

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
C07D 241/04

(11) 공개번호 특2000-0036085

(43) 공개일자 2000년06월26일

(21) 출원번호	10-1999-7002097	(87) 국제공개번호	WO 1998/11068
(22) 출원일자	1999년03월12일	(87) 국제공개일자	1998년03월19일
번역문제출일자	1999년03월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP1997/04789		
(86) 국제출원출원일자	1997년09월03일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 짐바브웨		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄		
	EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 핀란드		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고		
	국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스웨덴 싱가포르 가나 유고슬라비아		
(30) 우선권주장	19637237.2 1996년09월13일 독일(DE)		
(71) 출원인	메르크 파텐트 게엠베하 플레익 크리스티안		
(72) 발명자	독일 64293 다름스타트 프랑크푸르터 스트라세 250 알트미하엘 독일연방공화국제하임-유겐하임데-64342프리드리히-에버트-스트라세73 보트허헨닝 독일연방공화국다름스타트데-64287데오도르-호이스-스트라세13 바르토스지크게르트 독일연방공화국바이터스타트데-64331크로이프스트라세57 자이프리트크리스토프 독일연방공화국제하임-유겐하임데-64342마틸덴스트라세6		
(74) 대리인	송재련, 김양오, 한규환		

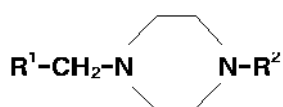
심사청구 : 없음

(54) D4 수용체 선택성 피페라진 유도체

요약

화학식 I의 피페라진 유도체;

화학식 I



(단, 상기 식에서, R¹ 및 R²는 각각 특허청구범위 제1항의 의미를 갖는다.)

는 D4 수용체에 대하여 선택성을 갖는 도파민 리간드이며, 불안 상태, 우울증, 정신분열증, 강박증, 파킨

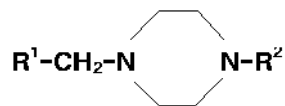
스씨병, 지발성 안면마비, 메스꺼움, 위장계 장애의 치료 및 예방에 적합하다.

명세서

발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 피페라진 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염에 관한 것이다.

화학식 I



(단, 상기 식에서,

R^1 은 각각 Ph, 2-티엔일 또는 3-티엔일로 일치한된 피리딜 또는 페닐이고,

R^2 는 Ph' 또는 Het이고,

Ph 및 Ph' 는 각기 상호 독립적으로 페닐이며, 두 라디칼은 각기 비치환되거나 F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF_3 , NO_2 , CN, COA, CONH_2 , CONHA, CONA₂, 2-티엔일 또는 3-티엔일로 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있고,

Het는 포화되거나, 일부 또는 전체가 불포화되어 있는 5 내지 10 원소의 일- 또는 이환 헤테로고리 라디칼이며, N 원자 1 또는 2개 및/또는 O 원자 1 또는 2개가 존재할 수 있고, 헤테로고리 라디칼이 F, Cl, Br, I, OA, CF_3 , A 또는 NO_2 에 의하여 일- 또는 이-치환될 수 있고,

A는 탄소수 1 내지 6개인 알킬이다.)

본 발명은 약물 제조에 유용한 신규 화합물을 찾아내는 것을 목적으로 한다.

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 산 부가염은 유용한 약리학적 특성을 갖는다. 화학식 I의 화합물은, D2 및 D3 수용체에 비하여 D4 수용체에 대하여 선택성을 가지며[method analogous to Creese et al., European J. Pharmacol. 46, 377-381 (1977)], 도파민 수용체 및 클론된 인간 도파민 D4, D3 및 D2 수용체(Receptor Biology Inc., Baltimore MD 21227, USA)에 대한 리간드로서 ³H-스피로페리돌에 비하여 선택성을 갖는다. 상기 화합물은 정신분열증, 인식 장애, 불안증, 우울증, 메스꺼움, 지발성 안면마비, 위장계 장애 또는 파킨슨씨 병의 치료에 적합하다. 이들은 중추 신경계에 효과가 있으며, 주로 5-HT_{1A}-효능 및 5-HT 재흡수-저해 효과가 있다. 또한, 상기 화합물은 세로토닌-효능 및 -길항 성질을 갖는다. 이들은 해마(hippocampus) 수용체에 대한 삼중수소 라벨된 세로토닌 리간드의 결합을 저해한다[Cossery et al., European J. Pharmacol. 140 (1987), 143-155]. 선조체(striatum)의 DOPA 축적 변화, 및 핵 봉선(nuclei raphes)의 5-HTP 축적 변화도 관찰된다(Seyfried et al., European J. Pharmacol. 160 (1989), 31-41). 또한, 진통 및 항고혈압 작용이 관찰된다. 따라서, 카테터를 도입한 의식있는 자발적 긴장과도 래트에서[strain SHR/Okamoto/NIH-MO-CHB-Kisslegg; Methods, cf. Weeks and Jones, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 104, (1960), 646-648], 상기 화합물을 경구 투여한 후 바로 혈압을 측정하면 혈압이 낮아진다. 또한, 이들은 출중 및 뇌 국소빈혈과 같은 뇌경색(뇌일혈) 후유증의 예방 및 치료에 적합하다.

따라서, 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 산 부가염은, 불안 완화제, 항우울제, 항정신병제, 신경이완제 및/또는 항긴장과도제의 약제학적 활성 성분으로 사용될 수 있으며, 다른 약제학적 활성 성분 제조시 중간체로도 사용될 수 있다.

본 발명은 화학식 I의 피페라진 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 산 부가염에 관한 것이다.

라디칼 A는 탄소수 1, 2, 3, 4, 5 또는 6, 특히 탄소수 1 또는 2의 알킬이고, 메틸, 또한 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 2차-부틸 또는 3차-부틸이 바람직하다. OA는 메톡시, 또한 에톡시, n-프로폭시, 이소프로폭시, n-부톡시, 이소부톡시, 2차-부톡시 또는 3차-부톡시가 바람직하다. NHA는 메틸아미노, 또한 에틸아미노, 이소프로필아미노, n-부틸아미노, 이소부틸아미노 또는 3차-부틸아미노가 바람직하다. NA₂는 디메틸아미노, 또한 N-에틸-N-메틸아미노, 디에틸아미노, 디-n-프로필아미노, 디이소프로필아미노, 또는 디-n-부틸아미노가 바람직하다. 따라서, CO-NHA는 N-메틸카르바모일 또는 N-에틸카르바모일이 바람직하다; CO-NA₂는 N,N-디메틸카르바모일 또는 N,N-디에틸카르바모일이 바람직하다.

