킨다. 이어서, 감압하에 용매를 증류/제거하고 실리카 겔 크로마토그래피 (용출제 : 클로로포름 : 메탄올=10:1)하여 정제하여 오일 생성물 0.32g을 수득한다.

아세트산 5ml와 물 5ml의 혼합물중 오일 생성물 0.32g의 용액에 물3ml중 칼륨 이소시아네이트 0.23g의 용액을 적가한다. 반응 혼합물을 3.5시간 동안 실온에서 교반하고 물을 사용하여 희석시키고 수산화나트륨을 사용하여 염기성화한다. 에틸 아세테이트를 사용하여 생성물을 추출한다. 포화염화나트륨 수용액을 사용하여 유기 층을 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한다. 감압하에 용매를 증류제거하고, 잔사를 에틸 아세테이트-헥산으로부터 재결정하여 1-(2-디메틸아미노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아 0.24g을 수득한다.

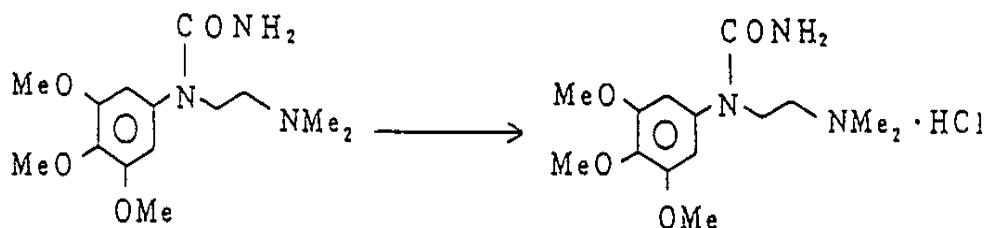
물리화학적 특성

질량 스펙트럼 (m/z):298(MH⁺)

NMR 스펙트럼(CDCI₃, TMS 내부표준)

δ : 2.26(6H, s), 2.43(2H, t, J=7Hz), 3.75 (2H, t, J=7Hz), 3.85(6H, s), 3.86(3H, s), 4.53(2H, br s), 6.57(2H, s)

[실시예 14]



에탄올(3ml)과 디에틸 에테르(15ml)의 혼합물중 1-(2-디메틸아미노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아 220mg의 용액에 4N-HCl-디옥산을 교반하면서 적가한다. 생성된 결정을 여과하여 수집하고 감압하에 건조하여 1-(2-디메틸아미노 에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아 염산염 230mg을 수득한다.

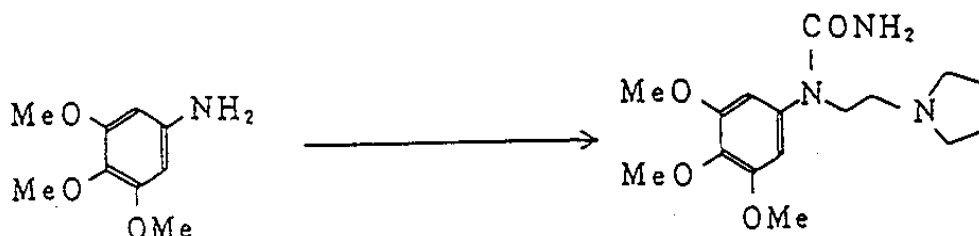
물리화학적 특성 :

융점 : 184내지 186℃

C₁₄H₂₄N₃O₄Cl · H₂O에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	
계산치	47.79	7.45	11.94	10.08
실측치	47.54	7.24	11.91	10.26

[실시예 15]



실시 예 13과 동일한 방법으로 1-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아를 제조한다.

출발 화합물 : 3,4,5-트리메톡시아닐린 및 1-(2-클로로에틸)피롤리딘 염산염

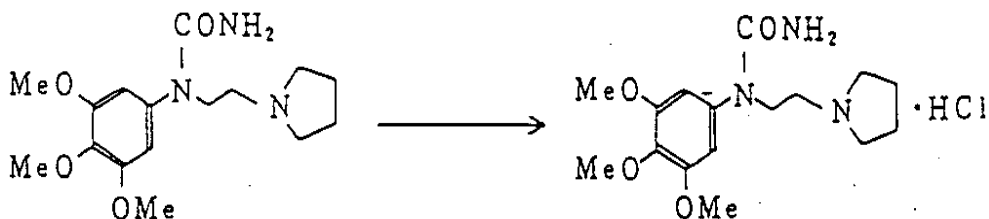
물리화학적 특성 :

융점 : 130 내지 131.5℃

C₁₆H₂₅N₃O₄에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	
계산치	59.43	7.79	12.99
실측치	59.29	7.76	12.83

[실시예 16]



실시 예 14와 동일한 방법으로 1-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-(3,4,5-트리메트시페닐)우레아 염산염을 제조한다.

