

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/445

(11) 공개번호 10-2001-0020201

(43) 공개일자 2001년03월 15일

(21) 출원번호	10-1999-7009780		
(22) 출원일자	1999년 10월 22일		
번역문제출일자	1999년 10월 22일		
(86) 국제출원번호	PCT/US 98/08004	(87) 국제공개번호	WO 98/47869
(86) 국제출원출원일자	1998년 04월 22일	(87) 국제공개일자	1998년 10월 29일
(81) 지정국	AP ARIPO특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나 감비아 짐바브웨  EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐 스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄  EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투 갈 스웨덴 핀란드 사이프러스  OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디부아르 카 메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고  국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바이 잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 케냐 키르기즈 북 한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽 고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아 타지키 스탄 투르크메니스탄 터어키 트리니다드토바고 우크라이나 우간다 미 국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투갈 루마니아 러시아 수단 스 웨덴 싱가포르 가나 감비아 기네비소		
(30) 우선권주장	60-044530 1997년 04월 22일 미국(US)  60-062649 1997년 10월 22일 미국(US)		
(71) 출원인	코센시스 인크		
(72) 발명자	미국 캘리포니아주 92618 어빈 테크놀로지 드라이브 201 왕안  미국캘리포니아주92604어빈베어포#27씨25 카이슈자이용  미국캘리포니아주92610풋힐란치살리나스12 란넨시씨  미국캘리포니아주91030파사데나힐모사스트리트522 키나존에프더블유  미국오리건주97405유진오닉스스트리트3854 아이웬빅터아이  미국캘리포니아주92612-4305어빈팔로베르드로드5205 웨버에카드  미국캘리포니아주92651라구나비치모닝사이드1290		
(74) 대리인	이상섭, 나영환		

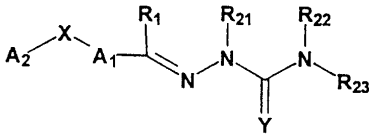
**심사청구 : 없음**

**(54) 탄소고리 및 헤테로고리 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존과 그들의 사용 방법**

**요약**

본 발명은 하기 화학식 1로 표시되는 탄소고리 또는 헤테로고리의 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그에 관한 것이다:

(화학식 1)



상기 식 중,

Y는 산소 또는 황이며,

R<sub>1</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이거나, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 질소 원자와 함께 헤테로고리를 형성하며, 이들은 임의로 치환 가능하고,

X는 O, S, NR<sub>24</sub>, CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, C(O), NR<sub>24</sub>C(O), C(O)NR<sub>24</sub>, SO, SO<sub>2</sub> 또는 공유 결합 중 하나인데, 여기서 R<sub>24</sub>, R<sub>25</sub> 및 R<sub>26</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이다. 본 발명은 또한 탄소고리 또는 헤테로고리의 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존을 전신 허혈 또는 병소 허혈 후의 뉴런 손실을 치료하는 데, 근위축성 측삭 경화증과 같은 신경 변성 증상을 치료 또는 예방하는 데, 글루타메이트 독성과 관련한 이신경 독성 및 안과 질환을 치료 및 예방하는 데, 통증을 치료, 예방 또는 완화시키는 데, 항경련제로서, 항조울증제로서, 국소 마취제로서, 항부정맥제로서, 그리고 당뇨병성 신경병 및 뇨실금증을 치료 또는 예방하는 데 사용하는 방법에 관한 것이다.

## 대표도

### 도 1a

## 명세서

### 기술분야

본 발명은 의학 화학 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 탄소고리 및 헤테로고리 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존, 그리고 이들 화합물이 나트륨 채널의 차단제로서 작용한다는 사실의 발견에 관한 것이다.

### 배경기술

국소 마취제(예, 리도카인 및 부피바카인), 항부정맥제(예, 프로파페논 및 아미오클라론) 및 항경련제(예, 라모트리진, 페니토인 및 카르바마제핀)를 비롯한 몇가지 치료용 약물은 Na<sup>+</sup> 채널 활성을 차단하거나 또는 조절시키는 것에 의한 공통의 작용 메커니즘을 갖는 것으로 밝혀졌다[Catterall, W.A., Trends Pharmacol. Sci. 8:57-65(1987)]. 이들 각각의 약제는 Na<sup>+</sup> 이온들의 고속 유입을 방해함으로써 작용하는 것이라 여겨진다.

최근, 기타의 Na<sup>+</sup> 채널 차단제(예, BW619C89 및 리파리진)는 전신 허혈 및 병소 허혈 증상이 있는 동물 모델에서 신경보호 기능을 하는 것으로 알려졌으며 이는 현재 임상 실험 중이다[Graham 등., J. Pharmacol. Exp. Ther. 269:854-859(1994); Brown 등., British J. Pharmacol. 115:1425-1432(1995); SCRIP 1870:8(1993); SCRIP 1773:14(1992)].

Na<sup>+</sup> 채널 차단제의 신경 보호 활성은 상기 차단제가 독소자극성 아미노산 신경전달물질의 방출을 저해함으로써 허혈 중 세포외 글루타메이트 농도를 감소시키는 데 효과적이라는 사실에 기인한다. 글루타메이트 수용체 길항물질과는 달리, Na<sup>+</sup> 채널 차단제는 포유류의 백질(白質)에 대한 저산소증 손상을 막는다는 것이 연구를 통해 알려졌다[Stys 등., J. Neurosci. 12:430-439(1992)]. 따라서, 특정 유형의 발작 또는 뉴런 외상을 치료하는 잇점을 제공할 수 있다. 또한, 글루타메이트는 발작을 수반한다는 신경독성에서의 주된 작용 외에도, 이신경 독성(耳神經毒性)을 중재하여 급성 또는 진행성 청력 손실 및 이명(耳鳴)을 일으키는 주된 신경전달물질이다[Pujol 등. Acta Otolaryngol(stockh) 113:330-334(1993)].

그러므로, Na<sup>+</sup> 채널 차단제는 세포외 글루타메이트 농도를 감소시킴으로써 이신경 독성을 예방하고 치료하는 데 효과적일 것으로 기대된다. 이와 마찬가지로, Na<sup>+</sup> 채널 차단제는 녹내장 및 CMV 망막염과 같은 흥분성 독성과 관련한 안과 질환을 예방하고 치료하는 데 유효할 것이다.

Na<sup>+</sup> 채널 차단제로서 임상적으로 사용되는 또 다른 예로는 리루졸(riluzole)이 있다. 이 약물은 ALS 증상을 보이는 환자 집단의 생존을 연장시키는 것으로 알려져 있으며[Bensimm 등., New Engl. J. Med. 330:585-591(1994)], 이에 따라 ALS의 치료용 약제로서 FDA로부터 공인받은 바 있다. 전술한 임상적 약제 외에도, 카르바마제핀, 리도카인 및 페니토인은 때때로 삼차 신경학, 당뇨병성 신경병 및 기타형태의 신경 손상 등으로부터 얻어지는 신경병성 통증을 치료하는 데 사용되며[Taylor 및 Meldrum, Trends

Pharmacol. Sci. 16:309-316(1995)], 카르바마제핀 및 라모트리긴은 조울증을 치료하는 데 사용되어 왔다 [Denicott 등., J. Clin. Psychiatry 55:70-76(1994)].

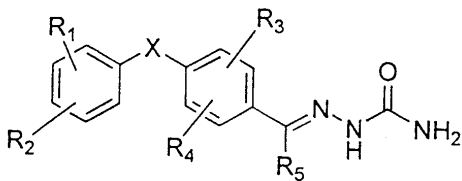
전압이 감응성  $\text{Na}^+$  채널 상에는 신경독류에 특이적으로 결합하는 적어도 다섯개 내지 여섯개의 부위들이 존재한다는 것이 입증되었다[Catterall, W.A., Science 242:50-61(1988)]. 추가의 연구를 통해,  $\text{Na}^+$  채널에 의해 그 작용이 중재되는 치료약인 항부정맥제, 항경련제 및 국소 마취제는,  $\text{Na}^+$  채널의 세포 내 사이드와 상호작용하여 신경독 수용체 부위 2와의 상호작용을 알로스테리즘에 의해 억제함으로써 그 작용을 발휘한다는 것으로 밝혀졌다[Catterall, W.A., Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol, 10:15-43(1980)].

PCT 국제 출원 공개 제W094/06758호는 레트에게 경구 투여시 최대 전기 충격 스크린에서 항경련 활성을 갖는 아릴 세미카르바존류를 개시하고 있다.

Dimmock 등의 문헌[J. Med. Chem. 36:2243-2252(1993)]은 레트에서 항경련약으로서 경구적 활성을 보이는 아릴 세미카르바존 및 아릴 티오세미카르바존을 개시하고 있다.

PCT 국제 출원 공개 제W096/40628호는 하기 화학식 X로 표시되는 세미카르바존을 개시하고 있다.

### 화학식 XI



상기 식 중,  $R_1$  내지  $R_4$ 는 독립적으로 수소, 할로겐,  $C_{1-9}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 시클로알킬, 시아노,  $C_{1-9}$ 알콕시 또는  $C_{6-10}$ 아릴옥시이고,  $R_5$ 는 수소,  $C_{1-9}$ 알킬,  $C_{3-9}$ 시클로알킬 또는  $C_{6-10}$ 아릴이고, X는 산소 또는 황이다. 이 화합물은 항경련약으로서 유용한 것으로 개시되어 있다.

Dimmock 등의 문헌[J. Med. Chem. 39:3984-3997(1996)]은 마우스에게 복강내 투여 시 또는 레트에게 경구 투여 시 항경련활성을 보이는 (아릴옥시)아릴 세미카르바존을 개시하고 있다.

전술한 문헌들 각각에 개시된 화합물들은 항경련 활성을 갖는 것으로 기재되어 있다. 그러나, 그 작용 메카니즘은 명확히 설명되어 있지 않다.

### 발명의 상세한 설명

#### 발명의 개요

본 발명은 나트륨 채널의 과잉 활성으로 고통 받는 포유류에게 본 명세서에 개시된 화학식 I 또는 화학식 IX의 화합물 유효량을 투여함으로써 나트륨 채널의 차단에 반응하는 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 나트륨 채널의 차단에 반응하는 질환을 앓고 있는 포유류에게 본 명세서에 개시된 화학식 VI의 화합물 유효량을 투여함으로써 상기 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 전신 허혈 및 병소 허혈 증상 후의 뉴런 손실을 치료하는 데, 이신경독성을 치료 및 예방하는 데, 흥분성 독성과 관련된 안과 질환을 치료 및 예방하는 데, 그리고 근위축성 측삭경화증(ALS)과 같은 신경변성 증상을 치료 및 예방하는 데, 항조울증제로서, 국소 마취제로서, 항부정맥제로서, 당뇨병성 신경증을 치료 또는 예방하는 데, 그리고 만성 통증을 비롯한 통증을 치료하는 데 본 명세서에 기술된 화학식 I, 화학식 VI 또는 화학식 IX를 사용하는 것에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 화학식 I 또는 IX의 신규한 치환된 세미카르바졸 및 티오세미카르바졸을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 일면은 화학식 I, VI 또는 IX의 화합물을 나트륨 채널의 차단제로서 사용하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 또 다른 일면은 치료를 요하는 포유류에게 화학식 I, 화학식 VI 또는 화학식 IX의 화합물을 투여함으로써, 전신 허혈 및 병소 허혈 후의 뉴런 손실을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법; 만성 통증을 비롯한 통증을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법; 글루타메이트 독성과 관련된, 신경변성 증상, 이신경독성 및 안과 질환을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법; 조울증을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법; 국소 마취법; 및 부정맥 치료법을 제공하는 것이다.

본 발명의 범위 내에 있는 많은 화합물들은 신규 화합물이다. 그러므로, 본 발명의 또 다른 일면은 화학식 I 또는 화학식 IX의 신규 화합물을 제공하는 것이며, 또한 이들 신규 화합물을 경련의 치료, 예방 또는 완화에 사용하는 방법을 제공한다.

본 발명의 또 다른 일면은 나트륨 이온 채널의 차단에 반응하는 질환의 치료에 유용하게 사용되는, 화학식 I, 화학식 VI 또는 화학식 IX의 화합물 유효량과 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제 1종 이상을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 일면은 화학식 I 또는 화학식 IX의 신규한 화합물을 제조하는 방법에 관한 것이다.

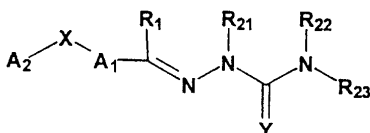
### 도면의 간단한 설명

도 1a, 도 1b, 도 1c 및 도 1d는 상기 화합물의 경우 투여량(음영이 없는 부분) 또는 복용내 투여량(음영이 있는 부분)의 함수로서 본 발명 화합물의 항외상수용 효과(활는 시간)를 나타낸 그래프이다. 이 효과는 명세서에 기술한 바와 같이 마우스의 포르말린 테스트로 측정되었다.

본 발명은 화학식 I, 화학식 VI 및 화학식 IX의 화합물이  $\text{Na}^+$  채널의 차단제로서 작용한다는 사실의 발견에 기인하여 도출되었다. 이와 같은 발견을 고려하면, 화학식 I 및 화학식 IX의 화합물은 나트륨 이온 채널의 차단에 반응하는 장애를 치료하는 데 유용하다.

이러한 본 발명의 일면에 유용하게 사용되는 화합물은 하기 화학식 I로 표시되는 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그(prodrug)이다:

### 화학식 I



상기 식 중,

Y는 산소 또는 황이며,

$R_1$ 은 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이고,

$R_{21}$ ,  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이거나,  $R_{21}$ 은 상기 정의와 같고,  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린을 비롯한 헤테로고리를 형성하며,

$A_1$  및  $A_2$ 는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리인데, 이들은 임의로 치환 가능하고,

X는 O, S,  $\text{NR}_{24}$ ,  $\text{CR}_{25}\text{R}_{26}$ , C(O),  $\text{NR}_{24}\text{C}(O)$ , C(O) $\text{NR}_{24}$ , SO,  $\text{SO}_2$  또는 공유 결합 중 하나인데, 여기서  $R_{24}$ 는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이고,  $R_{25}$  및  $R_{26}$ 은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이다.

화학식 I에 속하는 바람직한 화합물로는  $A_1$ 과  $A_2$  모두 아릴부, 바람직하게는 모두 페닐부이고, 이들은 독립적으로 할로겐, 니트로, 아미노,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬,  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬, 시아노,  $\text{C}_{1-6}$ 알콕시 및  $\text{C}_{6-10}$ 아릴옥시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환된 것이며, Y는 O이고,  $R_1$ 은 수소,  $\text{C}_{1-6}$ 알킬,  $\text{C}_{3-8}$ 시클로알킬 또는  $\text{C}_{6-10}$ 아릴이며,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로 수소 또는  $\text{C}_{1-6}$ 알킬이고, X는 산소 또는 황인 화합물을 들 수 있다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물로는  $A_1$ 이 페닐 및 나프틸로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 아릴기이고,  $A_2$ 가 피리딜, 피리미디닐, 1,3,5-트리아지닐, 푸라닐, 티오페닐, 나프틸, 퀴놀리닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸 및 퀴녹살리닐로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 헤테로아릴기 또는 아릴기인 화합물을 들 수 있다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물로는  $A_1$ 이 페닐 또는 나프틸로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 아릴기이고,  $A_2$ 는 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 피페리디닐, 모르폴리닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 시클로헥세닐, 아다만틸, 엑소-노르보닐 및 시클로펜테닐로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 탄소고리 또는 헤테로고리인 화합물을 들 수 있다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물로는  $A_1$ 이 피리딜, 피리미디닐, 1,3,5-트리아지닐, 나프틸, 퀴놀릴, 푸라닐 및 티오페닐로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 헤테로아릴기 또는 아릴기이고,  $A_2$ 는 페닐, 푸라닐, 티오페닐, 퀴놀리닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸 및 나프틸로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 헤테로아릴기 또는 아릴기인 화합물을 들 수 있다.

또한, 화학식 I의 바람직한 화합물로는  $A_1$ 이 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헥틸, 모르폴리닐, 피페리디닐, 피롤리디닐, 테트라히드로푸라닐 및 테트라히드로피라닐로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된, 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 헤테로고리이고,  $A_2$ 는 페닐, 푸라닐, 티오페닐, 퀴놀리닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 인다닐, 테트라히드로나프틸 또는 나프틸로 이루어지는 군에서 선택된 임의 치환된 헤테로아릴기 또는 아릴기인 화합물을 들 수 있다.

택된 임의 치환된 아릴기 또는 헤테로아릴기인 화합물을 들 수 있다.

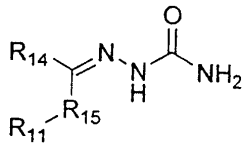
본 발명의 방법에 사용될 수 있는 바람직한 화합물의 예는 다음과 같으나, 이들로 국한하는 것은 아니다:

4-페녹시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-메톡시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-t-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-프로필페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-s-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(2-피리미딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 2-페녹시피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 2-(4-클로로페녹시)피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존, 및  
 2-(4-플루오로페녹시)피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존  
 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-페닐말캅토벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페닐말캅토)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페닐말캅토)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(6-퀴놀리닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)시클로헥산-1-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 4-(테트라히드로피라닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존, 및  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존.