라디칼 R^1 은 비치환 또는 3-티엔일로 일치한된 페닐, 비치환 또는 OA, CN, CF_3 , F, Br 또는 Cl로 일치한된 비페닐, 또는 특히 바람직하기는 3-티엔일, 페닐 또는 p-, m-, 또는 o-F-페닐로 치환될 수 있는 2-, 3- 또는 4-피리딜이 바람직하다. R^1 이 비치환 또는 치환된 피리딜인 경우, 3-피리딜 라디칼이 바람직하다.

라디칼 R^2 는 비치환 또는 F, Cl, Br, OH, OA, A, CONH_2 , COA, CF_3 , CN 및/또는 NO_2 로 일-, 이-, 삼치환된 페닐, 또는 유사하게 치환된 Het가 바람직하며, Het는 바람직하기는 1,4-벤조디옥산, 2-, 3- 또는 4-피리

딜, 2-, 4-, 5- 또는 6-피리미딘일, 3- 또는 4-피리다진일, 2- 또는 3-피라진일이 될 수 있다.

본 발명 전체를 통하여, 한 분자에 수회 발생가능한 모든 라디칼(예를 들면, Ph)은 동일하거나 상이할 수 있다.

따라서, 본 발명은 특히, 상기 라디칼 중 하나 이상이 상기 바람직한 의미를 갖는 화학식 I의 화합물에 관한 것이다. 화합물 중 바람직한 몇가지 그룹을 화학식 I에 상응하는 하기 화학식 Ia 내지 Ik로 나타낼 수 있으며, 더욱 상세히 언급하지 않은 라디칼은 화학식 I의 의미를 갖는다.

Ia에서, R^1 은 5-위치가 치환된 3-피리딜이고;

Ib에서, R^2 는 2-피리미딘일이고;

Ic에서, R^1 은 페닐 및 R^2 는 피리딜 또는 피리미딘일이며, 이들은 각각 비치환 또는 일치환되고;

Id에서, R^1 은 비페닐 및 R^2 는 비치환 또는 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐이고;

Ie에서, R^1 은 비페닐 및 R^2 는 비치환 또는 일치환된 1,4-벤조디옥산일, 벤조푸란일, 피리딜, 피라진일, 피리다진일 또는 피리미딘일이고;

If에서, R^1 은 Ia 또는 Ib와 동일한 의미이고, R^2 는 일-, 이- 또는 삼치환된 페닐이고;

Ig에서, R^1 은 Ia 또는 Ib와 동일한 의미이고, R^2 는 일치환 또는 비치환된 피리딜, 피리미딘일, 피라진일 또는 피리다진일이고;

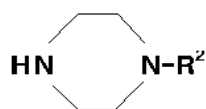
Oh에서, R^2 는 2-피리미딘일 및 R^1 은 메타-치환된 페닐 또는 5-위치가 치환된 피리드-3-일이고;

Ii에서, R^2 는 2-피리미딘일 및 R^1 은 치환된 페닐 또는 치환된 피리드-3-일이고, 치환체는 OCH_3 , F, 2-티엔일 또는 3-티엔일이 바람직하고;

Ik에서, R^1 은 Ia의 의미이고, 치환체는 페닐, o-플루오로페닐 또는 p-플루오로페닐이다.

본 발명은 또한 화학식 I의 피페라진 유도체 및 이의 염의 제조방법에 관한 것으로, 하기 화학식 II의 화합물을

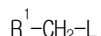
화학식 II



(단, 상기 식에서 R^2 는 상기 의미이다.)

하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나,

화학식 III



(단, 상기 식에서,

L은 Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar이고, Ar은 페닐 또는 톨릴이고, A는 알킬, 다른 에스테르화된 반응성 OH 그룹, 또는 친핵성 치환이 용이한 이탈기이고,

R^1 은 상기 의미이다.)

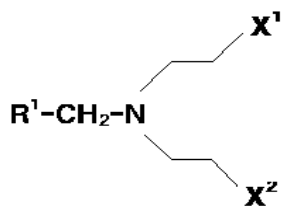
하기 화학식 IV의 화합물을

화학식 IV



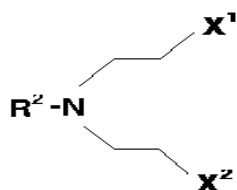
(단, 상기 식에서 R^2 는 상기 의미이다.)

하기 화학식 V의 화합물과 반응시키거나,

화학식 V

(단, 상기 식에서, X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이하고, Cl, Br, I, OH 또는 작용기적으로 변형된 반응성 OH 기이고, R^1 은 상기 의미이다.)

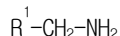
하기 화학식 VI의 화합물을

화학식 VI

(단, 상기 식에서,

R^2 , X^1 및 X^2 는 상기한 바와 같다.)

하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키거나,

화학식 VII

(단, 상기 식에서,

R^1 은 상기 의미이다.)

하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 환원 가능한 그룹(들) 및/또는 하나 이상의 추가적인 C-C 및/또는 C-N 결합(들)을 함유하고 있는 화학식 I에 상응하는 화합물을 환원제로 처리하거나,

하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 가용매분해성 그룹(들)을 함유하는 화학식 I에 상응하는 화합물을 가용매제로 처리하거나,

및/또는, 적합하다면, 예를 들어 OH 그룹을 분해하여 OH 그룹을 형성시키거나 및/또는 CN, COOH 또는 COOH 그룹을 유도체화함으로써 라디칼 R^1 및/또는 R^2 를 다른 라디칼 R^1 및/또는 R^2 로 전환시키거나, 및/또는 예를 들어, 1차 또는 2차 N 원자를 알킬화하거나 및/또는 수득한 화학식 I의 염기 또는 산을 산 또는 염기로 처리함으로써 이의 염으로 전환시키는 것을 특징으로 한다.

화학식 I의 화합물은 문헌(예를 들면, Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie [Methods in Organic Chemistry], Georg Thieme Verlag, Stuttgart; Organic Reactions, John Wiley & Sons, Inc., New York; DE-A 41 01 686)에 기재된 바와 같은 공지된 방법으로, 상기 반응에 적합한 공지된 반응조건 하에서 제조한다. 또한, 여기서 상세히 언급되지 않은 공지의 변형된 방법을 사용할 수 있다.

필요한 경우에 청구되는 방법에서의 출발물질을 반응 혼합물로부터 분리하지 않고 계속 반응시켜 동일 반응계에서 화학식 I의 화합물을 얻을 수도 있다.

대체로, 화학식 II 및 III의 화합물은 공지되어 있으나, 공지되지 않은 화학식 II 및 화학식 III의 화합물은 공지된 화합물과 유사하게 용이하게 얻을 수 있다.

