

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.³

C07C 91/30

C07C 93/14

C07C 91/28

(45) 공고일자 1984년10월05일

(11) 공고번호 84-001552

(21) 출원번호	특 1984-0004582(분할)	(65) 공개번호
(22) 출원일자(22) 출원일자	IND="분할">1984년08월01일	(43) 공개일자
(62) 원출원	특허 특 1981-0000259 원출원일자 : 1981년01월28일	
(30) 우선권주장	724/80 1980년01월29일 스위스(CH)	
(71) 출원인	에프. 호프만-라 로슈 앤드 캄파니 아크티엔게젤샤프트 쿠르트 네셀보쉬, 한스 스투클린 스위스 연방 바슬 그레자허 스트라세 124-184에프. 호프만-라 로슈 앤드 캄 파니 아크티엔게젤샤프트 한스 스투클린 스위스 연방 바슬 그레자허 스트라세 124-184	
(72) 발명자	한스 부루더러 스위스연방 벤켄 4105 스테그마텐 34 알버트 에드워드 피쉬리 스위스연방 리엔 4125 암 아우쉴베르크 20 루돌프 피스터 스위스연방 바슬 4054 노이바트 스트라세 128	
(74) 대리인	이병호	

심사관 : 신현문 (책자공보 제980호)

(54) 시클로헥센 유도체의 제조방법

요약

내용 없음.

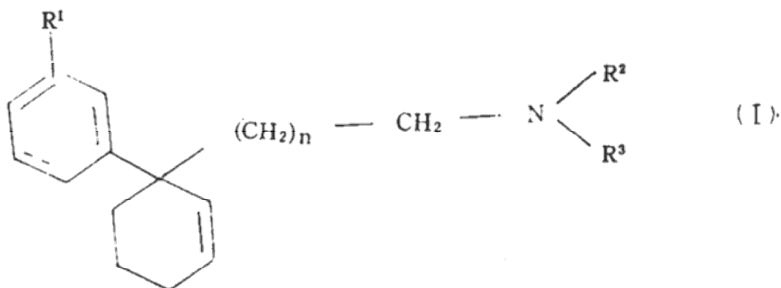
명세서

[발명의 명칭]

시클로헥센 유도체의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 탁월한 약동역학적(Pharmacodynamic) 특성을 갖는 신규의 하기 일반식(I)의 시클로헥센 유도체 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염의 제조방법에 관한 것이다.



상기식에서,

 R^1 은 저급알콕시 그룹이고, R^2 는 저급알킬그룹이며, R^3 는 수소원자, 또는 저급알킬, 저급알케닐 또는 저급 시클로알킬메틸 그룹이고,

n은 1 또는 2이다.

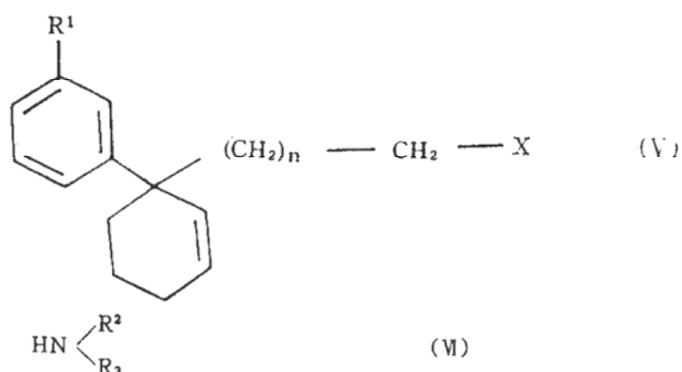
전술된 일반식(I)의 화합물은 부제탄소원자(asymmetric carbon atom)를 함유한다. 따라서, 본 발명은 이들 화합물의 광학적으로 균일한 에난티오머형뿐 아니라, 이들의 혼합물, 특히 라세미체도 포함한다.

