

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴

C07D 498/04

C07D 513/04

(45) 공고일자 1987년08월20일

(11) 공고번호 87-001512

(21) 출원번호	특1985-0008142	(65) 공개번호	특1986-0004894
(22) 출원일자	1985년11월01일	(43) 공개일자	1986년07월14일
(30) 우선권주장	677412 1984년12월03일 미국(US)		
(71) 출원인	자안센 파아마슈우티카 엔. 부이. 폴 아드리안 잔 자안센 벨지움, 비-2340-바아제 턴하우쓰에그 30		

(72) 발명자	레이몬드 안토이네 스톡크브룩스 벨지움, 비-2340-바아제, 로드 크루이스트라아트 13 마아셀 게레베르너스 마리아 루익스 벨지움, 비-2440-겔, 코에코엑크스트라아트 31 프랑스 에드아드 자안센스 벨지움, 비-2830-본하이덴, 턴스트라아트 79
(74) 대리인	최재철, 김승호

심사관 : 김혜원 (책자공보 제1325호)

(54) 벤조옥사졸- 및 벤조티아졸아민 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

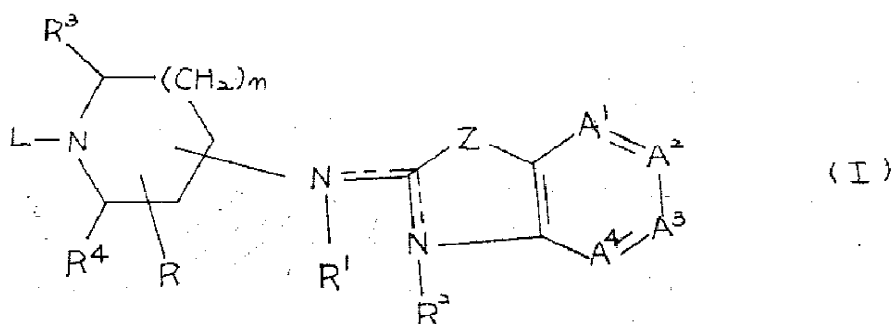
명세서

[발명의 명칭]

벤조옥사졸- 및 벤조티아졸아민 유도체의 제조방법

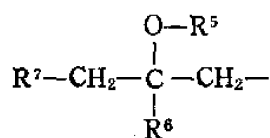
[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 벤조옥사졸- 및 벤조티아졸아민 유도체의 제조방법에 관한 것이다. 본 발명은 특히 다음 일반식(I)으로 표시되는 신규한 벤조티아졸- 및 벤조옥사졸아민 유도체, 이들의 약제학적으로 허용되는 산부가염 및 가능한 입체화학적 이성체의 제조방법에 관한 것이다.

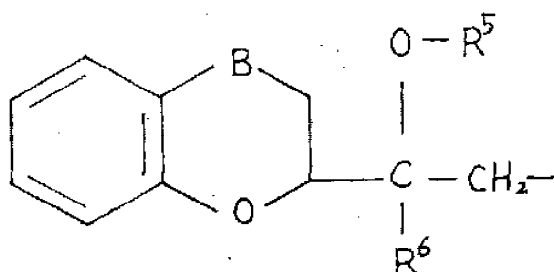


위 식에서, $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 는 다음 일반식 (a) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, (b) $-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$, (c) $-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$, (d) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$, 또는 (e) $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 을 갖는 2가의 기로서 이때 $-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 기중 1개 또는 2개 수소원자는 각각 상호 독립적으로 할로, C_{1-6} 알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알킬옥시 또는 트리플루오로 메틸로 치환될 수 있으며; Z는 O 또는 S; n은 0 또는 1의 정수; R는 수소, C_{1-6} 알킬, 하이드록시 및 C_{1-6} 알킬옥시로 구성되는 군으로 부터 선택한 것이며; R^1 또는 R^2 는 수소, C_{1-6} 알킬 또는 아릴 C_{1-6} 알킬; R^1 을 갖고 있는 질소원자, R^2 를 갖고 있는 질소원자와 이들 사이에 위치하는 중간탄소원자 사이에 표시된 점선은, R^1 이 부재인 경우에 2중결합이 R^1 을 갖고있는 질소와 중간탄소원자 사이에 존재하거나 또는 R^2 가 부재인경우에 2중결합이 중간탄소원자와 R^2 를 갖고 있는 질소원자 사이에 존재함을 나타내며; R^3 또는 R^4 는 2개 모두 수소이거나 또는 R^3 와 R^4 가 결합해서 일반식 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 의 2가지를 형

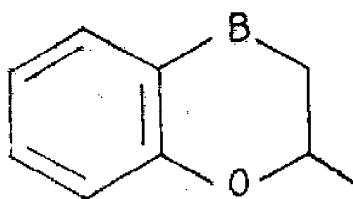
성할 수 있고; L은 C₁₋₁₂ 알킬, 치환된 C₁₋₆ 알킬, 아릴 C₂₋₉ 알케닐, C₃₋₆ 시클로알킬, 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, 일반식 (a)



의 기와 일반식 (b)



의 기로 구성되는 군으로 부터 선택한 것으로서, 이때 R⁵는 수소 또는 C₁₋₁₂ 알킬카르보닐; R⁶는 수소 또는 C₁₋₆ 알킬; R⁷은 아릴, R⁸-O 또는 R⁸-S의 기;로서 R⁸는 수소; 아릴; 2,3-디히드로-1H-인데닐; 벤조디옥솔릴; (2,3-디히드로-1,4-벤조디옥시-2-일) 메틸; (2H-1-벤조피란-2-일) 메틸; 또는 C₂₋₆ 알케닐옥시, C₁₋₆ 알킬카르보닐아미노 또는 C₁₋₆ 알킬페닐카르보닐로 치환된 페닐이며; B는 일반식 -CH₂-또는-O-의 2가기; 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬은 각각 아릴, 아릴옥시 및 시아노로 구성되는 군으로 부터 독립적으로 선택한 2개 까지의 치환제로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬이고; 치환된 C₁₋₆ 알킬은 경우에 따라 페닐, 3-옥소-1,2,4-트리아졸 [4,5-a] 피리딘-2(3H)-일, 일반식 ArY-의 기, 일반식 R⁹O-의 기 및 일반식 (c)



의 기로 치환된 C₃₋₆ 시클로알킬, 피리딘일, 피리딘일옥시, 아릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 이소옥사졸릴로 구성되는 군으로 부터 선택한 것으로 치환된 C₁₋₆ 알킬로서, Ar은 아릴; Y는 O, S, NH,

-CONH-, $\text{—}\overset{|}{\text{CH}}\text{CN}$, $\text{—}\overset{|}{\text{CH}}\text{OR}^{10}$ 또는 $\text{—}\overset{|}{\text{SO}}_2$; R⁹는 수소, 아릴 C₁₋₆ 아릴, C₃₋₆ 시클로알킬, 페닐로 치환된 페닐 또는 C₁₋₆ 알킬옥시카르보닐로 치환된 페닐이며; 또 R¹⁰은 수소 또는 C₁₋₆ 알킬이고; 또 아릴은 각각 C₁₋₆ 알킬, C₁₋₆ 알킬옥시, 할로, 트리플루오르메틸, 시아노, C₁₋₆ 알킬카르보닐, 니트로, 아미노 및 아미노카르보닐로 구성되는 군으로 부터 독립적으로 선택한 3개까지의 치환제로 임의 치환된 페닐이다.

미합중국특허 제4,219,559호에는 헤테로시클릴이 벤젠 또는 피리딘으로 축합된 이미다졸인 수종의 N-헤테로시클릴-4-피페리딘아민이 항히스타민제로 유용하다고 기술되어 있다.

그러나, 이와 유사하게 헤테로시클릴기를 포함하고 있는 본 발명 화합물은 헤테로시클릴이 벤젠 또는 피리딘으로 축합된 옥사졸 또는 티아졸이라는 점과 전혀 예상밖인 항 산소결핍 특성을 갖는다는 점에서 선행 화합물과 상이하다.

본 명세서에서 사용한 바와 같이 용어 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 및 요오드를 의미하며; "C₁₋₆ 알킬"은 메틸, 에틸, 1-메틸에틸, 1,1-디메틸에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실 및 그 유사체와 같은 1개 내지 6개 탄소원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 포화탄화수소기를 의미하고; "C₁₋₁₂ 알킬"은 1개 내지 12개 탄소원자를 갖는 직쇄 및 측쇄 포화탄화수소기를 의미하며; "C₂₋₆ 알케닐"은 2-프로펜일, 2-부텐일, 3-부텐일, 2-펜텐일 및 그 유사체와 같은 2개 내지 6개 탄소원자를 갖는 알케닐기를 의미하고; 또 "C₃₋₆ 시클로알킬"은 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸 및 시클로헥실을 포함한다.

본 발명에서 바람직한 화합물은 L이 아릴 C₂₋₆ 알케닐, 아릴옥시 치환 C₁₋₆ 알킬, 일반식 (a)의 기 또는 일반식 (b)의 기인 화합물들이다.

본 발명에서 특히 바람직한 화합물은 L이 앞에서 기술한 기와 같고, 또 $\text{—A}^1\text{=A}^2\text{—A}^3\text{=A}^4\text{—}$ 가 —CH=CH—CH=CH—

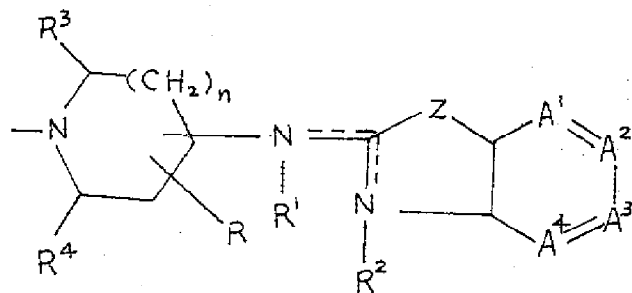
, n 이 1의 정수, R^2 가 부재로 이중결합이 R^2 를 갖고 있는 질소와 중간탄소원자 사이에 존재하며, 또 R^3 및 R^4 가 모두 수소원자인 화합물들이다.

본 발명에서 보다 특히 바람직한 화합물은 $-A^1=A^2-A^3=A^4-n$, R^2 및 R^3 가 앞의 특히 바람직한 화합물에서 정의한 것과 동일하고 또 이중결합이 R^2 를 갖고 있는 질소와 중간탄소원자 사이에 존재하며 또 L 가 아릴옥시로 치환된 C_{1-6} 알킬, R^5 및 R^6 가 모두 수소이고, R^7 이 R^8-O 의 기, R^8 가 아릴인 일반식 (a)의 기이거나 또는 L 가 B 가 0, R^5 및 R^6 가 모두 수소인 일반식(b)의 기인 화합물들이다.

본 발명에서 특별히 바람직한 화합물은 전술한 특히 바람직한 화합물들 중에서 R^1 이 C_{1-6} 알킬 또 아릴이 할로페닐인 화합물들이다.

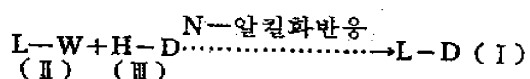
본 발명에서 가장 바람직한 화합물은 4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로페녹시) 메틸]-1-피페리딘에탄올과 이들의 약제학적으로 허용되는 산부가염으로 구성되는 군으로 부터 선택한 화합물이다.

일반식(I)의 화합물, 이들의 특정전구물질 및 중간체의 구조표시를 간략히 하기위해서 이후 일반식



의 기를 기호 D로 표시한다.

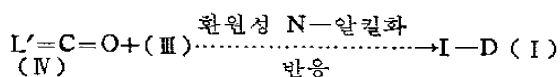
일반식(I)의 화합물은 통상 다음 일반식(III)의 중간체와 다음 일반식(II)의 시약을 N-알킬화 반응시켜 제조할 수 있다.



화합물(II)에서, W는 클로로, 브로모 또는 요오드 등의 할로; 또는 메틸술포닐옥시 또는 4-(메틸페닐) 술포닐옥시 등의 술포닐옥시;와 같은 적합한 반응이탈기를 의미한다.

알킬화반응은 벤젠, 메틸벤젠, 디메틸벤젠 및 그 유사체 등의 방향족 탄화수소; 메탄올, 에탄올, 1-부탄올 및 그 유사체 등의 C_{1-6} 알칸올; 2-프로판올, 4-메틸-2-펜탄올 및 그 유사체 등의 케톤; 1,4-디옥산, 1,1'-옥시비스에탄, 테트라히드로푸란 및 그 유사체 등의 에테르; N,N-디메틸포름아미드(DMF); N,N-디메틸아세트아미드(DMA); 디메틸술포사이드(DMSO); 니트로벤젠; 1-메틸-2-피롤라딘온; 및 그 유사체와 같은 불활성 유기용매 중에서 편리하게 진행된다. 반응과정 중에 발생하는 산을 제거시키기 위해서 알칼리금속탄산염 또는 중탄산염, 수소화나트륨; 또는 N,N-디에틸에탄아민 또는 N-(1-메틸에틸)-2-프로판아민과 같은 유기염기 등의 적합한 염기를 첨가 사용할 수 있다. 특별한 상황 하에서는 요오드염, 바람직하게는 알칼리금속요오드염을 첨가해주는 것이 적합하다. 다소 용액온도를 승온시켜서 반응속도를 촉진시킬 수 있다.

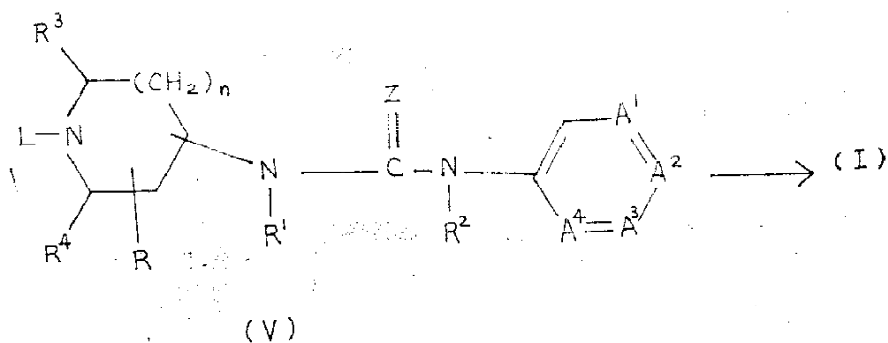
일반식(I)의 화합물은 또한 $-CH_2-$ 기가 카르보닐기로 산화된 일반식 L-H 화합물인 일반식(IV) $L'-C=O$ 의 적합한 카르보닐 화합물로서 화합물(III)을 환원성 N-알킬화반응시켜 제조할 수 있다.



이 환원성 N-알킬화반응은 공지된 촉매수소방법에 따라 적합한 반응불활성 유기용매 중에서 반응물질의 교반 및 가열혼합물을 촉매가수소화반응시켜서 편리하게 진행시킬 수 있다. 이 반응혼합물은 교반가열해서 반응속도를 증가시킬 수 있다. 적당한 용매의 예로는 물; 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 및 그 유사체 등의 C_{1-6} 알칸올; 1,4-디옥산 및 그 유사체 등의 고리화 에테르; 트리클로로메탄 및 그 유사체 등의 할로겐화 탄화수소; N,N-디포틸포름아미드; 디메틸술포사이드 및 그 유사체; 또는 이 같은 용매들의 2개 또는 그 이상의 혼합물을 들 수 있다.

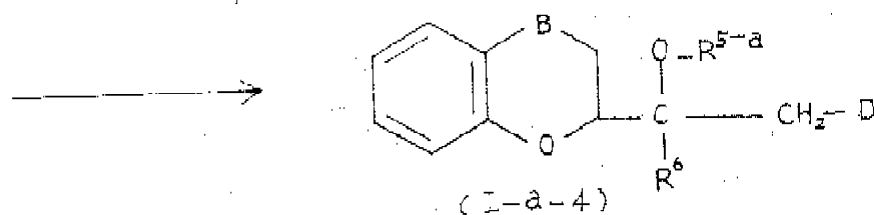
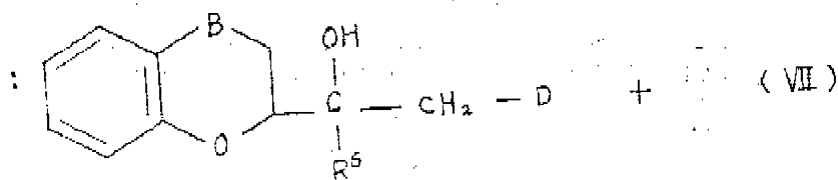
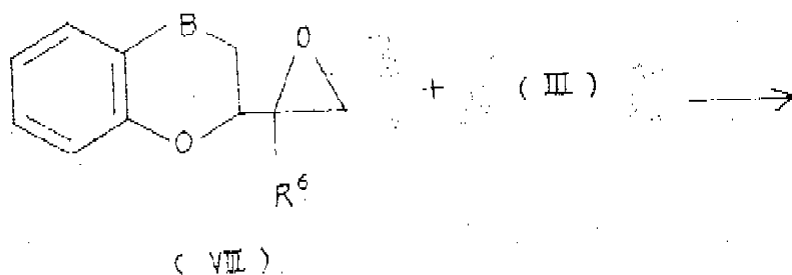
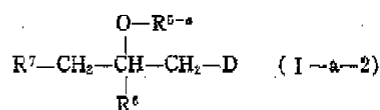
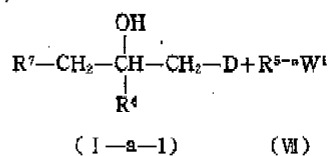
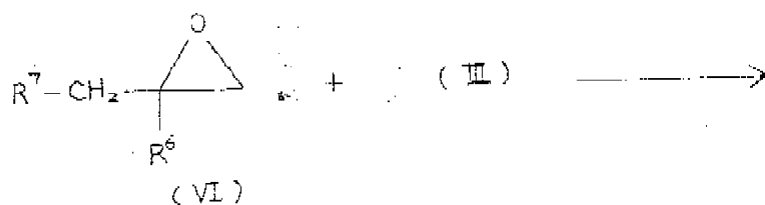
용어 "공지된 촉매수소화반응"은 목탄부착 팔라듐, 목탄부착 백금 및 그 유사체와 같은 적합한 촉매 존재하의 수소기류 하에서 반응이 진행됨을 의미한다. 이때 반응물질과 반응생성물 중 특정기능기의 수소화 반응이 바람직하지 않을 정도로 과도하게 진행되는 것을 방지할기 위해서, 이 반응혼합물에 티오펜 및 그 유사체 등의 적당한 촉매독을 첨가하는 것이 바람직할 수도 있다.

일반식(I)의 화합물은 또한 적당한 산화제 존재하에서 다음 일반식(V)의 우레아 또는 티오우레아 유도체를 산화성 고리화반응시킴으로서 제조될 수 있다.



적당한 산화제의 예로는 염소 및 브롬 등의 할로겐, 티오닐클로라이드, 술폰릴클로라이드, 티오닐브로마이드, 술폰릴브로마이드 및 그 유사 산화제를 들 수 있다. 이 고리화반응은 테트라클로로메탄, 트리클로로메탄 등의 할로겐화 탄화수소와 그 유사체와 같은 반응불활성용매 중에서 가장 편리하게 진행시킬 수 있다.