화학식 II의 피페라진 유도체는 대부분이 공지되어 있으며, 예를 들면 비스(2-클로로에틸)아민 또는 해당 염화 암모늄을, 화학식 $\text{Ph}^1\text{-NH}_2$ 의 아미노나프탈렌 유도체, 아미노비페닐 유도체 또는 아닐린 유도체와 반응시키거나, 화학식 Het-NH_2 의 아미노-치환된 헤테로고리 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

대체로, 화학식 III의 피리딘, 벤질 화합물, 나프탈렌 유도체 또는 비페닐 유도체는 공지되어 있으며, 대부분의 경우 시판되고 있다. 또한, 이러한 화합물은 친전자성 방향족 치환이나, 특별한 경우에는 친핵성 방향족 치환을 통하여 공지된 화합물로부터 제조할 수 있다. 그러나, 화학식 III의 화합물은 특히 라디칼 L을 화학식 R^1-CH_3 의 화합물에 도입함으로써, 예를 들어 라디칼 치환하거나, 화학식 III의 화합물에 존재하는 라디칼 L을 다른 라디칼 L로 전환시킴으로써 제조할 수 있다. 따라서, 예를 들어 아 그룹을 에스테르화하거나 할로겐으로 친핵성 치환할 수 있다.

화학식 II 및 III의 화합물은 아민의 알킬화에 관한 문헌에 공지되어 있는 방법으로 반응시킨다. 용매가 없는 경우에는, 적합하다면 밀봉 튜브 또는 오토클레이브에서 성분들을 함께 용융시킬 수 있다. 그러나, 불활성 용매의 존재 하에 화합물을 반응시키는 것도 가능하다. 적당한 불활성 용매로는 예를 들어, 벤젠, 톨루엔, 크실렌과 같은 탄화수소류; 아세톤, 부탄온과 같은 케톤; 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, n-부탄올과 같은 알코올; 테트라히드로퓨란(THF) 또는 디옥산과 같은 에테르류; 디메틸포름아미드(DMF) 또는 N-메틸피롤리돈과 같은 아미드; 아세토니트릴과 같은 니트릴; 적합하다면 이러한 용매들의 혼합물 또는 물과의 혼합물을 들 수 있다. 산-결합제, 예를 들어, 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 금속 탄산염, 알칼리 금속 중탄산염, 알칼리 토금속 수산화물, 알칼리 토금속 탄산염 또는 알칼리 토금속 중탄산염, 또는 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속, 바람직하기는 칼륨, 나트륨 또는 칼슘의 다른 약산염을 첨가하거나, 트리에틸아민, 디메틸아닐린, 피리딘 또는 퀴놀린과 같은 유기 염기, 또는 과량의 화학식 II의 피페라진 유도체를 첨가하는 것이 유리하다. 반응 시간은 조건에 따라 다르지만 수분 내지 14일이며, 반응 온도는 약 0° 내지 150° 이고, 일반적으로 20° 내지 130° 이다.

또한, 화학식 I의 화합물은 화학식 IV의 아민을 화학식 V의 화합물과 반응시켜 제조할 수 있다.

대체로, 화학식 IV의 아민은 공지되어 있다. 이들은 또한 적당한 니트로 화합물을 환원시킴으로써 제조할 수 있으며, 이러한 니트로 화합물은 공지된 바와 같이 방향족 고리 상에서 니트로화함으로써 제조할 수 있다.

화학식 V의 화합물은, 예를 들어 화학식 알킬 $OOC-CH_2-N(CH_2R^1)-CH_2-COO$ 알킬의 디에스테르를 환원시켜, 화학식 $HO-CH_2-CH_2-N(CH_2R^1)-CH_2-CH_2OH$ 의 화합물을 얻은 후, 적합하다면 $SOCl_2$ 또는 PBr_3 와 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

화학식 V의 화합물은 또한 화학식 $HN(CH_2-CH_2X^1)(CH_2-CH_2-X^2)$ 의 2차 아민을 화학식 R^1-CH_2-Hal ($Hal=Cl, Br$)의 할로겐화물과 반응시켜 제조할 수 있다.

화학식 I의 화합물을 제조하기 위하여, 화학식 VI의 화합물을 화학식 VII의 아민과 반응시킬 수도 있다. 화학식 VI의 화합물은 구조적으로 화학식 V의 화합물과 유사하며, 유사하게 제조할 수 있다. 화학식 VII의 아민도, 화학식 V의 화합물에 대해서와 동일하다. 또한, 화학식 VII의 아민은, 공지된 1차 아민의 합성법, 예를 들면 가브리엘 합성법으로 제조할 수 있다.

화합물 IV 및 V 또는 VI와 VII는, 상기 언급한 바와 같은 아민의 알킬화에 관한 문헌에 공지되어 있는 방법으로 반응시킨다.

또한, 바람직하기는 -80 내지 +250°의 온도에서 하나 이상의 불활성 용매의 존재 하에, 수소 원자 대신에 하나 이상의 환원 가능한 그룹(들) 및/또는 하나 이상의 추가적인 C-C 및/또는 C-N 결합(들)을 함유하는 전구체를 환원제로 처리하여, 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

환원 가능한 그룹(수소로 치환될 수 있는 그룹)으로는 특히, 카르보닐기 중의 산소, 히드록실, 아릴술폰닐옥시(예를 들면, p-톨루엔술폰닐옥시), N-벤젠술폰닐, N-벤질 또는 O-벤질이 있다.

원칙적으로, 상호 인접하고 있는 추가 결합 또는 둘 이상의 상기 그룹을 함유하는 화합물, 또는 상기 그룹을 단지 하나 함유하는 화합물을 환원을 통하여 전환시켜 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다; 출발 화합물이 함유하고 있는 그룹 I의 치환체는 동시에 환원시킬 수 있다. 이를 위하여, 발생기 수소 또는 착체 금속 수산화물, Wolff-Kishner 환원, 및 전이 금속 촉매를 사용하는 수소 가스 환원을 사용하는 것이 바람직하다.

환원제로서 발생기 수소를 사용하는 경우, 예를 들어, 금속을 약산 또는 염기로 처리하여 발생기 수소를 생성할 수 있다. 따라서, 예를 들면, 아연 및 알칼리 금속 수산화물 혼합 용액, 또는 철 및 아세트산 혼합물을 사용할 수 있다. 또한, 에탄올, 이소프로판올, 부탄올, 아밀 알코올 또는 이소아밀 알코올 또는 페놀과 같은 알코올 중에 용해된 나트륨 또는 다른 알칼리 금속을 사용하는 것이 적당하다. 필요한 경우 에탄올을 첨가한 알칼리-수용액 중의 알루미늄 니켈 합금도 사용할 수 있다. 또한, 수성 알코올 또는 수용액 중의 나트륨 아말감 또는 알루미늄 아말감도 발생기 수소를 생성하기에 적합하다. 또한, 이종 상(heterogeneous phase)에서 반응을 실시할 수 있으며, 수상 및 벤젠 또는 톨루엔 상을 사용하는 것이 편리하다.