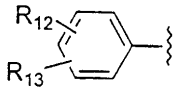
또한, 하기 화학식 VI의 화합물 또는 그것의 약학적으로 유효한 염을 사용하여 나트륨( $\text{Na}^+$ ) 채널을 차단할

수 있다.

### 화학식 VI



상기 식 중,



R<sub>11</sub>은 이거나 또는

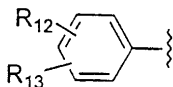
R<sub>11</sub>은 O, S 및 N으로 이루어지는 군에서 선택된 1개 내지 3개의 헤테로 원자를 함유하는 5원 내지 7원 헤테로고리인데, 이 헤테로고리는 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노, 저급 알콕시 및 아릴로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이고, 여기서 상기 아릴은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노 및 저급 알콕시로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 것이며,

R<sub>12</sub> 또는 R<sub>13</sub>은 동일하거나 상이하고, 수소, 할로겐, 저급 알킬, 아미노, 니트로, 저급 알콕시, 저급 알킬리덴 및 저급 아릴리덴으로 이루어지는 군에서 선택되며, 상기 저급 알킬은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노 및 아릴로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이고, 여기서 상기 아릴은 치환되지 않은 것이거나 또는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 및 디저급 알킬아미노로 이루어지는 군에서 선택되는 하나 이상의 치환체로 치환된 것이며, 상기 저급 알콕시, 저급 알킬리덴 및 저급 아릴리덴은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노 및 저급 알콕시로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이며,

R<sub>14</sub>는 수소, 알킬, 알킬리덴, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이고,

R<sub>15</sub>는 단일결합, 탄소 원자수가 1 내지 10인 알킬 또는 탄소 원자수가 2 내지 20인 알킬리덴이며, 상기 알킬은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노, 저급 알콕시 및 아릴로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이고, 여기서 상기 아릴은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노 및 저급 알콕시로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이며, 상기 알킬리덴은 치환되지 않은 것이거나 또는 할로겐, 아미노, 저급 알킬아미노, 디저급 알킬아미노 및 아릴로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이고, 여기서 상기 아릴은 치환되지 않은 것이거나 또는 수소, 할로겐, 저급 알킬, 저급 알콕시, 아미노, 저급 알킬아미노 및 디저급 알킬아미노로 이루어지는 군에서 선택된 하나 이상의 치환체로 치환된 것이다.

화학식 VI에 속하는 바람직한 화합물은



R<sub>11</sub>은 이고,

R<sub>12</sub> 및 R<sub>13</sub>은 동일하거나 상이한데, 수소, 불소, 염소, 브롬, 요오드, 저급 알콕시 및 저급 알킬로 이루어지는 군에서 선택되며,

R<sub>14</sub>는 수소이고,

R<sub>15</sub>는 단일결합, 저급 알킬 또는 탄소 원자수가 2 내지 20인 치환 또는 비치환 알킬리덴인 것을 들 수 있다.

화학식 I 또는 화학식 VI의 화합물이 나트륨(Na<sup>+</sup>) 채널의 차단제이기 때문에, 나트륨 이온 유입에 의해 중재되는 많은 질병 및 증상을 이들 화합물을 사용하여 치료할 수 있다. 그러므로, 본 발명은 발작, 전신 허혈 또는 병소 허혈, CNS 외상, 저혈당증, 수술, 척수 손상과 연관된 뉴론 손실을 치료, 예방 또는 완화시키는 방법 뿐만 아니라 알츠하이머 질환, 근위축성 측삭 경화증, 파킨슨병을 비롯한 신경변성 질환을 치료 또는 완화시키는 방법, 불안, 경련, 녹내장, 편두통 및 근육 경련을 치료 또는 완화시키는 방법에 관한 것이다. 또한, 화학식 I 또는 VI의 화합물은 항조울증제로서, 국소 마취제로서, 그리고 항부정맥제로서 뿐만 아니라 외과적 통증, 만성 통증 및 신경병성 통증을 비롯한 통증을 치료, 예방 또는 완화시키는 데 유용하게 사용된다. 이러한 증상을 갖는 치료를 요하는 동물에게 본 발명의 화합물 또는 그것의 약학적으로



아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

$R_3$ 과  $R_4$  또는  $R_5$ 와  $R_6$ 은 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성한다.  $R_3$ 과  $R_4$  또는  $R_5$ 와  $R_6$ 에 의해 형성되는 브릿지의 예로는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 이 있으며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고,

$R_8$ ,  $R_9$ ,  $R_{10}$ ,  $R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

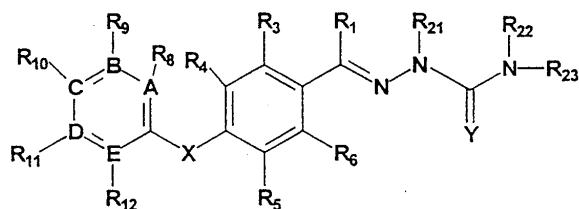
$R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$  중 하나는 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성한다.  $R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$ 에 의해 형성되는 브릿지의 예로는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지이며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이다.

화학식 II에서의  $A_2$ 로는 푸라닐, 티오펜일, 퀴놀리닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 인다닐, 테트라하드로나프틸 및 나프틸이 바람직하다.

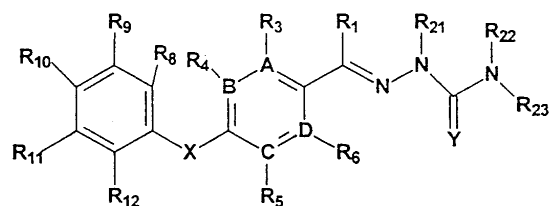
화학식 III에서의  $A_1$ 으로는 푸라닐, 티오펜일, 퀴놀리닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 인다닐, 테트라하드로나프틸 및 나프틸이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양으로는 하기 화학식 IV 및 화학식 V로 표시되는 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그를 들 수 있다:

#### 화학식 IV



#### 화학식 V



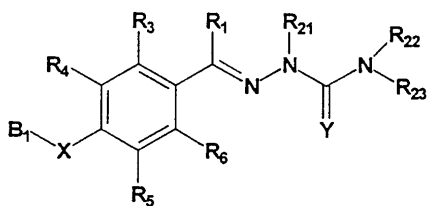
상기 식 중,  $R_3 \sim R_6$ ,  $R_8 \sim R_{12}$ , Y 및 X는 상기 화학식 I, II, 및 III에 대해 앞에서 정의한 바와 같으며,

A, B, C, D 및 E는 독립적으로 질소 또는 탄소이며, 단 A, B, C, D 및 E 중 3개 이하가 질소이고, 상기 A, B, C, D 또는 E가 질소일 때 A, B, C, D 또는 E에는 산소(질소가 N-산화물로서 존재하는 경우)이외의 치환체는 존재하지 않는다.

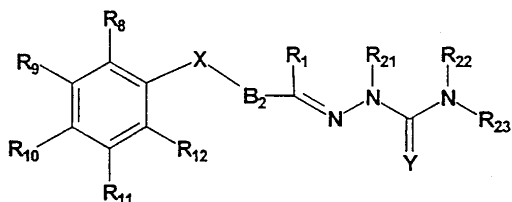
화학식 IV의 화합물은 A 내지 E 중 1개, 2개 또는 3개가 질소인 것이 바람직하다. 화학식 V의 화합물은 A 내지 E 중 1개 또는 2개가 질소인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 바람직한 화합물로는 하기 화학식 VII 및 화학식 VIII의 화합물로 표시되는 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그를 들 수 있다:

### 화학식 VII



### 화학식 VIII



상기 식 중,

$R_1$ ,  $R_3 \sim R_6$ ,  $R_8 \sim R_{12}$ ,  $X$  및  $Y$ 는 상기 화학식 I 내지 화학식 III에 대하여 앞에서 정의한 바와 같고,

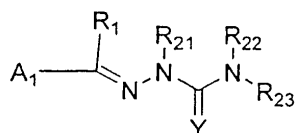
$B_1$ 은 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리이며,

$B_2$ 는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리이다.

$B_1$  및  $B_2$ 는 독립적으로 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐 또는 피페리디닐인 것이 바람직하다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양은 하기 화학식 IX로 표시되는 치환된 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그를 들 수 있다:

### 화학식 IX

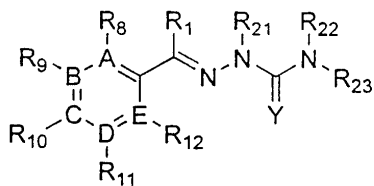


상기 식 중,

$R_1$ ,  $R_{21} \sim R_{23}$ ,  $Y$  및  $A_1$ 은 상기 화학식 I에 대하여 앞에서 정의한 바와 같다. 화학식 IX의 신규 화합물은 a)  $R_{21} \sim R_{23}$  중 하나가 수소가 아니거나, b)  $A_1$ 은 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리이거나, c)  $A_1$ 이 페닐인 경우,  $A_1$ 은 비수소 치환체 두개 이상으로 치환되거나 또는 d)  $A_1$ 은 바이시클릭 아릴인 것이 있다.

본 발명의 또 다른 바람직한 실시태양은 하기 화학식 X로 표시되는 세미카르바존 및 티오세미카르바존 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그를 들 수 있다.

## 화학식 X



상기 식 중,

$R_1$ ,  $R_{21} \sim R_{23}$ , Y, A, B, C, D, E 및  $R_8 \sim R_{12}$ 는 상기 화학식 I 및 IV에 대하여 앞에서 정의한 바와 같다. 화학식 X의 신규 화합물은 a)  $R_{21} \sim R_{23}$  중 하나가 수소가 아니거나, b)  $R_8 \sim R_{12}$  중 2개 이상이 수소가 아니거나, c)  $R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$  중 하나가 이들이 결합되어 있는 탄소 원자와 함께 탄소고리 또는 헤테로고리를 형성하는 것이다.  $R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$ 에 의해 형성되는 브릿지의 예로는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 가 있으며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이다.

일반적으로, 화학식 I 내지 V 및 화학식 VII 내지 X의 화합물에서,  $R_1$ 이 수소 또는 알킬이 바람직하고, 수소, 메틸 또는 에틸이 더욱 바람직하고,  $R_{21}$ ,  $R_{22}$  및  $R_{23}$ 은 독립적으로 수소 또는  $C_{1-4}$ 알킬인 것이 바람직하다.

화학식 I 내지 V 및 화학식 VII 내지 X에서, X로는 0 및 S가 바람직하다. 화학식 I 내지 V 및 화학식 VII 내지 X에서, Y로는 O가 바람직하다.

화학식 II 내지 V 및 화학식 VII 내지 X에서,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  및  $R_8 \sim R_{12}$ 로는 수소, 할로,  $C_1 \sim C_6$ 할로알킬,  $C_6 \sim C_{10}$ 아릴,  $C_4 \sim C_7$ 시클로알킬,  $C_1 \sim C_6$ 알킬,  $C_2 \sim C_6$ 알케닐,  $C_2 \sim C_6$ 알키닐,  $C_6 \sim C_{10}$ 아릴( $C_1 \sim C_6$ )알킬,  $C_6 \sim C_{10}$ 아릴( $C_2 \sim C_6$ )알케닐,  $C_6 \sim C_{10}$ 아릴( $C_2 \sim C_6$ )알키닐,  $C_1 \sim C_6$ 히드록시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노,  $C_1 \sim C_6$ 아실아미도, 히드록시, 티올,  $C_1 \sim C_6$ 아실옥시, 아지도,  $C_1 \sim C_6$ 알콕시 또는 카르복시가 바람직하다. 대안적으로,  $R_3$ 과  $R_4$  또는  $R_5$ 과  $R_6$  또는 두개의 인접한  $R_8$  내지  $R_{12}$ 는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지를 형성할 수 있으며, 여기서  $R_7$ 은 수소 또는  $C_1 \sim C_6$ 알킬이다.  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$  중 적어도 1개, 2개 또는 3개가 수소인 것이 가장 바람직하다.  $R_8$  내지  $R_{12}$  중 적어도 1개, 2개 또는 3개가 수소인 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 신규한 방법에 있어서, 치환된 세미카르바존 화합물의 또 다른 바람직한 부류는  $A_1$  및  $A_2$ 이 할로겐,  $C_1 \sim 6$ 알킬,  $C_3 \sim 8$ 시클로알킬, 시아노,  $C_1 \sim 6$ 알콕시 또는  $C_6 \sim 10$ 아릴옥시로 이루어지는 군에서 선택된 한 개 또는 두개의 치환체로 독립적으로 치환된 페닐부이고,  $R_1$ 이 수소,  $C_1 \sim 6$ 알킬,  $C_3 \sim 8$ 시클로알킬 또는  $C_6 \sim 10$ 아릴이며, Y가 산소이고, X가 산소 또는 황인 화학식 I의 화합물을 들 수 있다.

본 발명의 유용한 화합물은 다음과 같다:

- 4-페녹시벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-브로모페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-메톡시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(3-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-t-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-프로필페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-s-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(4-브로모페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-페닐말캅도벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페닐말캅도)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페닐말캅도)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥틸옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(6-퀴놀리닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)시클로헥산-1-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 4-(테트라히드로피라닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존, 및  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존.

아릴기로는  $C_{6\sim 14}$  아릴, 구체적으로  $C_{6\sim 10}$  아릴이 유용하다. 전형적인  $C_{6\sim 14}$  아릴기로는 페닐, 나프틸, 페난트릴, 안트라실, 인데닐, 아줄레닐, 비페닐, 비페닐레닐 및 플루오레닐 기가 있다.

시클로알킬기로는  $C_{3\sim 8}$  시클로알킬이 유용하다. 전형적인 시클로알킬기로는 시클로프로필, 시클로부틸, 시클로펜틸, 시클로헥실 및 시클로헥틸이 있다.

포화 또는 부분 불포화 탄소고리기로는 앞에서 정의한 시클로알킬기 뿐 아니라 시클로알케닐기, 예를 들면 시클로펜테닐, 시클로헥테닐 및 시클로옥테닐이 유용하다.

할로 또는 할로겐 기로는 불소, 염소, 브롬 및 요오드가 유용하다.

알킬기로는 직쇄 및 분지쇄  $C_{1\sim 10}$  알킬기가 유용하며,  $C_{1\sim 6}$  알킬기가 더욱 바람직하다. 전형적인  $C_{1\sim 10}$  알킬기로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, s-부틸, t-부틸, 3-펜틸, 헥실 및 옥틸 기가 있다. 또한, 본 발명 화합물의 벤젠 고리 상의 인접한 두 위치에 치환된 트리메틸렌기를 고려할 수 있다.

알케닐기로는  $C_{2\sim 6}$  알케닐기가 유용하며,  $C_{2\sim 4}$  알케닐이 바람직하다. 전형적인  $C_{2\sim 4}$  알케닐기로는 에테닐, 프로페닐, 이소프로페닐, 부테닐 및 s-부테닐이 있다.

알킬닐기로는  $C_{2\sim 6}$  알킬닐기가 유용하며,  $C_{2\sim 4}$  알킬닐이 바람직하다. 전형적인  $C_{2\sim 4}$  알킬닐기로는 에티닐, 프로피닐, 부티닐 및 2-부티닐이 있다.

아릴알킬기로는 전술한  $C_{6\sim 14}$  아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 어떠한  $C_{1\sim 10}$  알킬기도 유용하다. 구체적으로, 벤질, 페네틸 및 나프틸메틸이 유용하다.

아릴알케닐기로는 전술한  $C_{6\sim 14}$  아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 어떠한  $C_{2\sim 4}$  알케닐기도 유용하다.

아릴알킬닐기로는 전술한  $C_{6\sim 14}$  아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 어떠한  $C_{2\sim 4}$  알킬닐기도 유용하다. 구체적으로, 페닐에티닐 및 페닐프로피닐이 유용하다.

시클로알킬알킬기로는 전술한 시클로알킬기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 어떠한  $C_{1\sim 10}$  알킬기도 유용하다.

할로알킬기로는 1개 이상의 불소, 염소, 브롬 또는 요오드 원자로 치환된  $C_{1\sim 10}$  알킬기가 유용한데, 예를 들면 플루오로메틸, 디플루오로메틸, 트리플루오로메틸, 펜타플루오로메틸, 1,1-디플루오로메틸 및 트리플루오로메틸기를 들 수 있다.

히드록시알킬기로는 히드록시로 치환된  $C_{1\sim 10}$  알킬기가 유용한데, 예를 들면 히드록시메틸, 히드록시에틸, 히드록시프로필, 및 히드록시부틸 기를 들 수 있다.

알콕시기로는 전술한  $C_{1\sim 10}$  알킬기 중 하나로 치환된 산소를 포함하는 것이 유용하다.

알킬티오기로는 전술한  $C_{1\sim 10}$  알킬기 중 하나로 치환된 황을 포함하는 것이 유용하다.

아실아미노기로는 아미노 질소에 부착된 임의의  $C_{1\sim 10}$  아실(알카노일)이 유용한데, 예를 들면

아세트아미도, 프로피온아미도, 부타노일아미도, 펜타노일아미도, 헥사노일아미도 뿐아니라 아릴 치환된  $C_2 \sim 6$ 치환 아실 기가 있다.