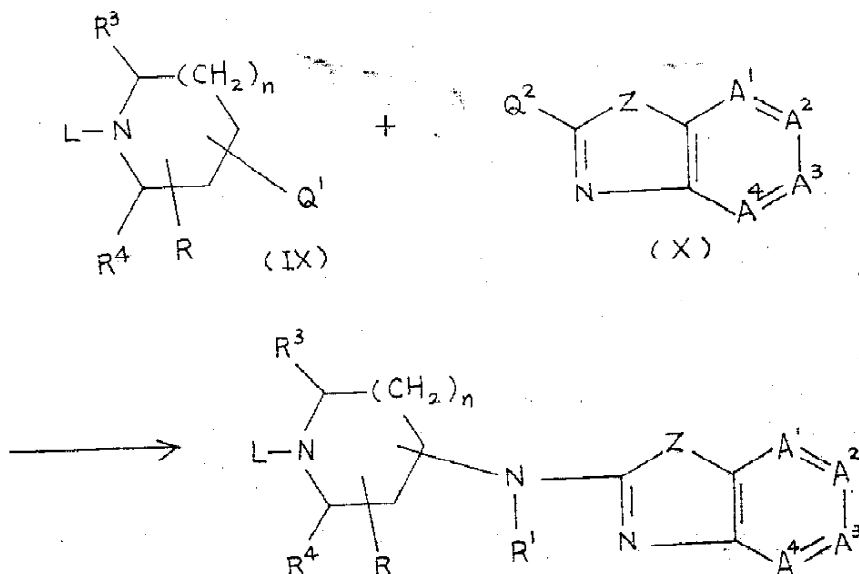
L이 R⁵가 수소인 일반식(a) 또는 (b)의 기인 일반식(I)의 화합물은 다음 일반식(VI) 및 다음 일반식(VIII)의 적당한 옥시란 유도체를 각각 화합물(III)과 반응시켜 제조할 수 있다. 이같이 해서 수득된 다음 일반식(I-a-1) 및 (I-a-3)의 화합물들은 각각 적당한 아실화반응에 의해 다음 일반식(I-a-2) 및 (I-a-4)의 상응 화합물로 각각 전환시킬 수가 있다.



시약 $R^{5a}W^1$ (VII)은 알킬산; 또는 에스테르, 산할로겐화물 또는 산무수물과 그 유사체와 같은 이들 산의 반응 유도제를 의미한다.

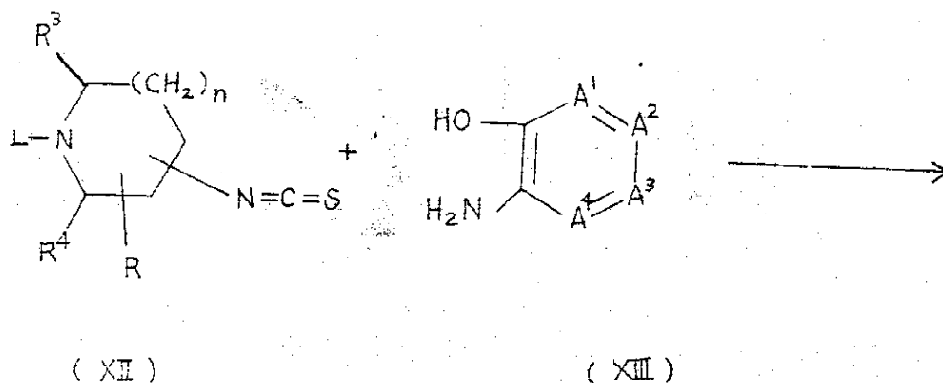
화합물(VI) 또는 (VIII)과 화합물(III)의 반응은 벤젠, 메틸벤젠 및 그 유사체 등의 방향족 탄화수소, 메탄올 및 에탄올 등의 C_{1-6} 알칸올과 같은 적당한 용매중에서 편리하게 진행시킬 수 있다. 반응속도를 증가시키기 위해서는 반응속도를 상승시키는 것이 적당하다.

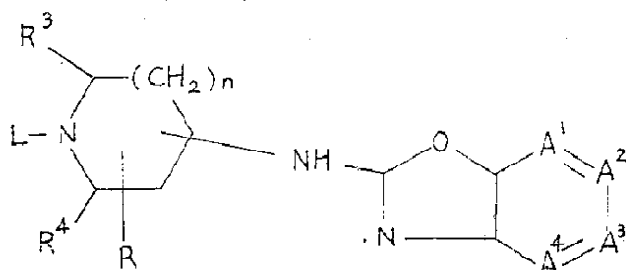
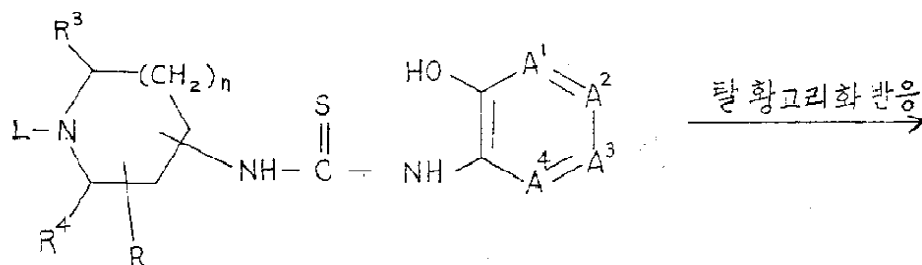
R^2 가 부재하고 또 이중결합이 R^2 를 갖고 있는 질소원자와 앞에서 정의한 중간탄소원자 사이에; 존재하게 되는 일반식(I)의 화합물인, 일반식(I-b)의 화합물은 또한 다음 일반식(IX)의 적당한 시약을 다음 일반식(X)의 벤조티아졸 또는 벤조옥사졸과 반응시켜 제조될 수 있다.



상기 화합물(IX)와 (X)에서, Q^1 과 Q^2 는 알킬화반응기간 중에 일반식 $-NR^1$ 의 기가 생성될 수 있도록 선정한다. 예를 들어, Q^1 이 적당한 이탈기인 경우에, Q^2 는 일반식 $-NHR^1$ 의 기이거나 또 Q^1 이 일반식 $-NHR^1$ 의 기인 경우에 Q^2 는 적당한 이탈기이다.

Z가 O이고 또 R^1 이 수소인 일반식(I-b)의 화합물, 즉 일반식(I-b-1)으로 표시되는 화합물은 또한 다음 이소티오시안에이트(XII)와 다음 일반식(XIII)의 방향족 아미노알콜을 축합반응시켜 자체내에서 편리하게 생성되는 다음 일반식(XIV)의 중간체를 탈황고리화반응시켜 제조될 수 있다.





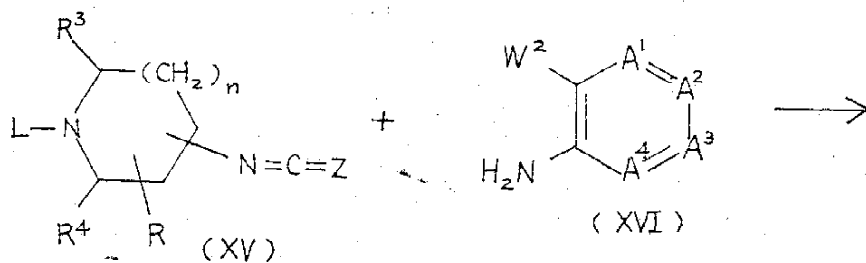
이 탈황고리화반응은 메탄올, 에탄올, 2-프로판올과 같은 C_{1-6} 알칸올 및 그 유사체 등의 적당한 반응-불활성 유기용매 중에서 적합한 알킬할로겐화물, 바람직하게는 요오드메탄과 화합물(XIV)을 반응시켜 진행시킬 수 있다.

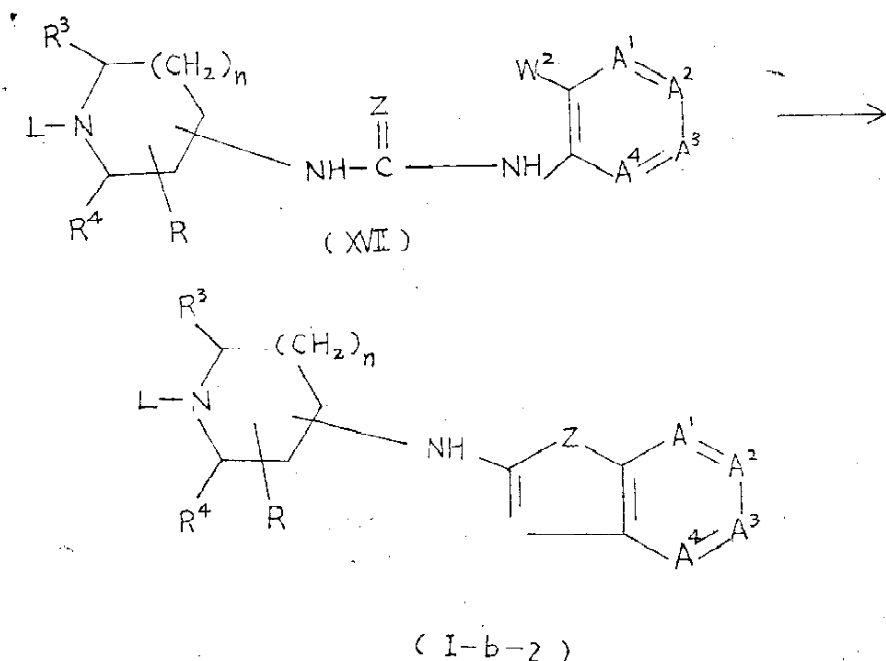
이와는 달리, 이 탈황고리화반응은 공지된 방법에 따라 적합한 용매 중에서 화합물(XIV)을 적당한 금속산화물 또는 금속염과 반응시켜서 진행시킬 수 있다.

예를 들어, 일반식(I)의 화합물은 화합물(XIV)을 예를 들어 HgO , $HgCl_2$, $Hg(OAc)_2$, PbO 또는 $Pb(OAc)_2$ 와 같은 적합한 $Hg(II)$ 또는 $Pb(II)$ 의 산화물 또는 염과 반응시켜서 쉽게 제조할 수 있다.

특정경우에는, 이 반응혼합물에 소량의 유황을 첨가하는 것이 적합할 수도 있다. 이같은 경우에도 메탄디아민, 특히 N,N' -메탄테트라일 비스[시클로헥산아민]을 탈황고리화제로서 사용할 수 있다.

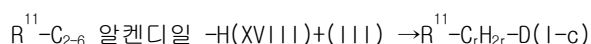
R^1 이 수소인 일반식(I-b)의 화합물, 즉 일반식(I-b-2)으로 표시되는 화합물은 이소시아나이드 또는 이소티오시아나이드(XV)를 방향족아민(XVI)과 반응시켜 자체내 생성될 수 있는 중간체(XVII)를 고리화반응시켜서 제조할 수 있다.





화합물(XVI)과 (XVII)에서, W²는 예를 들어 염소 및 브롬 등의 할로; C₁₋₆ 알킬옥시 및 C₁₋₆ 알킬티오와 같은 적당한 이탈기를 나타낸다.

L이 C₁₋₁₂ 알킬기 또는 치환된 C₁₋₆ 알킬기이고, 또 이 C₁₋₁₂ 알킬 또는 C₁₋₆ 알킬이 2개 이상의 탄소원자를 포함하는 일반식(I)의 화합물, 즉 일반식(I-c)으로 표시되는 화합물은 또한 바람직하게는 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 알코올과 그 유사체와 같은 적합한 용매 중에서 반응물질을 함께 교반하고 또 필요한 경우 가열하면서 일반식(XVIII)의 알켄과 일반식(III)의 중간체를 반응시켜서 제조할 수 있다.



화합물(XVIII)에서, R¹¹은 C₁₋₆ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 피리딘일, 피리딘일옥시, 아릴, 벤조이미다졸릴, 인돌릴, 페닐로 치환된 이소옥사졸릴, 3-옥소-1,2,4-트리아진로[4,5-a] 피리딘-2(3H)-일, 일반식 ArY의 기, 일반식 R⁹의 기와 일반식(g)의 기이고; 또 화합물(I-c)에서, r은 2 내지 6 포함 정수이다.

이밖에, L이 일반식 Ar-CO-NH-CH₂-CH₂-의 기인 일반식(I)의 화합물, 즉 일반식(I-d)으로 표시되는 화합물은 또한 바람직하게는 벤젠, 메틸벤젠 등의 방향족 탄화수소 및 그 유사체와 같은 적합한 용매 존재하에서 다음 일반식(XIX)의 아지리딘과 화합물(III)을 반응시켜서 제조할 수 있다.



일반식(I)의 화합물은 또한 다음의 공지방법을 따라 상호 전환시킬 수 있다. R¹이 수소인 일반식(I)의 화합물은 이 화합물을 적당한 N-알킬화시약과 반응시켜서 R¹이 수소가 아닌 일반식(I)의 화합물로 전환시킬 수 있다.

L이 히드록시 치환 C₁₋₆ 알킬기인 일반식(I)의 화합물은 추가로 공지된 O-알킬화 방법에 따라 적합한 시약으로 O-알킬화시킬 수 있다.

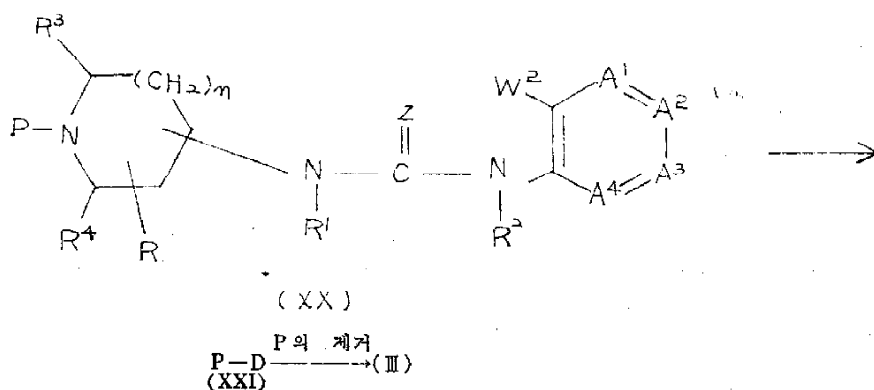
앞에서 기술되고 또 다음에 기술되는 모든 제법에서, 반응생성물은 반응혼합물로부터 분리하고 또 필요한 경우 본 기술분야에서 일반적으로 공지된 방법에 따라 추가로 정제할 수가 있다.

일반식(I)의 화합물은 염기 특성을 갖고 있으며, 따라서 이들 화합물은 염산, 브롬산 및 그 유사체 등의 할로겐화 수소산, 황산, 질산, 인산 및 그 유사체와 같은 무기산; 또는 프로판산, 히드록시아세트산, 2-히드록시-프로판산, 2-옥소프로판산, 에탄디산, 프로판디산, 부탄디산, (Z)-2-부텐디산, (E)-2-부텐디산, 2-히드록시부탄디산, 2,3-디히드록시부탄디산, 2-히드록시-1,2,3-프로판트리카르복시산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 4-메틸벤젠술폰산, 시클로헥산술폰산, 벤조산2-히드록시벤조산, 3-페닐-2-프로펜산, α-히드록시벤젠아세트산, 4-아미노-2-히드록시벤조산 및 그 유사산류와 같은 유기산; 등의 적당한 산으로 처리해서 이들 화합물의 치료활성 비독성 산부가염으로 전환시킬 수 있다. 반대로, 이들 염형태는 알칼리로 처리해서 유리염기 형태로 전환시킬 수 있다.

전술한 제제중에서 많은 중간체와 출발물질들은 이들 화합물 또는 유사화합물을 제조하는 공지된 방법에 따라 제조될 수 있는 공지화합물들이다. 이같은 제조방법중 다수가 다음에 보다 상세하게 기술되어 있다.

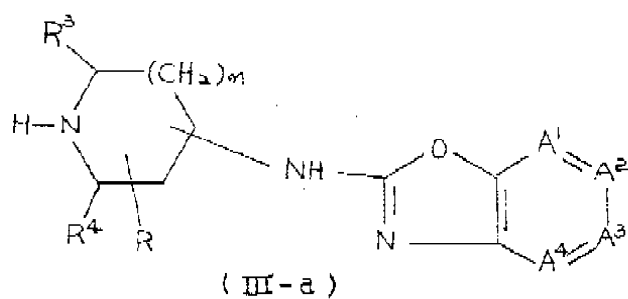
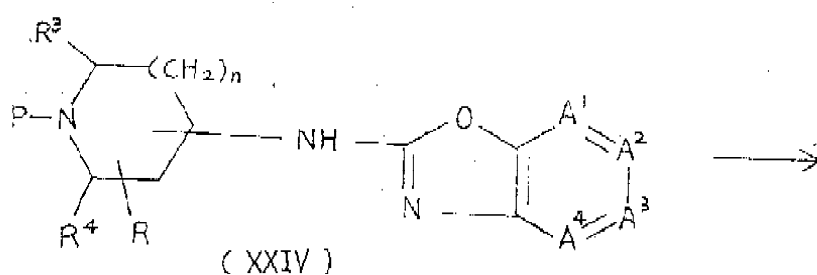
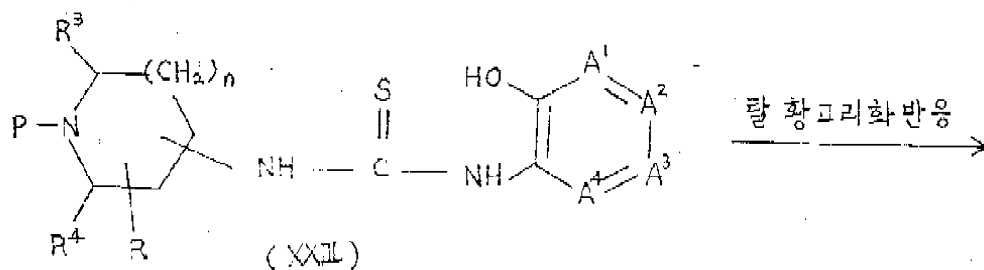
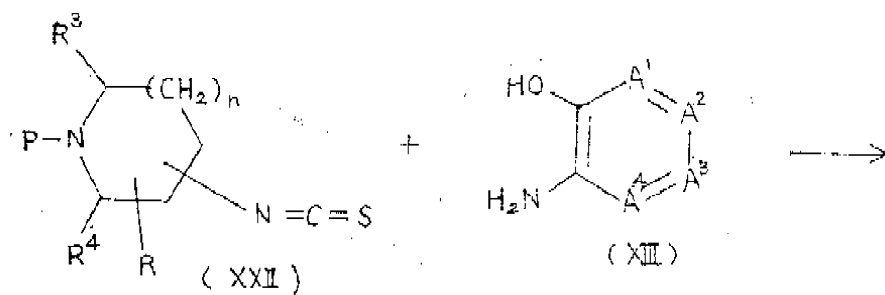
L이 피리딘일옥시, 아릴옥시, 아릴티오, 아릴아미노 또는 R^{9-a} 의 기로 치환된 C_{1-6} 알킬이고, 또 R^{9-a} 가 수소를 제외하고는 R^9 에 대한 앞의 정의와 동일한 일반식(II)의 중간체는 적당한 알코올, 티오알코올 또는 아민을 $W-C_{1-6}$ 알킬-W의 시약, 또는 이와 달리 $W-Alk-OH$ 의 시약으로 알킬화반응시키고, 또 이어 이같이 수득된 알코올을 알코올 기능기를 티오닐클로라이드, 메틸술포닐클로라이드 및 그 유사체 등의 반응성 기능기로 전환시킬 수 있는 시약을 사용해서 전환시킴으로서 제조될 수 있다.

일반식(III)의 중간체는 일반적으로 앞에서 기술된 화합물(V)로부터 화합물(I)을 제조하는 동일 방법에 따라 P가 예를 들어 C_{1-6} 알킬옥시카르보닐, 페닐메톡시카르보닐, 페닐메틸 및 그 유사체와 같은 적당한 이탈기인 일반식(XX)의 우레아 또는 티오우레아 유도체를 산화성 고리화반응시키고 또 이어 이같이 수득된 중간체(XXI) 중의 보호기 P를 제거함으로써 제조될 수 있다.