일반식(I)의 화합물중에서 바람직한 것은, R^1 이 메톡시그룹이고, R^2 및 R^3 는 저급알킬그룹(특히 메틸그룹)이며, n이 1인 것이다.

특히 바람직한 일반식(I)의 화합물은 1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민이다. 또한, 상기 화합물의 2개의 광학적으로 균일한 에난티오머형은 물론이고, 이들의 혼합물, 특히 라세미체도 바람직하다.

일반식(I)화합물의 다른 예는, 1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-프로필아민, 1-(m-메톡시페닐)-N-메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민, N-아릴-1-(m-메톡시페닐)-N-메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민 및 N-시클로프로필메틸-1-(m-메톡시페닐)-N-메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민이다.

전술된 일반식(I)의 시클로헥센 유도체, 즉 일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염은, 하기 일반식(V)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 아민과 반응시키고, 필요시 일반식(I)의 라세미 화합물을 광학적 활성 대장체로 분할시키고/시키거나, 필요시 일반식(I)의 화합물을 약학적으로 허용되는 산부가염으로 전환시켜 제조한다 :



상기식에서,

R^1, R^2, R^3 및 n은 전술된 바와 동일하고,

X는 이탈그룹이다.

본 명세서에 사용된 “저급알킬”이라는 용어는 탄소수 4이하의 직쇄 또는 측쇄 포화 탄화수소그룹(예 : 메틸등)을 의미한다. “저급 알콕시”라는 용어는 저급 알킬잔기가 전술된 바와 같은 저급 알킬옥시그룹을 의미한다.

“저급 알케닐”이라는 용어는 1개의 올레핀 이중결합을 갖는 탄소수 3내지 5의 직쇄 또는 측쇄 탄화수소그룹(예 : 알릴등)을 의미한다. “저급 시클로 알킬메틸”이라는 용어는 탄소수 5 이하의 그룹(예 : 시클로프로필 메틸등)을 의미한다.

일반식(V)에서 X로 표기된 이탈그룹은, 할로겐원자(특히 염소원자, 브롬원자 또는 요드원자), 또는 아릴 설폰닐옥시그룹(예 : 토실옥시) 또는 알킬설폰닐옥시그룹(예 : 메실옥시등) 등과 같은 등가의 이탈그룹일 수 있다. 일반식(V)의 화합물과 일반식(VI)의 아민과의 반응에 대한 공정변수는 당업자들에게 있어서 자명하다.

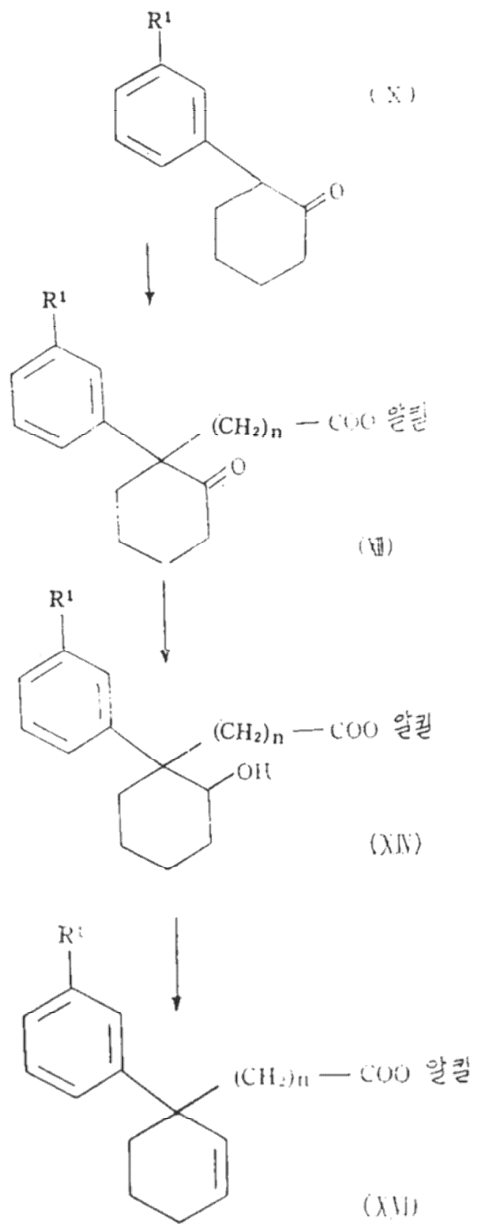
반응은 적당한 불활성 유기용매(예 : 메탄올 또는 에탄올등과 같은 알콜, 디메틸포름아미드, 톨루엔, 벤젠, 크실렌, 모노글림 또는 디글림등) 및 산-결합제(예 : 탄산나트륨 또는 탄산칼륨등의 무기염기, 트리 에틸아민등의 3급 아민, N-에틸-디이소프로필아민, 퀴누클리딘, 또는 피리딘등)의 존재하에 수행하는 것이 바람직하다. 또한, 일반식(VI)의 아민을 과량으로 사용하여 산-결합제로 작용하도록 할 수도 있다.