아실옥시기로는 옥시(-O-)기에 부착된 임의의  $C_{1-6}$ 아실(알카노일)이 유용한데, 예를 들면 아세톡시, 프로피오닐옥시, 부타노일옥시, 펜타노일옥시, 헥사노일옥시 등이 있다.

유용한 포화 또는 부분 포화 헤테로고리기로는 테트라히드로푸라닐, 피라닐, 피페리디닐, 피페리지닐, 피롤리디닐, 이미다졸리디닐, 이미다졸리닐, 인돌리닐, 이소인돌리닐, 퀴누클리디닐, 모르폴리닐, 이소스코르메닐, 크로메닐, 피라졸리디닐 및 피라졸리닐 기를 들 수 있다.

유용한 헤테로시클로알킬기로는 전술한 헤테로고리기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 임의의  $C_{1-10}$ 알킬기를 들 수 있다.

유용한 헤테로아릴기로는 티에닐, 벤조[b]티에닐, 나프토[2,3-b]티에닐, 티안트레닐, 푸릴, 피라닐, 이소벤조푸라닐, 크로메닐, 크산테닐, 펜옥산티닐, 2H-피롤릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리디, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐, 인돌리지닐, 이소인돌릴, 3H-인돌릴, 인돌릴, 인다졸릴, 푸리닐, 4H-퀴놀리지닐, 이소퀴놀릴, 퀴놀릴, 프탈라지닐, 나프티리디닐, 퀴노잘리닐, 시놀리닐, 프테리디닐, 5aH-카르바졸릴, 카르바졸릴, 카르볼리닐, 페난트리디닐, 아크리디닐, 페리미디닐, 페난트롤리닐, 페나지닐, 이소티아졸릴, 페노티아지닐, 이속사졸릴, 푸라자닐, 페녹사지닐, 1,4-디히드로퀴녹살린-2,3-디온, 7-아미노이소쿠마린, 피리도 [1,2-a]피리미딘-4-온, 1,2-벤조이속사졸-3-일, 4-니트로벤조푸라잔, 벤즈이미다졸릴, 2-옥소인돌릴 및 2-옥소벤즈이미다졸릴이 있다. 헤테로아릴기가 고리 내에 질소 원자를 함유하는 경우, 그 질소 원자는 N-산화물의 형태일 수 있는데, 예를 들면 피리디 N-산화물, 피라지닐 N-산화물, 피리미디닐 N-산화물 등이 있다.

유용한 헤테로아릴알킬기로는 전술한 헤테로아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 임의의  $C_{1-10}$ 알킬기를 들 수 있다.

유용한 헤테로아릴알케닐기로는 전술한 헤테로아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 임의의  $C_{2-4}$ 알케닐기를 들 수 있다.

유용한 헤테로아릴알킬기로는 전술한 헤테로아릴기 중 임의의 것으로 치환된 전술한 임의의  $C_{2-4}$ 알킬기를 들 수 있다.

유용한 아미노기로는  $-NH_2$ ,  $-NHR_{14}$  및  $-NR_{14}R_{15}$ 를 들 수 있는데, 여기서  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는 앞에서 정의한 바와 같은  $C_{1-10}$ 알킬 또는 시클로알킬기이다.

아미노카르보닐기로는  $-NH_2$ ,  $-NHR_{14}$  및  $-NR_{14}R_{15}$ 로 치환된 카르보닐기가 있으며, 여기서  $R_{14}$  및  $R_{15}$ 는  $C_{1-10}$ 알킬기이다.

화합식 I 내지 V에서 아릴, 헤테로고리, 헤테로아릴 및 시클로알킬 고리에 존재하는 임의의 치환체로는 전술한, 할로, 할로알킬, 아릴, 헤테로고리, 시클로알킬, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알킬닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알킬닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알킬닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미노, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 아미노카르보닐 및 알킬티올 기 중 어느 하나일 수 있다.

임의의 치환체로 할로, 할로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 니트로, 알킬, 알콕시 및 아미노가 바람직하다.

본 명세서에 사용된 용어 "저급"이란 탄소 원자수가 최대 4개인 기를 말한다. 포화된 기는 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유할 수 있다. 불포화 기는 2 내지 4개의 탄소 원자를 함유할 수 있다.

화합식 I의 화합물의 추가의 바람직한 예로는 다음과 같으나, 이에 국한하는 것은 아니다:

- 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 2-페녹시피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존,
- 2-(4-클로로페녹시)피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존,
- 2-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-카르복스알데히드 세미카르바존,
- 4-(2-피리미딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-시클로헥틸옥시벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,
- 4-(6-퀴놀리닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)시클로헥산-1-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 4-(테트라히드로피라닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존, 및  
 실시예에 기재된 화합물.

화학식 I의 특정 화합물은 C=N 이중결합 둘레에서 E, Z-입체이성질체로 존재할 수 있다. 본 발명은 이 이성질체들의 혼합물뿐 아니라 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법에 따라 분리 가능한 각각의 이성질체도 포함한다. 본 발명의 특정 화합물은 광학 이성질체로서 존재할 수 있으며 본 발명은 이같은 광학 이성질체의 라세미 혼합물 및 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법에 따라 분리 가능한 각각의 에난시오머를 모두 포함한다.

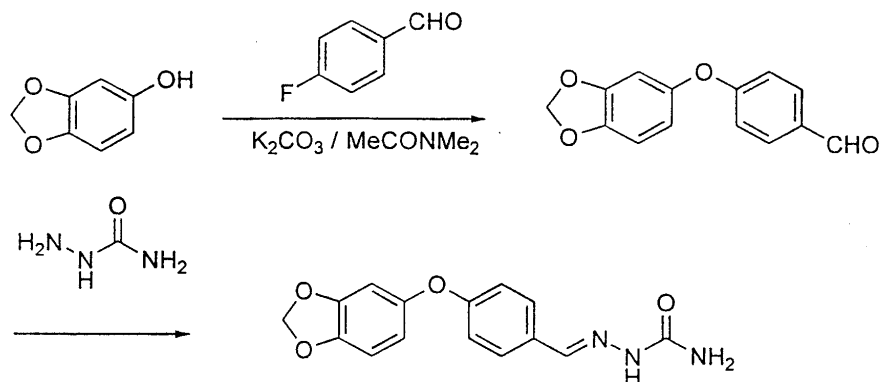
약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 염산염, 브롬산염, 인산염, 황산염, 시트르산염, 락트산염, 타르타르산염, 말레산염, 푸마르산염, 만델산염, 아세트산, 이염화아세트산 및 옥살산염과 같은 무기 및 유기산 부가반응 염을 포함한다.

프로드러그의 예로는 히드록시알킬 또는 아미노알킬인 R<sub>3</sub> 내지 R<sub>6</sub>을 함유하는 화학식 I의 에스테르 또는 아마이드를 들 수 있는데, 이들은 상기 화합물을 숙신산 무수물과 같은 무수물과 반응시킴으로써 제조할 수 있다.

본 발명의 화합물은 당해 기술분야의 당업자에게 공지된 방법 또는 본 발명의 신규한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. PCT 출원 공개 제W094/40628호에 기재된 화합물들을 사용하여 본 발명의 범위에 속하는 화합물을 합성할 수 있다.

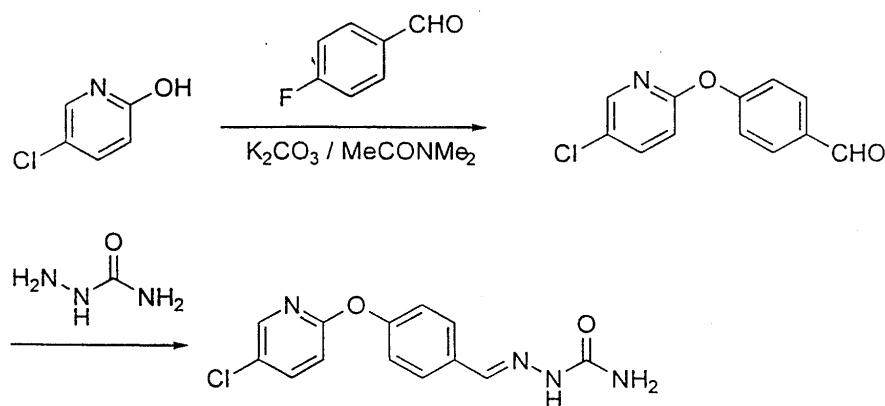
화학식 I 내지 III의 화합물은 이하에 예시된 반응식 1에 따라 제조될 수 있다.

#### 반응식 1



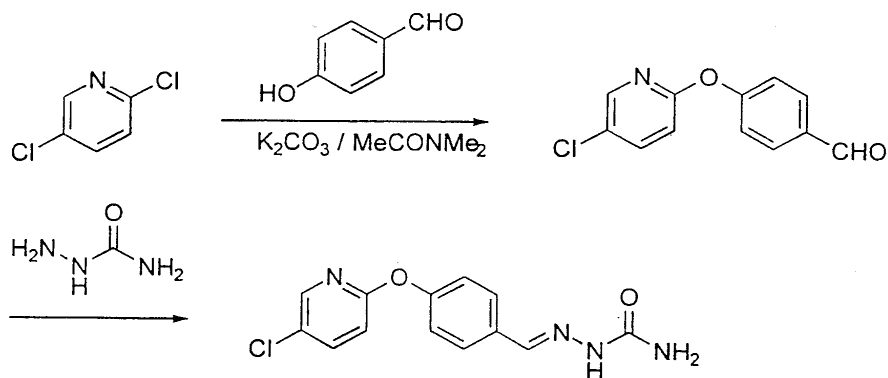
화학식 I, II 및 IV의 화합물은 이하에 예시된 반응식 2에 따라 제조될 수 있다.

#### 반응식 2



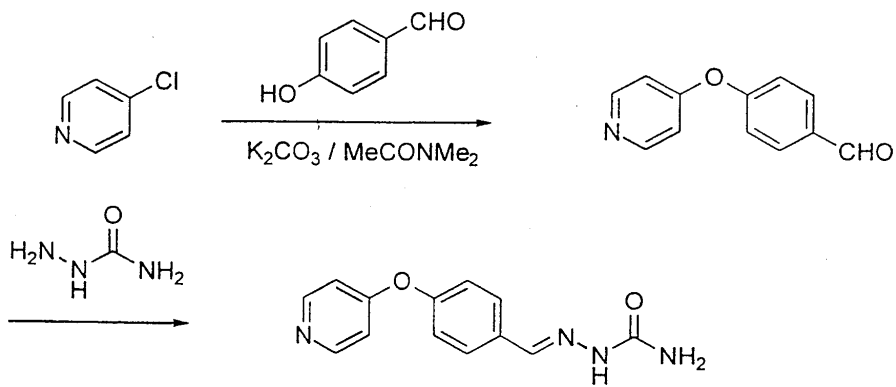
대안적으로, 화학식 I, II 및 IV의 화합물은 이하에 예시된 반응식 3에 따라 제조될 수 있다.

**반응식 3**

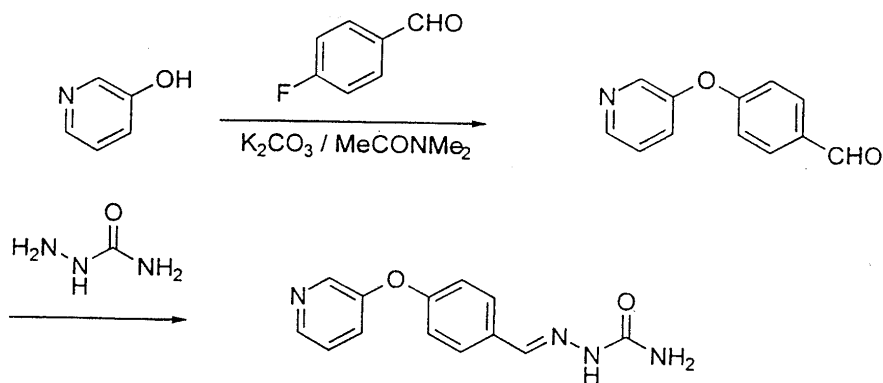


또한, 화학식 I, II 및 IV의 화합물은 이하에 예시된 반응식 4 및 5에 따라 제조될 수 있다.

**반응식 4**

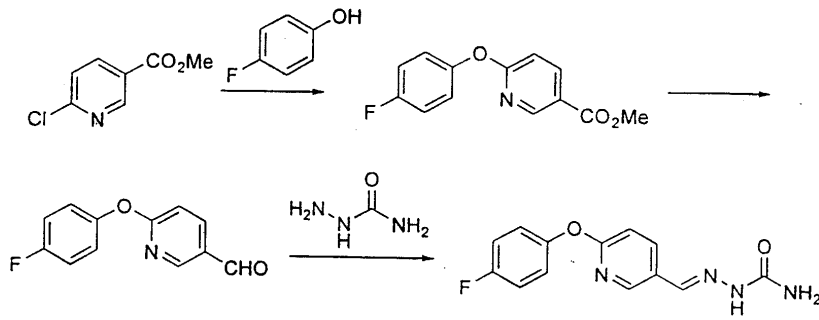


**반응식 5**



화학식 I, II 및 V의 화합물은 이하에 예시된 반응식 6에 따라 제조될 수 있다.

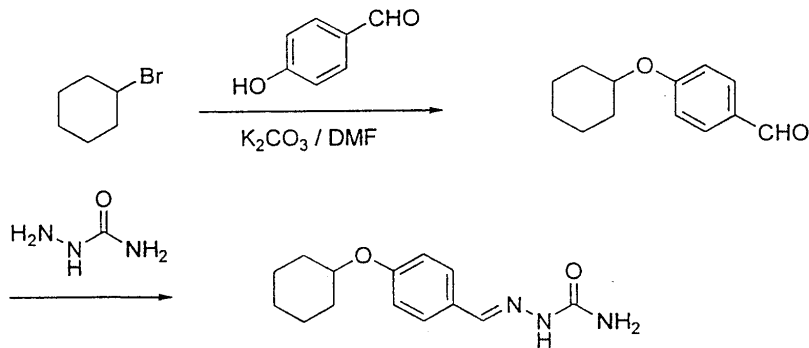
## 반응식 6



화학식 VI의 화합물은 PCT 국제 출원 공개 제W094/06758호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있다.

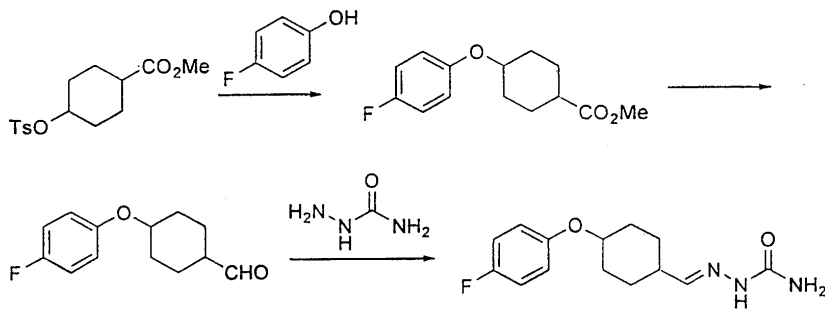
화학식 VIII의 화합물은 이하에 예시된 반응식 7에 따라 제조될 수 있다.

## 반응식 7



화학식 IX의 화합물은 이하에 예시된 반응식 8에 따라 제조될 수 있다.

## 반응식 8



본 발명의 화합물의 나트륨 채널 차단제 활성을 해리성 해마 뉴론에서의 전기생리학적 분석을 통해 평가하였다. 또한, 레트 전뇌 막 및 [ $^3$ H]BTX-B를 사용하여 상기 화합물의 뉴론 전압 의존성 나트륨 채널에 대한 결합성을 평가하였다.

나트륨 채널은 다양한 조직에서 발현되는 대형 막횡단 단백질이다. 이들은 전압 감응성 채널이며, 근육, 신경 및 심장 세포를 비롯한 다양한 흥분성 세포 내의 작용 전위와 관련된 탈분극에 반응하여  $\text{Na}^+$  투과성을 빠르게 증가시킨다.

본 발명의 한 일면은 본 명세서에 기술된 화합물의 특이적인  $\text{Na}^+$  채널 차단제로서의 작용 메커니즘의 발견에 있다. 본 발명의 일면은 국제 출원 공개 제W0 94/06758호 및 제W096/40628호에 개시된 화합물이 특이적인  $\text{Na}^+$  채널 차단제라는 사실을 발견하였다는 것이다. 이러한 메커니즘의 발견을 토대로, 이들 화합물 뿐 아니라 본 명세서에 기재된 신규한 화합물은 병소 허혈 또는 전신 허혈로 인한 뉴론 손실의 치료 및 예방, 그리고 ALS, 불안 및 간질을 비롯한 신경변성 질환의 치료 또는 예방에 유용한 것으로 여겨진다. 또

한, 이들은 급성 및 진행성 청력 손실 및 이명을 비롯한 이신경 독성의 치료 또는 예방에 유용하다. 또한, 이들은 신경병성 통증, 외과적 통증 및 만성 통증의 치료, 예방 또는 완화에 효과적인 것으로 기대된다. 또한, 이들 화합물은 항부정맥제, 마취제 및 항조울증제로 유용한 것으로 여겨진다.