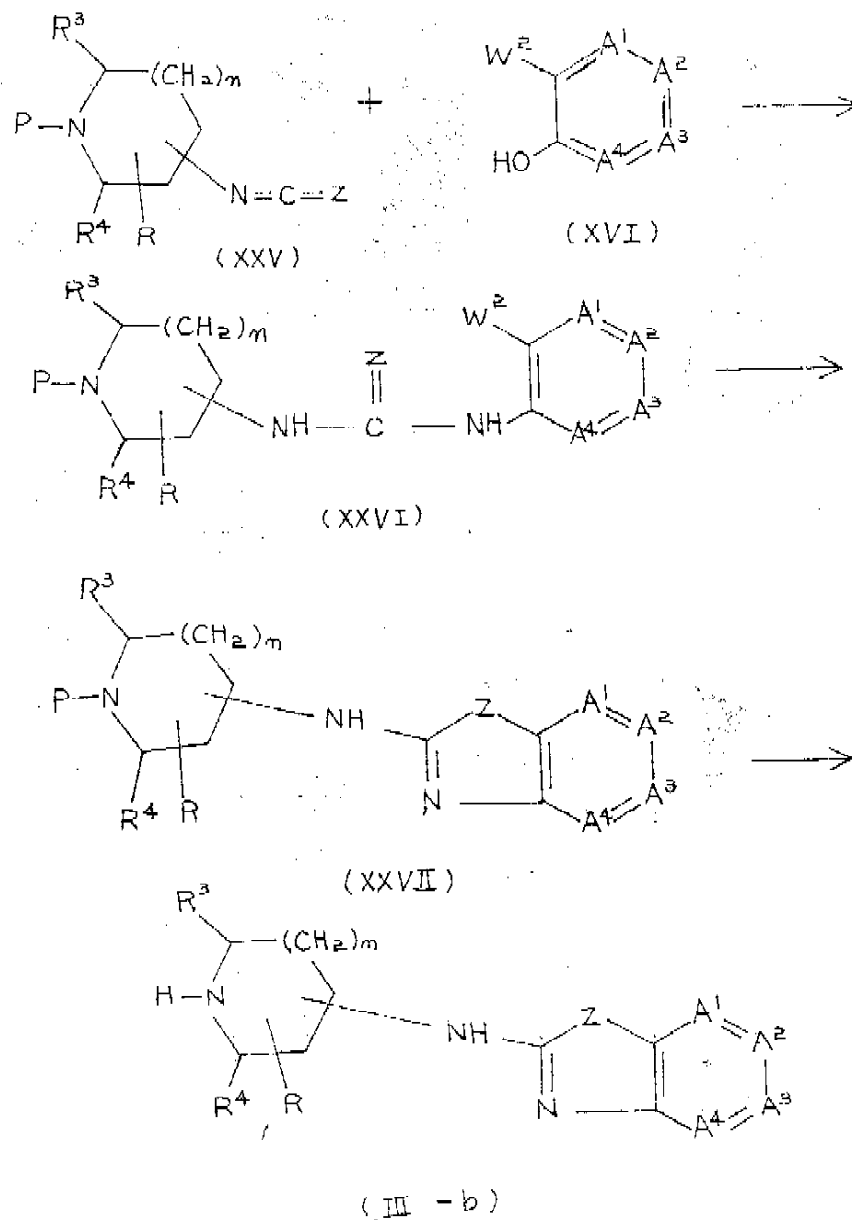


화합물(XXI)에서 보호기 P의 제거는 일반적으로 예를 들어 알칼리 수성매질 또는 산성수성매질 중에서의 가수분해에서와 같이 공지된 방법에 따라 진행시킬 수 있다.

R^2 가 부재하고 또 이중결합이 R^2 를 갖고 있는 질소와 앞서 정의한 중간탄소 사이에 위치하며, 또 Z가 O인 일반식(III)의 중간체, 즉 일반식(III-a)으로 표시되는 중간체는 이와 달리 다음 일반식(XXII)의 티오우레아를 탈황고리화반응시키고 또 이어 이같이 수득된 중간체 (XXIV)중의 보호기 P를 전술한 방법으로 제거해서 제조할 수 있으며, 이때 사용되는 화합물 (XXIII)은 화합물(XII)로부터 (I-b-1)을 제조하는 앞에 기술된 방법에 따라 일반식(XXII)의 이소티오시안에이트를 방향족 알코올(XIII)로 축합시켜서 자체내에서 생성시킬 수 있다.

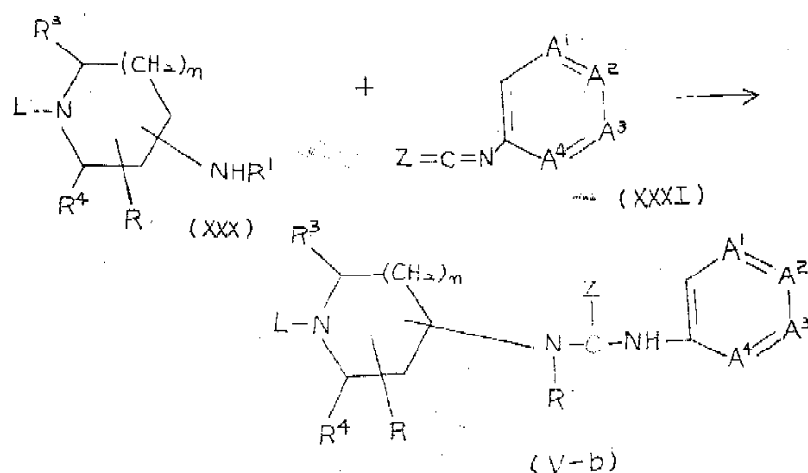
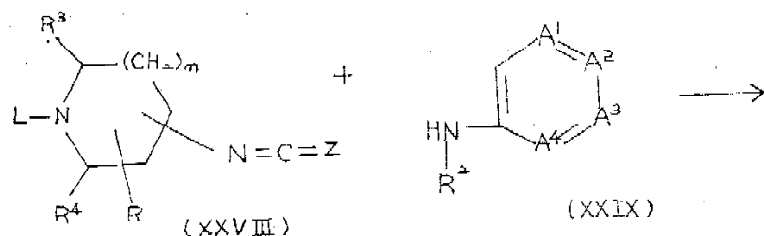


R^2 가 부재이고 또 이중결합이 이 R^2 를 갖고 있는 질소와 앞에서 정의된 중간탄소원자 사이에 존재하는 일반식(III)의 중간체, 즉 일반식(III-b)으로 표시되는 중간체는 또한 이소시아네이트 또는 이소티오시아네이트(XXV)를 화합물(XVI)과 반응시켜 자체내에 생성될 수 있는 중간체(XXVI)를 고리화반응시키고 또 이어 전술한 바와 같이 보호기 P를 제거함으로써 제조될 수 있다.

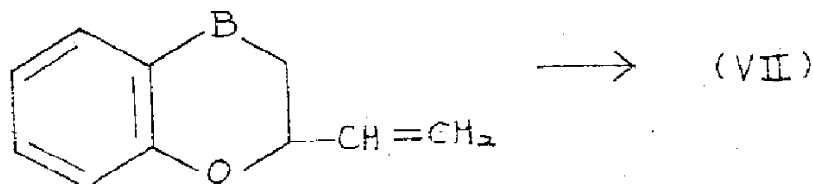
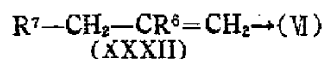


전술한 중간체들은 또한 공지된 기능기 전환방법에 따라 상호 전환시킬 수 있다.

예를 들어, R^1 이 수소인 일반식(V)의 중간체와 R^2 가 수소인 일반식(V)의 중간체, 즉 일반식(V-a), (V-b)로 각각 표시되는 이들 중간체는 각각 이소시아나이트 또는 이소티오 시안에이트(XXVIII)를 방향족 아민(XXIX)과 반응시키거나 또는 아민(XXX)을 방향족 이소시아나이트 또는 이소티오시안에이트(XXXI)와 반응시켜서 제조될 수 있다.



일반식(VI) 및 일반식(VII)의 중간체들은 일반식(XXXII) 및 (XXXIII)의 알켄시약을 각각 적당한 용매 중에서 방향족 과옥소산 등의 적당한 에폭시화 시약으로 에폭화시켜서 제조할 수 있다.



(XXXIII)

일반식(XIX)의 중간체는 앞에 기술한 화합물(V-a)와 (V-b)의 제법에서와 같은 방법에 따라 제조할 수 있다.

이들 반응중 1개 반응기간 동안 R^1 이 수소인 중간체는 공지된 N-알킬화방법에 따라 R^1 이 수소가 아닌 상응하는 중간체로 전환시킬 수 있다.

일반식(I)으로 부터, 본 발명 화합물들은 그 구조에 있어 몇개의 비대칭 원소탄자를 갖고 있음을 알 수 있다. 이들 대칭중심의 각각은 R- 및 S-배열로 존재할 수 있으며, 이들 R- 및 S- 명명법은 R.S.Cahn, C.Ingold와 V. Prelog in Angew. Chem., Int. Ed. Engl., 5, 385,511(1966)에 기술된 규칙에 따랐다.

일반식(I)의 화합물의 순수한 입체화학적 이성체 형태는 공지된 방법을 사용해서 수득할 수 있다. 부분입체이성체들은 선별결정방법 및 역류분배 등의 크로마토그래프 기법과 같은 물리적 분리방법으로 분리할 수 있으며 또 대장체들은 이들의 입체 이성체염을 광학활성산으로 선별결정화시켜서 상호 분리시킬 수 있다.

순수한 입체화학적 이성체 형태는 또한 반응이 입체화학적으로 진행된다는 전제하에서 적합한 출발 물질의 상응하는 순수한 입체화학적 이성체 형태로 부터 유도될 수 있다.

이들 시스- 및 트랜스- 부분입체 라세미체들은 이 분야에 속련된 자들에게 공지된 방법을 사용해서 추가로 이들의 광학이성체 시스(+), 시스(-), 트랜스(+) 및 트랜스(-)로 분리할 수 있다.

일반식(1) 화합물의 입체화학적 이성체 형태는 자연적으로 본 발명 범위내에 포함된다.

일반식(1)의 화합물, 이들의 약제학적으로 허용되는 산부가염 및 입체화학적 이성체는 유용한 약리 특성을 갖는다. 예를 들어, 이들 화합물은 내지산소증 및 내무산소증에 유용한 특성을 나타내며, 이들 활성은 "생쥐를 사용한 KCN시험" 등에서 수득한 실험 데이터에 의해 명백히 입증되고 있다.

이들 화합물의 내지산소증 또는 내무산소증의 관점에서, 일반식(1)의 화합물, 이들의 산부가염과/또는 가능한 입체이성체들은 예를 들어 쇼-크, 심박동정지, 심각한 출혈과 같이 산소공급이 줄어들거나 또는 차단되는 상황 및 그 유사상황에서와 같이 저산소증 또는 무산소증으로 고통을 받는 온혈동물치료에 아주 유용하다.

이들 화합물의 내지산소증 및 내무산소증 활성의 관점에서, 목적화합물은 투여 목적에 따라 각종 약제형태로 조절될 수 있다.

본 발명의 액제조성물을 제조하기 위해서는 활성성분으로서 염기형태 또는 산부가염 형태의 특정화합물 효과량 만큼을 투여에 필요한 제제형태에 따라 광범위한 각종 형태의 약제허용 담체와 완전 혼합한다.

이들 약제조성물은 바람직하게는 경구, 직장투여 또는 비경구주사에 적합한 단위투여형태가 요구된다. 예를 들어, 경구투여형태의 조성물을 제조하는데에 현탁액, 시럽, 액기스 및 용액과 같은 경구액체제제인 경우에는 물, 글리콜, 오일, 알코올 및 그 유사체와 같은 유용한 액제매질은 어느 것이나 사용할 수 있으며 ; 또 분제, 환약, 캡슐, 및 정제의 경우에는 스타치, 설탕, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제와 같은 고체담체를 사용할 수 있다. 투여 용이성 때문에 정제 및 캡슐이 가장 유리한 경구투여단위형태가 되며, 이 경우에 고체약담체를 필히 사용하게 된다.

비경구조성물에서는 담체가 통상 멸균수가 대부분이지만 기타 성분 예를 들어 용해도를 증가시키기 위한 다른 성분을 포함할 수도 있다. 주사용액은 예를 들어 담체가 식염수용액, 글루코스 또는 이들 식염수 용액과 글루코스용액의 혼합물로 구성될 수 있다. 주사용 현탁액은 또한 액체담체, 현탁제 및 그 유사체를 사용 제조할 수 있다.

화합물(1)의 산부가염은 상응하는 염기형태에 비해 수용해도가 증가되기 때문에 수성조성물 제제에 보다 적합함은 물론이다.

전술한 액제조성물은 투여의 용이성과 단일투여량을 목적으로 투여단위형태로 조제하는 것이 특히 유리하다.

본 명세서 및 특허청구의 범위에서 사용된 바와 같이 투여 단위형태는 단위투여에 적합하며, 또 각 개 단위가 필요로 하는 약제담체와 결합해서 필요로 하는 치료효과를 발생시킬 수 있도록 미리 계산된 활성 성분의 양을 포함하는 물리적 구분 단위를 말한다. 이같은 투여단위형태의 예로는 정제(자국내 정제 또는 피복정제 포함), 캡슐, 환약, 분말제 포켓, 웨이퍼, 주사용액 또는 현탁액, 차수폰 1개, 수폰 1개 및 그 유사형태와 이들의 배수단위를 들 수 있다.

본 발명은 또한 항무산소증 및 항저산소증 효과량 만큼의 일반식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 산부가 염을 투여함으로써 항무산소증 또는 항저산소증으로 고통을 받고 있는 온혈-동물의 무산소증 또는 저산소증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

환자에 투여되는 양은 보다 광범위하게 변화시킬 수 있겠으나, 0.1mg/kg 체중 내지 40mg/kg 체중 범위의 1일 투여량이 바람직하다.

다음의 실시예들은 본 발명을 설명하기 위한 것이며 본 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다. 특별히 언급된 것이 없으면 본 실시예에서의 모든 부는 중량을 기준한 것이다.

A. 중간체의 제법

[실시예 1]

100부의 에틸 4-옥소-1-피페리딘카르복실레이트, 42부의 2-프로판아민, 2부의 4% 티오펜-메탄올 용액과 400부 메탄올의 혼합물을 5부의 10% 팔라듐 부착 목탄과 함께 상압 상온에서 수소화반응을 행하였다.

계산된 양의 수소가 부가된 후에 촉매를 여과 제거하고 또 여과액을 증발시켜서 118부(94%)의 에틸 4-[(1-메틸에틸)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(1)를 수득하였다.

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

에틸 3-(메틸아미노)-8-아자비사이클로[3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트(2) ;

에틸 3-(메틸아미노)-1-피페리딘카르복실레이트(3) ; 시스-에틸 3-(페닐메톡시)-4[(페닐메틸)아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(4) ;

에틸 4-(부틸아미노)-1-피페리딘카르복실레이트(5) ;

시스-에틸 3-메톡시-4-(메틸아미노)-1-피페리딘 카르복실레이트 모노히드로 클로라이드; 융점 169.1℃(6) ;

시스-에틸 4-(메틸아미노)-3-(페닐메톡시)-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로클로라이드; 융점 181.5℃(7) ;

에틸 (시스+트랜스)-3-메틸-4-(메틸아미노)-1-피페리딘카르복실레이트(8) ; 과

에틸 3-(메틸아미노)-1-피롤리딘카르복실레이트(9).

[실시예 2]

150부의 시스-에틸 4-(메틸아미노)-3-(페닐메톡시)-1-피페리딘카르복실레이트와 560부 메탄올의 혼합물을 10부의 10% 팔라듐 부착 목탄과 함께 상압, 50℃에서 가수소화반응시킨다. 계산된 양의 수소가 부가된 후에 촉매를 여과 제거하고 또 여과액을 증발시켜서 101부(95%)의 에틸 시스-3-히드록시-4-(메틸아미노)-1-피페리딘카르복실레이트를 수득하였다(10).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

시스-에틸 4-아미노-3-히드록시-1-피페리딘카르복실레이트; 0.4mm 압력에서 비점 175 내지 185℃ (11).

[실시예 3]

8.6부의 수산화나트륨과 120부 물의 혼합물을 10℃ 이하 온도에서 교반하고 또 여기에 계속해서 17부의 아황화탄소와 35부의 에틸 3-아미노-1-피롤리딘카르복실레이트를 첨가하였다. 교반은 3시간동안 계속하였다. 이어 여기에 23.5부의 에틸 카르보노클로리데이트를 적가하였다. 적가 종료 후, 교반을 60℃에서 2시간 동안 계속하였다. 반응혼합물을 메틸벤젠으로 추출하고, 또 추출액을 건조 여과한후 증발시켜서 55부(100%)의 에틸 3-이소티오시안에이토-1-1-피롤리딘카르복실레이트를 수득하였다(12).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

에틸 4-이소티오시안에이토-1-피페리딘카르복실레이트(13).

[실시예 4]

107부의 에틸 4-이소티오시안에이토-1-피페리딘카르복실레이트, 53.5부의 N-메틸벤젠아민, 1부의 N,N-디메틸-4-피리딘아민과 450부 메틸벤젠의 혼합물을 1야간 환류 교반하였다. 냉각후, 반응혼합물을 증발시켰다. 잔유물을 2,2'-옥시비스프로판 중에서 결정화시키고 또 생성물을 여과 제거한후 건조시켜서 68부(42%)의 에틸 4-[(메틸페닐아미노) 티옥소메틸] 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트를 수득하였다 ; 융점 95.2℃(14).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

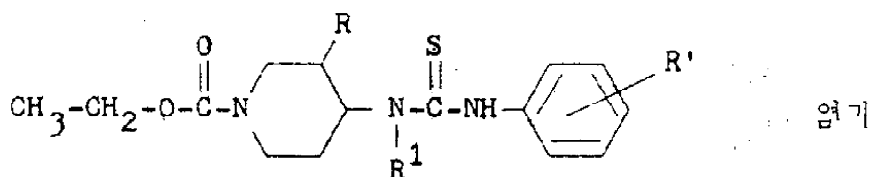
에틸 4-[(페닐아미노) 티옥소메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(15) ; 와

에틸 4-[(2-히드록시페닐) 아미노티옥소메틸] 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트; 융점 130℃(16).

[실시예 5]

420부 2,2'-옥시비스프로판 중에 91부의 에틸 4-(메틸아미노)-1-피페리딘카르복실레이트를 용해한 교반용액에 75부의 1-플로오로-3-이소티오시안에이토벤젠을 적가하였다. 적가 종료후, 교반을 1시간 동안 행하고, 침전생성물을 여과 제거한후 건조시켜서 150부(90%)의 에틸 4-[(3-플로오로페닐) 아미노티옥소메틸] 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트를 수득하였다; 융점 175.2℃(17).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.



번호	R ¹	R'	R	이 성 체	융 점(°C)
18	H	H	OH	시 스	191.1
19	CH ₃	H	H	—	166.0
20	C ₂ H ₅	H	H	—	오 일

21	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	H	—	—
22	CH_3	4- CH_3	H	—	—
23	$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2$	H	H	—	—
24	CH_3	4-F	H	—	178.6
25	CH_3	H	OCH_3	시 스	166.0
26	CH_3	3-OH	H	—	—
27	CH_3	H	CH_3	시스+트랜스	—
28	$1\text{-C}_3\text{H}_7$	H	H	—	—
29	CH_3	3- CH_3O	H	—	—
30	CH_3	3-Cl	H	—	—
31	CH_3	4-OH	H	—	200.0
32	CH_3	4-Cl	H	—	193.1
33	CH_3	4- CH_3O	H	—	—
34	CH_3	H	OH	시 스	—

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

에틸 3-[메틸(페닐아미노) 티옥소메틸] 아미노]-8-아자비시클로[3,2,1] 옥탄-8-카르복실레이트; 융점 143.9°C (35);

에틸 3-[메틸[(페닐아미노) 티옥소메틸] 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(35); 과

에틸 3-[메틸(페닐아미노) 티옥소메틸] 아미노]-1-피롤리딘카르복실레이트; 융점 145.4°C (37).