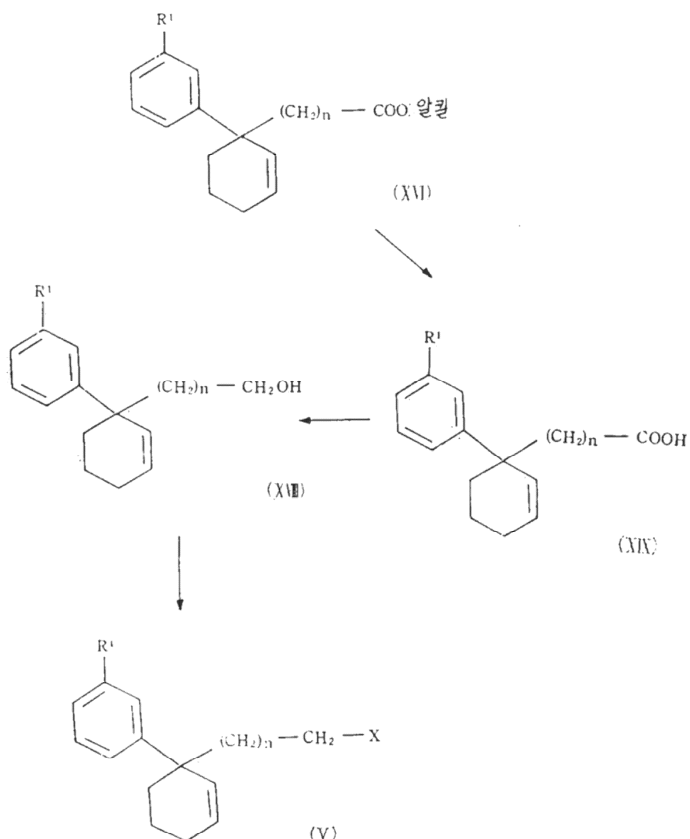
일반식(I)의 라세미 화합물을 광학적으로 균일한 2개의 에난티오머 성분으로 분할하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며 ; 편의상, (+)-디-0,0'-p-톨루오일-D-타르타르산과 같은 광학적 활성산과 반응시키고, 이어서 수득된 디아스테레오 이성체 염을 예를들어 분별결정법에 의해 분리시킨 다음, 염기를 사용하여 광학적으로 균일한 일반식(I)의 화합물을 유리시킬 수 있다.

일반식(I)화합물의 약학적으로 허용되는 산부가염으로의 전환은 통상적인 방법으로 수행한다. 언급된 염은 무기산 및 유기산을 사용하여 제조할 수 있으며, 이와같이 제조된 염의 예는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 메탄설폰네이트, 파라톨루엔설폰네이트, 옥살레이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레에이트, 아스코르베이트 또는 아세테이트 등이다.