또한, 특히 바람직한 환원제는 $LiAlH_4$, $NaBH_4$, 디이소부틸알루미늄 하이드리드 또는 $NaAl(OCH_2CH_2OCH_3)_2H_2$ 와 같은 착체 금속 수산화물 및 디보레인이며, 필요하다면 BF_3 , $AlCl_3$ 또는 $LiBr$ 과 같은 촉매를 첨가한다.

특히 이러한 목적에 적합한 용매는 디에틸 에테르, 디-n-부틸 에테르, THF, 디옥산, 디글림 또는 1,2-디메톡시에탄과 같은 에테르 및 벤젠과 같은 탄화수소이다. $NaBH_4$ 를 사용하는 환원에 적합한 용매는 주로 메탄올 또는 에탄올과 같은 알코올, 물 및 수성 알코올이다. 이와 같은 방법을 실시할 때, -80 내지 +150°, 특히 약 0 내지 약 100°의 온도에서 환원을 실시하는 것이 바람직하다.

산 아미드의 -CO 그룹은, 약 0 내지 66°의 온도에서, THF 중의 $LiAlH_4$ 를 사용하여, CH_2 그룹으로 특히 유리하게 환원될 수 있다.

또한, Wolff-Kishner법을 사용하여, 예를 들면 약 150 내지 250°의 온도에서 압력하에 순수한 에탄올 중의 무수 히드라진으로 처리하여, 하나 이상의 카르보닐 그룹을 CH_2 그룹으로 환원시킬 수 있다. 나트륨 알콕시드를 촉매로 유리하게 사용할 수 있다. 또한, Huang-Minlon법을 사용하여, 수산화나트륨과 같은 알칼리의 존재하에, 비점이 높고 물과 혼화할 수 있는 용매(디에틸렌 글리콜 또는 트리에틸렌 글리콜) 중에서 히드라진 수화물을 사용하여 반응을 실시함으로써 환원을 다양하게 실시할 수 있다. 대체로, 반응 혼합물은 약 3 내지 4 시간동안 끓인다.

이어서, 물을 증류하고, 형성된 히드라존은 약 200° 이하의 온도에서 분해된다. 히드라존을 사용하여, 실온, 디메틸 술폰에서 Wolff-Kishner 환원을 실시할 수도 있다.

또한, 전이 금속(예를 들어, Raney Ni 또는 Pd)의 촉매 작용을 통하여 H_2 가스를 사용함으로써 환원을 실시할 수 있다. 이 때, 예를 들어 Cl, Br, I, SH 또는 그 밖에도 경우에 따라 OH 그룹이 수소로 치환될 수 있다. 마찬가지로, 에탄올 중의 Pd/ H_2 를 사용하여 촉매 수소화함으로써, 니트로 그룹은 NH_2 그룹으로 전환될 수 있다.

이와 달리, 화학식 I에 상응하고, 하나 이상의 H 원자 대신에 하나 이상의 가용매분해성 그룹(들)을 함유하는 화합물을 가용매분해, 특히 가수분해하여, 화학식 I의 화합물을 얻을 수 있다.

가용매분해의 출발물질은, 예를 들어, 화학식 III에 상응하나 하나 이상의 H 원자 대신 하나 이상의 가용매분해성 그룹을 함유하는 화학식 II의 화합물을 반응시켜 얻을 수 있다.

화학식 I의 화합물은 또한 공지된 방법을 통하여 다른 화학식 I의 화합물로 전환될 수 있다.

R^1 이 CONH_2 , CONHA 또는 CONA_2 로 치환된 라디칼인 화학식 I의 화합물은, 적당히 치환된 화학식 I의 화합물을 일부 가수분해하여 유도함으로써 얻을 수 있다. 우선적으로 시아노-치환된 화학식 I의 화합물을 가수분해하여 산을 얻고, 이 산을 1차 또는 2차 아민으로 아마이드화할 수도 있다. 유리 카르복실산을 아민과 펩티드 합성 조건 하에 반응시키는 것이 바람직하다. 이러한 반응은, 예를 들면 디시클로헥실카르보디이미드 또는 N-(3-디메틸아미노프로필)-N-에틸카르보디이미드 등의 카르보디이미드, 또한 프로판포스포산 무수물[cf. Angew. Chem. 92, 129 (1980)], 디페닐포스포릴아지드 또는 2-에톡시-N-에톡시-카르보닐-1,2-디히드로퀴놀린과 같은 탈수제의 존재 하에, 불활성 용매, 예를 들면 디클로로메탄과 같은 할로겐화 탄화수소, THF 또는 디옥산과 같은 에테르, DMF 또는 디메틸아세트아미드와 같은 아마이드, 아세토니트릴과 같은 니트릴 중에서, 약 -10 내지 40°, 바람직하기는 0 내지 30°의 온도로 실시하는 것이 바람직하다.

이와 달리, 예를 들면 트리클로로아세틸 클로라이드/ Et_3N [Synthesis (2), 184 (1985)] 또는 POCl_3 [J. Org. Chem. 26, 1003 (1961)]를 사용하여 아마이드로부터 물을 제거함으로써 다른 방식으로 니트릴을 제조하는 것이 특히 유리하다.

얻어진 화학식 I의 염기를, 산을 사용하여 해당 산 부가염으로 전환시킬 수 있다. 이와 같은 반응에 적당한 산은 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 산이다. 따라서, 황산, 염화수소산 또는 브롬화수소산과 같은 할로겐화수소산, 오르도인산과 같은 인산, 질산, 술폰산과 같은 무기산 등을 사용할 수 있으며, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 말산, 벤조산, 살리실산, 2-페닐프로피온산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 니코틴산, 이소니코틴산, 메탄- 또는 에탄-술폰산, 에탄디술폰산, 2-히드록시에탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌모노- 및 -디술폰산 및 라우릴황산과 같은 지방족성, 지환족성, 방향족지방족성, 방향족성 또는 헤테로고리 모노- 또는 폴리염기 카르복실산, 술폰산 또는 황산 등의 유기산도 사용할 수 있다.

화학식 I의 유리 염기는, 다른 산성 그룹이 분자 내에 존재하지 않는다면, 필요한 경우에 강염기(예를 들어, 수산화 나트륨, 수산화 칼륨, 탄산 나트륨 또는 탄산 칼륨)로 처리하여 이의 염으로부터 유리시킬 수 있다. 화학식 I의 화합물이 유리 산 그룹을 갖는 경우에, 염기로 처리함으로써 염을 형성시킬 수도 있다. 적당한 염기로는 알칼리 금속 수산화물, 알칼리 토금속 수산화물, 또는 1차, 2차 또는 3차 아민 형태의 유기염기가 있다.