[실시예 6]

55부의 에틸 3-이소티오시안에이트-1-피롤리딘카르복실레이트, 23.6부의 2-아미노페놀과 320부 아세트니트릴의 혼합물을 4시간 동안 환류 교반하였다. 이어 격렬히 교반하면서 여기에 93부의 수은(I)산화물과 0.5부의 유황을 첨가하였다. 반응혼합물을 1 야간 환류 교반시킨다. 냉각후, 이 혼합물을 구조조상에서 여과하고 또 이 여과액을 증발시킨다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(99 : 1 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔상에서 칼럼 크로마토그래피 분리로 정제하였다. 순수한 분획을 수거해서 용리제를 증발시켜서 38부(64%)의 에틸 3-[(2-벤조옥사졸릴) 아미노]-1-피롤리딘카르복실레이트를 잔유물로 수득한다(38).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

에틸 4-(2-벤조옥사졸릴아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드(39).

에틸 4-[(옥사졸로[4,5-b] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드; 융점 203.0°C (40).

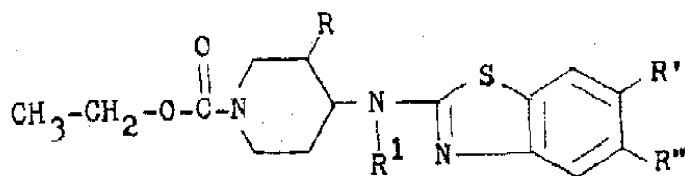
유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

에틸 4-[옥사졸로[4,5-b] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(41).

[실시예 7]

196부의 에틸 4-[에틸(페닐아미노) 티옥소메틸] 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트와 1600부 테트라클로로메탄의 교반화합물에 실온에서 89부의 브롬을 적가하였다. 적가종료후, 교반을 처음 30분간 실온에서 행하고 또 추가로 환류온도에서 4시간 동안 행한다. 반응혼합물을 냉각하고 또 테트라클로로메탄을 경사 분리시켜서 194부(100%)의 에틸 4-[(2-벤조티아졸릴) 에틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트를 오일상 잔유물로 수득한다(42).

이와 유사한 방법을 다음 화합물을 또한 제조하였다.



번 호	R ¹	R'	R	R''	이 성 세	염/염 기	용 점(°C)
43	H	H	H	H	—	HBr	—
44	CH ₃	H	H	H	—	HBr	—
45	n. C ₄ H ₉	H	H	H	—	HBr	오일
46	CH ₃	CH ₃	H	H	—	염기	—
47	C ₆ H ₅ CH ₃	H	H	H	—	염기	—
48	CH ₃	H	OCH ₃	H	시 스	염기	—
49	CH ₃	H	H	F	—	염기	오일
50	CH ₃	H	H	OH	—	HBr	—
51	CH ₃	H	CH ₃	H	시스+트랜스	HBr	—
52	i. C ₃ H ₇	H	H	H	—	HBr	—
53	CH ₃	H	H	OCH ₃	—	염기	—
54	CH ₃	H	H	Cl	—	HBr	—
55	CH ₃	OH	H	H	—	HBr	—
56	CH ₃	Cl	H	H	—	HBr	—
57	CH ₃	H	OH	H	시 스	염기	—
58	H	H	OH	H	시 스	염기	—

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조한다.

에틸 3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-8-카르복실레이트(59);

에틸 3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(60);

에틸 3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피롤리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드(61);

에틸 4-[(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴) 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(62).

[실시예 8]

103.1부의 에틸 4-[[[(3-클로로페닐) 아미노] 티옥소메틸] 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트와 960부테트라클로로메탄의 교반혼합물에 약 20°C에서 45.4부의 브롬을 적가하였다. 적가종료후에 교반을 1차로 실온에서 45분간 계속하고 또 추가로 환류온도에서 35시간 동안 행하였다. 반응혼합물을 냉각하고 또 테트라클로로메탄을 경사분리시켜서 126부(100%)의 에틸 4-(7-클로로-2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드를 잔유물로서 수득하였다(63).

[실시예 9]

124부의 에틸 4-[[[4-메톡시페닐) 아미노] 티옥소메틸] 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트와 1500부테트라클로로메탄의 교반혼합물에 실온에서 112.6부의 브롬을 서서히 적가하였다. 적가종료후, 교반을 우선 실온에서 30분간 계속하고 또 이어 환류온도에서 3시간 동안 계속하였다. 냉각후, 테트라클로로메탄을 경사 분리시키고, 110부(73%)의 에틸 4-[(5-브로모-6-메톡시-2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트를 잔유물로서 수득하였다(64).

[실시예 10]

51부의 에틸 4-이소티오시안에이트-1-피페리딘카르복실레이트, 30부의 2-클로로-3-피리딘아민과 240부 에탄올의 교반혼합물을 24시간 동안 환류 교반시킨다. 이 반응혼합물을 실온으로 냉각하고 또 70부의 2,2'-옥시비스프로판을 첨가한후 방치해서 결정화시켜준다. 이 결정을 여과 분리한후 건조시켜서 40부(50%)의 에틸 4-(티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일아미노)-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로크로라이드를 수득한다(65).

[실시예 11]

8.5부의 에틸 4-아미노-1-피페리딘카르복실레이트와 26부의 2-(메틸술포닐) 티아졸로[4,5-c] 피리딘의 혼합물을 120°C에서 1시간 동안 함께 용융시켰다. 냉각후, 이 혼합물을 트리클로로메탄에 용해시켜 취한다. 전체용액을 물과 수산화나트륨으로 세척하고 건조 여과한후 증발시킨다. 잔유물은 용리

제로서 트리클로로메탄과 메탄올(99 : 1 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 분리로 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시킨다. 잔유물은 가온한 2,2'-옥시비스프로판 중에서 교반시킨다. 생성물을 여과 분리한 후 건조시켜서 2.8부(76%)의 에틸 4-[(티아졸로[4,5-c] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트를 수득하였다; 융점 213℃ (66).

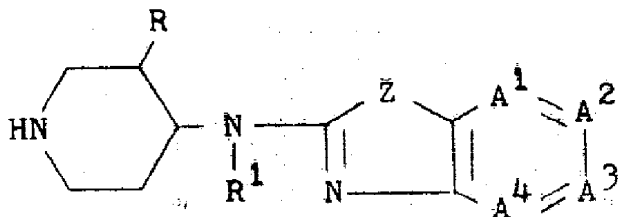
[실시예 12]

20부의 에틸 4-[2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드와 300부의 48% 브롬화수소산 수용액의 혼합물을 2시간 동안 환류 교반시킨다. 이 반응혼합물을 증발시키고 또 잔유물을 메탄올 중에서 결정화시켜서 17부(85%)의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민 디히드로브로마이드를 수득하였다; 융점+260℃ (67).

1500부 물에 427부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민 디히드로브로마이드 모노히드레이트를 용해시킨 용액을 50% 수산화나트륨 용액으로 처리하였다. 생성물을 트리클로로메탄으로 2회 추출하고 또 혼합한 유기층을 물로 세척하고 건조 여과한후 또 증발시킨다.

잔유물은 490부의 2,2'-옥시비스프로판 중에서 결정화시키고 이 생성물을 여과 분리한후 건조시켜서 248부(100%)의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민을 수득한다; 융점 86.9℃ (68).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.



번호	R	R ¹	A ¹ -A ² -A ³ =A ⁴	Z	이성체	염/염기	융점(°C)
69	H	H	CH=CH-CH=CH	S	—	2HBr	260
70	OH	H	CH=CH-CH=CH	S	시 스	2HBr, H ₂ O	268—300
71	H	H	N-CH-CH=CH	S	—	3HBr	286.9
72	H	CH ₃	N-CH-CH=CH	S	—	염기	144
73	H	H	CH=CH-CH=CH	O	—	2HBr	263
74	H	CH ₃	CH-CH-CH=CH	O	—	2HBr, 1/2H ₂ O	261.2
75	H	CH ₃	CH=CH-CH-CH	O	—	염기	130.3
76	H	C ₆ H ₅	CH=CH-CH=CH	S	—	*	191.7
77	H	n, C ₆ H ₅	CH=CH-CH-CH	S	—	**	160.0
78	H	CH ₃	CH-CH-CH=CH CH ₃	S	—	염기	74.3
79	H	C ₆ H ₅ CH ₃	CH=CH-CH=CH	S	—	*	206.4
80	OCH ₃	CH ₃	CH-CH-CH=CH	S	시 스	(COOH) ₂	206.4
81	H	CH ₃	CH-CH-CF=CH	S	—	2HCl, H ₂ O	266.4
82	H	CH ₃	CH=CF-CH-CH	S	—	염기	—
83	H	CH ₃	CH-CH-C-CH OH	S	—	2HBr	—
84	H	i, C ₆ H ₇	CH=CH-CH-CH	S	—	*	181
85	H	CH ₃	CH-CH-C-CH OCH ₃	S	—	염기	—
86	H	CH ₃	CH-CH-C=CH Cl	S	—	*	158
87	H	CH ₃	C=CH-CH=CH Cl	S	—	염기	—
88	H	CH ₃	CH=C-CH=CH OH	S	—	2HBr	—
89	H	CH ₃	CH=C-CH-CH Cl	S	—	2HCl, H ₂ O	237.8
90	H	CH ₃	CH-C-CH=CH OCH ₃	S	—	염기	137.0
91	OH	CH ₃	CH-CH-CH-CH	S	시 스	염기	—

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

** : (Z)-2-부텐디오에이트(2 : 3)

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

N-(1-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-2(1H)-일리덴)-4-피페리딘아민(92) ;

N-(2-벤조티아졸릴)-N-메틸-8-아자비시클로[3, 2, 1] 옥탄-3-아민-(E)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ;
융점 236.1°C(93) ;

N-메틸-N-(3-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민(94) ;

N-메틸-N-(3-피롤리딘일)-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 157.0°C(95) ;

N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸리덴)-4-피페리딘아민 ; 융점 198.5°C(96) ;

N-메틸-N-(3-피롤리딘일)-2-벤조옥사졸아민(97) ;

N-(4-피페리딘일) 티아졸로[4, 5-c] 피리딘-2-아민(98) ; 과

N-(4-피페리딘일) 옥사졸로[4, 5-b] 피리딘-2-아민(99).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조한다.

N-(4-피페리딘일) 옥사졸로[4, 5-d] 피리딘-2-아민(100).

[실시예 13]

100부의 에틸(시스+트랜스)-4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-3-메틸-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드와 600부의 48% 브롬화수소산 수용액의 혼합물을 3시간 동안 환류 교반시킨다.

냉각후, 반응혼합물을 증발시키고, 잔유물은 2-프로판올 중에서 결정화시킨다 : 2개 분획을 수득하였다.

제1분획을 물로서 취하고, 이 용액을 수산화나트륨으로 처리하였다. 생성물을 트리클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 물로 세척하여 건조 여과한후 증발시켜서 30부(48%)의 (시스+트랜스)-N-메틸-N-(3-메틸-4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민(101)을 오일상 잔유물로서 수득하였다. 제2분획을 물로 취해서 이 용액을 수산화나트륨으로 처리하였다. 생성물을 트리클로로메탄으로 추출하고, 유기층을 물로 세척해서 건조 여과한후 증발시킨다. 잔유물은 메탄올 중에서 브롬화수소염으로 전환시키고, 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 16.6(16%)의 시스-N-메틸-N-(3-메틸-4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민 디히드로브로마이드를 수득하였다. 융점 266.7℃(102).

[실시예 14]

38부의 에틸-[(2-벤조옥사졸릴) 아미노]-1-피롤리딘카르복실레이트, 150부의 디메틸술포사이드와 135부 벤젠의 교반혼합물에 10℃ 이하 온도에서 7.25부의 50% 수산화나트륨 현탁액을 적가하였다. 잠시 교반한후 21.6부의 요오드 메탄을 동일 온도에서 적가하였다. 적가 종료후, 교반을 50℃에서 1 야간 계속하고, 1000부의 물을 첨가한후 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고 건조 여과한후 증발시킨다. 잔유물은 2-프로판올 중에서 염산염으로 전환시킨다. 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 40부(80%)의 에틸 3-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]-1-피롤리딘카르복실레이트 디히드로클로라이드를 수득하였다(103).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

에틸 4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘카르복실레이트 모노히드로브로마이드 ; 융점 152.6℃(104) ;

에틸 4-(1-메틸티아졸로[5, 4,-b] 피리딘-2(1H)-일리덴아미노)-1-피페리딘카르복실레이트(105) ; 와

에틸 4-[메틸(티아졸로[5, 4,-b] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘카르복실레이트(106).

[실시예 15]

32.1부의 3-플루오로페놀, 122부의 1, 6-디브로모헥산과 200부 물의 교반혼합물에 환류온도에서 100 부 물에 20부 수산화나트륨을 용해시킨 용액을 적가하였다. 적가종료후 교반을 환류온도에서 24시간 동안 계속하였다.

냉각후, 생성물을 트리클로로메탄으로 3회 추출하고, 혼합한 추출액을 건조 여과한후 증발시켰다.

잔유물을 증발시켜서 40부(50%)의 1-[(6-브로모헥실) 옥시]-3-플루오로벤젠을 수득하였다 ; 0.05mm 기압에서 비점 45 내지 90℃(107).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

Ar-Y-(CH₂)_n-W

번호	Ar	Y	n	W	물리적 데이터
108	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	O	3	Cl	mp. 61.5-63°C
109	2-CH ₃ CO, 4F-C ₆ H ₃	O	3	Cl	bp. 130-147°C (0.2mmHg)
110	4-CH ₃ OCO-C ₆ H ₄	O	4	Cl	bp. 157°C (0.4mmHg)
111	2F-C ₆ H ₄	O	5	Br	bp. 110-112°C (0.6mmHg)
112	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	O	5	Br	bp. 128-134°C (0.2mmHg)
113	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	O	6	Br	bp. 150-154°C (0.4mmHg)
114	1-나프탈렌일	O	5	Br	bp. 165-170°C (0.6mmHg)
115	3-Cl-C ₆ H ₄	O	5	Br	bp. 135-137°C (0.7mmHg)
116	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	O	3	Cl	bp. 120°C (0.5mmHg)
117	3,4,5(Cl) ₃ -C ₆ H ₃	O	3	Br	—
118	2-NH ₂ CO, 4F-C ₆ H ₃	O	3	Cl	mp. 108°C
119	4-F-C ₆ H ₄	S	3	Br	bp. 78-80°C (0.2mmHg)
120	2,6-(Br) ₂ , 4CH ₃ -C ₆ H ₃	O	3	Br	bp. 118-123 (0.3mmHg)
121	1-Br-2-나프탈렌일	O	3	Br	—
122	3-F-C ₆ H ₄ H ₄	O	5	Br	bp. 120°C (0.1-0.30mmHg)
123	3-F-C ₆ H ₄	O	4	Br	—
124	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	O	5	Br	bp. 165-170°C (0.02mmHg)

또 동일 기법을 따르고 또한 적당한 출발물질을 사용해서 다음 화합물을 또한 제조하였다.

[(6-브로모-2-나프탈렌일옥시) 메틸] 옥시란(125) ;

(4-메틸페닐)[4-(옥시란일메톡시) 페닐] 메탄올(126) ;

[(2, 6-디메틸펜옥시) 메틸] 옥시란 ; 0.2mm 기압에서 비점 85 내지 90°C(127) ; 와

[(2-브로모-4-플루오로펜옥시) 메틸] 옥시란 ; 66.5Pa에서 비점 105°C(128).

[실시에 16]

378부의 1, 1'-옥시비스에탄 중에 63부의 2-페닐시클로프로판메탄올을 용해시킨 교반냉각(온도 ≤ 0°C) 용액에 63부의 삼브롬 화인을 적가하였다. 이 혼합물을 교반하면서 방치시켜 실온에 도달하게 하고 또 전체용액을 추가로 실온에서 30분간 교반하였다. 반응혼합물을 90부 얼음 물에 부어넣고, 또 이들 층을 분리하였다.

유기층을 물로 2회, 또 중탄산나트륨 용액으로 1회 연속해서 세척하고, 건조 여과한후 증발시킨다. 잔유물은 증류시켜서 67부(74.5%)의 (1-브로모-3-부텐일) 벤젠을 수득하였다 : 0.4mm 기압에서 비점 85 내지 94°C(129).

[실시에 17]

대형 플라스크에 32부의 1-[(3-클로로프로필) 티오]-4-플루오로벤젠, 50부 과산화수소와 112.5부의 빙초산을 장입하였다 : 발열반응, 온도는 약 60°C로 상승하였다. 전체용액을 1시간 동안 환류 교반 시키고, 또 추가로 교반하면서 3시간 동안 냉각하였다. 냉각시킨 반응혼합물은 이어 500부의 물로서 분해시킨다. 수용액층을 분리하고 또 1, 1'-옥시비스에탄으로 1회 추출한다. 혼합유기층을 물로서 세척하고, 황산나트륨 상에서 건조한후 증발시킨다. 잔유물은 2, 2'-옥시비스프로판 중에서 재결정 화시키고 -20°C로 냉각한후 18부의 1-[(3-클로로프로필) 술포닐]-4-플루오로벤젠을 수득하였다 (130).

[실시에 18]

1000부 테트라히드로푸란 중에 56부의 리튬알미늄 수소화물을 가해진 환류 교반혼합물에 1000부 테트라히드로푸란 중에 359부의 2-(2, 5-디메틸펜옥시) 프로판산을 용해시킨 용액을 적가하였다. 적가 종료후, 교반을 환류온도에서 1.5시간 동안 계속하였다. 반응혼합물을 냉각시키고 또 55부의 물, 45부의 15% 수산화나트륨 용액과 190부 물을 연속해서 첨가해서 분해시킨후 또 전체용액을 30분간 교반하였다. 염산용액으로 산성화시킨후 무기물질을 여과 제거하였다. 여과액은 건조 여과한후 증발시켰다.

잔유물은 증류해서 73부의 2-(2, 5-디메틸펜옥시)-1-프로판올을 수득하였다 : 11mm 기압에서 비점 150°C(131).

[실시에 19]

20부 피리딘 중에 33.25부의 2-(페닐메톡시)-1-프로판올을 가해진 교반 냉각 혼합물에 0 내지 5℃ 온도에서 8부 피리딘 중에 25.2부 메탄술폰닐클로라이드를 용해시킨 용액을 적가하였다.

적가종료후, 교반을 실온에서 2시간동안 계속하고, 이 반응혼합물을 파쇄얼음과 얼음을 혼합물에 부어넣고 또 이 생성물을 트리클로로메탄으로 3회 추출한다. 혼합추출액을 건조 여과한후 증발시킨다.

오일상 잔유물을 증류해서 41부의 2-(페닐메톡시)-1-프로판올 메탄술폰에이트 에스테르를 수득하였다 : 0.3mm 기압에서 비점 151 내지 152℃ (132).

유사한 방법에 따라 또한 다음 화합물을 제조하였다.

2-(3-메틸펜옥시)-1-프로판올, 메탄술폰에이트 에스테르 ; 0.0002 기압에서 비점 120℃ (133) ;

2-(2, 6-디메틸펜옥시)-1-프로판올, 메탄술폰에이트에스테르 ; 0.0002 기압에서 비점 110℃ (134) ;

2-(3, 5-디메틸펜옥시)-1-프로판올, 메탄술폰에이트에스테르 ; 0.0004 기압에서 비점 115℃ (135) ;

2-(2, 6-디클로로펜옥시)-1-프로판올, 메탄술폰에이트에스테르 ; 0.0002 기압에서 비점 120℃ (136) ;

3, 4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-메탄올 4-메틸벤젠술폰에이트 에스테르 ; 융점 59.4℃ (137).

[실시에 20]

6.72부의 4-플루오로페놀, 8.4부의 탄산칼륨과 200부 4-메틸-2-펜탄온의 혼합물을 공비적으로 증류 건조시켰다. 17.1부의 4-(페닐메톡시) 시클로헥실 메탄술폰에이트를 첨가하고 또 전체용액을 수분리기를 사용해서 3-4일간 환류 교반시켰다. 냉각후, 물을 첨가하고 또 층분리를 행하였다. 유기층을 수산화나트륨 용액과 물로 세척하고, 건조 여과한후 증발시켜서 17.7부(98.3%)의 1-플루오로-4-[[4-(페닐메톡시) 시클로헥실] 옥시] 벤젠을 잔유물로서 수득하였다(138).