중간체인 일반식(V)화합물의 제법은 하기의 연속반응도표를 참고로 하여 후술하고자 한다. 하기의 연속

반응 도표에서, R^1 , n 및 X 는 전술된 바와 동일하다.





2-m-(메톡시페닐)시클로헥산온과 같은 일반식(X)의 화합물은 공지되어 있거나, 당업계에 공지된 방법으로 제조할 수 있다. 일반식(XII)의 화합물은, 일반식(X)의 화합물을 강염기의 존재하에 에틸 브로모아세테이트, 에틸 β-프로피오네이트 또는 에틸아크릴레이트등과 반응시켜 수득한다. 일반식(XIV)의 화합물은 촉매 수소화반응(예를들어 백금상에서)에 의해 일반식(XII)의 화합물을 환원시켜 수득한다. 일반식(XVI)의 화합물은, 일반식(XIV)의 화합물을 예를들어 피리딘 중에서 포스포러스 옥시클로라이드로 처리하거나, 염화 메탄설폰과 반응시키고, 이것을 헥사메틸인산트리아미드중에서 아세트산칼륨으로 처리하여 수득할 수 있다. 일반식(XVII)의 화합물은, 일반식(XVI) 또는 (XIX)의 화합물을 리튬 알루미늄 하이드라이드 또는 디이소부틸 알루미늄하이드라이드등과 같은 반응성 하이드라이드착화물로 환원시켜 수득하는 것이 바람직하다. 일반식(XIX)의 화합물은, 예를들어 에탄올/물중의 수산화칼륨을 사용하는 알칼리성 가수분해에 의해 일반식(XVI)의 화합물로부터 수득한다. 일반식(V)의 화합물은, 공지된 방법에 따라, 예를들어 염화티오닐, 염화토실 또는 염화메실등을 사용하여 히드록시그룹을 이탈그룹으로 치환시켜 일반식(XVIII)의 화합물로부터 수득한다.

전술된 본 발명의 시클로 헥센유도체는 신규의 화합물이며, 유용한 약동역학적 특성을 갖고 있다. 공지의 시험방법인 “뮐러-리시움”에서 나타난 바와같이, 본 발명의 화합물은 진통활성을 갖는다. 하기의 표에는, 대표적인 일반식(I)의 화합물을 사용하여 본 시험에서 수득된 ED₅₀수치가 수록되어 있다. 하기표에는 언급된 화합물의 급성독성에 대한 데이터[쥐에게 단일 경구투여시 LD₅₀의 수치(mg/kg)]가 수록되어 있다.

[표]

화합물	뮐러-리시움 시험에서 ED ₅₀	LD ₅₀
라세미체		
1-(m-메톡시페닐)-N,N-디에틸-2-시클로헥센-1-에틸아민염산염	33mg/kg 경구투여 (30분후) 35mg/kg 경구투여 (60분후)	150내지 300mg/kg
(+)-1-(m-메톡시페닐)-N,N-디에틸-2-시클로헥센-1-에틸아민염산염	24mg/kg 경구투여 (60분후)	250내지 500mg/kg
(-)-1-(m-메톡시페닐)-N,N-디에틸-2-시클로헥센-1-에틸아민염산염	19mg/kg 경구투여 (60분후)	250내지 500mg/kg

전술된 화합물의 활성강도는 코데인 및 프로폭시펜의 활성강도에 상응한다. 그러나, 코데인 및 프로폭시펜과 비교해 볼때, 전술된 화합물은 바람직하지 못한 부작용이 적으며, 특히 습관성이 낮거나 전혀 없다.

일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염은 질병의 억제 및 예방, 특히 통증 억제의 용도로 사용할 수 있다. 일반식(I) 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염의 용량은 광범위하게 변화할 수 있지만 어떤 경우에서도 개인적 요구량에 맞도록 사용해야 한다. 경구투여의 경우에는 100 내지 300mg의 단일 용량 및 400 내지 1200mg의 일일용량이 통상적으로 적당하다.