본 발명은 또한, 특히 비화학적 경로를 통한 약제의 제조에 사용되는 화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용 가능한 염에 관한 것이다. 이들을 하나 이상의 부형제 또는 보조제와 함께, 적합하다면 하나 이상의 다른 활성 성분(들)과 조합하여 적당한 제형으로 만들 수 있다.

본 발명은 또한, 하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을 포함하여 이루어지는 조성물, 특히 약제에 관한 것이다. 이러한 제제는 사람 의학 또는 수의학에서 약물로 사용할 수 있다. 적당한 부형제로는 장(예를 들면, 경구), 비경구적 또는 국부적인 투여에 적합하고, 본 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기물질로서, 예를 들어, 물, 식물유, 벤질알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 젤라틴, 락토오스 또는 녹말 등의 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 및 바셀린이 있다. 장내 투여에 사용되는 제형에는 특히 제피정을 포함하는 정제, 캡슐제, 시럽제, 액제, 드롭제 또는 좌제가 있으며, 비경구 투여에 사용되는 제형으로는 용액제, 바람직하게는 유성 또는 수성 용액제 및 현탁액제, 에멀전 또는 이식제가 있으며, 국부 투여에 사용되는 제형은 연고제, 크림제 또는 산제가 있다. 본 발명의 신규 화합물은 또한 동결건조될 수 있으며, 얻어진 동결 건조물은 예를 들어, 주사제의 생산에 사용될 수 있다.

상기 제제는 멸균 처리할 수 있고, 및/또는 율활제, 방부제, 안정화제 및/또는 습윤제와 같은 보조제, 유효제, 삼투압에 영향을 주는 염, 완충제, 착색제, 향미제 및/또는 향료(perfume)를 다수 함유할 수 있다. 필요시, 하나 이상의 다른 활성 성분, 예를 들면 하나 이상의 비타민을 더욱 포함할 수 있다.

화학식 I의 화합물 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염은 인간 또는 동물의 치료 및 질병 퇴치에 사용할 수 있다. 이들은 신경 긴장, 우울증, 불안증, 정신분열증, 위장계 장애, 메스꺼움, 지발성 안면마비, 파킨슨씨병 및/또는 정신질환과 같은 중추 신경계 질환, 및 고혈압 치료(예를 들면 α -메틸도파를 사용) 후

부작용의 치료에 적합하다. 또한, 이 화합물은, 내분비학 및 부인과 의학, 예를 들어 선단 비대증, 성선 기능저하증, 이차적 무월경, 월경전 증후, 바람직하지 못한 산욕기 유즙분비의 치료에 사용할 수 있으며, 뇌질환 예방 및 치료(예를 들어, 편두통), 특히 맥각 알칼로이드와 유사하게 노인병의 치료에 사용 가능하고, 졸중 및 뇌 국소빈혈과 같은 뇌경색(뇌일혈)의 후유증 치료에 사용될 수 있다.

대체로, 본 발명에 따른 물질은, 바람직하기는 투여 용량 단위당 약 0.2 내지 500mg, 특히 0.2 내지 50mg의 투여량으로, 시판중인 제품과 유사하게[예를 들면, 브로모크립틴, 디히드로-에르고코닌(ergocornin)] 투여하는 것이 바람직하다. 1일 투여 용량은 체중 1kg당 약 0.001 내지 10mg의 범위가 바람직하다. 최저 투여 용량은 투여 용량 단위당 약 0.2 내지 500mg, 특히 0.2 내지 50mg 범위이다. 최저 투여 용량(투여 용량 단위당 약 0.2 내지 1mg; 체중 1kg 당 약 0.001 내지 0.005mg)은 특히 편두통 약물로 사용하기에 적합하다. 다른 증상에는 투여 용량 단위당 투여 용량 10 내지 50mg이 바람직하다. 그러나, 각 환자의 특정 투여량은 다양한 요인, 예를 들어 투여된 특정 화합물의 효능, 나이, 체중, 일반적인 건강 상태, 성별, 식이, 투여시간 및 경로, 및 배설속도, 병용 약제학적 활성 성분 및 치료할 특정 질병의 경중에 따라 달라진다. 경구투여가 바람직하다.

다음 실시예에서, '통상의 반응 마무리'란: 필요한 경우, 물을 가하고, 혼합물을 디클로로메탄으로 추출하고, 상을 분리하고, 유기상을 황산 나트륨으로 건조, 여과 및 증발시키고, 생성물을 실리카겔 상에서 크로마토그래피하여 정제하고 및/또는 결정화하는 것이다. 상기 및 하기에서 온도는 °C이다. Rf 값은 실리카겔 상에서 박막 크로마토그래피하여 얻었다. $M^+ + 1$ 값은 FAB-MS(가속 원자 충격 질량 분광분석법)으로 측정하였다.

실시예

실시예 1

3-클로로메틸-5-페닐피리딘('A')[예를 들면, 3-메틸-5-페닐피리딘의 염소 라디칼 처리를 통하여 수득] 2.04g 및 1-페닐-피페라진 1.62g을 아세트니트릴 200ml 중에 용해시켜, 혼합물을 6시간동안 실온에서 교반한다. 통상의 반응 마무리 후, 1-페닐-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]피페라진(m.p. 83-85°)을 얻는다.

유사하게, 'A'를

1-(2-플루오로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-플루오로페닐)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]-피페라진, 트리히드로클로라이드(m.p. 217-219°)를 얻고;

1-(2-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메톡시페닐)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]-피페라진 트리히드로클로라이드 디히드레이트(m.p. 235-236°)를 얻고;

1-(2-피리딜)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리딜)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]-피페라진(m.p. 103-105°)를 얻고;

1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-트리플루오로메틸페닐)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]-피페라진 트리히드로클로라이드(m.p. 216-219°)를 얻는다.

유사하게 2-클로로메틸-4-페닐피리딘을,

1-페닐피페라진과 반응시켜,

1-페닐-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;

1-(2-플루오로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-플루오로페닐)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻고;

1-(2-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메톡시페닐)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻고;

1-(2-피리딜)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리딜)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻고;

1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-트리플루오로메틸페닐)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻고;

1-(2-피리미딘일)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리미딘일)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻는다.

유사하게, 2-클로로메틸-4-(4-플루오로페닐)피리딘과,

1-페닐피페라진과 반응시켜,

1-페닐-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]-피페라진을 얻고;

1-(2-플루오로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-플루오로페닐)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;

1-(2-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메톡시페닐)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;

1-(2-피리딜)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리딜)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;

1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-트리플루오로메틸페닐)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;

1-(2-피리미딘일)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리미딘일)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드 디히드레이트 (m.p. 193-195°)를 얻고;

1-(5-플루오로피리미딘-2-일)피페라진과 반응시켜,

1-(5-플루오로피리미딘-2-일)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻는다.