17.1부의 1-플루오로-4-[[4-(페닐메톡시) 시클로헥실] 옥시] 벤젠과 160부 메탄올의 혼합물을 2부의 10% 팔라듐 부착 목탄과 함께 상압 및 실온에서 수소화반응시킨다. 계산된 양의수소를 부가한 후에 촉매를 하이플로(Hyflo)상에서 여과 분리하고 또 여과액을 증발시켜서 8.9부(74.3%)의 4-(4-플루오로펜옥시) 시클로헥산올을 잔유물로서 수득한다(139).

8.9부의 4-(4-플루오로펜옥시) 시클로헥산올과 160부 2-프로판올의 교반 냉각혼합물에 5℃ 미만의 온도에서 100부 용량이 될때까지 물로 희석시킨 42.3부 농황산 중에 26.7부 삼산화크롬을 용해시킨 용액 13부를 적가하였다. 적가종료후, 교반을 실온에서 3시간 동안 계속하였다. 수적의 메탄올을 첨가한 후에, 반응혼합물을 물에 부어넣었다. 생성물을 디클로로메탄으로 추출하고, 이 추출액을 건조 여과한후 증발시켜서 8.4부(96.1%)의 4-(4-플루오로펜옥시) 시클로헥산올을 잔유물로서 수득한다(140).

[실시에 21]

72부의 2-에텐일-3, 4-디히드로-2H-1-벤조피란, 45부의 중탄산나트륨과 2860부 디클로로메탄의 교반 냉각(얼음욕 사용) 혼합물에 약 10℃에서 102.4부의 3-클로로벤젠 카르보퍼옥소산을 신속하게 첨가하였다.

이 혼합물을 방치해서 실온이 되게 하고 또 교반을 4일간 계속하였다. 반응혼합물을 여과하고, 또 여과액을 물, 포화 아황산나트륨 용액, 5% 수산화나트륨 용액으로 연속해서 세척하고 또 물로 재차 세척한다. 유기상을 건조 여과한후 증발시킨다. 오일상 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 석유에테르(50 : 50 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로서 정제한다.

제1분획(미반응 출발물질)을 수거해서 용리제를 증발시킨다. 잔유물을 1300부 디클로로탄에 취하고 또 약 10℃에서 30부의 3-클로로벤젠 카르보퍼옥소산을 첨가하였다. 실온에서 8시간 동안 교반한 후에, 다른 30부의 3-클로로벤젠 카르보퍼옥소산을 첨가하고 또 교반을 12시간 동안 계속한다. 이 혼합물을 여과하고 또 이 여과액을 물, 포화 아황산나트륨 용액, 5% 수산화나트륨용액으로 연속해서 세척하고 또 물로 재차 세척한다. 유기상을 건조 여과한후 증발시킨다. 오일상 잔유물은 용리제로서 트리클로로메탄 석유에테르(50 : 50 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피에 의해 정제한다. 순수분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켜서 14부의 조생물을 수득한다.

제2분획(A+B)을 수거하고 또 용리제를 증발시켜서 28.0부의 조생성물을 수득한다.

혼합한 조(粗) 분획(각각 14 및 28.0부)을 용리제로서 메틸벤젠을 사용하는 실리카겔 상에서 HPLC로 분리한다. 제1분획(A-이성체)을 수거해서 12.5부의(A)-3, 4-디히드로-2-옥시란일-2H-1-벤조피란을 잔유물로서 수득한다(141). 제2분획(B-이성체)을 수거한후 용리제를 증발시켜서 14부의 (B)-3, 4-디히드로-2-옥시란일-2H-1-벤조피란을 잔유물로서 수득하였다(142).

[실시에 22]

82부의 30% 나트륨메톡사이드 용액과 315부의 N-N-디메틸포름아미드의 교반혼합물로 부터 160부의 용매를 증류 제거하였다(온도는 130℃로 상승됨).

실온으로 냉각한후 1차로 98부의 트리메틸술포소늄 아이오다이드를 첨가하고, 또 이어 300부의 디메틸술포사이드를 첨가하였다. 전체용액을 1차로 실온에서 30분간 교반하고 또 이어 50℃에서 1시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온으로 냉각하고 또 59부의 1-(4-플루오로펜옥시)-2-프로판올을 30분간에 걸쳐서 적가하였다. 적가종료 후에 교반을 실온에서 1시간, 50℃에서 2시간 동안 계속하였다. 실온에서 1야간 교반한 후에, 반응혼합물을 얼음물에 부어넣었다. 생성물을 2, 2'-옥시비스프로판으로 추출하고 또 유기층을 건조 여과한후 증발시켜서 54부(84%)의 2-[[4-플루오로펜옥시] 메틸]-2-메틸옥시란을 잔유물로서 수득하였다(143).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

(A)-3, 4-디히드로-2-옥시란일-2H-1-벤조피란(144).

[실시예 23]

50부 2-메톡시에탄올 중에 2.7부 나트륨을 용해한 고반응액에 13.2부의 4-플루오로페놀을 첨가한 후 전체용액을 15분간 교반하였다. 70부 2-메톡시에탄올 중에 24.8부의 (-)-(R)-2, 2-디메틸-1, 3-디옥소란-4-메탄올 메탄술포네이트(에스테르)를 용해한 용액을 신속히 첨가하고, 교반을 환류온도에서 1.5시간 동안 계속하였다. 냉각후, 이 혼합물을 얼음물에 부어넣고 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 이 추출액을 건조 여과하고 또 증발시켜서 26부(97.3%)의 (S)-4-[(4-플루오로펜옥시) 메틸]-2, 2-디메틸-1, 3-디옥소란을 잔유물로 수득하였다(145).

26부의 (S)-4-[(4-플루오로펜옥시) 메틸]-2, 2-디메틸-1, 3-디옥소란, 35부의 2N 염산용액과 80부 2-프로판올의 혼합물을 환류온도에서 2시간 동안 교반하였다. 이 혼합물을 실온에서 10시간 교반하고, 240부 에탄올로 희석시킨후 증발시켰다. 잔유물을 트리클로로메탄에 용해하고, 이 유기층을 물로서 2회 세척하여 건조 여과한 후 증발시켰다. 이 잔유물을 테트라클로로메탄 중에서 결정화시켜서 생성물을 여과 분리한후 건조시켜서 11부(50.4%)의 (-)-(R)-3-(4-플루오로펜옥시)-1, 2-프로판디올을 수득하였다 ; $[\alpha]_D^{20} = -10.08^\circ$ (c=에탄올중 0.5%)(146).

11부의 (-)-(R)-3-(4-플루오로펜옥시)-1, 2-프로판디올, 23.3부의 피리딘과 240부 트리클로로메탄의 교반혼합물에 12.3부의 4-메틸벤젠술포닐 클로라이드를 첨가하였다. 전체용액을 실온에서 10시간 교반하고, 이를 산성수, 탄산나트륨 용액 및 물로서 연속해서 세척한후 건조 여과하고 또 증발시켰다. 잔유물은 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(98.2 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 분리로 정제하였다.

순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켜서 13.5부(67.2%)의 (+)-(S)-3-(4-플루오로펜옥시)-1, 2-프로판디올, 0¹-4-메틸벤젠술포네이트 ; $[\alpha]_D^{20} = +11.11^\circ$ (c=트리클로로메탄중 0.5%)(147).

13.5부의 (+)-(S)-3-(4-플루오로펜옥시)-1, 2-프로판디올, 0¹-4-메틸벤젠술포네이트와 45부의 테트라히드로푸란의 교반혼합물에 4.9부 칼륨, 1, 1-디메틸에톡사이드를 적가하였다. 전체용액을 실온에서 30분간 교반한후 하이플로 상에서 여과하고 테트라히드로푸란으로 세척해서 여과액을 증발시킨다. 잔유물을 증류해서 3.8부(57.3%)의 (-)-(R)-[(4-플루오로펜옥시) 메틸] 옥시란을 수득하였다 ; 66.5Pa에서 비점 54°C ; $[\alpha]_D^{20} = -4.08^\circ$ (c=트리클로로메탄중 0.5%)(148).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

(+)-(S)-[(4-플루오로펜옥시) 메틸] 옥시탄 ; 66.5Pa에서 비점 52 내지 53°C ; $[\alpha]_D^{20} = +5.27^\circ$ (c=메탄올중 0.5%) $[\alpha]_D^{20} = +9.10^\circ$ (c=디클로로메탄중 0.5%)(149).

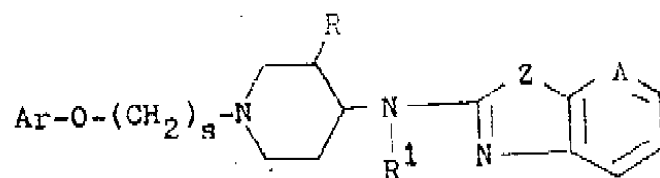
B. 최종화합물의 제법

[실시예 24]

4.4부의 1-클로로-3-(4-클로로부톡시) 벤젠, 3.7부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민, 2.1부의 탄산나트륨과 90부 N, N-디메틸포름아미드의 혼합물을 60°C에서 24시간 동안 교반하였다. 반응혼합물을 냉각하고 또 물에 부어넣었다.

이 생성물을 메틸벤젠으로 추출하고, 또 추출액을 물로 세척한후 건조 여과하고 또 증발시킨다. 잔유물은 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(97 : 3 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피 분리로 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다.

이 잔유물은 2-프로판올 에에서 (Z)-2-부텐디오에이트염으로 전환시켰다. 이 염을 여과 분리하고 또 건조시켜서 4부(49%)의 N-[1-[4-(3-클로로펜옥시) 부틸]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)를 수득하였다 ; 융점 138.6°C(1).



번호	Ar	S	R	R¹	Z	A	연 기 업	융점 °C
2	C ₆ H ₅	3	H	H	O	CH	연 기	123.2
3	C ₆ H ₅	3	H	CH ₃	O	CH	연 기	95.1
4	C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	O	CH	1 1/2HNO ₃	126
5	C ₆ H ₅	2	H	H	O	CH	연 기	132
6	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	111.9
7	C ₆ H ₅	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	97.6
8	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	연 기	87.5
9	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	92.6
10	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH	*	154.4
11	4-F-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	연 기	71.0
12	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	*	142.7
13	C ₆ H ₅	2	H	CH ₃	S	CH	*	174.5
14	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	90.0
15	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연 기	96.4
16	4-F-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연 기	88.4
17	4-Cl-C ₆ H ₄	2	H	CH ₃	S	CH	연 기	89.2
18	2-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	129.3
19	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	연 기	79.3
20	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	*	200.2
21	4-i. C ₃ H ₇ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	*	180.4
22	2,4-(Cl) ₂ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	*	179.3
23	4-Br-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	*	167.2
24	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	146.5
25	1-나프탈렌일	3	H	CH ₃	S	CH	*	154.9
26	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	166.0
27	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	2	H	CH ₃	S	CH	*	172.3
28	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	*	155.5
29	4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연 기	106.8

30	2-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	111.4
31	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	연	기	89.4
32	4-F-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	*		143.5
33	4-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₅	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	125.6
34	2,6-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	116.9
35	3,4,5-Cl ₃ -C ₆ H ₂	3	H	CH ₃	S	CH	*		181.3
36	C ₆ H ₅	6	H	CH ₃	S	CH	**		127.6
37	2-NH ₂ CO, 4-F-C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	146.4
38	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	O	CH	연	기	71.8
39	2,6-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	*		175.6
40	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	86.3
41	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	93.2
42	4-Br-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	**		120.5
43	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	*		150.7
44	2,4,5-Br ₃ -C ₆ H ₂	3	H	CH ₃	S	CH	*		164.2
45	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연	기	85.4
46	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	O	CH	연	기	100.9
47	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연	기	69.5
48	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	연	기	83.3
49	1-나프탈렌	5	H	CH ₃	S	CH	*		178.5
50	2-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	연	기	77.4
51	3-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	**		128.8
52	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH	*		144.3
53	2-Br, 4-CH ₃ -C ₆ H ₃	3	H	CH ₃	S	CH	연	기	116.3
54	1-Br-2-나프탈렌	3	H	CH ₃	S	CH	*		196.1
55	C ₆ H ₅	4	H	H	S	CH	연	기	115.3
56	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	S	CH	연	기	118.5
57	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	S	CH	연	기	93.5
58	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연	기	98.2
59	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	O	CH	연	기	90.1
60	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		158.5
61	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		136.4
62	4-Br-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	O	CH	연	기	101.2
63	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		141.2
64	C ₆ H ₅	4	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		147.6
65	4-F-C ₆ H ₄	4	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		144.0
66	3-F-C ₆ H ₄	3	H	n. C ₄ H ₉	S	CH	***		143.0
67	2-CH ₃ -C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	*		157.3

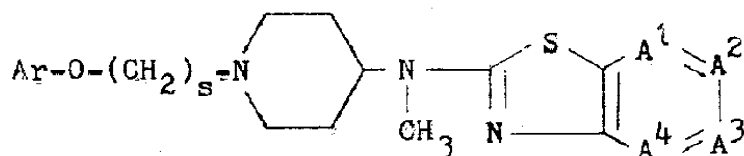
68	4-t, C ₆ H ₉	3	H	CH ₃	S	CH	*	197.0
69	4-Cl-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	열 기	111.8
70	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	5	H	CH ₃	S	CH	H ₂ O	91.6
71	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH	**	133.0
72	3-F-C ₆ H ₄	3	CH ₃	CH ₃	S	CH	열기시스이성체	104.4
73	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	CH ₃	S	CH	열기시스이성체	79.5
74	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	CH ₃	CH ₃	S	CH	열기시스이성체	73.4
75	C ₆ H ₅	4	CH ₃	CH ₃	S	CH	열기시스이성체	95.7
76	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	열 기	146.5
77	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	열 기	155.8
78	C ₆ H ₅	4	H	H	S	N	열 기	137.6
79	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	열 기	104.2
80	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	S	N	열 기	110.7
81	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	S	N	열 기	163.9
82	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	N	*	164.3
83	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	N	*	144.9
84	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	N	*	148.3

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

** : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2)

*** : (E)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

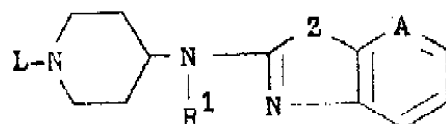
유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	Ar	S	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	열기/열	융점 °C
85	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CH-C(OH)=CH	열 기	151.6
86	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CH-C(OH)=CH	열 기	135.5
87	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=C(OH)-CH=CH	2(COOH) ₂	176.3
88	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=C(OH)-CH=CH	****	212.2
89	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	열 기	89.8
90	C ₆ H ₅	4	CH=CCl-CH=CH	열 기	84.7
91	4-CH ₃ OC ₆ H ₄	4	CH=CCl-CH=CH	열 기	94.5
92	3-F-C ₆ H ₄	3	CH=CCl-CH=CH	열 기	123.2

**** : (E)-2-부텐디오에이트(2 : 1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	L	R ¹	Z	A	염기/염	융점 °C
93	n-부틸	H	S	N	염 기	170.5
94		H	S	N	염 기	157.9
95	n-부틸	H	O	CH	염 기	139.2
96	n-헥실	H	S	N	염 기	152
97	n-부틸	CH ₃	S	N	HCl	273.6(분해)
98	C ₆ H ₅ (CH ₂) ₂	H	O	CH	염 기	130.5
99		H	O	CH	염 기	144.6
100	n-헥실	CH ₃	O	CH	염 기	54.8
101	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	CH ₃	O	CH	염 기	113.1
102	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	CH ₃	O	CH	2HBr	247.2
103	n-부틸	CH ₃	O	CH	2HBr	230.9
104		CH ₃	O	CH	2HBr	192.8
105	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -(CH ₂) ₂ -	H	O	CH	염 기	147.6
106	n-헥실	H	O	CH	2NH ₄	141.5
107	C ₆ H ₅ CH=CH-CH ₂ -	H	O	CH	염 기	123.4
108	C ₆ H ₅ -(CH ₂) ₅ -	CH ₃	S	CH	*	152.5
109	n-옥틸	CH ₃	S	CH	*	163.5
110	C ₆ H ₅ CH ₂ O-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	*	135.2
111	C ₆ H ₅ CH(OCH ₃)-	CH ₃	S	CH	*	150.3
112	HO-(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	염 기	89.2
113	(4-F-C ₆ H ₄) ₂ CHO-(CH ₂) ₂ -	CH ₃	S	CH	(COOH) ₂	171.1
114	4-F-C ₆ H ₄ -SO ₂ -(CH ₂) ₃ -	CH ₃	S	CH	염 기	130.4

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

또 동일한 방법을 따르고 또 적당한 출발물질을 사용해서 다음 화합물을 또한 제조하였다.

1-부틸-N-(1-메틸티아졸로[5, 4-b] 피리딘-2(1H)-일리덴)-4-피페리딘아민 디히드로클로라이드 · 모노히드레이트 ; 융점 253.1°C(115) ;

N-(1-메틸티아졸로[5, 4-b] 피리딘-2(1H)-일리덴)-1-(2-페닐에틸)-4-피페리딘아민 디히드로 클로라이드 모노히드레이트 ; 융점 251.7°C(116) ;

N-메틸-N-[1-(1-페닐-3-부텐일)-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) 모노히드레이트 ; 융점 101.7°C(117) ;

N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시) 부틸]-3-피롤리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 디히드로클로라이드모노히드레이트 ; 융점 152.5°C(118) ;

N-[1-[4-(3-클로로펜옥시) 부틸]-3-피롤리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 162.7°C(119) ;

N-메틸-N-[1-[3-(3-메틸펜옥시) 프로필]-3-피롤리딘일]-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 108.4°C(120) ;

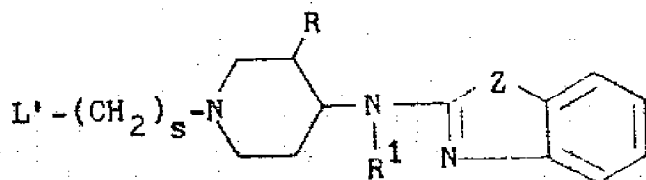
N-[1-[3-(3-플루오로펜옥시) 프로필]-2-피롤리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 137.0°C(121) ;

N-메틸-N-[1-(4-펜옥시부틸)-3-피롤리딘일]-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 150.2 °C (122).

[실시예 25]

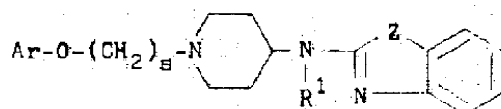
5.04부의 1-(3-브로모프로폭시)-4-메틸벤젠, 7.54부의 N-에틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1), 5.3부의 탄산나트륨, 0.1부의 요오드칼륨 및 180부 N, N-디메틸포름아미드의 혼합물을 60°C에서 10시간 가열 교반하였다. 반응혼합물을 물에 부어넣고 또 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 이 추출액을 물로서 3회 세척하고 건조 여과한후 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 중에서 결정화시켜서 6부(75%)의 N-에틸-N-[1-[3-(4-메틸펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민을 수득하였다 : 융점 101.0°C (123).

동일한 방법을 따르고 또 필요한 경우 반응생성물을 필요로 하는 산부가염으로 전환한 후에 다음 화합물을 또한 제조하였다.