일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 산 부가염을 함유하는 약제는, 1종 이상의 일반식(I)

화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 산부가염, 및 필요시 1종 이상의 다른 치료적 유효 물질을 갈렌(galen)투여형으로 전환시켜 제조할 수 있다.

일반식(1)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염은 약학적 제제와 같은 약제형으로 사용할 수 있다. 예를들어, 정제, 피복정제, 당제, 경질 및 연질젤라틴 캡슐제, 액제, 유액제 또는 현탁제 형의 약제는 경구투여시킬 수 있다. 그러나, 언급된 약제는 직장투여(예 ; 좌약제형), 국소 또는 경피투여(예 ; 연고제, 크림제, 겔제 또는 액제) 또는 비경구투여(예 ; 주사액제) 시킬 수도 있다.

정제, 피복정제, 당제 및 경질 젤라틴 캡슐제를 제조하기 위하여, 일반식(1)의 화합물 및 이의 약제학적 으로 허용되는 산부가염을 약학적으로 불활성인 무기 또는 유기 부형제와 함께 가공할 수 있다. 정제, 당제 및 경질 캡슐제에 사용할 수 있는 부형제의 예는 유당, 옥수수전분 또는 이의 유도체, 활석 스테아르산 또는 이의 염등이다.

연질 젤라틴 캡슐제의 용도로 적합한 부형제의 예는, 식물오일, 왁스, 지방, 반-고체 및 액체 폴리올 등이다. 그러나, 활성 성분의 특성에 따라서 연질캡슐제에는 부형제가 필요하지 않을 수도 있다.

액제 및 시럽의 제조에 적합한 부형제의 예는, 물, 에탄올, 폴리올, 삭카로오즈, 글루코즈 등이다.

주사용 액제로 적합한 부형제의 예는, 물, 알콜, 폴리올, 글리세린, 식물오일등이다.

좌약제형, 또는 국소 또는 경피투여 제형으로 적합한 부형제의 예는, 천연 또는 경화오일, 왁스, 지방, 반-액상 또는 액상 폴리올등이다.

또한, 언급된 약제는 방부제, 용해제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 감미제, 착색제, 방향제, 삼투압변화 용염, 완충제, 피복제 또는 산화방지제등을 함유할 수 있다. 언급된 약제는 본발명의 시클로헥센 유도체 이외에도 치료적 유효물질을 함유할 수도 있다.

하기의 실시예는 본 발명을 예시할 목적으로 제공된 것이며, 이것으로 본 발명을 제한하고자 함이 아니다.

[실시예 1]

200g의 에틸 1-(m-메톡시페닐)-2-옥소-시클로헥산아세테이트를 2000ml의 에탄올에 용해시키고, 20g의 산화백금으로 처리한 다음, 생성 혼합물을 50℃, 50바에서 수소로 환원시킨다. 촉매를 분리시킨 다음, 용매를 증류제거시켜, 연황색의 오일형의 에틸 2-히드록시-1-(m-메톡시페닐)-시클로헥산아세테이트를 수득한다.

온도계, 교반기 및 적하 깔때기가 장치된 3들이 둥근 플라스크에서, 195g의 에틸 2-히드록시-1-(m-메톡시페닐)-시클로헥산 아세테이트를 1800ml의 염화메틸렌(본자체상에서 건조)에 용해시키고, 생성 용액을 93.8g의 트리에틸아민(0.93몰)으로 처리한 다음, 생성혼합물을 얼음/에탄올 혼합물로 0℃까지 냉각시킨다. 이어서, 염화메틸렌 400ml 중의 메탄설포닐클로라이드 78g의 용액을 동일온도에서 약 30분에 걸쳐 교반시키면서 서서히 적가시킨다. 이때, 온도가 0℃를 초과하지 않도록 한다. 이어서, 생성혼합물을 실온에서 1시간동안 교반시키고, 혼합물을 2000ml의 빙수에 붓고, 수성상을 500ml의 염화메틸렌으로 추출시킨다. 유기상은 1회당 250ml씩의 물로 2회 세척시키고, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 증류제거하여, 연황색 오일형의 에틸 1-(m-메톡시페닐)-2-[(메틸설포닐)옥시] 시클로헥산아세테이트를 수득한다.