본 발명은 전압 감응성 나트륨 채널의 차단제인 화학식 I 및 VI의 화합물에 관한 것이다. 본 발명에 따르면, 바람직한 나트륨 차단 특성을 갖는 이들 화합물은 본 명세서에 기술한 전기생리학적 분석에 의해 약 100  $\mu\text{M}$  또는 그 이하의  $\text{IC}_{50}$ 을 나타낸다. 본 발명의 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 은 약 100  $\mu\text{M}$  또는 그 이하인 것이 바람직하다. 본 발명의 화합물의  $\text{IC}_{50}$ 은 약 1.0  $\mu\text{M}$  또는 그 이하인 것이 가장 바람직하다. 제W094/06758호 및 제W096/40628호에 개시된 치환된 세미카르바존류 뿐 아니라 본 발명의 신규 화합물에 대해 하기한 전기생리학적 분석법 및 결합 분석법에 따라  $\text{Na}^+$  채널 차단 활성을 시험할 수 있다.

전기생리학적 분석법:

세포 제조: 전술한 과정을 변형시켜서 래트 해마(海馬)성 뉴론들로 이루어진 급성 배양액을 매일 제조하였다[Kuo 및 Bean, Mol. Pharm. 46:716-725(1994)]. 간략히 말하면, 3 내지 11일 된 래트[스프라우-다우리(Sprague-Dawley): Charles River] 새끼의 뇌로부터 해마를 분리하고, 그것들을 손으로 0.5 내지 1 mm 두께의 횡단 슬라이스로 절개하였다[Whittmore 및 Koerner, Eur. J. Pharm. 192:435-438(1991)]. 슬라이스들을 실온(20 내지 24°C)에서 5%  $\text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ 로 연속하여 기포발생시킨 산소화된 배지(124 mM NaCl, 3.3 mM KCl, 2.4 mM  $\text{MgSO}_4$ , 2.5 mM  $\text{CaCl}_2$ , 1.2 mM  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ , 26 mM  $\text{NaHCO}_3$ , pH = 7.4) 내에서 30분 이상 항온시켰다. 뇌금을 워기 전에, 4 내지 5개의 슬라이스를 3 mg/ml 프로테아제 XXIII(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma 제품)를 함유하는 산소화된 해리 배지(82 mM  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , 30 mM  $\text{K}_2\text{SO}_4$ , 3 mM  $\text{MgCl}_2$ , 2 mM HEPES, 26 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 0.001% 페놀 레드, pH = 7.4)로 주입하고 37°C에서 10 내지 15 분간 항온시켰다. 그 동안에도, 5%  $\text{CO}_2/95\% \text{O}_2$ 로 연속하여 기포를 발생시켰다. 그 슬라이스를, 중탄산염을 함유하지 않으며, 소의 혈청 알부민 1 mg/ml 및 트립신 저해제(미국 미주리주 세인트 루이스에 소재한 Sigma 제품) 1 mg/ml을 보충한 해리 배지에 주입함으로써 효소에 의한 소화를 종결시켰다. 슬라이스들을 중탄산염이 존재하지 않는 해리 배지를 함유한 35 mm 배양물 접시에 주입하였으며, 가열 연마한 유리 파스퇴르 피펫으로 분해하여 단일 세포를 배출시켰다. 이 접시에서 약 30 분간 세포들을 침강시킨 후, 이들을 전기적으로 판독하였다.

전압 감응성  $\text{Na}^+$  전류의 패치-고정 판독값 : 액소패치(Axopatch) 200A 증폭기(미국 캘리포니아주 포스터 시티에 소재한 액스 인스트루먼트 제품)로 종래의 패치 고정 기법[Hamill 등., Pflugers Arch. 391:85-100(1981)]에 따라 전체 세포 전압 고정량을 판독하였다. 뉴론 해리 후 2 내지 3 시간 내에 판독하였다. 판독 챔버에 티로드(Tyrode's) 용액(156 mM NaCl, 3.5 mM KCl, 2 mM  $\text{CaCl}_2$ , 5 mM  $\text{NaHCO}_3$ , 10 mM HEPES, 10 mM 글루코스, pH = 7.4)을 연속적으로 약 1 ml/분의 속도로 과다주입하였다. 100  $\mu\text{l}$  Clay Adams Accu-Fill 90 Micropet 일회용 피펫(미국 뉴저지주 파시파니에 소재한 백톤, 디켄슨 앤드 컴퍼니 제품)으로부터 벽이 얇은 피펫을 뽑아서, 가열 연마시키고 실가드(sylgard)(미국 미시간주 미드랜드에 소재한 다우코닝 제품)화하였다. 그 피펫을, CsOH로 pH를 7.4로 조절한 내부 용액(130 mM CsF, 20 mM NaCl, 1 mM  $\text{CaCl}_2$ , 2 mM  $\text{MgCl}_2$ , 10 mM EGTA, 10 mM HEPES 함유)으로 채웠을 때의 피펫 저항성은 1 내지 3 M $\Omega$ 의 범위였다. 선형 배열의 유동 피펫(Drummond Microcaps, 2  $\mu\text{l}$ , 64 mm 길이)을 통해 약물 공급 및 중간 세척을 수행하였다. 화합물을 디메틸설폭사이드(DMSO) 중에 용해하여 10 mM 모액을 제조하였다. 이어서, 이것을 티로드 용액으로 희석하여 최종 농도를 0.1 내지 20  $\mu\text{M}$ 로 하였다. 가장 높은(1%) 농도에서, DMSO는  $\text{Na}^+$  전류의 크기를 약간만 저해하였다. 전류를 실온(22 내지 25°C)에서 기록하고, 4기동 베셀(Bessel) 필터를 사용하여 5 kHz에서 여과한 후, 20 내지 50  $\mu\text{s}$  간격으로 디지털화하고, Pclamp6/Clampex 소프트웨어(액스 인스트루먼트 제품)가 내장된 디지다타(Digidata) 1200 아날로그/디지털 인터페이스를 사용하여 저장하였다. 부분적인 보강 후(전형적으로 약 90%), 나머지 일련의 저항값은 0.4 내지 0.8 M $\Omega$  범위였다. 시험 화합물의 농도를 증가시킴으로써 유도된  $\text{Na}^+$  전류의 최대 증폭값의 감소 정도를 측정하여 약물의 저해 전위를 평가하였다.  $\text{Na}^+$  전류는 막 전압을 -100 mV 내지 -50 mV의 범위의 보유 전위로부터 -10 mV의 펄스 전위까지 계단식으로 이동시킴으로써 유도되었다. 테스트 펄스 지속 기간은 5 내지 10 ms였으며, 주파수  $\leq 1$  Hz에서 반복하였다. 농도 저해 곡선은 하기 수학적 식 1로 표현된다.

$$I/I_{\text{대조군}} = 1 / (1 + ([\text{화합물}] / \text{IC}_{50}))$$

상기 식 중,  $I_{\text{대조군}}$ 은 작용물질이 존재하지 않을 때의 최대  $\text{Na}^+$  전류이고, [화합물]은 약물 농도이며,  $\text{IC}_{50}$ 은 최대 저해값의 1/2에 도달하는 화합물 농도이다.

결합 분석 :

$\text{Na}^+$  채널의 부위 1 또는 부위 2를 조정하는 본 발명 화합물의 성능을, 문헌[Yasushi, J. Biol. Chem 261:6149-6152(1986) 및 Creveling, Mol. Pharmacol. 23:350-358(1983)]에 상술한 과정에 따라 각각 측정하였다.  $\text{Na}^+$  채널 단백질의 공급원으로서 래트 전뇌 막을 사용하였다. 부위 1과 부위 2 각각에 대해 방사성 리간드로서 [ $^3\text{H}$ ]삭시도신 및 [ $^3\text{H}$ ]바트라코톡신을 사용하여 37°C에서 60 분간 항온시킨 130 mM 염화칼린 중에서 결합 성능 분석을 수행하였다.

마우스에서의 다양한 환경면 테스트 과정[DBA-2 마우스의 청원성 발작 모델, 펜틸렌테트라졸 유도된 마우스의 발작, 최대 전기충격 발작 테스트(MES)]에 따라 본 발명의 화합물을 정맥내 또는 복강내로 주입하여

본 발명 화합물의 생체내 항경련 활성을 테스트할 수 있다.

이들 화합물에 대해, 문헌[Buchan 등(Stroke, Suppl. 148-152(1993) 및 Sheardown 등(Eur. J. Pharmacol. 236:347-353(1993))]에 개시된 과정에 따라 래트 또는 거빌에게서 발생한 병소 허혈 및 전신 허혈 후의 신경 보호 활성을 테스트할 수 있다.

이들 화합물에 대해, 문헌[Wrathall 등(Exp. Neurology. 137:119-126(1996) 및 Iwasaki 등(J. Neuro Sci. 134:21-25(1995))]에 개시된 과정에 따라 외상성 척수 손상 후의 신경 보호 활성을 테스트할 수 있다.

본 발명의 조성물은 그것이 목적하는 바를 달성하기에 효과적인 양으로 본 발명의 화합물을 포함하는 모든 조성물을 말한다. 각각의 필요량은 다양하며, 각 성분의 유효량의 최적 범위의 결정은 당업자에게는 자명한 것이다. 전형적으로, 상기 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염은 포유류, 예컨대 인간에게 투여되는데, 간질, 신경변성 질환, 마취, 부정맥, 조울증 및 통증의 치료를 요하는 포유류의 체중 1 kg당 하루 0.0025 내지 50 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 근육내로 주입하는 경우에는, 일반적으로 경구 투여 시의 약 1/2 정도만 투여된다.

전신 허혈 및 병소 허혈, 뇌 및 척수 외상, 저산소증, 저혈당증, 간질 상태 및 수술로 인한 뉴런 손실을 치료 또는 예방하는 방법에서는, 상기 화합물을 약 0.025 내지 10 mg/kg의 투여량으로 정맥내 주입할 수 있다.

상기 화합물의 단위 경구 투여량은 약 0.01 내지 약 50 mg, 바람직하게는 약 0.1 내지 약 10 mg이다. 이 단위 투여량을 일일 일회 이상으로 투여할 수 있는데, 하나의 정제는 상기 화합물 또는 그 용매화물을 각각 약 0.1 내지 약 10 mg, 간편하게는 약 0.25 내지 약 50 mg으로 함유한다.

상기 화합물을 원료 물질로 투여하는 것 외에도, 본 발명의 화합물은 상기 화합물을 의약품 제제로의 가공을 용이하게 하는 부형제 또는 보조제를 비롯한 적당한 약학적으로 허용 가능한 담체를 함유하는 약학적 제제의 일부로서 투여될 수 있다. 이 제제, 구체적으로 경구 투여 가능하며 정제, 당제 및 캡슐과 같은 바람직한 투여 유형으로 사용 가능한 제제, 직장내로 투여 가능한 제제(예, 좌약) 뿐 아니라 주사 또는 경구 투여용으로 적합한 용액은, 부형제와 함께 활성 화합물(들)을 약 0.01% 내지 약 99%, 바람직하게는 약 0.25% 내지 약 0.75% 함유한다.

또한, 본 발명의 범위에는 본 발명 화합물의 비독성이고, 약학적으로 허용 가능한 염도 포함된다. 산 부가 염은 본 발명의 특정한 세미카르바존을 약학적으로 허용 가능한 비독성 산(예, 염산, 푸마르산, 말레산, 숙신산, 아세트산, 시트르산, 타르타르산, 탄산, 인산, 옥살산, 디클로로아세트산 등)의 용액과 혼합함으로써 형성된다. 염기성 염은 본 발명의 특정한 세미카르바존을 약학적으로 허용 가능한 비독성 염기(예, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼린, 탄산나트륨 등) 용액과 혼합함으로써 형성된다.

본 발명의 약학 조성물은 본 발명 화합물의 약효를 발휘할 수 있는 모든 동물에게 투여될 수 있다. 이러한 동물로는, 특히 포유류, 예를 들면 인간이 있으나 본 발명의 약효를 인간에 국한하는 것은 아니다.

본 발명의 조성물은 목적하는 바를 달성하기 위한 어떠한 수단으로도 투여될 수 있다. 예를 들면, 비경구, 피하내, 정맥내, 근육내, 복강내, 경피 또는 협측 경로를 통해 투여될 수 있다. 대안적으로 또는 동시에, 경구 투여될 수도 있다. 투여량은 수용자의 나이, 건강 및 체중, 동반되는 치료 종류, 혹은 치료 빈도수 및 목적하는 효과의 성질에 따라 달라질 것이다.

본 발명의 약학 조성물은 자체 공지된 방법, 예를 들면 종래의 혼합법, 과립화, 당제 제조법, 용해법 또는 동결건조법에 의해 제조된다. 따라서, 활성 화합물을 고체 부형제와 합하고, 임의로, 얻어진 혼합물을 분쇄하고, 그 과립 혼합물을 가공한 후, 정제 또는 당제 코어를 얻기 위해 필요에 따라 적당한 보조제를 첨가할 수도 있는데 이로써 경구용 약제를 얻을 수 있다.

적당한 부형제로는, 특히 사카라이드(예, 락토오스 또는 수크로오스), 맨니톨 또는 소르비톨, 셀룰로오스 제제 및/또는 인산칼슘(예, 인산삼칼슘 또는 인산수소칼슘)과 같은 충전제, 전분 페이스트(예컨대, 옥수수 전분, 밀전분, 쌀 전분, 감자 전분, 젤라틴, 트라가칸트, 메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스 및/또는 폴리비닐 피롤리돈을 사용함)와 같은 결합제와 같다. 필요에 따라, 전술한 전분 및 추가로 카르복시메틸-전분, 가공된 폴리비닐 피롤리돈, 한천 또는 알긴산 또는 이들의 염(예, 알긴산나트륨)과 같은 붕해제를 첨가할 수 있다. 보조제로는 전술한 것 외에, 유동 조절제 및 윤활제, 예를 들면 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 그것의 염(예, 스테아르산 마그네슘 또는 스테아르산 칼슘) 및/또는 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 당제 코어는 필요하다면 위액에 내성이 있는 적당한 피복물을 갖도록 제공된다. 이를 위해, 농축 사카라이드 용액을 사용할 수 있는데, 이는 임의로 아라비아고무, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티타늄, 라커 용액 및 적당한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 함유할 수 있다. 위액에 내성이 있는 피복물을 제조하기 위해서는, 적당한 셀룰로오스 제제(예, 아세틸셀룰로오스 프탈레이트 또는 히드록시프로필메틸-셀룰로오스 프탈레이트)의 용액을 사용한다. 염료 또는 안료는, 예컨대 식별의 목적으로 또는 활성 화합물 투여단위의 조합을 특징화하기 위해 정제 또는 당제 피복물에 첨가될 수 있다.

경구 투여 가능한 기타의 약학 조성물은 젤라틴으로 만든 푸쉬 핏(push-fit) 캡슐 뿐 아니라 젤라틴과 가소제(예, 글리세롤 또는 소르비톨)로 만든 연성의 밀봉 캡슐을 들 수 있다. 푸쉬 핏 캡슐은 충전제(예, 락토오스), 결합제(예, 전분) 및/또는 윤활제(예, 탈크 또는 스테아르산마그네슘) 및 임의로 안정화제와 혼합될 수 있는 과립 형태의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 연성 캡슐에서는, 활성 화합물을 안정한 액체(예, 지방 오일 또는 액체 파라핀) 중에 용해하거나 또는 현탁시키는 것이 바람직하다. 또한, 안정화제를 첨가할 수 있다.

직장내 투여 가능한 약학 제제로는, 예컨대 좌약을 들 수 있는데, 이는 1종 이상의 활성 화합물과 좌약식 염기의 조합물로 이루어진다. 좌약식 염기의 예로는 천연 또는 합성 트리글리세라이드 또는 파라핀 탄화수소가 적당하다. 이외에도, 활성 화합물과 염기의 조합물로 이루어진 젤라틴 직장 캡슐을 사용할 수도 있다. 사용 가능한 이같은 염기 물질의 예로는 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜 또는 파라핀

탄화수소를 들 수 있다.

비경구 투여용으로 적당한 제제는 수용성 형태의 활성 화합물 수용액, 예를들면 수용성 염 및 알칼리성 용액을 포함한다. 또한, 적당한 오일성 주사 현탁액 형태의 활성 화합물의 현탁액을 투여할 수도 있다. 적당한 친지성 용매 또는 부형제로는 지방 오일(예, 참깨 오일) 또는 합성 지방산 에스테르(예, 에틸 올레이트 또는 트리글리세라이드) 또는 폴리에틸렌 글리콜-400(이 화합물은 PEG-400 중에 용해됨)이 있다. 수성 주사 현탁액은 현탁액의 점도를 증가시키는 물질, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 소르비톨 및/또는 덱스트란을 함유할 수 있다. 임의로, 현탁액은 또한 안정화제를 함유할 수 있다.

다음 실시예들에서는 본 발명의 방법 및 조성물을 예시하였다. 그러나, 이것으로 본 발명을 국한하고자 하는 것은 아니다. 다양한 조건 및 변수의 적당한 기타 변형 및 응용은 통상의 임상적 요법에서 접하게 될 것이며, 이는 본 발명의 범위 및 정신을 벗어나지 않는한 당업자에게는 명백한 것이다.