번 호	L'	s	R	R¹	Z	염기/염	융점 °C
124	C₆H₅	2	H	H	S	염 기	118.1
125	C₆H₅	2	OH	H	S	염기(시스-이성체)	140.1
126	2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일	1	H	CH₃	S	염 기	123.6
127	H	4	H	CH₃	S	HCl	232.6
128	H	4	H	H	S	염 기	116.8
129	2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일	1	H	H	S	염 기	154.7
130	4-F-C₆H₄-S-	3	H	CH₃	S	*	158.0
131	4-F-C₆H₄-S-	3	H	CH₃	O	염 기	87.5
132	4-F-C₆H₄-S-	3	H	CH₃	O	*	173.4
133	C₆H₅-CH=CH-	1	H	CH₃	S	염 기	101.3
134	1H-벤조이미다졸-1-일	3	H	CH₃	S	**	168.7
135	4-F-C₆H₄-CH(CN)-	3	H	CH₃	S	(COOH)₃	190.1
136	HOCH₂-CH(OH)-	1	H	CH₃	S	2HCl, H₂O	218.4
137	C₆H₅-NH-	2	H	CH₃	S	3HCl, 2H₂O	204.7
138	(C₆H₅)₂CH-O-	2	H	CH₃	S	(COOH)₃ 1/2H₂O	190.4
139	C₆H₅CH(CH₃)-O-	2	H	CH₃	S	*	165.0
140	H	10	H	CH₃	S	*	165.3
141	5-제닐-3-이소옥사졸릴	2	H	CH₃	S	*	183.0
142	HO-	2	H	CH₃	S	*	175.0
143	4-F-C₆H₄CH-C₆H₅	1	H	CH₃	S	*	180.5
144	4-F-C₆H₄CH(OH)-	3	H	CH₃	S	**	145.5
145	C₆H₅-CH=CH	1	H	C₂H₅	S	(COOH)₂	199.6

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.



번 호	Ar	s	R ¹	Z	염기/염	융점 °C
146	4-E-C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	염 기	97.7
147	4-F-C ₆ H ₄	3	CH ₃	O	염 기	113.1
148	2-나프탈렌일	3	CH ₃	S	염 기	113.7
149	2,6-Br ₂ ,4-CH ₃ C ₆ H ₂	3	CH ₃	S	*	169.7
150	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	163.1
151	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	염 기	138.9
152	2-나프탈렌일	5	CH ₃	S	*	193.9
153	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	*	149.4
154	3-CH ₃ -O-C ₆ H ₄	4	CH ₃	S	*	125.8
155	2-F-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	165.8
156	4-C ₂ H ₅ -C ₆ H ₄	3	CH ₃	S	*	176.6
157	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	157.3
158	2,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃	3	CH ₃	S	*	171.7
159	2-CH ₃ CO-4-F-C ₆ H ₃	3	CH ₃	S	*	144.7
160	3-F-C ₆ H ₄	5	CH ₃	S	*	186.7
161	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	S	염 기	95.4
162	4-F-C ₆ H ₄	4	H	S	염 기	125.8
163	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	S	염 기	149.8
164	4-Cl-C ₆ H ₄	4	C ₂ H ₅	S	*	136.5
165	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	C ₂ H ₅	S	*	125.1
166	4-F-C ₆ H ₄	4	C ₂ H ₅	S	(COOH) ₂	163.9
167	3-F-C ₆ H ₄	6	CH ₃	S	***	155.9

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

** : (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2)

*** : (E)-2-부텐디오에이트(1 : 1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

N-[1-[3-(4-플루오로페녹시)-2-메틸프로필]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 143.6°C(168) ;

5-메톡시-N-[1-[4-(4-메톡시페녹시) 부틸]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 98.2°C(169) ;

N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸리덴)-1-[3-(3-메틸페녹시) 프로필]-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 176.0°C(170) ;

N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-1-(4-페녹시부틸)-4-피페리딘 아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 187.6°C(171) ;

1-[4-(3-클로로페녹시) 부틸]-N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 164.6°C(172) ;

1-[4-(4-플루오로페녹시) 부틸]-N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 172.6°C(173) ;

1-[4-(4-메톡시페녹시) 부틸]-N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 166.6°C(174) ;

N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-1-(3-페닐-2-프로펜일)-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 179.4°C(175) ;

5-브로모-N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시) 부틸]-4-피페리딘일]-6-메톡시-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 124.6°C (176);

N-[1-[3-(3-플루오로펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-5-메톡시-N-메틸-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:1); 융점 126.3°C (177).

[실시예 26]

2.3부의 [2-(4-메톡시페닐) 에틸] 메탄술포네이트, 4부의 N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민 디히드로브로마이드, 5.3부의 탄산나트륨, 0.1부의 요오드화칼륨과 90부 N,N-디메틸포름아미드의 혼합물을 70°C에서 10시간 교반하였다. 이 반응혼합물을 물에 부어넣고 또 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 추출액은 물로 세척하고, 건조 여과한후 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 2,2'-과옥시비스프로판 혼합물 중에서 결정화시키고, 이 생성물을 여과 분리하고 또 건조시켜서 1.5부(41%)의 N-[1-[2-(4-메톡시페닐) 에틸]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민을 수득하였다 : 융점 142.5°C (178)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

N-[1-[2-(4-메톡시페닐) 에틸]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 97.66°C (179); 과

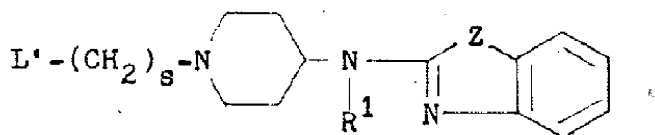
N-[1-[2-(4-메톡시페닐) 에틸]-4-피페리딘일]티아졸로[5,4b]피리딘-2아민; 융점 158.9°C (180).

[실시예 27]

3.4부의 1-(4-클로로부톡시)-4-메톡시벤젠, 6.6부의 N-(페닐메틸)-N-(4-피페리딘일)-2 벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:1), 5.3부의 탄산나트륨, 0.1부의 요오드화칼륨과 90부 N,N-디메틸아세트아미드의 혼합물로 90°C에서 1 시간 교반하였다.

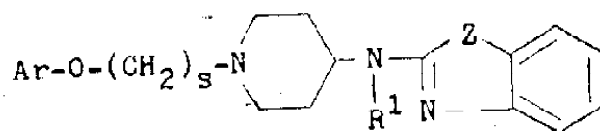
반응혼합물을 물에 부어넣고, 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척하고 건조 여과한후 증발시켰다. 잔유물을 에탄올 중에서 (E)-2-부텐디오에이트염으로 전환시키고, 이 염을 여과 분리 한후 건조시켜서 5.6부(60%)의 N-[1-[4-(4-메톡시펜옥시) 부틸]-4-피페리딘일]-N-(페닐메틸)-2-벤조티아졸아민(E)-2-부텐디오에이트(1:1)를 수득하였다; 융점 178.2°C (181).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	L'	s	Z	염기/염	융점 °C
182	H	12	S	*	161.4
183	3-옥소-1,2,4-트리아졸-[4,5-a] 피리딘-2-일	3	S	*	185.0
184	4-F-O ₂ H ₄ -CH(CN)-	3	O	1 1/2(COOH) ₂	139.5
185	(C ₆ H ₅) ₂ CH-O-	2	O	*	175.3
186	HO	2	O	*	172.6
187	C ₆ H ₅ -NH-	3	S	2 1/2(COOH) ₂	177.1
188	2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일	2	O	*	182.1
189	C ₆ H ₅ -NH-	2	O	*	152.6
190	2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일	2	S	*	168.6

*: (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)



번 호	Ar	s	R ¹	Z	열기/열	융점 °C
191	3-Cl-C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	S	*	177.7
192	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	5	CH ₃	S	*	165.1
193	2-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	208.0
194	3,5-Cl ₂ -C ₆ H ₃ -	3	CH ₃	S	*	178.1
195	3-F-C ₆ H ₄ -	3	CH ₃	O	*	180.6
196	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	*	143.8
197	3-F-C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	O	*	158.8
198	C ₆ H ₅	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	129.9
199	4-CH ₃ -C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	**	198.4
200	4-Cl-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	149.5
201	3-F-C ₆ H ₄ -	3	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	145.1
202	4-F-C ₆ H ₄ -	4	C ₆ H ₅ CH ₂	S	*	153.6
203	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ -	4	CH ₃	S	*	169.7

*: (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)

** (E)-2-부텐디오에이트(1:1)

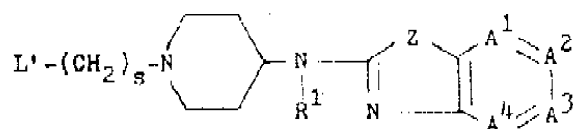
유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

1-[3-(3-플루오로펜옥시) 프로필]-N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리텐-4-피페리딘아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:2); 융점 173.4°C (204).

[실시예 28]

5.5부의 시스-N-(3-메톡시-4-피페리딘일)-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1), 10.6부탄 산나트륨, 0.1부의 요오드화칼륨과 200부의 4-메틸-2-펜탄온의 혼합물을 30분간 환류 교반하였다. 60°C로 냉각후, 4.4부의 1-클로로-4-(4-클로로부톡시) 벤젠을 첨가하였다. 전체용액을 1야간환류 교반해서 냉각한후 물을 첨가하고 또 층분리를 행하였다. 유기층을 건조 여과해서 증발시켰다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(98:2 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수거해서 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 중에서 에탄디오에이트염으로 전환시키고, 이들 염을 여과 분리한후 건조시켜서 6부(73%)의 시스-N-[1-[4-(4-클로로펜옥시) 부틸]-3-메톡시-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1)을 수득하였다; 융점 210.4°C (205).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	L'	s	R¹	Z	A¹-A²-A³-A⁴	열기/열	융점 °C
206	3-옥소-1,2,4-트리아졸로-[4,3-a] 피리딘-2-일	3	CH₃	S	N-CH=CH=CH	2HCl 1/2H₂O	235.5
207	사판토크질옥시	3	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	*	160.2
208	4-F-C₆H₄-CH=CH-	2	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	*	145.0
209	3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일	1	CH₃	O	CH=CH-CH=CH	(COOH)₂	212.1
210	3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일	1	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	열 기	129.8
211	C₆H₅-CH=CH-	1	H	S	CH=CH-CH=CH	**	177.8
212	C₆H₅-CH=CH-	1	n. C₃H₇	S	CH=CH-CH=CH	***	165.4
213	2-피리딘일-	2	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	**	139.5
214	C₆H₅-CH=CH-	1	CH₃	S	CH-C-CH=CH CH₃	*	177.3
215	3-페닐-5-이소옥사졸릴	2	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	*	178.8
216	4-F-C₆H₄-	4	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	(COOH)₂	150.3
217	H	9	CH₃	S	CH=CH-CH=CH	*	165.2
218	C₆H₅-CH=CH	1	CH₃	S	CH=CF-CH=CH	*	174.6
219	C₆H₅-CH=CH	1	CH₃	S	CH=CH-CF=CH	*	201.7
220	C₆H₅-CH=CH	1	C H CH	S	CH=CH-CH=CH	*	212.6
221	C₆H₅-CH=CH	1	(CH₃)CH	S	CH=CH-CH=CH	*	170.5
222	C₆H₅-CH=CH	1	CH₃	S	CH=CCl-CH=CH	열 기	130.0
223	C₆H₅-CH=CH	1	CH₃	S	CH=CH-CCl=CH	*	189.8
224	C₆H₅-CH=CH	1	CH₃	S	CCl-CH-CH=CH	*	213.5

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)

** : (Z)-2-부텐디오에이트(1:2)

248	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	OCH ₃	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	시스	****	187.2
249	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	OCH ₃	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	시스	****	214.6
250	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CCl=CH	—	*	151.0
251	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH	—	*	178.4
252	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	—	*	157.2
253	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH	—	*	171.1
254	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	—	*	168.8
255	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	—	*	185.1
256	3-F-C ₆ H ₄	3	H	CH ₃	S	CH=CH-CF=CH	—	*	167.9
257	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	—	*	200.4
258	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	—	*	143.1
259	C ₆ H ₅	4	H	CH ₃	S	CCl=CH-CH=CH	—	*	176.8
260	4-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl	251.2
261	4-F-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl	239.8
262	4-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl	246.6
263	-CH ₃ O-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl	237.3
264	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl, H ₂ O	219.2
265	3-Cl-C ₆ H ₄	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl	217.3
266	C ₆ H ₅	4	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl, 1/2H ₂ O	231.7
267	3-F-C ₆ H ₄	3	H	H	O	CH=CH-CH=CH	—	2HCl, H ₂ O	224.8
268	C ₆ H ₅	4	OH	H	S	CH=CH-CH=CH	시스	열기	158.2
269	3-CH ₃ -C ₆ H ₄	3	OH	H	S	CH=CH-CH=CH	시스	열기	146.9
270	4-Cl-C ₆ H ₄	4	OH	H	S	CH=CH-CH=CH	시스	열기	179.7
271	3-F-C ₆ H ₄	3	OH	H	S	CH=CH-CH=CH	시스	열기	165.8

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)

** : (E)-2-부텐디오에이트(1:1)

*** : 에탄오에이트(1:1) 헤미하이드레이트 **** : 에탄디오에이트(1:1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

N-메틸-N-[1-[2-(페닐메톡시) 프로필]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:1);
융점 150.5°C(272);N-메틸-N-[1-[2-메틸-3-펜옥시프로필]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:1);
융점 177.0°C(273);N-메틸-N-[1-[2-(3-메틸펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트
(1:1); 융점 168.6°C(274);N-[1-[2-(2,6-디메틸펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트
(1:1); 융점 130.4°C(275);N-[1-[2-(2,6-디클로로펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 108.0°C
(276);N-[1-[2-(3,5-디메틸펜옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트
(1:1); 융점 172°C(277);N-(2-벤조티아졸릴)-8-[3-플루오로펜옥시) 프로필]-N-메틸-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-3-아민(E)-
2-부텐디오에이트(1:1); 융점 171.3°C(278);(E)-N-메틸-N-[8-[3-페닐-2-프로펜일]-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-3-일]-2-벤조티아졸아민 에탄디
오에이트(1:1); 융점 216.0°C(279);N-(2-벤조티아졸릴)-N-메틸-8-(4-펜옥시부틸)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-3-아민(E)-2-부텐디오에
이트(1:1); 융점 158.0°C(280);시스-N-메틸-N-[3-메틸-1-(3-페닐-2-프로펜일)-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에
이트(1:1); 융점 173.7°C(281);시스-N-[3-메톡시-1-(3-페닐-2-프로펜일)-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민에탄디오에이트(1:
1); 융점 230.2°C(282);

N-(2-벤조티아졸릴)-N-메틸-8-[3-(3-메틸펜옥시) 프로필]-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-3-아민에탄디

오에이트(1:1); 융점 183.3℃(283);

N-메틸-N-[1-(4-펜옥시부틸)-3-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 152.5℃(284);

N-[1-[3-(3-플루오로펜옥시) 프로필]-3-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 164.5℃(285);

N-메틸-N-[1-(3-페닐-2-프로펜일)-3-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 202.8℃(286);

N-메틸-N-[1-[3-(3-메틸펜옥시) 프로필]-3-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 151.3℃(287);

N-[1-[4-(4-메톡시펜옥시) 부틸]-3-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 152.3℃(288);

N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시) 부틸]-3-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민 에탄디오에이트(1:1); 융점 163.2℃(289);

N-[1-[3-(4-플루오로펜옥시)-1-메틸프로필]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 115.0℃(290);

N-[1-[4-(3-클로로펜옥시) 부틸]-3-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민(E)-2-부텐디오에이트(1:1); 융점 138.6℃(291);

N-메틸-N-[1-(3-페닐-2-프로펜일)-3-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민 4-메틸벤젠술포네이트(1:1); 융점 198.8℃(292);와

시스-4-(2-벤조티아졸아미노)-1-(3-페닐-2-프로펜일)-3-피페리딘올; 융점 198.3℃(293).

[실시예 29]

3부의 1-브로모-3메틸부탄, 3.7부의 N-메틸-N(4-피페리딘일)-1-벤조티아졸아민, 4.2부의 탄산칼륨과 80부 2-프로판올의 혼합물을 1야간 환류 교반하였다. 이 반응혼합물을 물에 부어넣고 또 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 추출액을 건조 여과한수 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 중에서 (Z)-2-부텐디오에이트염으로 전환시켰다. 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 5부(77%)의 N-메틸-N-[1-(3-메틸부틸)-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민(Z)-2-부텐디오에이트(1:1)를 수득하였다; 융점 197.2℃(294).

[실시예 30]

3부의 (3-클로로-1-프로펜일) 벤젠, 2.6부의 2-[메틸(4-피페리딘일 아미노)]-5-벤조티아졸, 3.5부의 N,N-디메틸에탄아민과 90부 N,N-디메틸포름아미드 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 가열 교반하였다. 이 반응혼합물을 냉각하여 물에 부어넣고 또 이 생성물을 메틸벤젠으로 추출하였다. 추출액을 물로 세척한후 건조 여과하고 또 증발시켰다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로 메탄과 메탄올(97:3 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 에탄올 중에서 (E)-2-부텐디오에이트염으로 전환시키고 또 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 1부(20%)의 2-[메틸[1-(3-페닐-2-프로펜일)-4-피페리딘일] 아미노]-5-벤조티아졸롤(E)-2-부텐디오에이트(1:1)를 수득하였다; 융점 228.4℃(295).

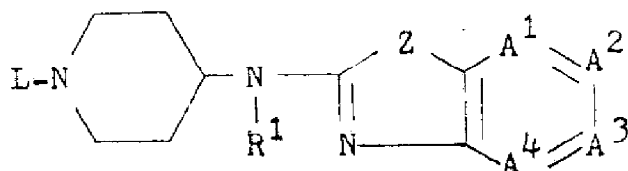
[실시예 31]

1.1부의 50% 수산화나트륨 분산액과 45부 N,N-디메틸포름아미드의 표반혼합물에 3.1부의 4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘프로판올을 첨가하고 또 전체 용액을 약 60℃에서 2시간 동안 가열 교반시킨다. 약 15℃로 냉각한후, 1.65부의 4-클로로피리딘 히드로클로라이드를 첨가하고 또 교반을 60℃에서 1 야간 계속한다. 이 반응혼합물을 냉각하고 또 용매를 증발시킨다. 잔유물을 물에 취해서 메틸벤젠으로 추출한다. 이 추출액을 건조 여과한후 증발시킨다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(98:2 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 상에서 여과해서 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2,2'-옥시비스프로판 중에서 결정화시켜서 건조후에 1.5부(38%)의 N-메틸-N-[1-[3-(4-피페리딘일옥시) 프로필]-4-피페리딘일]-2-벤조티아졸아민 모노히드레이트를 수득하였다; 융점 96.3℃(296).

[실시예 32]

4.75부의 시클로펜탄온, 4.1부의 N-(1-메틸에틸)-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민과 200부 메탄올의 혼합물을 2부의 10% 팔라듐 부착 목탄촉매와 함께 상압 실온에서 수소화반응시켰다. 계산된 양의 수소가 부가된 후에 촉매를 하이플로 상에서 여과 분리하고 또 여과액을 증발시켰다. 잔유물은 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(98.5:1.5 부피비율)의 혼합물로 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물은 2-프로판올 중에서 (Z)-2-부텐디오에이트염으로 전환시켰다. 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 3.9부(56.6%)의 N-(1-시클로펜틸-4-피페리딘일)-N-(1-메틸에틸)-2-벤조티아졸아민 (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)를 수득하였다; 융점 178.5℃(297).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	L	R ¹	Z	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	염기/염	융점 °C
298	CH ₃	H	S	CH=CH-CH=CH	2HCl, 1/2H ₂ O	283.1
299	CH ₃	H	S	N=CH-CH=CH	염 기	170.6
300	CH ₃	CH ₃	S	N=CH-CH=CH	2HCl	266.5
301	시클로헥실	H	O	CH=CH-CH=CH	염 기	137.4
302	CH ₃	H	O	CH=CH-CH=CH	염 기	132.1
303	C ₂ H ₅	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HBr, H ₂ O	240.9
304	CH ₃	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HNO ₃	142.9
305	i. C ₃ H ₇	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl, H ₂ O	265.9
306	시클로헥실	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	278.8
307	시클로헥실	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	268.8
308	시클로헥실	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl, 2H ₂ O	276.2-280.8(분해)
309	시클로헥실	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	2HCl, H ₂ O	300
310	시클로프로필메틸	CH ₃	S	CH=CH-CH=CH	2HCl	236.4
311	시클로헥실	H	S	CH=CH-CH=CH	염 기	172.7
312	시클로헥실	C ₂ H ₅	S	CH=CH-CH=CH	*	145.1
313	시클로헥실	n. C ₄ H ₉	S	CH=CH-CH=CH	**	181.6
314	시클로헥실	C ₆ H ₅ CH ₂	S	CH=CH-CH=CH	*	202.1
315	시클로프로필메틸	CH ₃	O	CH=CH-CH=CH	*	184.9

* : (Z)-2-부텐디옥사이드(1:1)

** : (E)-2-부텐디옥사이드(1:1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

시스-4-[4-(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘일]-1-(4-플루오로페닐) 시클로헥산 카르보니트릴; 융점 184.7°C(316);

(시스+트랜스)-N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시) 시클로헥실]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 198.4°C(317);

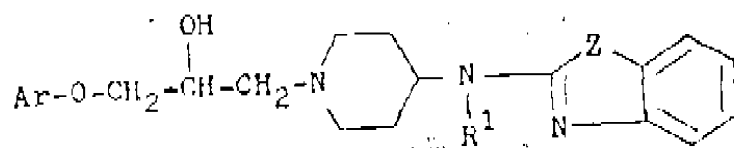
시스-4-[4-(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-1-피페리딘일]-1-(4-플루오로페닐) 시클로헥산 카르보니트릴; 융점 199.6°C(318);과

N-[1-(1H-인돌-3-일메틸)-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민; 융점 178.3°C(319).