출발 화합물 : 1-[2-(1-피롤리디닐)에틸]-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아

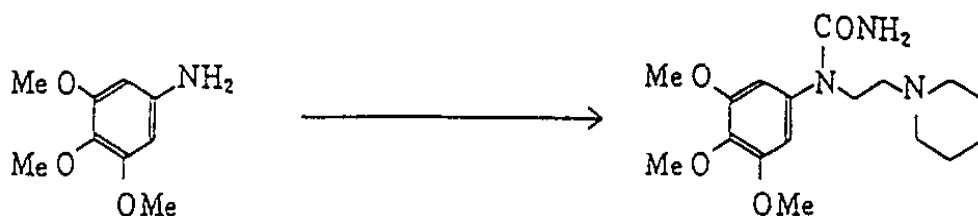
물리화학적 특성 :

융점 : 173 내지 175.5℃

C₁₆H₂₅N₃O₄ · 1.3(H₃ClO)에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	
계산치	48.75	7.39	10.66	11.69
실측치	48.70	7.25	10.73	11.75

[실시예 17]



실시예 13과 동일한 방법으로 1-(2-(피페리디노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아를 제조한다.

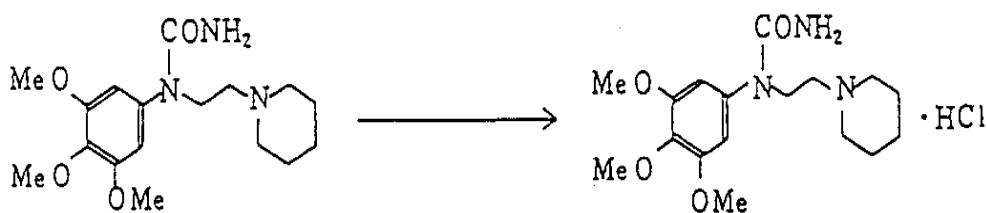
출발 화합물 : 3,4,5-트리메톡시아닐린 및 1-(2-클로로에틸)피페리딘염산염

물리화학적 특성 :

$C_{17}H_{27}N_3O_4$ 에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	
계산치	60.51	8.07	12.45
실측치	60.27	8.10	12.35

[실시예 18]



실시예 14와 동일한 방법으로 1-(2-피페리디노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아 염산염을 수득한다.

출발 화합물 : 1-(2-피페리디노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐)우레아

물리화학적 특성 :

융점 : 168 내지 172°C

$C_{17}H_{27}N_3O_4 \cdot 2HCl \cdot 0.5H_2O$ 에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	
계산치	48.69	7.21	10.02
실측치	49.08	7.04	10.06

[실시예 19]

실시예 1에서 수득한 4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 11.84g 및 (-)-시스-2-벤즈아미도시클로헥산카복실산 9.75g을 가열하면서 에틸 아세테이트 140ml에 용해시키고, 혼합물을 14시간 동안 정치시킨다. 이어서 혼합물을 여과하여 결정성 분획 및 모액 분획을 수득한다. 여과하여 수집한 결정을 감압하에 건조시킨다. 이들 결정 (11.44g)을 아세톤 120ml로부터 재결정하여 결정 7.89g을 수득한다. 이들 결정을 아세톤 100ml로부터 추가로 재결정하여 결정 6.03g을 수득한다. $[\alpha]^{20} = -49g \cdot 0(c=1.0, MeOH)$. 결정을 에틸 아세테이트 150ml에 현탁시키고 10% 탄산나트륨 수용액 (2회) 및 염화나트륨 포화 수용액 (3회)을 사용하여 세척하여 투명한 에틸 아세테이트 용액을 수득한다. 이러한 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축건조시켜 고체 2.23g을 수득한다. 에탄을 15ml중 고체 잔사의 용액에 농축염산 0.75ml를 가한다. 혼합물을 4°C에서 밤새 정치시키고 생성된 결정을 흡인하여 수집하고 감압하에 건조하여 (-)-4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염 1.96g을 수득한다.