온도계, 교반기 및 환류 콘덴서가 장치된 2.5ℓ 들이 설봉화 플라스크에서, 100g의 에틸 1-(m-메톡시페닐)-2-[(메틸설포닐)옥시]시클로헥산아세테이트를 1000ml의 헥사메틸인산트리아미드에 용해시키고, 생성 용액을 290g의 아세트산 칼륨(용해시켜 데시케이터에 저장한 것)으로 처리하고, 생성혼합물을 질소대기 하에 100℃에서 16시간동안 교반시킨다. 냉각시킨 다음, 혼합물을 5ℓ의 빙수에 붓고, 1회당 2ℓ씩의 에테르로 2회 추출시킨다. 에테르 용액을 1회당 500ml씩의 물로 3회 세척하고, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매를 증류제거시키고, 개스크로마토그래피를 따라 에틸 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-아세테이트와 옥타하이드로-3a-(m-메톡시페닐)벤조푸란-2-온으로 이루어진 황색오일을 수득한다. 생성오일을 350ml의 에탄올에 용해시키고, 물 155ml중의 수산화칼륨 15.5g의 용액을 첨가시킨다음, 생성혼합물을 실온에서 16시간동안 교반시킨다. 3N 염산 100ml을 첨가시킨다음, 대부분의 용매를 수-젯트 진공하에 증류제거시킨다. 잔류물을 200ml의 빙수 및 100ml의 3N 수산화나트륨으로 처리하고, 중성부분을 500ml의 에테르에 2회 용해시킨다. 생성에테르 용액은 1회당 50ml씩의 물로 2회 세척하고, 수성상을 모은 다음, 3N 염산을 첨가시켜 콩고-산(Congo-acid)으로 만든다. 분리된 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-아세트산을 1000ml의 에테르에 2회 용해시키고, 생성에테르 용액을 1회당 100ml씩의 물로 2회 세척시킨다음, 황산마그네슘상에서 건조시킨다. 용매는 수-젯트 진공하에 증류 제거시켜 황색오일을 수득하고, 이것을 50ml의 디이소프로필 에테르로 처리하여 결정을 수득한다. 분리된 결정은 흡인 여과시키고, 30℃에서 건조시켜, 융점 59° 내지 61℃의 결정성 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-아세트산을 수득한다.

무수 테트라하이드로푸란 50ml중의 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-아세트산 6.2g의 용액을, 무수 테트라하이드로푸란 50ml중의 리튬 알루미늄 하이드라이드 2.4g의 현탁액에 적가시키고, 생성혼합물을 환류하에 밤새 비등시킨다. 생성혼합물을 실온으로 냉각시킨 다음, 20ml의 알콜로 처리하고, 이어서 50ml의 물/테트라하이드로푸란(1 : 1)로 처리하고, 침전물을 흡인 여과시킨 다음, 여과액을 증발시킨다. 잔류물은 에테르에 용해시키고, 유기상은 1N 수산화나트륨과 함께 진탕시킨 다음, 물과 함께 진탕시키고, 황산 마그네슘상에서 건조시키고, 증발시켜, 무색 오일 잔류물로서 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-에탄올을 수득한다.

에틸 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-아세테이트를 리튬 알루미늄 하이드라이드로 환원시킴으로써 동일 생성물을 수득할 수도 있다.

1.0g의 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-에탄올을 10ml의 염화 메틸렌에 용해시키고, 생성용액을 650mg의 트리에틸아민으로 처리한다. 교반 및 0℃로 냉각시키면서, 540mg의 염화메실을 첨가시킨다음, 생성혼합물을 실온에서 1시간동안 교반시킨다. 이어서, 혼합물을 빙수에 붓는다. 무색 오일형의 2-[1-(m-메톡

시페닐)-2-시클로헥센-1-일] 에틸 메탄설포네이트를 에테르에 용해시킨다.