실시예 2

실시예 1과 유사하게, 3-클로로메틸-5-(4-플루오로페닐)피리딘('B')[예를 들어, 3-메틸-5-(4-플루오로페닐)-피리딘의 염소 라디칼 처리를 통하여 수득] 1.10g을 1-(2-피리미딘일)-피페라진 0.82g과, 실온에서 아세트니트릴 200ml 중에 반응시켜, 통상의 반응마무리 후 1-(2-피리미딘일)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진(m.p. 97-98°)을 얻는다.

유사하게, 'B'를

1-(1,4-벤조디옥산-6-일)피페라진과 반응시켜,

1-(1,4-벤조디옥산-6-일)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드(m.p. 256-259°)를 얻고;

1-(4-니트로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-니트로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로라이드(m.p. 264°)를 얻고;

1-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 163°)를 얻고;

1-(4-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드(m.p. 211°)를 얻고;

1-(3,4-디메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드(m.p. 244°)를 얻고;

1-(2-플루오로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-플루오로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 210°)를 얻고;

1-(3,5-디메틸-4-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3,5-디메틸-4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드(m.p. 251°)를 얻고;

1-(2-니트로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-니트로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 247°)를 얻고;

1-(3-클로로-5-트리플루오로메틸피리드-2-일)피페라진과 반응시켜,

1-(3-클로로-5-트리플루오로메틸피리드-2-일)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 153°)를 얻고;

1-(3-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드(m.p. 232°)를 얻고;

1-(2-히드록시페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 239°)를 얻

고;

1-(2-피라진일)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피라진일)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드 히드레이트(m.p. 140°)를 얻고;

1-(4-플루오로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-플루오로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 181°)를 얻고;

1-(3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-트리플루오로메틸-4-클로로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 세스퀴히드로클로리드(m.p. 230°)를 얻고;

1-(2-메틸페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메틸페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 258°)를 얻고;

1-(4-클로로페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-클로로페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드 히드레이트(m.p. 135°)를 얻고;

1-(2-피리딜)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리딜)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 트리히드로클로리드 디히드레이트(m.p. 203°)를 얻고;

1-(2-피리미딘일)피페라진과 반응시켜,

1-(2-피리미딘일)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 172°)를 얻고;

1-(3-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(3-트리플루오로메틸페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 세스퀴히드로클로리드(m.p. 237°)를 얻고;

1-(4-메틸카르보닐페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-메틸카르보닐페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 세스퀴히드로클로리드(m.p. 211°)를 얻고;

1-페닐피페라진과 반응시켜,

1-페닐-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진 디히드로클로리드 히드레이트(m.p. 207°)를 얻는다.

실시예 3

실시예 1과 유사하게 3-비페닐일메틸 클로리드('C')[예를 들면, 3-메틸비페닐의 라디칼 치환을 통하여 수득]를 1-(2-메톡시페닐)-피페라진과 반응시켜, 1-(2-메톡시페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진 말레에이트(m.p. 158-160°)를 얻는다.

유사하게, 'C'를

1-페닐피페라진과 반응시켜,

1-페닐-4-(3-비페닐일메틸)피페라진 말레에이트(m.p. 181-183°)를 얻고;

1-(4-시아노페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(4-시아노페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진(m.p. 139°)를 얻고;

1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진 디히드로클로리드(m.p. 193-196°)를 얻고;

1-(2-메톡시-5-시아노페닐)피페라진과 반응시켜,

1-(2-메톡시-5-시아노페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진 히드로클로리드(m.p. 227-229°)를 얻는다.

실시예 4

NaOH(고체) 200mg을 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 22ml 중에서 교반한 현탁액을, 100°의 온도에서, 디에틸렌 글리콜 디메틸 에테르 10ml 중에 현탁되어 있는 2-[4-(3-브로모벤질)피페라진노]피리미딘 1.0g, 4-트리플루오로메틸벤젠브롬산 0.72g, 테트라키스-트리페닐포스핀팔라듐 56mg으로 처리한다. 이어서, 혼합물을 150°에서 가열하고, 1.5 시간동안 더욱 교반한다. 냉각 후, 반응 혼합물을 반-농축된 HCl 수용액 50ml로 처리하고, 각각 디클로로메탄 10ml를 사용하여 2회 추출하고, 추출물을 Na₂SO₄로 건조하여, 용매를 제거한다. 잔류물을 소량의 에테르에 녹여, 에테르/석유 에테르를 3:2로 비율로 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 오일로서 1-(2-피리미딘일)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)피페라진을 얻는다[R_f=0.44(에테르/석유 에테르 3:2)]. 에테르성 HCl 용액으로 처리하여, 1-(2-피리미딘일)-4-

(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)피페라진을 얻는다.

실시예 5

-78° 에서 n-부틸리튬 5.2ml (8.3 mmol)를 에테르 1ml 중의 3-브로모티오펜 0.75ml 용액에 적가하고, 혼합물을 15분간 교반한다. 이어서, THF/에테르(1:1) 3ml 중에 현탁되어 있는 $ZnBr_2$ 1.8g을 가하고, 혼합물을 실온이 되도록 한다. 두 상이 형성될 때까지 혼합물을 30분동안 교반하고, 다시 냉각하고, $PdCl_2(dppf)$ 11.2mg으로 처리한다. 이 혼합물을 약 12시간동안 교반하되, 이러한 처리를 하는 동안 온도가 실온으로 상승하도록 한다. 반응 마무리동안, 혼합물을 1-몰 HCl 용액으로 산성화하고, 각각 에틸 아세테이트 30ml를 사용하여 2회 추출하고, 유기상을 Na_2SO_4 로 건조하여 용매를 제거한다. 잔류물을 소량의 에테르에 녹여, 1:1 비율의 에테르/석유 에테르를 사용하여 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 오일상 잔류물로 1-(2-피리미딘일)-4-(3-(3-티엔일)벤질)피페라진을 얻는다. 에테르성 말레산 용액으로 처리하여 1-(2-피리미딘일)-4-(3-(3-티엔일)벤질)피페라진의 말레에이트(m.p. 208°)를 얻는다.

실시예 6

실시예 3과 유사하게, 4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일-메틸 클로리드('G')[예를 들어, 4'-트리플루오로메틸-4-메틸-비페닐의 라디칼 치환을 통하여 수득]를 1-(2-메톡시페닐)피페라진과 반응시켜, 1-(2-메톡시페닐)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)피페라진을 얻는다.