## 실시예

### 실시예 1

#### 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드

N,N-디메틸아세트아미드(25 mL) 중의 4-플루오로벤즈알데히드(2.6 g, 29 mmol) 용액에 5-클로로-2-피리디놀(4.1 g, 32 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(4.1 g, 30 mmol)을 실온에서 아르곤 하에 첨가하였다. 이 혼합물을 4 시간동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(150 ml)로 희석시킨 후, 물 및 염수로 세정하고 Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음 진공 하에 농축시켰다. 그 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물(0.59 g, 2.5 mmol, 8%)로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.99(s, 1H), 8.16(s, 1H), 7.94(d, J=7.7, 2H), 7.27(d, J=7.7, 2H), 7.71(d, J=8.6, 1H), 6.99(d, J=8.6, 1H).

##### b) 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(10 mL) 중의 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드(330 mg, 1.41 mmol) 용액에 물(5 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(213 mg, 1.84 mmol) 및 나트륨 아세테이트 트리히드레이트(224 mg, 1.65 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분동안 실온에서 교반하고, 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물로 세정한 후 진공 하에 건조시킴으로써 백색 고형물(400 mg, 1.36 mmol, 96%)로서 표제 화합물을 얻었다.

mp: 231-233°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.22(s, 1H), 8.22(d, J=2.5, 1H), 7.97(dd, J=2.5, 8.7, 1H), 7.85(s, 1H), 7.77(d, J=8.7, 2H), 7.15(d, J=8.7, 2H), 7.12(d, J=8.7, 1H), 6.47(s, 2H).

### 실시예 2

#### 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드

N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 4-히드록시벤즈알데히드(2.8 g, 23 mmol) 용액에 실온에서 아르곤 하에 4-클로로피리딘 염산염(3.4 g, 23 mmol) 및 K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(5.0 g, 36 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 6 시간동안 환류하에 가열하고, 실온으로 냉각시키고, 에틸 아세테이트(75 ml)로 희석시킨 후, 물, 2N의 NaOH 및 염수로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음 진공 하에 농축시켰다. 그 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 무색 액체(0.57 g, 2.9 mmol, 13%)로 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 10.00(s, 1H), 8.56(d, J=6.0, 2H), 7.96(d, J=8.5, 2H), 7.23(d, J=8.5, 2H), 6.93(d, J=6.0, 2H).

##### b) 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(10 mL) 중의 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드(570 mg, 2.86 mmol) 용액에 물(5 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(350 mg, 3.03 mmol) 및 나트륨 아세테이트(235 mg, 2.86 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분동안 실온에서 교반하고, 에틸 아세테이트(75 mL)로 희석하고, 2N NaOH, 물 및 염수로 세정한 후, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 다음 진공 하에 농축시킴으로써 백색 고형물(720 mg, 97%)로서 표제 화합물을 얻었다.

mp: 212-213°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.29(s, 1H), 8.49(d, J=4.9, 2H), 7.87(s, 1H), 7.84(d, J=8.5, 2H), 7.19(d, J=8.5, 2H), 6.96(d, J=4.9, 2H), 6.53(s, 2H).

4-(2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존은 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 제조하였다.

2-페녹시피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존, 2-(4-클로로페녹시)피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존 및 2-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-카르복스알데히드 세미카르바존은 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 상응하는 알데히드로부터 제조하였다.

### 실시예 3

## 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드

3-히드록시피리딘 4.02 g(42.3 mmol), 4-플루오로벤즈알데히드 5.40 g(43.5 mmol) 및 디메틸아세트아미드 (40 mL) 중의 무수 탄산칼륨 5.92 g(42.8 mmol)의 혼합물을 밤새 환류시켰다(~180°C). 이것을 실온으로 냉각시키고, 물(50 mL)에 부었다. 혼합물을 1:1 헥산/에틸 아세테이트(2 x 50 mL)로 추출하고, 추출물을 합한 후, 이 추출물을 물(50 mL), 0.4 N NaOH(50 mL) 및 물(50 mL)로 세정하고, 건조시킨 후( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) 증발 시킴으로써 오일 7.62 g을 얻었다. 이 오일은 다음 반응에서 사용하였다.

## b) 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

무수 에탄올(10 mL) 중의 상기 오일 659 mg(3.31 mmol) 용액에 물(3 mL) 중의 세미카르바지드 염산염 369 mg(3.31 mmol) 및 아세트산나트륨 274 mg(3.31 mmol)의 용액을 적가하였다. 이 용액을 2 시간동안 실온에서 교반하여 백색 침전물을 얻었다. 이 혼합물을 여과하고, 고형물을 메탄올(1 mL)로 세정한 후 건조시킴으로써 표제 화합물 320 mg(37%)을 백색 고형물로 얻었다. 여과액에서는 추가의 고형물이 관찰되었다. 이것을 여과하고 물(2 mL)로 세정한 후 건조시킴으로써 표제 화합물 302 mg(35%)을 백색 고형물로 얻었다.

mp: 160-162°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.23(s, 1H), 8.39(m, 2H), 7.82(s, 1H), 7.76(d, J=8.4, 2H), 7.47(m, 2H), 7.05(d, J=8.4, 2H), 6.48(s, 2H).

## 실시예 4

## 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드

N,N-디메틸아세트아미드(25 mL) 중의 4-플루오로벤즈알데히드(1.9 g, 15 mmol) 용액에 실온에서 아르곤 하에 세사올(2.1 g, 15 mmol) 및  $\text{K}_2\text{CO}_3$ (2.2 g, 16 mmol)을 첨가하였다. 이 혼합물을 5 시간동안 환류하에 가열하고 실온으로 냉각시킨 후 에틸 아세테이트(100 mL)로 희석시킨 다음 물 및 염수로 세정하고  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시키고 진공 하에 농축시켰다. 그 잔류물을 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물을 백색 고형물로 얻었다(1.7 g, 7.0 mmol, 46%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  9.91(s, 1H), 7.84(d, J=8.8, 2H), 7.03(d, J=8.8, 2H), 6.82(d, J=8.3, 1H), 6.62(d, J=2.3, 1H), 6.56(dd, J=2.3, 8.3, 1H), 6.02(s, 2H).

## b) 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(40 mL) 중의 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드(1.7 g, 7.0 mmol) 용액에 물(10 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(0.82 g, 7.1 mmol) 및 아세트산나트륨(0.55 g, 6.7 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 30 분동안 교반하였다. 생성된 백색 고형물을 여과를 통해 수거하고 물로 세정한 후 진공 하에 건조시킴으로써 표제 화합물을 얻었다(1.2 g, 4.0 mmol, 57%).

mp: 225-226°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.17(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, J=8.7, 2H), 6.93(d, J=8.3, 1H), 6.92(d, J=8.7, 2H), 6.77(d, J=2.4, 1H), 6.53(dd, J=2.4, 8.3, 1H), 6.44(s, 2H), 6.06(s, 2H).

## 실시예 5

## 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(5.2 g), 브롬화시클로헥실(25 mL), 및 DMF(25 mL) 중의 탄산칼륨(10 g)의 혼합물을 90°C에서 질소 하에 2일동안 가열하였다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(100 mL)로 희석시키고 물(2 x 50 mL), 2N NaOH(3 x 15 mL), 물(20 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고,  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ 로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 오일 형태로 얻었다(2.1 g, 24%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  9.86(s, 1H), 7.82(d, J=8.5, 2H), 6.98(d, J=8.5, 2H), 4.38(m, 1H), 2.01-1.38(m, 10H).

## b) 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(50 mL) 중의 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드(2.1 g) 용액에 실온에서 물(20 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(1.24 g) 및 아세트산나트륨(0.87 g) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분동안 교반하고, 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물(3 x 50 mL)로 세정한 후 진공 하에 건조시킴으로써 백색 고형물로서 표제 화합물을 얻었다(2.2 g, 72%).

mp: 215-217°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.08(s, 1H), 7.61(d, J=8.5, 2H), 6.92(d, J=8.5, 2H), 6.41(s, 2H), 4.38(m, 1H), 1.91-1.24(m, 10H).

## 실시예 6

## 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(1.5 g), 브롬화시클로헥실(3.5 mL), 및 N,N-디메틸 아세트아미드(40 mL) 중의 탄산칼륨(2.4 g)의 혼합물을 17 시간동안 질소 하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(80

mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 오일 형태로 얻었다(1.7 g, 63%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCI<sub>3</sub>): δ 9.86(s, 1H), 7.80(m, 2H), 6.91(m, 2H), 4.38(m, 1H), 2.04-1.52(m, 12H).

#### b) 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(20 mL) 중의 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드(1.7 g) 용액에 실온에서 물(10 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(0.96 g) 및 아세트산나트륨(0.69 g) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 30 분 동안 교반하고, 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물(3 x 30 mL)로 세정한 후 진공 하에 건조시킴으로써 백색 고형물로서 표제 화합물을 얻었다(1.7 g, 79%).

mp: 215-216°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.07(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.61(d, J=8.4, 2H), 6.89(d, J=8.4, 2H), 6.40(s, 2H), 4.54(m, 1H), 1.98-1.47(m, 12H).

#### 실시예 7

#### 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드

4-플루오로벤즈알데히드(4.1 mL), 5-인다놀(5.2 g), 및 N,N-디메틸 아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(5.5 g)의 혼합물을 질소 하에 17 시간 동안 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(100 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 오일 형태로 얻었다(6.2 g, 68%).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.91(s, 1H), 7.83(d, J=8.8, 2H), 7.23(d, J=7.8, 1H), 7.04(d, J=8.8, 2H), 6.94(s, 1H), 6.85(d, J=7.8, 1H), 2.92(t, J=7.2, 4H), 2.13(m, 2H).

##### b) 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(100 mL) 중의 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드(6.2 g) 용액에 실온에서 물(50 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(3.2 g) 및 아세트산나트륨(2.3 g) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 1 시간 동안 교반하고, 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물(3 x 100 mL)로 세정한 후 진공 하에 건조시킴으로써 담황색 고형물로서 표제 화합물을 얻었다(7.5 g, 97%).

mp: 218-220°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.19(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, J=8.7, 2H), 7.24(d, J=8.1, 1H), 6.94(d, J=8.7, 2H), 6.92(s, 1H), 6.82(d, J=8.1, 1H), 6.45(s, 2H), 2.84(t, J=7.5, 4H), 2.05(m, 2H).

#### 실시예 8

#### 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존

##### a) 4-메틸 세미카르바지드

벤젠(5 mL) 중의 메틸 이소시아네이트(5.74 mmol, 0.34 mL) 용액을, EtOH(10 mL) 중의 히드라진 히드레이트(0.18 mL, 5.74 mmol) 교반 용액에 10 분에 걸쳐 첨가하였다. 추가의 벤젠(5 mL)을 첨가하고, 생성된 용액을 1 시간 동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 제거하고, 여액은 농축시켜 표제 화합물 289 mg(57%)을 백색 고형물로서 얻었다.

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.55(d, 3H), 4.01(s, 2H), 6.22(bs, 1H), 6.86(s, 1H).

##### b) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존

EtOH(20 mL) 중의 4-메틸 세미카르바지드(289 mg, 3.28 mmol) 및 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(355 mg, 1.64 mmol) 용액을 실온에서 밤새 교반하였다. 이 용액에 물(100 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 30 분 동안 빙조에서 방치하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 수거하여 표제 화합물 462 mg(98%)을 백색 분말로서 얻었다.

mp: 168-169°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.67(d, 3H), 6.91-6.97(m, 3H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.15(d, 2H), 7.78(s, 1H), 10.26(s, 1H).

#### 실시예 9

#### 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

물(15 mL) 중의 시안산나트륨(1.43 g) 용액에 메틸히드라진(1.0 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 17 시간 동안 실온에서 교반한 후 아세트산(2 mL)을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3 시간 동안 더 교반한 후 실온에서 에탄올(30 mL) 중의 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(1.1 g) 용액에 첨가하였다. 2 시간 동안 교반한 후, 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물(3 x 20 mL)로 세정한 다음 진공 하에 건조시킴으로써 표제 화합물을 백색 고형물로서 얻었다(1.4 g, 96%).

mp: 153-154°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.86(d, J=8.4, 2H), 7.67(s, 1H), 7.29-7.09(m, 4H), 6.99(d, J=8.4, 2H), 6.65(br s, 2H), 3.22(s, 3H).

#### 실시예 10

## 4-(시클로헥실메톡시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(시클로헥실메톡시)벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(1.41 g, 11.5 mmol), (브로모메틸)시클로헥산(1.0 mL, 11.5 mmol), 및 N,N-디메틸 아세트아미드(25 mL) 중의 탄산 칼륨(3.2 g)의 혼합물을 17 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(75 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 갈색 오일 형태로 얻었다(1.6 g, 7.3 mmol, 63%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 9.88(s, 1H), 7.82(d, J=8.4, 2H), 6.99(d, J=8.4, 2H), 3.83(d, J=6.0, 2H), 2.05-1.04(m, 11H).

## b) 4-(시클로헥실메톡시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 72% 수율로 제조하였다.

mp: 218-219°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.07(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(d, J=8.5, 2H), 6.92(d, J=8.5, 2H), 6.40(s, 2H), 3.80(d, J=6.3, 2H), 1.82-1.64(m, 6H), 1.27-1.01(m, 5H), C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석, 계산치: C, 65.43; H, 7.69; N, 15.26. 실측치 C, 65.56; H, 7.59; N, 14.99.

## 실시예 11

## 3-플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 3-플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드

3,4-디플루오로벤즈알데히드(4.9g, 34.5 mmol), 4-플루오로페놀(4.9 g, 35.7 mmol), 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(5.0 g, 36.2 mmol)의 혼합물을 5 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(75 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후, 활성 목탄으로 탈색시킨 다음 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 백색 오일 형태로 얻었다(6.1 g, 26.0 mmol, 75%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 9.89(d, J=2.1, 1H), 7.72-7.59(m, 2H), 7.13-6.93(m, 4H).

## b) 3-플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 80% 수율로 제조하였다.

mp: 233-234°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32(s, 1H), 7.95(d, J=12.6, 1H), 7.80(s, 1H), 7.43(d, J=9.0, 1H), 7.27-7.21(m, 2H), 7.11-7.05(m, 3H), 6.54(s, 2H), C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>에 대한 원소분석, 계산치: C, 57.73; H, 3.81; N, 14.43. 실측치: C, 57.84; H, 3.62; N, 13.81.

## 실시예 12

## 4-(4-테트라히드로피란옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(4-테트라히드로피란옥시)벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(2.0 g, 16.4 mmol), 4-클로로테트라히드로피란(3.6 mL, 32.8 mmol) 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(4.5 g, 32.6 mmol)의 혼합물을 20 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(120 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 황색 오일 형태로 얻었다(1.0 g, 4.8 mmol, 29%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>): δ 9.87(s, 1H), 7.83(d, J=8.5, 2H), 7.00(d, J=8.5, 2H), 4.62(m, 1H), 4.02-3.57(m, 4H), 2.08-1.77(m, 4H).

## b) 4-(4-테트라히드로피란옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 71% 수율로 제조하였다.

mp: 208-209°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.08(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.63(d, J=8.6, 2H), 6.98(d, J=8.6, 2H), 6.40(s, 2H), 4.62(p, 1H), 3.88-3.81(m, 2), 3.53-3.45(m, 2H), 1.99-1.94(m, 2H), 1.63-1.52(m, 2H).

## 실시예 13

## 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(2.0 g, 16.4 mmol), 1-메틸-4-클로로피페리딘 염산염(3.3 g, 19.4 mmol), 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산 칼륨(8.1 g, 58.6 mmol)의 혼합물을 20 시간동안 질소하에 환

류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 EtOAc(120 mL)로 희석하고, 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 황색 오일 형태로 얻었다(0.52 g, 2.4 mmol, 14%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.87(s, 1H), 7.82(d, J=9.0, 2H), 6.99(d, J=9.0, 2H), 4.44(m, 1H), 2.99(m, 2H), 2.33-2.06(m, 2H), 2.31(s, 3H), 2.06-1.92(m, 2H).

#### b) 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

에탄올(4 mL) 중의 4-(4-테트라히드로피란옥시)벤즈알데히드(120 mg, 0.55 mmol) 용액에 실온 하에 물(2 mL) 중의 세미카르바지드 염산염(118 mg, 1.06 mL) 및 아세트산나트륨(90 mg, 1.1 mmol) 용액을 첨가하였다. 2 시간동안 교반한 후, 용매를 진공하에 제거하였다. 잔류물에 EtOH(20 mL)를 첨가하였다. 생성된 고형물은 여과를 통해 분리하고, 여액은 진공하에 농축시킴으로써 생성물을 수분에 민감한 백색 고형물 형태로 얻었다(110 mg).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.05(s, 1H), 7.75(s, 1H), 7.59(d, J=8.7, 2H), 6.92(d, J=8.7, 2H), 6.37(s, 2H), 4.83(m, 1H), 2.61-2.54(m, 2H), 2.18-2.12(m, 2H), 2.15(s, 3H), 1.92-1.85(m, 2H), 1.64-1.58(m, 2H).

#### 실시예 14

#### 4-(엑소-2-노르본옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(엑소-2-노르본옥시)벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(2.1 g, 17.2 mmol), 엑소-2-브로모노르보난(4.4 mL, 34.2 mmol), 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(5.2 g)의 혼합물을 5 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(80 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 오일 형태로 얻었다(3.3 g, 15.3 mmol, 89%).