1g의 2-[1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-일] 에틸 메탄설포네이트를 10ml의 이소프로판올에 용해시키고, 생성용액을 10ml의 새로 증류시킨 디메틸아민으로 처리한다. 생성혼합물은 볼브튜브중의 자기교반기를 사용하여 실온에서 밤새 교반시킨다. 용매를 증발시킨 다음, 잔류물을 1N 염산으로 처리하고, 수성상을 에테르로 추출하고, 진한 암모니아로 처리한다. 침전된 라세미체 1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민을 염화 메틸렌에 용해시킨다. 생성 화합물의 염산염은 161° 내지 162°C의 융점을 갖는다.

[실시예 2]

1.0g의 1-(m-메톡시페닐)-2-시클로헥센-1-에탄올을 1ml의 톨루엔에 용해시킨다. 350mg의 피리딘과 540mg의 염화 티오닐을 첨가시킨 다음, 생성혼합물을 실온에서 3시간동안 교반시키고, 빙수에 붓는다. 무색 오일형의 1-[1-(2-클로로에틸)-2-시클로헥센-1-일]-3-메톡시벤젠을 에테르에 용해시킨다.

1g의 1-[1-(2-클로로에틸)-2-시클로헥센-1-일]-3-메톡시벤젠을 10ml의 톨루엔에 용해시키고, 생성용액을 10ml의 디메틸아민으로 처리한다. 생성혼합물은 볼브튜브에서 150°C로 5시간동안 방치시킨다. 용매를 증발시킨 다음, 잔류물은 3N 염산으로 처리한다. 수성상을 에테르로 추출시키고, 과량의 암모니아로 처리하여 알칼리성으로 만든다음, 침전된 라세미체 1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민은 염화메틸렌에 용해시킨다. 이 화합물의 염산염은 161° 내지 162°C의 융점을 갖는다.

[실시예 3]

34.4g의 라세미체 1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민을 250ml의 무수 에탄올에 용해시키고, 생성 용액을 무수 에탄올 250ml 중의 (+)-디-0,0'-p-톨루오일-0-타르타르산 53.6g의 용액으로 처리한다. 생성 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에탄올과 벤젠과의 혼합물로 처리하고, 재증발시킨다. 잔류물을 600ml의 에틸아세테이트로 처리하고, 맑은 용액이 생성될 때까지 가온시킨다. 생성 용액을 밤새 정치시키고, 분리된 침전물을 흡인여과시킨다. 여과액을 400ml로 농축시킨다음, 6시간동안 정치시키고, 분리된 침전물을 흡인 여과시킨다. 결정들을 모으고, 에탄올/에테르로 재결정시켜, 융점 138°C의 (+)-[1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민] 2,3-디-0-p-톨루오일-0-타르트레이트(1 : 1)를 수득한다 : $[\alpha]_D^{25} = +73.8^\circ$ (메탄올 중에서 C=1).

상기의 염을 물에 현탁시키고, 현탁액을 과량의 3N 수산화나트륨으로 처리하여 알칼리성으로 만든다. 유리된 염기를 염화메틸렌에 용해시킨 다음, 염화메틸렌용액을 황산마그네슘상에서 건조시키고, 증발시킨다. 잔류물로서 무색 오일형의 (-)-1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민을 수득한다 : $[\alpha]_D^{25} = -35.9^\circ$ (메탄올중에서 C=1). 이 화합물의 염산염을 융점 156° 내지 157°C의 무색결정형으로 수득한다 : $[\alpha]_D^{25} = -32^\circ$ (메탄올중에서 C=1).