유사하게, 'G'를

1-페닐피페라진과 반응시켜

1-페닐-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)-피페라진을 얻고;

1-(2-아미노카르보닐벤조퓨란-5-일)피페라진과 반응시켜

1-(2-아미노카르보닐벤조퓨란-5-일)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)-피페라진을 얻고;

1-(4-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜

1-(4-트리플루오로메틸페닐)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)-피페라진을 얻고;

1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)피페라진과 반응시켜

1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)-피페라진을 얻고;

1-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)피페라진과 반응시켜

1-(2-메톡시-5-트리플루오로메틸페닐)-4-(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일메틸)-피페라진을 얻는다.

실시예 7

THF 200ml 중의 1-피리미딘-2-일피페라진 1.6g 용액을 3-클로로메틸-4'-트리플루오로메틸비페닐('H')[예를 들어, 3-메틸-4'-트리플루오로메틸비페닐의 염소 라디칼 처리를 통하여 수득] 2.75g으로 처리하고, THF 30ml에 용해시키고, 실온에서 이 혼합물을 4시간동안 교반한다. 통상의 반응 마무리 후, 1-피리미딘-2-일-4-[(4'-트리플루오로메틸-3-비페닐일)메틸]피페라진을 얻는다.

유사하게, 'H'를

3-클로로메틸-4'-메톡시비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(4'-메톡시-3-비페닐일)-메틸]피페라진 디히드로클로리드(m.p. 227°)을 얻고;

3-클로로메틸-2'-플루오로비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(2'-플루오로-3-비페닐일)-메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 157°)을 얻고;

3-클로로메틸-3'-메톡시비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(3'-메톡시-3-비페닐일)-메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 170°)을 얻고;

3-클로로메틸-2'-메톡시비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(2'-메톡시-3-비페닐일)-메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 145°)을 얻고;

3-클로로메틸-3'-플루오로비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(3'-플루오로-3-비페닐일)-메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 183°)을 얻고;

3-클로로메틸-4'-플루오로비페닐과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[(4'-플루오로-3-비페닐일)-메틸]피페라진 말레에이트(m.p. 198°)을 얻고;

3-(2-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[3-(2-티엔일)벤질]피페라진 말레에이트(m.p. 181°)을 얻고;

3-(3-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[3-(3-티엔일)벤질]피페라진 말레에이트(m.p. 208°)을 얻고;

4-(2-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜

1-피리미딘-2-일-4-[4-(2-티엔일)벤질]피페라진을 얻고;
 4-(3-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜
 1-피리미딘-2-일-4-[4-(3-티엔일)벤질]피페라진을 얻고;
 2-(2-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜
 1-피리미딘-2-일-4-[2-(2-티엔일)벤질]피페라진을 얻고;
 2-(3-티엔일)벤질 클로리드과 반응시켜
 1-피리미딘-2-일-4-[2-(3-티엔일)벤질]피페라진을 얻고;
 3-(2-티엔일)-5-클로로메틸피리딘과 반응시켜
 1-피리미딘-2-일-4-[3-(2-티엔일)피리드-5-일메틸]피페라진을 얻고;
 3-(3-티엔일)-5-클로로메틸피리딘과 반응시켜
 1-피리미딘-2-일-4-[3-(3-티엔일)피리드-5-일메틸]피페라진을 얻는다.

실시예 8

1-(2-메톡시페닐)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]피페라진[실시예 1에 기재된 바와 같이 수득] 0.6g, 피리딘 히드로클로리드 1.8g 및 피리딘 50ml의 혼합물을 3시간동안 끓인다. 이 혼합물을 냉각하여 증발시키고, 통상의 반응 마무리하여 1-(2-히드록시페닐)-4-[(5-페닐-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻는다.

유사하게, 에테르를 분해하여,

1-(2-메톡시페닐)-4-[(4-페닐-2-피리딜)메틸]-피페라진으로부터
 1-(2-히드록시페닐)-4-[(4-페닐-2-피리딜)-메틸]피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시페닐)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]-피페라진으로부터
 1-(2-히드록시페닐)-4-[(4-(4-플루오로페닐)-2-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(3,5-디클로로-4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진으로부터
 1-(3,5-디클로로-4-히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진으로부터
 1-(4-히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(3,4-디메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진으로부터
 1-(3,4-디히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(3,5-디메틸-4-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진으로부터
 1-(3,5-디메틸-4-히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(3-메톡시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진으로부터
 1-(3-히드록시페닐)-4-[(5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜)메틸]피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진으로부터
 1-(2-히드록시페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진으로부터
 1-(2-히드록시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시-5-시아노페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진으로부터
 1-(2-히드록시-5-시아노페닐)-4-(3-비페닐일메틸)피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(2'-시아노-4-비페닐일메틸)피페라진으로부터
 1-(2-히드록시-5-아미노카르보닐페닐)-4-(2'-시아노-4-비페닐일메틸)피페라진을 얻고;
 1-(2-메톡시-5-시아노페닐)-4-(2'-시아노-4-비페닐일메틸)피페라진으로부터
 1-(2-히드록시-5-시아노페닐)-4-(2'-시아노-4-비페닐일메틸)피페라진을 얻는다.

실시예 9

1-(3-비페닐일)-피페라진 130mg, 3-브로모아니솔 53mg, 나트륨 3차-부틸 알콕사이드 57mg 및 $[PdCl_2\{P(o\text{-톨릴})_3\}_2]$ 8mg을 톨루엔 10ml 중에서 혼합한 혼합물을 3시간동안 100° 로 가열한다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각한 후, 에테르 40ml에 녹여, 포화 NaCl 용액으로 세척한다. 유기 상을 분리해내고, Na_2SO_4 로 건조하여 용매를 제거한다. 잔류물을 소량의 에테르에 녹여, 실리카겔 상에서 크로마토그래피한다. 오일상 잔류물로서 1-(3-메톡시페닐)-4-(3-비페닐일)피페라진을 얻는다(FAB-MS: $M^+ + 1$: 359).

다음 실시예는 약제학적 제제에 관한 것이다.

실시예 A: 바이알

화학식 I의 활성 성분 100g과 제이인산나트륨 5g을 이차증류수 3ℓ 중에 녹인 용액을 2N의 염산을 사용하여 pH6.5로 조절하고, 멸균여과하여 바이알에 충전하고, 멸균조건 하에서 동결건조하고, 멸균 상태에서 밀봉하였다. 활성 성분 5mg을 함유하는 바이알을 얻었다.

실시예 B: 좌제

화학식 I의 활성 성분 20mg을 소아 레시틴 100g과 코코아 버터 1400g과 함께 용융시키고, 혼합물을 몰드에 붓고 냉각시켰다. 활성 성분을 20mg 함유하는 좌제를 얻었다.

실시예 C: 액제

화학식 I의 활성 성분 1g, $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 938g, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ 28.48g 그리고 벤즈알코늄 클로리드 0.1g을 이차 증류수 940ml 중에 녹여 액제를 제조하였다. 이 액제를 pH 6.8로 조절하고, 1ℓ로 맞춘후, 방사선에 의해 멸균처리하였다. 점안제 형태로 사용할 수 있는 액제를 제조하였다.