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.86(s, 1H), 7.80(d, J=9.0, 2H), 6.96(d, J=9.0, 2H), 4.67(m, 1H), 2.62-1.11(m, 10H).

##### b) 4-(엑소-2-노르본옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 78% 수율로 제조하였다.

mp: 211-212°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.07(s, 1H), 7.76(s, 1H), 7.61(d, J=8.8, 2H), 6.89(d, J=8.8, 2H), 6.40(s, 2H), 4.69-4.66(m, 1H), 2.54-0.95(m, 10).

#### 실시예 15

#### 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드

4-플루오로벤즈알데히드(4 mL, 37.5 mmol), 4-니트로페놀(5.2 g, 37.4 mmol), 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(5.3 g, 38.8 mmol)의 혼합물을 24 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(80 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 담황색 고형물 형태로 얻었다(2.1 g, 8.6 mmol, 23%).

<sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.00(s, 1H), 8.28(d, J=9.0, 2H), 7.96(d, J=8.7, 2H), 7.20(d, J=8.7, 2H), 7.15(d, J=9.0, 2H).

##### b) 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 93% 수율로 제조하였다.

mp: 221-222°C. <sup>1</sup>H NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.28(s, 1H), 8.27(d, J=9.0, 2H), 7.87(s, 1H), 7.85(d, J=9.0, 2H), 7.21-7.16(m, 4H), 6.51(s, 2H). C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>에 대한 원소분석, 계산치 C, 56.00; H, 4.03; N, 18.66. 실측치: C, 55.96; H, 4.05; N, 18.36.

#### 실시예 16

#### 4-(2-플루오로벤질옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

##### a) 4-(2-플루오로벤질옥시)벤즈알데히드

4-히드록시벤즈알데히드(2.0 g, 16.4 mmol), 2-플루오로벤질클로라이드(1.9 mL, 16.0 mmol), 및 N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 탄산칼륨(3.6 g, 26.0 mmol)의 혼합물을 5 시간동안 질소하에 환류시켰다. 냉각 후, 이 혼합물을 1:1 헥산/EtOAc(80 mL)로 희석시키고 물(2 x 30 mL), 2N NaOH(2 x 20 mL), 물(30 mL) 및 염수(20 mL)로 세정하고, Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>로 건조시킨 후 진공 하에 농축시킴으로써 표제 화합물을 백색 오일 형태로 얻었다(3.5 g, 15.2 mmol, 93%).

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  9.90(s, 1H), 7.86(d, J=8.7, 2H), 7.52–7.15(m, 4H), 7.10(d, J=8.7, 2H), 5.22(s, 2H).

b) 4-(2-플루오로벤질옥시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 86% 수율로 제조하였다.

mp: 211–212°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.11(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.67(d, J=8.8, 2H), 7.59–7.54(m, 1H), 7.48–7.40(m, 1H), 7.29–7.22(m, 2H), 7.05(d, J=8.8, 2H), 6.43(s, 2H), 5.17(s, 2H).  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}_2$ 에 대한 원소분석, 계산치 C, 62.71; H, 4.91; N, 14.63. 실측치 : C, 62.61; H, 4.93; N, 14.51.

실시예 17

4-(5,6,7,8-테트라히드로-2-나프톡시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 68% 수율로 제조하였다.

mp: 202–204°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.18(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.70(d, J=8.8, 2H), 7.09(d, J=8.1, 1H), 6.94(d, J=8.8, 2H), 6.80–6.75(m, 2H), 6.45(s, 2H), 2.69(s, 4H), 1.72(s, 4H).

실시예 18

4-(2-아다만타녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 58% 수율로 제조하였다.

mp: 226–228°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.08(s, 1H), 7.77(s, 1H), 7.62(d, J=8.5, 2H), 6.96(d, J=8.5, 2H), 6.41(s, 2H), 4.85(s, 1H), 4.55(s, 1H), 2.22–1.48(m, 13H).

실시예 19

4-(2,4,6-트리메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 66% 수율로 제조하였다.

mp: 189–190°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  10.13(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.64(d, J=8.7, 2H), 6.98(s, 2H), 2.27(s, 3H), 2.01(s, 6H).

실시예 20

2-플루오로-4-(4-플루오로페녹시)아세토페논 세미카르바존

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 제시된 바와 동일한 방식에 따라 표제 화합물을 75% 수율로 제조하였다.

mp: 218–220°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  9.36(s, 1H), 8.01(d, J=12.9, 1H), 7.62(d, J=9.0, 1H), 7.26–7.04(m, 5H), 6.57(s, 2H), 2.17(s, 3H).

실시예 21

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 [1-(카르복시메틸)염화트리메틸암모늄]히드라존

에탄올(10 mL) 중의 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(337 mg, 1.56 mmol) 용액에 실온 하에 물(5 mL) 중의 [1-(카르복시메틸)염화트리메틸암모늄]히드라진(263 mg, 1.57 mmol) 용액을 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 3 일동안 교반하고, 진공하에 약 2 mL까지 농축시킨 다음 EtOAc(2 x 10 mL)로 세정하였다. 이 수용액을 농축시켜 백색 고형물을 얻었다(228 mg, 0.59 mmol, 38%). mp: 207–209°C. NMR에서는, 생성물이 2개의 이성체로 구성된 것으로 나타났다.

$^1\text{H NMR}$ (주 이성체,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  12.05(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.74(d, J=7.2, 2H), 7.31–7.12(m, 4H), 7.05(d, J=7.2, 2H), 4.79(s, 2H), 3.32(s, 9H).

실시예 22

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 카르보메톡시히드라존

에탄올(10 mL) 중의 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(277 mg, 1.28 mmol) 용액에 물(5 mL) 중의 카르보메톡시히드라진(180 mg, 2.0 mmol)의 용액 및 AcOH(0.1 mL)을 실온 하에 순차적으로 첨가하였다. 이 혼합물을 실온에서 17 시간동안 교반하고, 물(20 mL)을 첨가하였다. 생성된 고형물을 여과를 통해 수거하고, 물로 세정한 후 진공하에 농축시킴으로써 백색 고형물 형태의 표제 화합물을 얻었다(228 mg, 0.74 mmol, 58%). mp: 109–111°C.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  11.05(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.64(d, J=8.7, 2H), 7.30–6.99(m, 6H), 3.69(s, 3H).

실시예 23

필요한 시판 알데히드를 출발 물질로 사용한 점을 제외하고는 4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존에 설명된 방법에 따라 하기 세미카르바존을 제조하였다.

피페로날 세미카르바존

mp: 227-229°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.02(s,2H), 6.46(bs,2H), 6.88(d,J=7.8,1H), 6.98-7.01(m,1H), 7.50(s,1H), 7.71(s,1H), 10.1(s,1H).

6-클로로피페로날 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.08(s,2H), 6.58(bs,2H), 7.06(s,1H), 7.78(s,1H), 8.10(s,1H), 10.3(s,1H).

1,4-벤조디옥산-6-카르복스알데히드 세미카르바존

mp: 217-220°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  4.23(s,4H), 6.41(bs,2H), 6.81-6.83(m,1H), 7.12(d,J=8.4,1H), 7.26(s,1H), 7.68(s,1H), 10.1(s,1H).

5-브로모-2-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  3.80(s,3H), 6.51(bs,2H), 7.03(d,J=2.7,1H), 7.67(d,J=2.4,1H), 8.08(s,1H), 9.44(bs,1H), 10.3(s,1H).

6-메톡시-2-나프탈알데히드 세미카르바존

mp: 268-289°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  3.86(s,3H), 6.50(bs,2H), 7.14-7.17(m,1H), 7.32(d,J=2.4,1H), 7.76-7.83(m,2H), 7.93(s,2H), 8.00-8.02(s,J=8.4,1H), 10.3(s,1H).

4-디메틸아미노-1-나프탈알데히드 세미카르바존

mp: 218-219°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  2.84(s,6H), 6.42(s,2H), 7.10(d,J=8.1,1H), 7.50-7.61(m,2H), 7.89(d,J=7.8,1H), 8.16-8.19(m,1H), 8.45(d,J=8.1,1H), 8.50(s,1H), 10.2(s,1H).

2-나프탈알데히드 세미카르바존

mp: 241-245°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.55(bs,2H), 7.47-7.53(m,2H), 7.86-7.92(m,3H), 7.99(d,J=8.4,2H), 8.06-8.09(m,1H), 10.3(s,1H).

3-퀴놀린카르복스알데히드 세미카르바존

mp: 250-253°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.65(bs,2H), 7.58-7.63(m,1H), 7.70-7.76(m,1H), 7.93-8.01(m,3H), 8.49(d,J=1.5,1H), 9.41(d,J=2.1,1H), 10.5(s,1H).

1-메틸인돌-3-카르복스알데히드 세미카르바존: mp 196~199°C

2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드 세미카르바존: mp 205~209°C

3,4,5-트리메톡시벤즈알데히드 세미카르바존: mp 210~214°C

메시트알데히드 세미카르바존: mp 192~195°C

2,2-디플루오로-5-포르밀벤조디옥솔 세미카르바존: mp 219~223°C

5-인단카르복스알데히드 세미카르바존: mp 217~220°C

펜타플루오로벤즈알데히드 세미카르바존: mp 164~166°C

6-니트로피페로날 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.23(s,2H), 6.66(bs,2H), 7.57(s,1H), 7.93(s,1H), 8.24(s,1H), 10.5(s,1H).

4-비페닐카르복스알데히드 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.50(bs,2H), 7.33-7.38(m,1H), 7.43-7.48(m,2H), 7.65-7.70(m,4H), 7.79(d,J=8.4,2H), 7.86(s,1H), 10.3(s,1H).

3,5-디메틸-4-히드록시벤즈알데히드 세미카르바존: mp 200~205°C

인돌-3-카르복스알데히드 세미카르바존: mp 207~209°C

시클로헥산카르복스알데히드 세미카르바존: mp 163~168°C

이소부틸알데히드 세미카르바존: mp 123~124°C

4-(6-브로모-4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존: mp 202~205°C

4-(N,N-디페닐아미노)벤즈알데히드 세미카르바존: mp 106~114°C

2-(4-클로로페닐티오)벤즈알데히드 세미카르바존: mp 206~209°C

## 4-트리플루오로메틸벤즈알데히드 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.60(bs, 2H), 7.70(d, J=8.1, 2H), 7.87(s, 1H), 7.93(d, J=8.1, 2H), 10.5(s, 1H).

## 디벤조푸란-x-카르복스알데히드 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  6.56(bs, 2H), 7.42(t, J=7.4, 1H), 7.53(t, J=7.5, 1H), 7.67-7.74(m, 2H), 7.90(d, J=8.4, 1H), 7.98(s, 1H), 8.15(d, J=7.8, 1H), 8.52(s, 1H), 10.3(s, 1H).

## 2-플루오렌카르복스알데히드 세미카르바존

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  3.92(s, 2H), 6.50(bs, 2H), 7.29-7.40(m, 2H), 7.58(d, J=6.9, 1H), 7.68(d, J=7.8, 1H), 7.89(t, J=6.6, 3H), 7.96(s, 1H), 10.2(s, 1H).

2-트리플루오로메틸벤즈알데히드 세미카르바존: mp 226~230°C

3-트리플루오로메틸벤즈알데히드 세미카르바존: mp 206~209°C

디페닐아세트알데히드 세미카르바존: mp 146~150°C

피페로날 2'-메틸세미카르바존: mp 224~228°C

2,2-디플루오로-5-포르밀벤조디옥솔 2'-메틸세미카르바존: mp 141~143°C

1,4-벤조디옥산-6-카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 213~220°C

6-클로로피페로날 2'-메틸세미카르바존: mp 235~237°C

6-니트로피페로날 2'-메틸세미카르바존: mp 265~266°C

4-비페닐카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 239~242°C

3-퀴놀린카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 174~176°C

2-나프탈데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 204~208°C

4-디메틸아미노-1-나프탈데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 163~165°C

6-메톡시-2-나프탈데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 212~213°C

5-인단카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 143~150°C

인돌-3-카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 230~234°C

1-메틸인돌-3-카르복스알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 200~201°C

4-페녹시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 162~167°C

3-페녹시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 126~128°C

펜타플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 169~190°C

5-브로모-2-히드록시-3-메톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 177~182°C

메시탈데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 175~179°C

2,4,6-트리메톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 160~162°C

3-히드록시-4-메톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 197~199°C

3,4-디메톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 122~130°C

3,4-디플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 158~160°C

4-트리플루오로메틸벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 162~164°C

4-트리플루오로메톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존: mp 161~163°C

## 실시예 24

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-부틸세미카르바존

물(5 mL) 중의 시안산나트륨(374 mg, 5.75 mmol) 용액에 부틸히드라진 옥살산염(891 mg, 5.0 mmol) 및 물(7 mL)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 실온에서 밤새 교반한 후 거의 건조 상태까지 농축시켰다. 이 잔류물에 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(216 mg, 1.0 mmol), EtOH(20 mL), 및 물(10 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 수거하고, 침전물을 MeOH 중에서 고온 하에 여과한 후, 7:3  $\text{CHCl}_3/\text{EtOAc}$  용매 혼합물을 사용하여 이 용매 100 mL 당 몇 방울의 TEA와 함께 섬광 크로마토그래피함으로써, 표제 화합물 74 mg(22%)을 백색 분말 형태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ :  $\delta$  0.88(t, J=7.2, 3H), 1.24-1.44(m, 4H), 3.85(t, J=7.2, 2H), 6.68(bs, 2H), 6.96(d, J=8.7, 2H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.85(d, J=8.4, 2H).

## 실시예 25

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-에틸세미카르바존

## a) 4-에틸 세미카르바지드

벤젠(5 mL) 중의 에틸 이소시아네이트(0.45 mL, 5.74 mmol) 용액을 EtOH(10 mL) 중의 히드라진 히드레이드(0.18 mL, 5.74 mmol) 교반 용액에 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간동안 실온에서 교반하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 제거하고, 여액은 농축시켜 표제 화합물 461 mg(78%)을 투명한 액체 형태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ :  $\delta$  1.10(t, J=7.2, 3H), 3.16-3.25(m, 2H), 3.65(bs, 2H), 6.04(bs, 1H), 6.87(s, 1H).

## b) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-에틸세미카르바존

EtOH(20 mL) 중의 4-에틸 세미카르바지드(210 mg, 2.04 mmol) 및 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(435 mg, 2.01 mmol) 용액을 몇 방울의 아세트산과 함께 1 시간동안 실온에서 교반하였다. 이 용액에 물(100 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 빙조에서 30 분동안 방치하였다. 침전물을 진공 침전을 통해 수거한 후, EtOAc/H<sub>2</sub>O로 재결정화하여 표제 화합물 372 mg(61%)을 백색 분말 형태로 얻었다.

mp: 148-149°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  1.05(t, J=7.2, 3H), 3.10-3.19(m, 2H), 6.94-6.99(m, 3H), 7.07-7.11(m, 2H), 7.21-7.26(m, 2H), 7.72(d, J=8.4, 2H), 7.78(s, 1H), 10.22(s, 1H).

## 실시예 26

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4,4'-디에틸세미카르바존

## a) 4,4'-디에틸 세미카르바지드

EtOH(20 mL) 중의 히드라진 히드레이드(441 mg, 13.8 mmol) 교반 용액에 Et<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 염화디에틸카르바미드(1.27 mL, 13.8 mmol) 용액을 빙조 내에서 18 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간동안 빙조에서 교반하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 제거하고, 여액은 농축시키고, EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>로 재결정화하여 표제 화합물 534 mg(38%)을 백색 고형물 형태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  2.81(d, J=18.0, 6H), 7.90(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.91(bs, 1H).

## b) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4,4'-디에틸세미카르바존

EtOH(20 mL) 중의 4-디에틸 세미카르바지드(150 mg, 1.46 mmol) 및 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(300 mg, 1.39 mmol) 용액을 몇 방울의 아세트산과 함께 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 이 용액에 물(80 mL)을 첨가하고, 이 혼합물을 빙조에서 30 분동안 방치하였다. 침전물을 진공 침전을 통해 수거한 후, EtOAc/CHCl<sub>3</sub>로 재결정화하여 표제 화합물 19 mg(4.5%)을 백색 분말 형태로 얻었다.

mp: 70-71°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  2.87(s, 6H), 6.98(d, J=9.0, 2H), 7.08-7.12(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.59(d, J=8.4, 2H), 8.12(s, 1H), 10.1(s, 1H).

## 실시예 27

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4,4'-디에틸세미카르바존

## a) 4,4'-디에틸 세미카르바지드

EtOH(20 mL) 중의 히드라진 히드레이드(432 mg, 13.5 mmol) 교반 용액에 Et<sub>2</sub>O(10 mL) 중의 염화디에틸카르바미드(1.7 mL, 13.5 mmol) 용액을 빙조 내에서 6 분에 걸쳐 적가하였다. 생성된 용액을 1 시간동안 빙조에서 교반하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 제거하고, 여액은 농축시키고, Et<sub>2</sub>O 중에서 분쇄하여 표제 화합물 592 mg(33%)을 백색 고형물 형태로 얻었다.

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  0.98-1.06(m, 6H), 3.15-3.27(m, 4H), 7.81(s, 1H), 9.30(s, 1H), 9.91(bs, 1H).