[실시예 33]

2.5부의 [4-플루오로펜옥시) 메틸] 옥시란, 3.7부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민, 45부의 메틸벤젠과 40부의 메탄올의 혼합물을 24시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 증발시키고 또 잔유물을 2-프로판올 중에서 염산염으로 전환시켰다. 이 염을 여과 분리한후 건조시켜서 6부(85%)의 4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-α-[(4-플루오로펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올을 모노히드로클로라이드를 수득하였다; 융점 168.4 내지 178.8°C(320).

동일한 방법을 따르고 또 동일 당량의 적당한 출발물질을 사용해서 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	Ar	R¹	Z	염 기/염	용점 °C
321	C ₆ H ₅	H	O	염 기	119.8
322	C ₆ H ₅	CH ₃	O	HBr	231.6
323	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	233.5
324	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	HCl	237.5
325	2-C ₆ H ₅ -C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	203.3
326	2-프로필인옥시페닐	CH ₃	O	HCl	144.6
327	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	O	2HCl	286.0
328	4-CH ₃ CONH-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	169.6-182.2
329	1-나프틸렌	CH ₃	S	(COOH) ₂	198.1-199.9
330	2-프로필인옥시페닐	CH ₃	S	(COOH) ₂	120.3-129.5
331	4-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	206.0-225.6
332	1-나프틸렌	CH ₃	O	(COOH) ₂	232.1-233.1
333	2-아세틸페닐	CH ₃	O	(COOH) ₂	203.2-203.6
334	2-아세틸페닐	CH ₃	S	(COOH) ₂	222.8-223.1
335	2-C ₂ H ₅ O-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂ ·H ₂ O	112.9-113.6
336	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂ ·1/2H ₂ O	189.8-182.8
337	2-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	(COOH) ₂ ·1/2H ₂ O	172.6-182.1
338	C ₆ H ₅	CH ₃	S	(COOH) ₂	166.0-169.6
339	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	O	(COOH) ₂	173.9-175.6
340	2-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	S	*	150.6
341	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	129.0
342	2,4-I ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	O	*	187.7
343	2,4-Cl ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	*	167.8
344	3-CF ₃ -C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	220.9
345	2,3-디히드로-1H-인덴-5-인	CH ₃	S	염 기	95.0
346	2-Br-C ₆ H ₄	CH ₃	S	*	167.0
347	6-Br-2-나프틸렌	CH ₃	S	*	192.9
348	4-Cl, 3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	CH ₃	S	염 기	131.7
349	4-(4-메틸페닐) 페닐	CH ₃	S	염 기	174.2

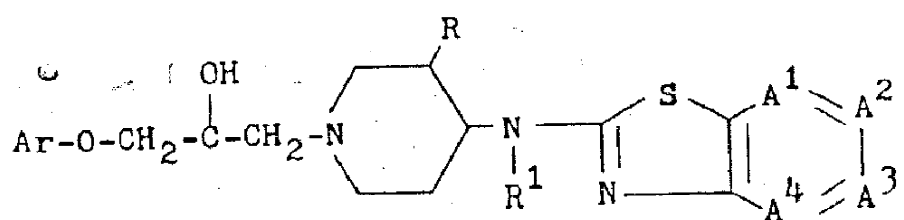
350	2,4,6-(Cl) ₃ -C ₆ H ₂	CH ₃	S	염 기	126.4
351	2,6-(CH ₃) ₂ -C ₆ H ₂	CH ₃	S	염 기	146.8
352	3-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	S	**	118.5
353	2-n. C ⁶ H ₇ -CO-C ₆ H ₄	CH ₃	S	(COOH) ₂	159.0
354	3-Cl-C ₆ H ₄	CH ₃	O	*	123.7
355	4-Cl-C ₆ H ₄	H	S	염 기	164.8
356	4-F-C ₆ H ₄	H	S	염 기	162.8
357	4-Cl-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	S	염 기	103.1
358	4-F-C ₆ H ₄	C ₂ H ₅	S	***	205.7
359	4-Cl, 2-CH ₃ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	염 기	115.5
360	2-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	100.4
361	2-CH ₃ CO, 4-F-C ₆ H ₃	CH ₃	S	염 기	108.7
362	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	***	169.5
363	4-CH ₃ CO-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	98.9
364	4-F-C ₆ H ₄	i. C ₃ H ₇	S	*	161.8
365	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	101.7
366	4-Cl-C ₆ H ₄	i. C ₃ H ₇	S	*	169.8
367	4-CN-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	122.1
368	C ₆ H ₅	CH ₃	S	*	135.6
369	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	S	2HCl	209.4
370	4-NO ₂ -C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	140.1
371	4-F-C ₆ H ₄	H	O	2HCl	227.9
372	3-Cl-C ₆ H ₄	H	O	2HCl	213.2
373	3,4,5-(CH ₃ O) ₃ -C ₆ H ₂	CH ₃	S	*	175.9
374	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄	CH ₃	S	염 기	129.6
375	3,5-(CH ₃ O) ₂ -C ₆ H ₃	CH ₃	S	*	145.2
376	1,3-벤즈디옥솔-5-인	CH ₃	S	***	181.7

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1:1)

** : (Z)-2-부텐디오에이트(1:2)

*** : (E)-2-부텐디오에이트(2:1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.



번 호	Ar	R	R'	A ¹ =A ² -A ³ =A ⁴	시스/ 트랜스	염기/연	융점 °C
377	C ₆ H ₅	CH ₃ O	CH ₃	CH=CH-CH=CH	시 스 *		163.6
378	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CF-CH=CH	—	염 기	101.5
379	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CF-CH=CH	—	염 기	130.6
380	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃ O	CH ₃	CH=CH-CH=CH	시 스 *		178.9
381	4-F-C ₆ H ₄	CH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	시 스 *		150.0
382	C ₆ H ₅	CH ₃	CH ₃	CH=CH-CH=CH	시 스 *		165.1
383	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-CF=CH	—	염 기	118.1
384	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CCl=CH-CH=CH	—	*	154.0
385	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-CCl=CH	—	*	144.6
386	4-F-C ₆ H ₄	H	H	N=CH-CH=CH	—	염 기	168.2
387	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CCl-CH=CH	—	염 기	177.4
388	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CCl-CH=CH	—	염 기	172.7
389	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	CH=CH-C(CH ₃)=CH	—	**	176.1
390	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CCl=CH-CH=CH	—	*	174.8
391	C ₆ H ₅	H	CH ₃	CH=CH-CCl=CH	—	*	171.1
392	4-F-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	—	염 기	103.6
393	3-Cl-C ₆ H ₄	H	CH ₃	N=CH-CH=CH	—	염 기	119.9

* : (Z)-2-부텐디오에이트(1:1) ** : (E)-2-부텐디오에이트(1:1)

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-메톡시페닐)-1-피페리딘에탄올; 융점 168.1°C(394);

4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로페닐)-1-피페리딘에탄올; 융점 178.5°C(395);

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-펜옥시메틸)-8-아자비시클로[3.2.1] 옥탄-8-에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 188.6°C(396);

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오토펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 182.7°C(397);

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(3-클로로펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 172.9°C(398);

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(펜옥시메틸)-1-피페리딘에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 180.2°C(399);

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(3-클로로펜옥시) 메틸]-1-피롤리딘에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 158.5°C(400);

α -(3-클로로펜옥시) 메틸]-4-(티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일-아미노)-1-피페리딘에탄올; 융점 127.4°C(401);

(A)-4-(2-벤조옥사졸릴아미노)- α -(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일)-1-피페리딘 에탄올 디히드로 클로라이드; 융점 229.8°C(402);

(B)-4-(2-벤조옥사졸릴아미노)- α -(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일)-1-피페리딘 에탄올 디히드로 클로라이드; 융점 245.5°C(403);

4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -(4-메톡시페닐)-1-피페리딘에탄올 디히드로클로라이드; 융점 231.1°C(404);

3-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로펜옥시) 메틸]-1-피롤리딘에탄올 4-메틸벤젠술폰에이트(1:2); 융점 199.8°C(405);

α -(4-플루오로펜옥시) 메틸]-4-(1-메틸티아졸로[5,4-b] 피리딘-2-일-일리덴)아미노)-1-피페리딘에탄올; 융점 150.2°C(406);

4-[(3-메틸-2(3H))-벤조티아졸릴리덴]아미노]- α -(펜옥시메틸)-1-피페리딘에탄올(Z)-2-부텐디오에이트(1:2); 융점 152.8°C(407);

4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -[[[2,4-디클로로페닐] 메톡시] 메틸]-1-피페리딘 에탄올 에탄디오에이트(1:1); 융점 158.1°C(408);

α -(4-플루오로펜옥시) 메틸-4-[(옥사졸로[5,4-b] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘에탄올(E)-2-부텐디오에이트(1:1); 융점 195.4°C (409);

(+)-(R)-4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로펜옥시) 메틸-1-피페리딘에탄올 디히드로 클라이드; 융점 179.2°C, $[\alpha]_D^{25} = +12.49^\circ$ (c=메탄올중0.5%)(410);와

(-)-(S)-4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로펜옥시) 메틸-1-피페리딘에탄올 디히드로 클라이드; 융점 175.7°C, $[\alpha]_D^{25} = -11.37^\circ$ (c=메탄올중0.5%)(411).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

α -(4-플루오로페닐) 메틸-4-[(옥사졸로[4,5-d] 피리딘-2-일) 아미노]-1-피페리딘에탄올(412).

[실시예 34]

2.7부의 2,3-디히드로-2-옥시란일-1,4-벤조디옥신, 3.5부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조옥사졸 아민, 45부의 메틸벤젠과 40부 메탄올의 혼합물을 1 야간 환류 교반하였다. 이 반응혼합물을증발시키 고 또 잔유물을 용리제로서 물, 아세트산 암모늄과 메탄올(30 : 0.5 : 70 부피비율)의 혼합물을 사용하는 LiChroprep. RP 18칼럼크로마토그래피로 분리하였다. 제1분획(A-이성체)을 수거해서 용리 제를 증발시켰다. 이 잔유물을 물에 취하고, 또 용액을 수산화나트륨으로 처리하였다. 생성물을 트 리클로로메탄으로 추출하고, 추출액을 물로 세척해서 건조 여과한후 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판 올중에서 결정화시켜서 0.3부(5%)의 (A)-4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -(2,3-디히드로-1,4-벤 조디옥신-2-일) 아미노]-1-피페리딘에탄올을 수득하였다; 융점 164.4°C (413);

제2분획(B-이성체)을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 이 잔유물을 물에 취하고, 또 용액을 수산 화나트륨으로 처리하였다. 생성물을 트리클로로메탄으로 추출하고, 추출액을 물로 세척해서 건조 여 과한후 증발시켰다. 잔유물을 2,2'-옥시비스프로판과 메탄올 혼합물 중에서 결정화시켜서 1.3부 (21%)의 (B)-4-[(2-벤조옥사졸릴) 메틸아미노]- α -(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일) 아미노]-1-피페리딘 에탄올을 수득하였다; 융점 120.9°C (414).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

(A)-4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일) 아미노]-1-피페리딘 에탄올 ; 융점 142.0°C (415).

(B)-4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일)-1-피페리딘 에탄올; 융점 134.2°C (416).

[실시예 35]

3.6부의 [(3-클로로펜옥시)메틸]옥시탄, 3.3부의 N-메틸-N-(3-피롤리딘일)-2-벤조옥사졸아민과 90부 메틸벤젠의 혼합물을 1야간 환류 교반시켰다. 반응혼합물을 증발시키고, 잔유물을 용리제로서 트리 클로로메탄과 메탄올(99 : 1 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제 하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올중에서 4-메틸벤젠숄 폰에이트로 전환시켰다. 이들 염을 여과 분리한후 건조시켜서 5부(58%)의 3-[(2-벤조옥사졸릴)메틸 아미노]- α -(3-클로로펜옥시)메틸-1-피롤리딘에탄올 4- 메틸벤젠숄폰에이트(1 : 1)를 수득하였다 ; 융점 96.8°C (417).

유사한 방법으로 다음 화합물을 제조하였다.

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3-플루오로펜옥시)메틸-1-피페리딘에탄올 디히드로클로라이드 ; 융점 205.2°C (418) ;

4-[(2-벤조티아졸릴(페닐메틸)아미노)- α -(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올(E)-2-부텐디 오에이트(2 : 1) ; 융점 163.5°C (419) ;

4-[메틸(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노]- α -(펜옥시메틸)-1-피페리딘에탄올 ; 융점 140.6°C (420) ;

α -(4-플루오로펜옥시)메틸-4-[메틸(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노]-1-피페리딘에탄올 ; 융점 105.5°C (421) ;

α -(3-플루오로펜옥시)메틸-4-[(메틸(6-메틸-2-벤조티아졸릴)아미노)-1-피페리딘에탄올 ; 융점 109.6°C (422) ;

4-[(2-벤조티아졸릴(페닐메틸)아미노)- α -(4-클로로펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올 (E)-2-부텐디 오에이트(2 : 1) ; 융점 172.0°C (423) ;

4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(4-플루오로펜옥시)메틸- α -메틸-1-피페리딘에탄올 4-메틸벤 젠숄폰에이트(1 : 2) ; 융점 207.3°C (424) ;

시스-4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]-3-히드록시- α -(펜옥시메틸)-1-피페리딘에탄올 ; 융점 152.2 °C (425) ;

시스-4-[(2-벤조피아졸릴) 아미노]- α -(4-플루오로펜옥시) 메틸-3-히드록시-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2) ; 융점 156.7°C (426) ; 과

4-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -[(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일) 메톡시] 메틸]-1-피페 리딘에탄올 (E)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 146.5°C (427).

[실시예 36]

2.77부의 [(3-클로로펜옥시) 메틸] 옥시탄, 4.92부의 N-(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴)-4-피페리

딘아민 모노히드로브로마이드, 2.12부의 탄산나트륨, 60부 메탄올과 68부 메틸벤젠의 혼합물을 10시간 환류 교반하였다. 반응혼합물을 냉각하고 또 용매를 증발시켰다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(99 : 1 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 여과로서 정제하였다.

순수분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올과 메탄올 중에서 (Z)-2-부텐디오에이트로 전환시켰다. 이들 염을 여과 분리한후 건조시켜서, 5.5부의(55%)의

α -[(3-클로로펜옥시) 메틸]-4-[(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴) 아미노]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2)를 수득하였다 ; 융점 157.6°C (428).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

α -[(4-플루오로펜옥시) 메틸]-4-[(3-메틸-2(3H)-벤조티아졸릴리덴) 아미노]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 2); 융점 140.2°C (429) ; 와

3-[(2-벤조티아졸릴) 메틸아미노]- α -(펜옥시메틸)-1-피롤리딘에탄올 4-메틸벤젠술폰에이트(1 : 2) ; 융점 196.3°C (430).

[실시예 37]

2.5부의 [(4-플루오로펜옥시) 메틸] 옥시란, 4.3부의 N-부틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민, 45부의 벤젠과 40부 메탄올의 혼합물을 1 야간 환류 교반시켰다. 반응혼합물을 증발시키고 잔유물은 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(97 : 3 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 메탄올 중에서 (E)-2-부텐디오에이트로 전환시키고 이들 염을 여과 분리한후 건조시켜서, 5.6부(72%)의 4-[(2-벤조티아졸릴) 부틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올 (E)-2-부텐디오에이트를 수득하였다 ; 융점 196.8°C (431).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 수득하였다.

4-[(2-벤조티아졸릴) 부틸아미노]- α -[(4-클로로펜옥시) 메틸]-1-피페리딘에탄올 (E)-2-부텐디오에이트(2 : 1) ; 융점 192.2°C (432).

[실시예 38]

1.8부의 (B)-3,4-디히드로-2H-1-벤조피란, 2.3부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조옥사졸아민과 40부 메탄올의 혼합물을 1 야간 환류 교반하였다. 이 반응혼합물을 증발시키고 또 오일상 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(90 : 10 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수거하고 또 용리제를 증발시켰다. 오일상 잔유물을 2-프로판올 중에서 에탄디오에이트로 전환시키고, 이들 염을 여과 분리(서서히)하고 또 2-프로판올 및 2,2'-옥시비스프로판으로 세척한후 건조시켜서 3.82부(77.6%)의 (B)-4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘에탄올 에탄디오에이트(1 : 1)를 수득하였다 ; 융점 192.5°C (433).

동일 제법을 따르고 또 동일 당량의 적당한 출발물질을 사용해서 또한 다음 화합물을 제조하였다.

(A)-4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 195.0°C (434) ;

(B)-4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 ; 융점 133.4°C (435) ;

(A)-4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 에탄디오에이트(1 : 1) ; 융점 206.0°C (436) ;

A^+ -4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 에탄디오에이트(2 : 5) ; 융점 159.0°C (437) ;

(A^-) -4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 ; 융점 186.3°C ; [α] $^D_{25}$ = -4.61° (c=메탄올 중 1%) (438) ; 과

A^+ -4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -(3,4-디히드로-2H-1-벤조피란-2-일)-1-피페리딘 에탄올 ; 융점 138.5°C ; [α] 25 = -47.60° (c=메탄올 중 1%) (439).

[실시예 39]

3.7부의 [(페닐티오)메틸]옥시란, 5.0부의 N-메틸-N-(4-피페리딘일)-2-벤조티아졸아민과 120부의 2-프로판올의 혼합물을 환류온도에서 10시간 교반하였다. 반응혼합물을 증발시키고 또 잔유물을 2-프로판올 및 2,2'-옥시비스프로판(5 : 1 부피비율) 중에서 (Z)-2-부텐디오에이트로 전환시켰다. 이들 염을 여과 분리한 후 건조시켜서 8.3부(78.3%)의

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(페닐티오)메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)를 수득하였다 ; 융점 160.2°C (440).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(2-브로모-4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올 ; 융점 124.6°C (441) ;

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로페닐)티오]메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디

오에이트(1 : 1) ; 융점 140[.6℃ (442) ;

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[[4-(4-클로로페닐)티오]메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 174.1℃ (443) ;

4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]- α -[[4-(4-플루오로페닐)티오]메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 141.7℃ (444) ;

4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]- α -[[4-(4-클로로페닐)티오]메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 168.8℃ (445) ;

4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]- α -[(페닐티오)메틸]-1-피페리딘에탄올 (E)-2-부텐디오에이트(2 : 1) ; 융점 180.2℃ (446) ; 와

α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-4-[(티아졸로)[4,5-c]피리딘-2-일)아미노]-1-피페리딘에탄올 에탄디오에이트(1 : 2) ; 융점 195.9℃ (447).