$[\alpha]^{20} = -60.7(c=1.0, MeOH)$

$C_{15}H_{25}N_2O_4Cl \cdot 0.6H_2O$ 에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)	
계산치	52.43	7.68	8.15	10.32
실측치	52.47	7.69	8.18	10.26

융점 : 201 내지 203°C

위에서와 같이 분리된 모액 분획을 15% 탄산나트륨 수용액 (2회) 및 염화나트륨 포화 수용액 (3회)을 사용하여 세척하고 무수 황산나트륨으로 건조한 다음 농축건조하여 고체 3.49g을 수득한다. 이러한 고체 및 (+)-시스-2-벤즈아미도 시클로헥산카복실산 2.33g을 가열하면서 에틸 아세테이트 80ml에 용해시키고 용

액을 4시간 동안 정치시킨다. 생성된 결정을 흡입하여 수집하고 건조한다. 생성된 결정(4.72g)을 아세톤 50ml로부터 재결정하여 결정 3.33g을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{D} = +49.8 (c=1.0, \text{MeOH})$. 이러한 결정을 에틸 아세테이트 100ml에 현탁시키고 10% 탄산나트륨 수용액(2회) 및 염화나트륨 포화 수용액(3회)을 사용하여 세척하여 투명한 에틸 아세테이트 용액을 수득한다. 이러한 에틸 아세테이트 용액을 무수 황산나트륨으로 건조하고 감압하에 농축건조하여 고체 1.37g을 수득한다. 에탄올 9.5ml중 이러한 고체의 용액에 농축 염산 0.46ml를 가한다. 혼합물을 4℃에서 밤새 정치시키고 생성된 결정을 흡입하여 수집하고 감압하에 건조하여 (+)-4-디메틸아미노-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)부티르아미드 염산염 1.18g을 수득한다.

$[\alpha]^{20}_{D} = +59.9 (c=1.0, \text{MeOH})$

$\text{C}_{15}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_4\text{Cl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ 에 대한 원소분석

C(%)	H(%)	N(%)	Cl(%)
계산치	52.71	7.67	8.20 10.37
실산치	52.60	7.62	8.17 10.43

용점 : 201 내지 202 °C

위에서 수득한 2개의 광학 활성 화합물 모두를 광학 활성 칼럼을 사용하여 고성능 액체 크로마토그래피하여 분석하면 이의 광학 순도가 99.9%인것으로 나타났다.

칼럼 : α_1 -AGP(4.0mm i.d. x 10cm)

칼럼 온도 : 25℃

용출제 : 0.03M 인산염 완충액 pH 6.5

유량: 0.8ml/분

검출 : UV 230nm

본 발명의 화합물을 함유하는 제조 실시예는 하기에 기술되어 있다.

[제조 실시 예 1]

(흡입제)

[분말 흡입제]

실시에 14의 화합물	1mg
락토즈	39mg
40mg	

실시에 14의 화합물 1g 및 락토즈 39g을 균질하게 혼합하고 미분하여 체에 걸르고 캡슐기를 사용하여 No.3의 캡슐 쉘안에 충전시켜, 분말 흡입제를 수득한다.

[제조 실시예 2]

(흡입제)

[현탁액]

실시에 14의 화합물	0.15g
소르비탄 트리올레에이트	0.21g
디클로로모노플루오로메탄	5 .16g
디클로로테트라플루오로메탄	5 .16g
디클로로디플루오로메탄	10 .32g
21.0g	

실시에 14의 화합물 150g 및 소르비탄 트리올레에이트 210g을 균질하게 혼합한다. 생성된 혼합물의 일부 0.36g을 20ml들이 알루미늄 캔에 충전시킨 다음 밸브 장치의 삽입구에 클린칭시킨다. 이어서, 압축된 기체 뷰렛을 사용하여 예정된 양의 추진제를 압력하에 캔에 밀봉하여 에어로졸 생성물을 수득한다.

[제조 실시예 3]

(흡입제)

[용액]

실시에 14의 화합물	0.15g
증류수	4.2ml
벤즈알코늄 클로라이드	0.01g

디클로로모노플루오로메탄	5.16g
디클로로테트라플루오로에탄	5.16g
디클로로디플루오로메탄	10.32g
25.0g	

실시에 14의 화합물 150g, 벤즈알코늄 클로라이드 10g 및 증류수 4.2 ㏺를 균질하게 혼합한다. 생성된 혼합물의 일부 4.36g을 20ml들이 알루미늄캔속에 충전시킨 다음, 밸브 장치의 삼입구에 클린칭시킨다. 이어서, 압축된 기체 뷰렛을 사용하여 예정된 양의 추진제를 압력하에 캔에 밀봉하여 에어로졸 생성물을 수득한다.

[제조 실시 예 4]

[정제]

실시에 14의 화합물	100mg
락토즈	56mg
옥수수 전분	37mg
히드록시프로필셀룰로즈	6mg
마그네슘 스테아레이트	1mg
전체	200mg

실시에 14의 화합물 100g, 락토즈 56g 및 옥수수 전분 37g을 균질하게 혼합한다. 이어서, 10% 히드록시프로필 셀룰로즈 용액 60g을 가하고 혼합물을 습윤-과립화시킨다. 체에 걸른후, 과립을 건조한다. 과립에 마그네슘스테아레이트 1g을 가한 다음 혼합한다. 8m/m 6.4R 펀치를 사용하여 과립을 압축-성형하여 정제를 수득한다.