## b) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4,4'-디에틸세미카르바존

EtOH(20 mL) 중의 4-디에틸 세미카르바지드(191 mg, 1.46 mmol) 및 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드(300 mg, 1.39 mmol) 용액을 몇 방울의 아세트산과 함께 2 시간동안 실온에서 교반하였다. 이후, 과량의 4-디에틸 세미카르바지드(173 mg, 1.32 mmol)를 첨가하고, 생성된 용액을 실온에서 밤새 더 교반하였다. 이 용액에 냉수(80 mL)를 첨가하고, 이 혼합물을 빙조에서 30 분동안 방치하였다. 침전물을 진공 여과를 통해 수거한 후, EtOAc/헥산으로 재결정화하여 표제 화합물 268 mg(59%)을 담황색 분말 형태로 얻었다.

mp: 69-73°C.  $^1\text{H NMR}(\text{DMSO-d}_6)$ :  $\delta$  1.05(t, J=7.1Hz, 6H), 3.24-3.31(m, 4H), 6.98(d, J=8.7Hz, 2H), 7.08-7.13(m, 2H), 7.21-7.27(m, 2H), 7.58(d, J=8.7, 2H), 8.14(s, 1H), 10.0(s, 1H).

## 실시예 28

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(에톡시카르보닐메틸)세미카르바존

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존(0.330 g, 2.12 mmol)을 DMF(20 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 수소화나트륨(60% 분산 오일 상태, 57.5 mg, 1.44 mmol)을 첨가하고, 이 용액을 실온에서 10분동안 교반한 후, 에틸 브로모아세테이트(0.3 mL, 2.7 mmol)를 주입하였다. 이 용액을 5.5 시간동안 교반한 후, 물을 첨가하여 반응을 중지시켰다. 이 용액을 에틸 아세테이트로 희석하고, 물로 수차례 세정하여 DMF를

제거하였다. 용매를 증발 제거한 후, 미정제 생성물을 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다. 보다 큰 극성을 가진 생성물(87 mg)이 표제 화합물인 것으로 확인되었다.

mp: 147–149°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.82(d, J=8.4Hz, 2H), 7.55(s, 1H), 7.24(t, J=8.7Hz, 2H), 7.12–7.07(m, 2H), 6.96(d, J=8.4Hz, 2H), 6.80(bs, 2H), 4.72(s, 2H), 4.15–4.08(m, 2H), 1.19(t, J=6.9, 3H).

실시예 29

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2',4'-프로필렌세미카르바존

a) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(3-브로모프로필)세미카르바존

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존(0.35 g, 1.38 mmol) 및 수소화나트륨(60% 분산 오일 상태, 57 mg, 1.42 mmol)을 DMF에 용해시켰다. 이 용액을 10 분동안 교반한 후, 1,3-디브로모프로판(2.0 mL, 19.7 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을, 담황색이 백색 또는 무색으로 변할 때까지 교반하였다. 반응물을 에틸아세테이트/헥산(150 mL)으로 희석하고, 물로 수차례 세정한 후 건조 상태로 증발시켰다. 미정제 생성물은 컬럼 크로마토그래피로 정제하였다.  $^1\text{H NMR}$ 에 의해 표제 화합물을 확인하였다(242 mg).

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.70(s, 1H), 7.59(d, J=9Hz, 2H), 7.09–7.00(m, 6H), 4.12(t, J=6.6Hz, 2H), 3.49(t, J=6.0Hz, 2H), 2.22–2.13(m, 2H).

b) 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2',4'-프로필렌세미카르바존

a)의 생성물(242 mg, 0.614 mmol) 및 수소화나트륨(60% 분산 오일 상태, 26 mg, 0.65 mmol)을 실온 하에 DMF(25 mL)에 용해시켰다. 이 용액을 2 시간동안 교반한 후, 에틸아세테이트(150 mL)로 희석하고, 물로 3 차례 세정한 후 황산나트륨으로 건조시킨 다음 감압 하에 증발시켜 미정제 생성물을 얻었다. 이후, 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 표제 화합물(72 mg)을 얻었다.

mp 201–203°C.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.84(s, 1H), 7.69(d, J=8.7Hz, 2H), 7.06–6.91((m, 6H), 6.22(bs, 1H), 3.68(t, J=6Hz, 2H), 3.35(bs, 2H), 2.17(t, J=5.1Hz, 2H).

실시예 30

4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

a) 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드

N,N-디메틸아세트아미드 중의 4-플루오로벤즈알데히드(4.3 mL, 40 mmol), 파라크레졸(5 mL, 47.8 mmol) 및 탄산칼륨(7.95 g, 0.58 몰)을 질소 하에 15 시간동안 환류시켰다. 이 용액을 실온으로 냉각시킨 후 헥산/에틸 아세테이트(1:1 비, 100 mL)로 희석시키고, 물(250 mL), 수산화나트륨 수용액(2 N, 50 mL), 염수(50 mL)로 세정한 다음 황산나트륨으로 건조시키고 최종적으로 감압 하에 증발시켜 오일 생성물을 얻었다(9.72 g).

$^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.91(s, 1H), 7.83(d, J=8.7, 2H), 7.21(d, J=8.1, 2H), 7.03(d, J=8.7, 2H), 6.98(d, J=8.4, 2H), 2.38(s, 3H).

b) 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

EtOH(5 mL) 중의 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드(0.2 g) 용액을 몇 방울의 아세트산을 함유한 물 2 ml 중의 2'-메틸세미카르바존 용액(0.156 g)과 혼합하였다. 2 시간동안 교반한 후, 침전물을 진공 여과를 통해 분리하고 물로 세정한 후 진공 하에 건조시켜 표제 화합물 152 mg(57%)을 얻었다.

mp 174–176°C.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58(d, J=8.7, 2H), 7.52(s, 1H), 7.17(d, J=8.1, 2H), 6.98(d, J=8.7, 2H), 6.95(d, J=8.7, 2H), 3.36(s, 3H), 2.35(s, 3H).

실시예 31

4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드에 대해 설명한 바와 같이 제조한 4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드(204 mg, 0.814 mmol)를 에탄올(5 mL)에 용해시켰다. 이 용액에 세미카르바지드 염산염(2 mL, 1.40 mmol) 수용액 및 아세트산나트륨(1.30 mmol)을 첨가하였다. 수시간 동안 실온에서 교반한 후, 침전물이 형성되었다. 이 혼합물을 여과하여 고형물을 분리하고, 건조시킨 후 측량한 결과 206 mg(82%)이었다.

mp 196–199°C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.17(s, 1H), 7.78(s, 2H), 7.70(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66–7.62(m, 1H), 7.28–7.25(m, 2H), 6.89(d, J=8.4Hz, 2H), 6.44(bs, 2H)

4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존 또는 4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 유사한 방식으로 하기 분자들을 제조하였다.

4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 197–199°C.  $^1\text{H NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.58(d, J=8.4, 2H), 7.52(s, 1H), 6.97(d, J=8.7, 2H), 6.79(d, J=8.1, 1H), 6.60(d, J=2.4, 1H), 6.54–6.51(m, 1H), 6.00(s, 2H), 3.36(s, 3H).

4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 163-165°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58(d, J=8.4, 2H), 7.52(s, 1H), 7.19(d, J=7.2, 1H), 6.99(d, J=8.7, 2H), 6.91(s, 1H), 6.84-6.81(m, 1H), 3.36(s, 3H), 2.90(t, J=7.5, 4H), 2.16-2.08(m, 2H).

4-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 185-186°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.85(d, J=9.0, 2H), 7.67(s, 1H), 7.64(s, 1H), 7.28(m, 2H), 6.93(d, J=8.4, 2H), 6.60(bs, 2H), 3.22(s, 3H).

4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 160-162°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61(d, J=9.0, 2H), 7.53(s, 1H), 7.32(d, J=8.7, 2H), 6.99(t, J=8.4, 4H), 3.36(s, 3H).

4-(3,5-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 185-186°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.66(d, J=9.0, 2H), 7.55(s, 1H), 7.08(d, J=9.0, 2H), 6.57-6.51(m, 3H), 3.38(s, 3H).

4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 170-171°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.63(d, J=8.7, 2H), 7.53(s, 1H), 7.20-7.10(m, 1H), 7.01(d, J=9.0, 2H), 6.91-6.84(m, 1H), 6.80-6.81(m, 1H), 3.37(s, 3).

4-(2,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 185-189°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.59(d, J=9.0, 2H), 7.52(s, 1H), 7.16-7.08(m, 1H), 7.01-6.89(m, 4H), 3.36(s, 3H).

4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 170-175°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.61(d, J=9.0, 2H), 7.52(s, 1H), 7.27-7.02(m, 3H), 6.98(d, J=8.7, 2H), 3.36(s, 3H).

5,6,7,8-테트라히드로-2-나프톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 120-124°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.58(d, J=8.4, 2H), 7.52(s, 1H), 7.07-6.97(m, 3H), 6.81-6.76(m, 2H), 3.36(s, 3H).

4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 169-172°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50(d, J=11, 1H), 7.47(s, 1H), 7.29(d, J=8.4, 1H), 7.08-6.95(m, 5H), 3.36(s, 3H).

2-(4-플루오로페녹시)-4-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 173-175°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.90(d, J=7.8, 1H), 7.87(s, 1H), 7.30(d, J=8.1, 1H), 7.14(t, J=7.5, 1H), 7.08-6.94(m, 4H), 6.83(d, J=8.4, 1H), 3.31(s, 3H).

4-(4-플루오로페녹시)-2-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존, mp 122~125°C

2,6-디플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 135-136°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.67(s, 1H), 7.09-7.00(m, 6H), 3.29(s, 3H).

4-(2,4,6-트리메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 165-167°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.54(s, 1H), 7.51(d, J=4.2, 2H), 6.91(s, 2H), 6.78(d, J=8.7, 2H), 3.34(s, 3H), 2.31(s, 3H), 2.08(s, 6H).

4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 149-151°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.50(d, J=9.9, 1H), 7.47(s, 1H), 6.95(t, J=8.7, 1H), 6.76(d, J=8.4, 1H), 6.60(d, J=2.4, 1H), 6.51-6.48(m, 1H), 5.99(s, 2H), 3.35(s, 5H).

3-플루오로-4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 140-145°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.52-7.45(m, 2H), 7.28-7.28(m, 1H), 7.18(d, J=8.4, 1H), 6.98(t, J=10.2, 1H), 6.88(s, 1H), 6.81(d, J=9.9, 1H), 3.36(s, 3H), 2.89(t, J=7.5, 4H), 2.13-2.08(m, 2H).

3-클로로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 203-204°C. <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77(s, J=2.1, 1H), 7.45(s, 1H), 7.42(d, J=8.4, 1H), 7.09-6.96(m, 4H), 6.89(d, J=8.4, 1H), 3.36(s, 3H).

## 3-클로로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 147-150°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.85(s, 1H), 7.82(d, J=2.7, 1H), 7.08-6.95(m, 4H), 6.67(d, J=9.0, 1H), 6.43(d, J=2.7, 1H), 3.30(s, 3H).

## 4-(4-플루오로페녹시)-2-트리플루오로메틸벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp,  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.98(d, J=9.3, 1H), 7.78(s, 1H), 7.13-7.02(m, 6H), 3.37(s, 3H).

## 3-클로로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 204-208°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.3(s, 1H), 8.09(d, J=1.8, 1H), 7.78(s, 1H), 7.57(d, J=8.7, 1H), 7.28(t, J=9.0, 2H), 7.07-7.02(m, 2H), 6.97(d, J=8.7, 1H), 6.65(bs, 2H).

## 2-클로로-4-(플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 210-213°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.28(s, 1H), 8.40(d, J=9.3, 1H), 7.29-7.02(m, 6H), 6.57(s, 1H).

## 4-(4-플루오로페녹시)-2-트리플루오로메틸벤즈알데히드 세미카르바존

mp 182-185°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.48(s, 1H), 8.40(d, J=9.3, 1H), 7.29-7.20(m, 5H), 6.57(bs, 2H).

## 2-(4-플루오로페녹시)-4-플루오로벤즈알데히드 세미카르바존

mp 176-180°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  9.23(s, 1H), 7.56(d, J=8.7, 1H), 7.24-7.00(m, 5H), 6.70(d, J=8.4, 1H), 6.42(d, J=2.4, 1H), 6.24(bs, 2H).

## 4-(2-클로로-4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 196-199°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  10.17(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.70(d, J=8.4, 2H), 7.63(d, J=7.5, 1H), 7.26(d, J=6.3, 2H), 6.89(d, J=8.4, 2H), 6.44(bs, 2H).

## 4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 219-221°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.19(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.73(d, J=9.0, 2H), 7.43(d, J=9.0, 2H), 7.05(d, J=8.7, 2H), 7.00(d, J=9.0, 2H), 6.45(bs, 2H).

## 4-(3,5-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 186-191°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.23(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.77(d, J=8.4, 2H), 7.10(d, J=8.1, 2H), 7.06-6.96(m, 1H), 6.76(d, J=6.6, 2H), 6.47(bs, 2H).

## 4-(2,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 220-223°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.17(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.69(d, J=8.7, 2H), 7.49(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.14(m, 1H), 6.93(d, J=8.1, 2H), 6.43(bs, 2H).

## 4-(2-플루오로-4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 218-219°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.19(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.37-7.63(m, 3H), 7.30-7.23(m, 2H), 6.98(d, J=7.8, 2H), 6.44(bs, 2H).

## 2-플루오로-4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

mp 217-219°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.21(s, 1H), 8.13(d, J=8.4, 1H), 8.07(s, 1H), 7.24-7.18(m, 4H), 6.74(d, J=9.6, 1H), 6.45(bs, 2H), 6.36(s, 1H).

## 실시예 32

## 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 세미카르바존 및 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

## a) 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드

N,N-디메틸아세트아미드(30 mL) 중의 3-브로모옥탄(792 mg, 0.41 mmol), 4-히드록시벤즈알데히드(948 mg, 0.776 mmol) 및 탄산칼륨 용액을 17 시간동안 환류시켰다. 이 반응물을 실온으로 냉각시킨 후 헥산/에틸아세테이트(1:1 비, 100 mL)로 희석하고, 물(80 mL), 수산화나트륨 수용액(2N, 100 mL), 염수(100 mL)로 세정하고, 황산나트륨으로 건조시킨 다음, 최종적으로 감압 하에 농축시켜 황색 액체를 얻었다(0.33 g, 34% 수율).

$^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  4.1-3.9(m, 1H), 1.95-1.2(m, 10H), 1.00-0.81(m, 6H).

## b) 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 이 분자를 제조하였다.

mp 45°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.05(s, 1H), 7.74(s, 1H), 7.59(d, J=8.1, 2H), 6.89(d, J=8.7, 2H), 6.38(bs, 2H), 4.32-4.28(m, 1H), 1.59-1.52, 1.24-1.19, 0.90-0.82(m, 16H).

c) 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 이 분자를 제조하였다.

mp 45°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  7.72(d, J=8.7, 2H), 7.60(s, 1H), 6.91(d, J=9.0, 2H), 6.68(bs, 2H), 4.32-4.29(m, 1H), 3.19(s, 3H), 1.60-1.57(m, 4H), 1.26(bs, 7H), 0.91-0.83(m, 5H).

4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 세미카르바존 또는 4-(3-옥톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 하기 분자들을 제조하였다.

4-시클로헥톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 165-169°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.55(d, J=9.0, 2H), 7.50(s, 1H), 6.88(d, J=9.0, 2H), 4.45(m, 1H), 3.35(s, 3H), 2.03-2.00(m, 4H), 1.82-1.77(m, 4H), 1.49(m, 4H).

4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존 mp 180-185°C.

4-아다만탄톡시벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

162°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.55(d, J=9.0, 2H), 7.51(s, 1H), 6.94(d, J=8.7, 2H), 4.46(s, 1H), 3.35(s, 3H), 2.17, 1.90, 1.76(bs, 12H).

4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

141-145°C, mp 141-145°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.51-7.26(s, 13), 6.97(d, J=9.0, 2H), 6.25(s, 2H), 3.32(bs, 2H).

4-트리페닐메톡시벤즈알데히드 세미카르바존

mp 139-142°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.02(s, 1H), 7.63(s, 1H), 7.42-7.18(m, 17H), 6.64(d, J=9.0, 2H), 6.35(bs, 2H).

4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 세미카르바존

128°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.06(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.56(d, J=9.0, 2H), 7.48(d, J=8.1, 4H), 7.36-7.24(m, 4H), 7.18(d, J=5.7, 2H), 7.00(d, J=3.5, 2H), 6.57(s, 1H), 6.37(bs, 2H).

4-(엑소-2-노르본옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

180-185°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.54(d, J=8.4, 2H), 7.50(s, 1H), 6.88(d, J=8.4, 2H), 4.60(m, 1H), 2.6-1.2(m, 10H).

4-(4-테트라히드로피란옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

mp 185-186°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.57(d, J=8.4, 2H), 7.51(s, 1H), 6.94(d, J=9.0, 2H), 4.54(m, 1H), 4.03-3.60(m, 2H), 3.63-3.35(m, 2H), 3.35(s, 3H), 2.02(m, 2H), 1.82(m, 2H).