[실시예 40]

1.65부의 1-(4-플루오로벤조일)아지리딘(1.2M 벤벤 용액), 2.1부의 N-(4-피페리딘일)-2-벤조옥사졸아민과 90부 메틸벤젠의 혼합물을 1야간 환류 교반하였다. 반응혼합물을 증발시키고 2도 잔유물을 2-프로판올 중에서 결정화시켰다. 생성물을 여과 분리한 후 2-프로판올 중에서 재결정시켜서 1.3부 (34%)의 N-[2-[4-[(2-벤조옥사졸릴)아미노]-1-피페리딘일]에틸]-4-플루오로벤조아미드를 수득하였다 ;

융점 173.3℃ (448).

유사한 방법으로 다음 화합물을 또한 제조하였다.

N-[2-[4-[(2-벤조옥사졸릴)메틸아미노]-1-피페리딘일]에틸]-4-플루오로벤조아미드 ; 융점 162.9℃ (449).

[실시예 41]

3.2부의 4-(1-에텐알피리딘, 2.1부의 N-(4-피페리딘일)-2-벤조옥사졸아민과 80부 1-부탄올의 혼합물을 48시간 동안 환류 교반하였다. 반응혼합물을 증발시키고 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄 및 메탄올(97 : 3 부피비율)의 암모니아 포화 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수분획을 수거하고 용리제를 증발시킨다. 이 잔유물을 2,2'-옥시비스프로판 중에서 결정화시켜서 2부(62%)의 N-[1-[2-(4-피리딘일)에틸]-4-피페리딘일]-2-벤조옥사졸아민을 수득하였다 ; 융점 146.9℃ (450).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

N-[1-[2-(2-피리딘일)에틸]-4-피페리딘일]-2-벤조옥사졸아민 ; 융점 130℃ (451) ; 과

N-메틸-N-[1-[2-(2-피리딘일)에틸]-4-피페리딘일]-2-벤조옥사졸아민 ; 융점 102.3℃ (452).

[실시예 42]

4.2부의 4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올, 4.1부의 아세트산 무수물, 0.1부의 4-메틸벤젠술폰산과 135부 메틸벤젠의 혼합물을 1야간 환류 교반하였다. 실온으로 냉각 후 반응혼합물을 5% 수산화나트륨 용액으로 세척하고 또 물로 세척해서 건조 여과한 후 증발시켰다. 잔유물을 2,2'-옥시비스프로판 중에서 결정화시키고, 생성물을 여과 분리한 후 건조시켜서 3.5부(77%)의 4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올 아세테이트(에스테르)를 수득하였다 ; 융점 100.0℃ (453).

[실시예 43]

90부 N,N-디메틸포름아미드에 4.2부의

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올을 용해시켜 교반 가열한 뜨거운(60℃)용액에 2.3부의 데칸오일클로라이드를 적가하였다. 적가정료 후 교반을 60℃에서 24시간 동안 계속하였다. 실온으로 냉각한 후 반응혼합물을 물에 부어 넣고 또 전체 용액을 수산화나트륨으로 처리하였다

수용액상을 경사분리하고 또 잔유생성물을 물로 3회 세척한 후 토리클로로메탄에 용해시킨다. 유기층을 건조 여과한 후 증발시킨다. 잔유물을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(97 : 3 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피로 정제하였다. 순수한 분획을 수거해서 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올과 2,2'-옥시비스프로판 혼합물 중에서 (Z)-2-부텐디오에이트 혼합물로 전환시킨다. 이들 염을 여과 분리한 후 건조시켜서 1.1부(16%)의 2-[4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]-1-피페리딘일]-1-[(4-플루오로펜옥시)메틸]에틸]테칸오에이트 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1)를 수득하였다 ; 융점 134.2℃ (454).

[실시예 44]

3.4부의 (시스 + 트랜스)-N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시)시클로헥실]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민을 용리제로서 트리클로로메탄과 메탄올(98 : 2 부피비율)의 혼합물을 사용하는 실리카겔 칼럼 크로마토그래피(HPLC)로 분리하였다.

-제 1 분획(A-이성체)을 수거해서 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 중에서 결정화시켜서 0.34부의 (A)-N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시)시클로헥실]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조티아졸아민을 수득하였다 ; 융점 155.5℃ (455).

-제 2 분획(B-이성체)을 수거해서 용리제를 증발시켰다. 잔유물을 2-프로판올 중에서 결정화시켜서 0.34부의 (B)-N-[1-[4-(4-플루오로펜옥시)시클로헥실]-4-피페리딘일]-N-메틸-2-벤조디아졸아민을 수득하였다 ; 융점 116.5°C (456).

[실시예 45]

80부 에탄올 중에 5부의 4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘 에탄올을 용해시킨 교반용액에 끓여주면서 1.8부의 (+)-[R-(R*, R*)]-2,3-디히드록시 부탄디산을 첨가하였다. 생성물을 방치시켜서 결정화시키고 또 이들 결정을 여과 분리한 후 건조시켜서 5.5부 (94%)의 (+)-4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올 [R-(R*, R*)]-2,3-디히드록시부탄디오에이트(2 : 1)를 수득하였다 ; 융점 189.1°C (457).

유사한 방법으로 또한 다음 화합물을 제조하였다.

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올-2-히드록시-1,2,3-프로판트리카르복실레이트(1 : 1) ; 융점 146.7°C (458) ; 과

4-[(2-벤조티아졸릴)메틸아미노]- α -[(4-플루오로펜옥시)메틸]-1-피페리딘에탄올 (Z)-2-부텐디오에이트(1 : 1) ; 융점 127.6°C (459) C.

C. 약리적 실시예

일반식(I) 화합물의 유용한 항-무산소증 특성은 다음 시험 방법에서 입증될 수 있다.

[실시예 46]생쥐에서의 KCN 시험

생쥐에 시안화칼륨을 신속하게 정맥내 주사해서 조직독성 무산소증을 유발시킨다.

대조용 생쥐에서 KCN은 복부 수축과 간대성(間代性) 경련을 유발시키며 또 2분 이내에 치사하였다.

KCN 유발 치사율로부터의 보호는 이들 시험화합물의 항-무산소증 특성을 정량적으로 평가할 수 있는 간단한 방법으로 여겨진다. 체중 $\pm 200g$ 의 숫놈 윈스터 생쥐들에 시험화합물을 피하주사하였다. 주사 1시간 후에 5mg/kg 체중의 투여량으로 KCN 용액을 정맥내 주사하였다. 2분후 생존을 측정하고 또 ED₅₀치를 결정하였다.

일반식(I) 화합물의 ED₅₀ 치를 표 I에 수록하였다. 이 ED₅₀ 치는 KCN-유발 치사에 대해 50% 시험동물을 보호할 수 있는 투여량을 mg/kg 체중으로 표시된 값이다. 표 I에 수록된 화합물들은 본 발명을 이들 화합물에 제한하기 위한 목적으로 제시된 것이 아니며, 일반식(I) 범위 내의 모든 화합물들의 유용한 약리학적 특성을 예시하기 위해 제시된 것이다.

[표 I]

화합물번호	ED ₅₀ 치 (mg/kg 체중)	화합물번호	ED ₅₀ 치 (mg/kg 체중)	화합물번호	ED ₅₀ 치 (mg/kg 체중)
1	5	108	5	323	1.25
9	2.5	118	5	324	2.5
10	5	120	2.5	357	0.63
11	1.25	121	2.5	405	10
15	0.63	123	5	410	5
18	5	133	5	411	5
24	5	146	5	413	5
31	5	148	5	415	10
32	5	151	5	438	10
42	2.5	184	5	440	10
48	1.25	191	2.5	442	2.5
50	2.5	195	1.25	443	10
75	10	309	5	446	10
103	5	320	1.8	452	5
107	2.5	322	5		

D. 약제조성물 실시예

다음의 조제예들은 본 발명에 따라 동물 및 인체에 계통투여하기 적합한 투여단위 형태의 전형적인 약제조성물을 예시한 것이다.

이들 실시예 전체를 통해서 사용된 "활성성분"(A.I.)은 일반식(I)의 화합물 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 산부가염들이다.

[실시예 47] 경구점적제

50g의 활성성분(A.I.)을 60 내지 80℃에서 0.5 ℓ 2-히드록시프로판산과 1.5 ℓ의 폴리에틸렌글리콜에 용해시킨다. 30 내지 40℃로 냉각한 후 여기에 35 ℓ의 폴리에틸렌글리콜을 첨가하고 또 이 혼합물을 잘 교반해준다. 이어 여기에 2.5 ℓ 정제수에 1750g 나트륨사카린을 용해한 용액을 첨가하고 또 교반하면서 여기에 2.5 ℓ의 코코아향을 가하고 폴리에틸렌글리콜을 부피가 50 ℓ로 될 때까지 가해줌으로서, ml당 활성성분(A.I.) 10mg을 포함하는 경구점적제 용액을 수득한다. 수득용액은 적당한 용기에 충전한다.

[실시예 48] 경구액제

9g의 메틸 4-히드록시벤조에이트와 1g의 프로필 4-히드록시벤조에이트를 4 ℓ 비등정수제에 용해하였다. 이 용액 3 ℓ에 1차로 10g의 2,3-디히드록시부탄디산을 용해하고 또 그 후에 20g의 활성성분(A.I.)을 용해시킨다. 이 후자용액을 전자용액 잔여부와 혼합하고 또 여기에 12 ℓ의 1,2,3-프로판트리올과 3 ℓ의 70% 솔비톨 용액을 첨가하였다. 40g의 나트륨사카린을 0.5 ℓ 물에 용해하고 또 2ml 레즈베리와 2ml 구즈베리 원액을 첨가하였다. 후자용액을 전자용액과 혼합하고 여기에 부피 20 ℓ가 될 때까지 물을 첨가해서 티스푼(5ℓ) 용적당 활성성분 20mg을 함유하는 경구액제를 제조하였다. 수득용액을 적당한 용기내에 충전하였다.

[실시예 49] 캡슐제

20g의 활성성분(A.I.), 6g의 나트륨라우릴술페이트, 56g 전분, 56g 락토오스, 0.8g 콜로이드성 이산화규소와 1.2g 마그네슘스테아레이트를 함께 격렬히 교반하였다. 이어 수득혼합물을 1000개의 적합한 경질 젤라틴 캡슐에 충전해서 캡슐 1개당 20mg의 활성성분(A.I.)을 각각 함유하였다.

[실시예 50] 필름-피복정제

전제 코-아의 제조

100g의 활성성분(A.I.), 570g 락토오스와 200g 전분 혼합물을 잘 혼합하고 또 그 후에 약 200ml 수중에 5g 나트륨도데실술페이트와 10g 폴리비닐피롤리돈(Kollidon-K90)을 용해한 용액으로 적셔주었다. 이 습윤분말 혼합물을 사별 건조한 후 재차 사별하였다. 이어 여기에 100g 미세결정질 셀룰로스(Avicel) 및 15g 경화식물유(Sterotex)를 첨가하였다. 전체 혼합물을 잘 혼합하고, 또 압착정제하여 1000개의 정제를 수득하였으며, 이 때 각개 정제는 10mg의 활성성분(A.I.)을 함유하였다.

피복

75ml 변성 에탄올 중에 10g 메틸셀룰로스(Methocel 60HG)를 용해한 용액에 150ml 디클로로메탄 중에 5g 에틸셀룰로스(Ethocel 22cps)를 용해한 용액을 첨가하였다. 이어 여기에 7ml 디클로로메탄과 2.5ml의 1,2,3-프로판트리올을 첨가하였다. 10g의 폴리에틸렌글리콜을 용융하고 또 이를 75ml 디클로로메탄에 용해하였다. 후자용액을 전자용액에 첨가하고 또 이어 여기에 2.5g의 마그네슘 옥타데칸 오에이트, 5g의 폴리비닐피롤리돈과 30ml의 농축색소현탁액(Opaspray K-1-6012)를 첨가하고 또 전체 혼합물을 균질화시켰다.

피복장치를 사용 이같이 수득된 혼합물로서 정제 코-아를 피복하였다.

[실시예 51] 주사제용액

1.8g의 메틸 4-히드록시벤조에이트와 0.2g의 프로필 4-히드록시벤조에이트를 약 0.5 ℓ의 주사용 비등수에 용해하였다. 약 50℃로 냉각 후 교반하면서 여기에 4g의 락트산, 0.05g의 프로필렌글리콜 및 4g의 활성성분(A.I.)을 첨가하였다. 이 용액을 실온으로 냉각하고 또 전체 용액이 1 ℓ로 될 때까지 주사용수를 보충해서 ml당 4mg 활성성분(A.I.)을 갖는 용액을 수득하였다. 이 용액은 여과 살균시킨 후(U.S.P.XVII p.811) 멸균용기 내에 충전하였다.

[실시예 52]

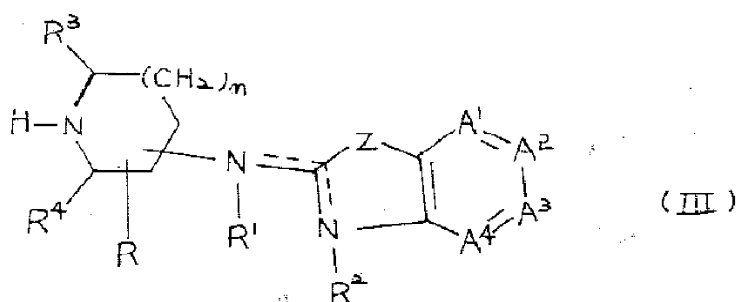
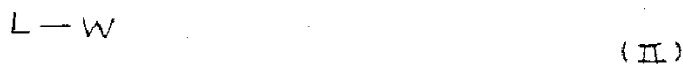
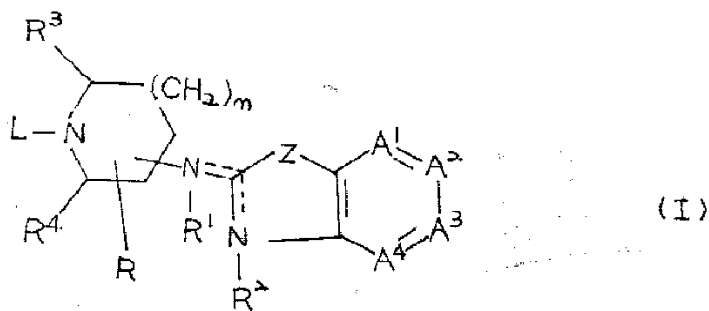
좌제

3g의 활성성분(A.I.)을 25ml 폴리에틸렌글리콜 400에 3g의 2,3-디히드록시부탄디산을 용해한 용액에 용해하였다. 12g의 계면활성제(SPAN)와 트리글리세리드(Witepsol 555)를 전체 무게가 300g이 되게 첨가해서 이를 함께 용융시킨다. 이같이 해서 수득된 혼합물을 37 내지 38℃ 온도에서 주형 안에 부어넣어 주어서 개당 30mg의 활성성분(A.I.)을 함유하는 좌제 100개를 수득하였다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(III)의 피페리딘을 일반식(II)의 화합물과 불활성용매 중에서 반응시켜, 일반식(I)의 화합물 그 산부가염 또는 그 입체화학적성체를 제조하는 방법.



위의 일반식에서,

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 는 $-\text{CN}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$,

$-\text{N}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-$

$-\text{CH}=\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}=\text{CH}-$ 또는

$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{N}-$ 인데

$-A^1=A^2-A^3=A^4-$ 기 중의 1 또는 2의 수소원자는 각각 따로 할로, C_{1-6} 알킬, 하이드록시, C_{1-6} 알킬옥시 또는 트리플루오로메틸로 치환될 수 있고,

Z는 O 또는 S이고,

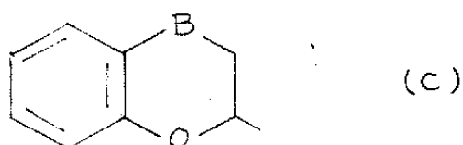
n은 0 또는 1이고,

R은 수소, C_{1-4} 알킬, 하이드록시 또는 C_{1-4} 알킬옥시이고, R^1 은 R^2 는 수소, C_{1-4} 알킬 또는 벤질이고 R^1 이 결합된 질소원자와 중간에 낀 탄소원자 그리고 R^2 가 결합된 질소원자 사이에 표시된 점선은, R^1 이 부재인 경우에 2중결합은 R^1 이 결합된 질소원자와 중간 탄소원자 사이에 존재하거나, R^2 이 부재인 경우에 2중결합이 중간탄소원자와 R^2 가 결합된 질소원자 사이에 존재함을 나타내며, R^3 및 R^4 는 모두 수소이거나, 이들 둘이 결합하여 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 의 2가기를 형성할 수 있고,

L은 C_{1-12} 알킬, 치환된 C_{1-6} 알킬, $\text{Ar}-\text{C}_{2-6}$ 알케닐 또는 일반식 (a)의 기인데,



위에서 치환된 C_{1-6} 알킬은 피리디닐, 피리디닐옥시, Ar, 벤즈이마다졸릴, 페닐치환된 이소옥사졸릴, 3-옥소-1,2,4'-트리아졸로 [4,5-a]피리딘-2(3H)-일, $\text{ArY}-$, $\text{R}^9\text{O}-$ 또는 일반식 (c)의 기로 치환된 C_{1-6} 알킬인데,



Y는 O, S, NH, ---CHCN , CHOR^{10} 또는 ---SO_2 이고,

R^9 는 수소, Ar-C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬, 페닐로 치환된 페닐, 또는 C_{1-4} 알킬옥시카르보닐로 치환된 페닐이고,

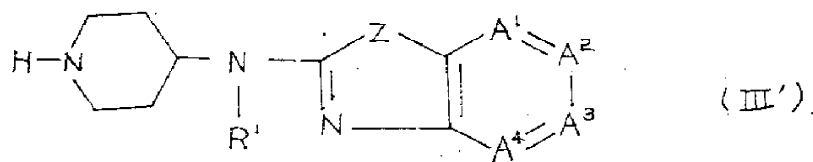
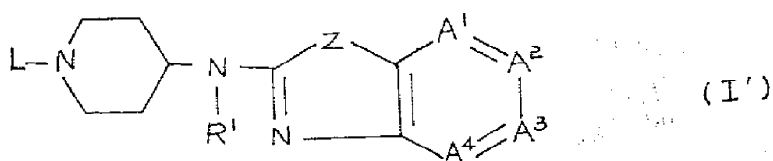
B는 $\text{---CH}_2\text{---}$ 또는 ---O--- 의 2가기이고,

R^{10} 은 수소 또는 C_{1-4} 알킬이고,

Ar은 페닐이고나, C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알킬옥시, 할로, 트리플루오로메틸, C_{1-4} 알킬카르보닐, 니트로 및 아미노카르보닐로 이루어진 그룹에서 선택한 3 이하의 치환기로 치환된 페닐이고, W는 반응성이탈기이다.

청구항 2

일반식 (III')의 피페리딘을 일반식 (IV)의 카르보닐화합물로 불활성용매 중에서 환원성 N-알킬화 반응시켜, 일반식 (I')의 화합물, 그 산부가염 또는 그 입체화학적성체를 제조하는 방법.



위의 일반식에서, $\text{---A}^1\text{---A}^2\text{---A}^3\text{---A}^4\text{---}$ 는 ---CH=CH=CH=CH--- 또는 ---N=CH=CH=CH--- 이고, Z는 O 또는 S이고, R^1 은 수소, C_{1-4} 알킬 또는 벤질이고, L은 C_{3-6} 사이클로알킬 또는 인돌릴로 치환 또는 비치환된 C_{1-4} 알킬, C_{3-6} 사이클로알킬 또는 페닐, 할로페닐, 페닐옥시, 할로페닐옥시 및 시아노로 이루어진 그룹에서 선택한 2 이하의 치환기로 치환된 C_{3-6} 사이클로알킬이고, 일반식 (IV)의 $\text{L}' = \text{C} = \text{O}$ 는 식 L-H 에서 $\text{---CH}_2\text{---}$ 기가 카르보닐기로 산화된 화합물이다.