[제조 실시 예 5]

[캡슐]

실시에 14의 화합물	50mg
결정성 셀룰로즈	40mg
결정성 락토즈	109mg
마그네슘 스테아레이트	1mg
전체	200mg

실시에 14의 화합물 50g, 결정성 셀룰로즈 40g, 결정성 락토즈 109g 및 마그네슘 스테아레이트 1g을 균질하게 혼합하고 캡슐기를 사용하여 No.3캡슐 쉘에 혼합물을 충전시켜 캡슐을 수득한다.

[제조 실시 예 6]

[동결 건조제]

바이알 당 :

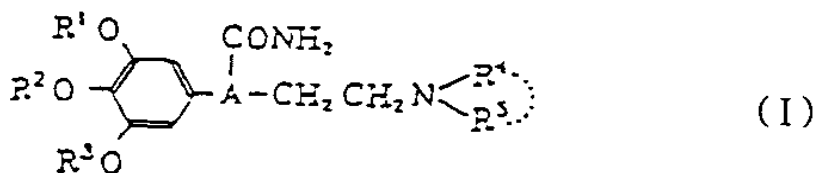
실시에 14의 화합물	25mg
D-만니톨	33mg
전체	58mg

물 800ml에 실시에 14의 화합물 25g 및 D-만니톨 33g을 용해시키고 물을 사용하여 용액의 용적이 1 ㏺가 되게 만든다. 이러한 용액을 무균적으로 여과하여 바이알속에 1m ㏺ 부로 충전하고 동결 건조하여 임시 재구성용 주사제를 수득한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(I)의 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체, 또는 이의염.



상기 식에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 저급 알킬기를 나타내고;

A는 구조식 -CH- 또는 -N-기를 나타내며;

R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 저급 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 나타내며, 단 R^4 및 R^5 는 인접한 질소원자와 함께, 4-위치에서 저급 알킬기에 의해 치환될 수 있는, 피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기 또는 피페라지닐기를 형성할 수 있다.

청구항 2

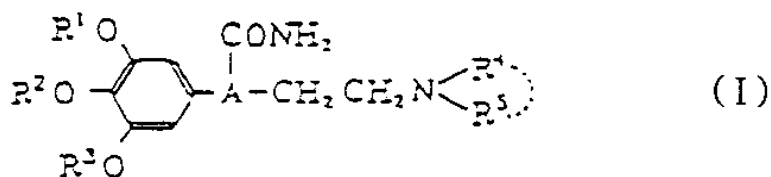
1-(2-디메틸아미노에틸)-1-(3,4,5-트리메톡시페닐) 우레아 또는 이의 염산

청구항 3

1항에서 기술한 바와 같은 일반식(I)의 트리(저급알콕시)벤젠 유도체, 또는 이의 염과 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는, 폐 표면활성물질의 분비를 자극시키기 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

하기 일반식(I)의 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체의 광학 이성체.



상기 식에서,

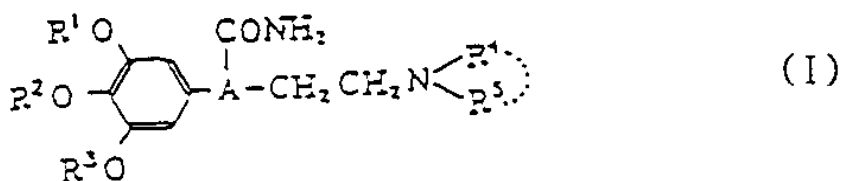
R^1 , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 저급 알킬기를 나타내고 ;

A는 구조식 -CH- 또는 -N-기를 나타내며 ;

R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 저급 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 나타내며, 단 R^4 및 R^5 는 인접한 질소원자와 함께, 4-위치에서 저급 알킬기에 의해 치환될 수 있는, 피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기 또는 피페라지닐기를 형성할 수 있다.

청구항 5

하기 일반식(I)의 트리(저급 알콕시)벤젠 유도체의 용매화물.



상기 식에서,

R^1 , R^2 및 R^3 은 동일하거나 상이하며, 각각 저급 알킬기를 나타내고 ;

A는 구조식 -CH- 또는 -N-기를 나타내며;

R^4 및 R^5 는 동일하거나 상이하고, 각각 저급 알킬기, 아르알킬기 또는 아릴기를 나타내며, 단 R^4 및 R^5 는 인접한 질소원자와 함께, 4-위치에서 저급 알킬기에 의해 치환될 수 있는, 피롤리디닐기, 피페리디노기, 모르폴리노기, 티오모르폴리노기 또는 피페라지닐기를 형성할 수 있다.

도면

도면1