실시예 D: 연고제

화학식 I의 활성 성분 500mg을 무균조건하에서 바셀린 99.5g과 혼합하여 연고제를 제조하였다.

실시예 E: 정제

화학식 I의 활성 성분 1kg, 락토오스 4kg, 감자전분 1.2kg, 탈크 0.2kg과 마그네슘 스테아레이트 0.1kg의 혼합물을 통상적 방법으로 정제화하여, 각 정제가 활성 성분 10mg을 함유하는 정제를 제조하였다.

실시예 F: 제피정

실시예 E의 혼합물을 정제화한 후, 정제를 수크로오스, 감자전분, 탈크, 트라가칸트와 착색제와 함께 통상의 방법으로 제피하여 제피정을 제조하였다.

실시예 G: 캡셀제

화학식 I의 활성 성분 2kg을, 각 캡셀이 활성 성분 20mg을 함유하도록 통상의 방법으로 경질 젤라틴 캡셀에 충전하여 캡셀제를 제조하였다.

실시예 H: 앰플

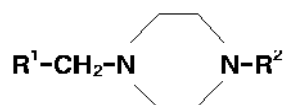
화학식 I의 활성 성분 1kg을 이차증류수 60ℓ 중에 녹인 용액을 앰플에 충전하고, 멸균조건하에서 동결건조하고, 무균 조건하에 밀봉하였다. 활성 성분을 10mg 함유하는 앰플을 얻었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

화학식 I의 피페라진 유도체 및 이의 생리학적으로 허용가능한 염.

화학식 I



(단, 상기 식에서,

R^1 은 각각 비치환되거나 Ph, 2-티엔일 또는 3-티엔일로 일치환된 피리딜 또는 페닐이고,

R^2 는 Ph' 또는 Het이고,

Ph 및 Ph'는 각기 상호 독립적으로 페닐이며, 두 라디칼은 각기 비치환되거나 F, Cl, Br, I, OH, OA, A, CF_3 , NO_2 , CN, COA, CONH_2 , CONHA, CONA_2 , 2-티엔일 또는 3-티엔일로 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있고,

Het는 포화되거나, 일부 또는 전체가 불포화되어 있는 5 내지 10 원소의 일- 또는 이환 헤테로고리 라디칼이며, N 원자 1 또는 2개 및/또는 O 원자 1 또는 2개가 존재할 수 있고, 헤테로고리 라디칼이 F, Cl, Br, I, OA, CF_3 , A 또는 NO_2 에 의하여 일- 또는 이-치환될 수 있고,

A는 탄소수 1 내지 6개인 알킬이다.)

청구항 2

제 1항에 있어서, 하기 화합물 및 이의 염.

- (a) 1-(2-피리미딘일)-4-(3-(3-티엔일)벤질)피페라진;
- (b) 1-[5-(4-플루오로페닐)피리드-3-일메틸]-4-(2-피리미딜)피페라진;
- (c) 4-[4-(3-비페닐일메틸)-1-피페라진일]벤조니트릴;

(d) 1-(4-클로로페닐)-4-[5-(4-플루오로페닐)-3-피리딜메틸]피페라진;

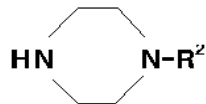
(e) 1-(3'-플루오로-3-비페닐일메틸)-4-(2-피리미딘일)피페라진;

(f) 2-[4-(5-(3-티엔일)-3-피리딜메틸)-1-피페라진일]피리미딘

청구항 3

하기 화학식 II의 화합물을

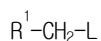
화학식 II



(단, 상기 식에서 R^2 는 상기 의미이다.)

하기 화학식 III의 화합물과 반응시키거나,

화학식 III



(단, 상기 식에서,

L은 Cl, Br, I, OH, O-CO-A, O-CO-Ph, O-SO₂-Ar이고, Ar은 페닐 또는 톨릴이고, A는 알킬, 다른 에스테르화된 반응성 OH 그룹, 또는 친핵성 치환이 용이한 이탈기이고,

R^1 은 상기 의미이다.)

하기 화학식 IV의 화합물을

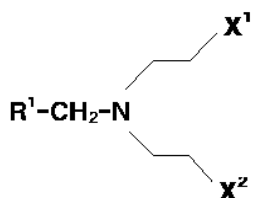
화학식 IV



(단, 상기 식에서 R^2 는 상기 의미이다.)

하기 화학식 V의 화합물과 반응시키거나,

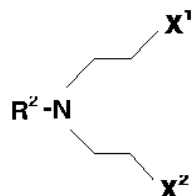
화학식 V



(단, 상기 식에서, X^1 및 X^2 는 동일하거나 상이하고, Cl, Br, I, OH 또는 작용기적으로 변형된 반응성 OH 기이고, R^1 은 상기 의미이다.)

하기 화학식 VI의 화합물을

화학식 VI

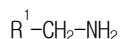


(단, 상기 식에서,

R^2 , X^1 및 X^2 는 상기한 바와 같다.)

하기 화학식 VII의 화합물과 반응시키거나,

화학식 VII



(단, 상기 식에서, R^1 은 상기 의미이다.)

하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 환원 가능한 그룹(들) 및/또는 하나 이상의 추가적인 C-C 및/또는 C-N 결합(들)을 함유하고 있는 화학식 I에 상응하는 화합물을 환원제로 처리하거나,

하나 이상의 수소 원자 대신에 하나 이상의 가용매분해성 그룹(들)을 함유하는 화학식 I에 상응하는 화합물을 가용매제로 처리하거나,

및/또는, 적합하다면, 예를 들어 OA 그룹을 분해하여 OH 그룹을 형성시키거나 및/또는 CN, COOH 또는 COOA 그룹을 유도함으로써 라디칼 R^1 및/또는 R^2 를 다른 라디칼 R^1 및/또는 R^2 로 전환시키거나, 및/또는 예를 들어, 1차 또는 2차 N 원자를 알킬화하거나 및/또는 수득한 화학식 I의 염기 또는 산을 산 또는 염기로 처리함으로써 이의 염으로 전환시키는 것을 특징으로 하는, 제 1항에 따른 화학식 I의 피페라진 유도체 및 이의 염의 제조방법.

청구항 4

화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염을, 하나 이상의 고체, 액체 또는 반액체 부형제 또는 보조제와 함께 적당한 제형으로 만드는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제의 제조 방법.

청구항 5

하나 이상의 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용 가능한 염을 포함하여 이루어지는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

청구항 6

약물 제조에 사용되는 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염.

청구항 7

질한 퇴치에 사용되는 제 1항에 따른 화학식 I의 화합물 또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염.