(+)-디-톨루오일-0-타르트레이트의 분리후에 수득된 여과액을 증발시키고, 잔류물을 과량의 3N 수산화나트륨으로 처리한 다음, 유리된 염기를 염화메틸렌에 용해시키고, 염화메틸렌용액을 증발시킨다. 잔류물을 200ml의 무수 에탄올에 용해시키고, 에탄올 250ml 중의 (-)-0,0'-p-톨루오일-L-타르타르산 32.7g의 용액을 첨가시키고, 생성 혼합물을 증발시키고, 잔류물을 에탄올과 벤젠과의 혼합물로 처리한 다음, 재증발시킨다. 수득된 잔류물을 150ml을 에탄올에 용해시키고, 용액을 밤새정치시킨다. 분리된 결정을 흡인여과시키고, 에틸아세테이트로 세척시켜, 융점 138°C의 (+)-[1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민] 2,3-디-0-p-톨루오일-L-타르트레이트(1 : 1)를 수득한다 : $[\alpha]_D^{25} = 73.2^\circ$ (메탄올중에서 C=1). 상기 화합물로부터 유리된 (+)-1-(m-메톡시시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민은 무색오일이다 : $[\alpha]_D^{25} = +36.4^\circ$ (메탄올중에서 C=1). 이 화합물의 염산염은 156° 내지 157°의 융점을 갖는다(에탄올/에테르로부터) : $[\alpha]_D^{25} = +31.6^\circ$ (메탄올 중에서 C=1).

[실시예 A]

경질 젤라틴 캡슐 :

a) 조성

1-(m-메톡시페닐)-N,N-디메틸-2-시클로헥센-1-에틸아민 염산염

(활성성분)	100.0mg
락토오즈(결정성)	102.0mg
옥수수 전분(백색)	45.0mg
활석	10.4mg
스테아르산 마그네슘	2.6mg
	260.0mg

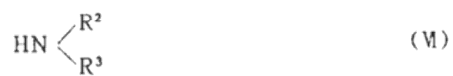
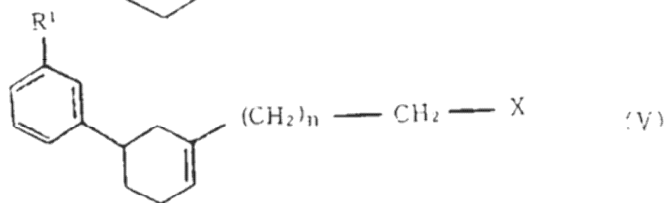
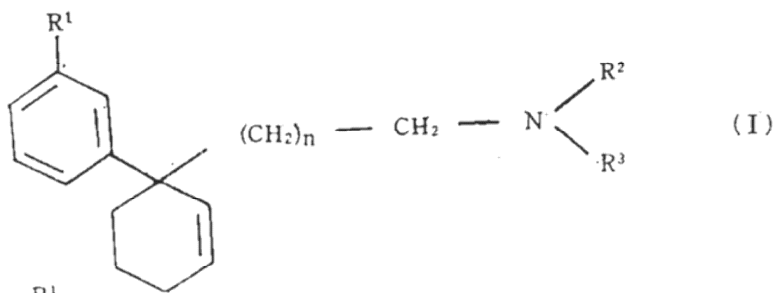
b) 제법

활성 성분을 옥수수 전분, 활석 및 스테아르산 마그네슘과 혼합시킨다. 혼합물을 체로 걸르고, 락토오즈로 처리한 다음, 혼합시키고, 다시 체에 걸른다. 분말 혼합물을 적당한 크기의 캡슐에 충전시킨다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(V)의 화합물을 하기 일반식(VI)의 아민과 반응시킴을 특징으로 하는, 일반식(I)의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염의 제조방법 :



상기식에서, R^1 은 저급 알콕시그룹이고, R^2 은 저급 알킬그룹이며, R^3 는 수소원자, 저급알킬그룹, 저급알케닐그룹 또는 저급 시클로알킬메틸그룹이고, n 은 1 또는 2이며, X 는 이탈그룹이다.

도면