실시예 33

4-벤질벤즈알데히드 세미카르바존 및 4-벤질벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

a) 4-벤질벤즈알데히드

-78°C에서 무수 THF 30 mL 중의 (4-브로모페닐)페닐메탄(5.42 mmol) 용액을 nBuLi(헥산 중의 1.6 M, 4.4 mL)으로 처리하였다. 1 시간 후, N-포르밀피페리딘(THF 중의 5.94 mmol)을 주사기를 통해 첨가하였다. 이 용액을 밤새 교반한 후 감압 하에 증발시켰다. 컬럼 크로마토그래피를 통해 표제 생성물을 얻었다(1.74 g).

$^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.55(s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.45-7.15(m, 6H), 4.10(s, 2H).  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  9.55(s, 1H), 7.84(d, 2H), 7.45-7.15(m, 6H), 4.10(s, 2H).

b) 4-벤질벤즈알데히드 세미카르바존은 4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 제조하였다.

mp 118-120°C.  $^1\text{H}$  NMR (DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.12(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60(d, J=7.5, 2H), 7.30-7.17(m, 6H), 6.37(bs, 2H), 3.94(s, 2H).

c) 4-벤질벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존은 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존에 대해 설명한 바와 같이 제조하였다.

mp 142-144°C.  $^1\text{H}$  NMR (CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  7.56(d, J=8.1, 2H), 7.30-7.12(m, 6H), 4.00(s, 2H), 3.35(s, 3H).

## 실시예 34

4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존 및 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

## a) 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드

트리플루오로-p-크레졸(1.60 g, 0.992 mmol)을 0°C 하에 무수 THF(20 mL) 중에 용해시켰다. 이 용액을 질소로 10 분동안 세정하였다. 이 용액에 수소화나트륨(60%의 오일 분산액 상태, 0.522 g, 13.0 mmol)을 첨가하였다. 이 용액을 50 분동안 0°C에서 교반한 후, 빙조를 제거하였다. 4-플루오로벤즈알데히드를 첨가하였다(0.925 mL, 8.60 mmol). 이 용액을 밤새 교반하였다. 용액을 헥산/에틸아세테이트(1:1 비, 60 mL)로 희석하고, 물, 수산화나트륨 수용액(2N, 50 mL), 염수로 세정한 후, 황산나트륨으로 건조시켰다. 유기층을 감압 하에 증발시켜 고형 생성물을 얻었다(0.570 g, 22% 수율).

## b) 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존

4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존에 대해 설명한 바와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

mp 156-159°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.65-7.60(m,4H), 1.52(s,1H), 7.09(t,J=8.4,2H), 3.36(s,3H).

## c) 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

4-(4-플루오로-2-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존에 대해 설명한 바와 유사한 방식으로 표제 화합물을 제조하였다.

mp 119-122°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  10.21(s,1H), 7.80-7.74(m,5H), 7.20(t,J=7.8,4H), 6.48(bs,2H).

## 실시예 35

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(카르바밀메틸)세미카르바존

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존(0.674 g, 2.47 mmol) 및 수소화나트륨(60%의 오일 분산액 상태, 104 mg, 2.60 mmol)을 DMF(30 mL)에 첨가하여 황색 용액을 제조하였다. 10 분후, 2-브로모아세트아미드(0.693 g, 5.00 mmol)를 첨가하였다. 반응물이 탈색되면, 에틸 아세테이트(150 mL)를 첨가하고, 반응물을 물로 3회 세정하였다. 유기층을 분리하고 농축시켜 고형물을 얻었다. 미정제 생성물은 컬럼 크로마토그래피를 통해 정제하여 표제 화합물 100 mg(12%)을 얻었다.

mp 219-223°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.79(d,J=7.5,2H), 7.45(s,2H), 7.24(t,J=8.1,2H), 7.113(m,2H), 6.95(d,J=8.1,2H), 4.49(s,2H).

이와 유사한 방식으로 하기 화합물들을 제조하였다.

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(3-시아노프로필)세미카르바존

mp 167-178°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.59(d,J=9.6,3H), 7.06-6.96(m,6H), 4.11(t,J=6.6,2H), 2.46(t,J=7.2,2H), 2.04-1.96(m,2H).

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(2-프로피닐)세미카르바존

mp 141-142°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.86(d,J=8.7,2H), 7.76(s,1H), 7.24(t,J=9.0,2H), 7.12-7.08(m,4H), 6.97(d,J=8.7,2H), 6.80(bs,2H), 4.72(s,2H).

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(2-에톡시카르보닐메틸)세미카르바존

mp 147-149°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7.82(d,J=8.4,2H), 7.55(s,1H), 7.24(t,J=8.7,2H), 7.12-7.07(m,2H), 6.96(d,J=8.4,2H), 6.80(bs,2H), 4.72(s,2H), 4.15-4.08(m,2H), 1.19(t,J=6.9,3H).

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-(2-프로페닐)세미카르바존

mp 134-135°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  7.80(d,J=8.7,2H), 7.56(s,1H), 7.23(t,J=8.7,2H), 7.10-7.06(m,2H), 6.94(d,J=8.4,2H), 6.69(bs,2H), 5.78-5.74(m,1H), 5.10(d,J=10.2,1H), 4.99(d,j=17.1,H), 4.53(s,2H).

## 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-벤질세미카르바존

mp 182-183°C.  $^1\text{H NMR}$  ( $\text{DMSO}$ ):  $\delta$  7.22(d,J=7.8,2H), 7.56(s,1H), 7.31(t,J=7.2,3H), 7.22(m,4H), 7.08-7.05(m,2H), 6.90(d,J=7.2,2H), 5.15(s,2H).

## 실시예 36

 $\text{Na}^+$  채널 차단제로서의 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

전술한 전기 물리학적 결합 분석법으로 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존을 시험한 후, 급속 해리된 래트의 해마 뉴런에서 기록된 전압 개폐  $\text{Na}^+$  전류의 용량 의존적 억제율을 산출하였다. 이 화합물의  $\text{Na}^+$  전류에 대한 차단 효과는 보유 전압에 상당히 민감하다. 예를 들어, 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존은, 0.1~10  $\mu\text{M}$ 의 농도에서는 보유막 전압 -100 mV로부터 활성화되는  $\text{Na}^+$  전류에 거

의 영향을 미치지 않으나, 보유 전위가 점차 탈분극화됨에 따라 전위의 상승과 함께 전류를 억제시킨다.

표 1은, 다른 보유 전압에서 측정한 표제 화합물의 농도-억제 곡선으로부터 얻은 IC<sub>50</sub> 값을 제시한 것이다. 이들 연구에서의 대부분의 전위 차단은 -60 mV의 막 보유 전압에서 관찰되었다. 이 보유 전압에서의 Na<sup>+</sup> 전류량은, -100 mV의 보유 전압에서 발생하는 전류량에 비해 65% 정도 감소하였다. 이러한 전류의 감소는, Na<sup>+</sup> 채널의 정지 상태 불활성화에 기인된 것이었다. 표제 화합물의 억제 전위와 Na<sup>+</sup> 채널 불활성화도 간에는 직접적인 관계가 있었다(표 1 참조). 즉, 불활성화도가 높을수록 길항 관계 전위가 높아진다. 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존은 피크 전류에서 측정한 Na<sup>+</sup> 채널 전류-전압 관계의 전체적인 형태에 거의 영향을 미치지 않았다.

이 데이터는, 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존이 불활성화 상태의 전압 민감성 Na<sup>+</sup> 채널에 결합하고, 휴지 상태의 Na<sup>+</sup> 채널에 대해서는 약한 전위를 갖는다는 것을 말해준다{렉스데일 등의 문헌[Mol. Pharmacol. 40:756-765(1991)], 쿠오 및 빈의 문헌[Mol. Pharmacol. 46:716-725(1994)]}. 불활성화된 Na<sup>+</sup> 채널에 대한 상기 화합물의 결합기 길항물질 해리 상수(K<sub>d</sub>)는 약 0.6 μM이었다.

[표 1]

보유 전위와, 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존에 의한 Na <sup>+</sup> 전류 억제 전위와, Na <sup>+</sup> 전류 불활성화도 간의 관계		
보유 전위(mV)	IC <sub>50</sub> (mM)	Na <sup>+</sup> 전류 불활성화도(%)
-100	> 30	0
-90	25	2
-80	4.9	8
-70	2.2	25
-60	1	65

[표 2]

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존(화합물 A)에 의한 Na <sup>+</sup> 채널 부위 1 및 부위 2의 조절		
Na <sup>+</sup> 채널	화합물	IC <sub>50</sub>
부위 1	테트로도톡신	12 nM
	리도카인	> 100 μM
	화합물 A	> 100 μM
부위 2	테트로도톡신	> 100 μM
	리도카인	29.9 μM
	화합물 A	22 μM

#### 실시예 37

##### 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존의 항 외상 수용 활성화

포르말린 시험을 통해 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존의 진통 활성을 측정하였다. 후술된 바와 같이 일부 변경된 사항을 제외하고는 헨스카르 등의 문헌[J. Neurosci. Method 14:69-76(1985)]에 기재된 방법을 이용하였다.

마우스를 실험 조건에 적응시키기 위해 플렉시글라스 용기 내에서 1 시간 이상동안 방치하였다. 이 적응 기간 후, 마우스의 체중을 측정하고 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존을 경구 투여 또는 복강내 투여하였다. 대조군 마우스에는 염수(10 ml/kg)를 투여하였다. 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존을 투여하고 15 분후(복강내 투여) 또는 30 분후(경구 투여), 마우스의 우측 상단 발등 표면에 포르말린(염수 중의 5% 포르말데히드 용액 20 ml)을 투여하였다. 마우스를 플렉시글라스 용기로 즉시 옮기고, 각각의 마우스가 주사한 발을 핥거나 물어뜯는 데 소요되는 시간을 1 시간의 관찰 기간에 걸쳐 매 5 분마다 기록하였다. 본 명세서에 제시한 데이터는 포르말린 투여 후 0~5 분(초기) 및 5~60 분 지점(후기)에 해당하는 데이터이다. 포르말린 시험의 후기 데이터는 5분 동안의 11개 값에 대한 평균치이다.

이 시험의 결과는 도 1에 제시하였다. 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존의 항 외상 수용 활성이 입증되었다. 상기 화합물은 경구 및 복강내 투여 경로 모두에서 ED<sub>50</sub> 효능이 약 5~10 mg/kg이었다.

#### 실시예 38

##### 항경련제로서의 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존

최대 전기 쇼크에 의한 발작(MES)을 차단하는 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존의

효능을 이하의 방법을 통해 측정하였다.

유고 바실(Ugo Bacile) ECT 장치(모델 7801)를 사용하여 전류(50 mA, 60 펄스/초, 0.8 msec 펄스 폭, 1 초의 지속 기간, 직류)를 가하여 발작을 유발시켰다. 마우스의 등표면 상의 느슨한 피부를 매달아 마우스를 구속한 후, 영수 코팅된 각막 전극을 2개의 각막에 가볍게 유지시켰다. 전류를 가하고, 마우스를 강직성 하지 신근 반응의 발생 여부에 대해 최대 30 초동안 관찰하였다. 하지가 신체면으로부터 90°를 초과하여 연장되는 것을 강직성 발작으로 정하였다.

시험 과정 이전 30 분 지점에 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존을 마우스에게 경구 투여하였다. 상기 화합물은 MES에 대해 보호 효능을 나타내 보였으며, 이때 ED<sub>50</sub>(동물의 50%를 보호하는 용량)은 5.3 mg/kg이었다.

본 발명의 추가 화합물도 생체외 및 생체내에서 시험하고, 그 결과를 표 3에 제시하였다. 이들 화합물의 상대적인 시험관 내 효능은, HEK-293 세포에서 안정하게 발현되는 사람의 골격 근육 Na<sup>+</sup> 채널 서브유닛을 억제하는 효능으로 측정하였다. 이러한 세포주를 사용하는 Na<sup>+</sup> 전류 기록 및 분석에 이용되는 기술은 실시예 36에 기재된 것과 유사하였다. 이들 연구에는, 약물을 결합시키는 시간을 달리하는 탈분극화 예비펄스 단계, 비결합된 채널을 초회 항원 자극시키기 위한 단기간(5 밀리초)의 재분극화 단계, 및 억제된 채널 비율을 측정하는 시험 펄스(5 밀리초) 단계를 이용한다. 이후, 피크 전류의 감소를 예비 펄스 기간에 대한 함수 관계로서 구성하고, 단일 지수 적합도로 시간 상수( $\tau$ )를 측정하였다. 길항물질 농도에 대한 함수 관계인  $1/\tau$  플롯에 의해 길항물질의 육안 결합 속도를 계산할 수 있다. 본 발명의 이들 추가 화합물들의 항경련 활성은 실시예 38에 기재된 바와 같이 측정하였다.

[표 3]

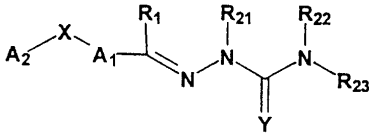
화합물 명	HsmNa <sup>+</sup> Ki(M)	MES(ED <sub>50</sub> , mg/kg)
4-(2-피리미딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존	1.1	
4-시클로헥톡시벤즈알데히드 세미카르바존	0.25	3.2
4-(5-인단옥시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.04	1.7
3-플루오로-4-(4-플루오로페닐)벤즈알데히드 세미카르바존	0.68	3
4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.21	1.6
4-(4-부톡시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	6	14.9
4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.67	3.4
3-[4-(4-플루오로페녹시)페닐]메틸렌]아미노옥사졸리딘-2-온	67	
4-(4-플루오로페닐)벤조일세미카르바지드	70	
4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.2	
4-(2-플루오로-4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.06	
4-(4-플루오로티오페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존	0.13	
라모트리긴	16	
4-(4-플루오로페닐)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존	0.15	1.5
2-[4-(3-플루오로벤질옥시)벤질아미노]-2-메틸프로판아미드	0.4	
4-(4-플루오로페녹시)페닐메틸세미카르바지드	7.5	4.2
4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존	0.15	0.9
2'-메틸-4-(4-플루오로페녹시)페닐메틸세미카르바지드	16	3.2

이상에서는 본 발명을 충분히 설명하였으나, 본 발명의 영역 또는 이것의 임의의 실시 형태에 영향을 미치지 않는 한에서는 조건, 배합 및 다른 매개 변수의 범위를 넓게 하여 본원 발명을 수행할 수도 있음을 당업자들은 알 것이다. 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 공보는 그 전문을 본 명세서에서 참고로 인용하였다.

**(57) 청구의 범위****청구항 1**

나트륨 채널의 차단에 반응하는 장애를 갖고 있는 포유 동물에 유효량의 하기 화학식 1의 화합물 또는 이것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그를 투여하는 것이 특징인 상기 장애의 치료 방법:

(화학식 1)



상기 식 중,

Y는 산소 또는 황이며,

R<sub>1</sub>은 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이고,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이거나, R<sub>21</sub>은 상기 정의와 같고, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 이들이 결합되어 있는 질소 원자와 함께 피페리딘, 피페라진 및 모르폴린으로 이루어지는 군에서 선택된 헤테로고리를 형성하며,

A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 독립적으로 아릴, 헤테로아릴, 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리인데, 이들은 임의로 치환 가능하고,

X는 O, S, NR<sub>24</sub>, CR<sub>25</sub>R<sub>26</sub>, C(O), NR<sub>24</sub>C(O), C(O)NR<sub>24</sub>, SO, SO<sub>2</sub> 또는 공유 결합 중 하나인데, 여기서 R<sub>24</sub>는 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이고, R<sub>25</sub> 및 R<sub>26</sub>은 독립적으로 수소, 알킬, 시클로알킬, 알케닐, 알키닐, 할로알킬, 아릴, 아미노알킬, 히드록시알킬, 알콕시알킬 또는 카르복시알킬이며,

단, A<sub>1</sub>과 A<sub>2</sub> 모두 페닐이고 X가 O 또는 S인 경우에, 상기 장애에서 경련은 배제된다.

**청구항 2**

제1항에 있어서,

A<sub>1</sub>과 A<sub>2</sub>은 모두 임의 치환된 아릴부인 것이 특징인 방법.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

A<sub>1</sub>과 A<sub>2</sub>는 페닐부이고, 이들은 독립적으로 할로겐, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-8</sub>시클로알킬, 시아노, C<sub>1-6</sub>알콕시 및 C<sub>6-10</sub>아릴옥시로 이루어지는 군에서 독립적으로 선택된 1 또는 2개의 치환체로 임의 치환된 것이며,

Y는 O이고,

R<sub>1</sub>은 수소, C<sub>1-6</sub>알킬, C<sub>3-8</sub>시클로알킬 또는 C<sub>6-10</sub>아릴이며,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 독립적으로 수소 또는 C<sub>1-6</sub>알킬이고,

X는 산소 또는 황인 것이 특징인 방법.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub> 중 하나 이상이 C<sub>1-6</sub>알킬인 것이 특징인 방법.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

상기 화합물이,

4-페녹시벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(4-클로로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(4-브로모페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-메톡시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3,4-디플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로-2-플루오로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3-메틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-t-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-프로필페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-s-부틸페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)아세토페논 세미카르바존,  
 4-(4-브로모페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페녹시)프로피오페논 세미카르바존,  
 4-페닐말캅토벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페닐말캅토)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로페닐말캅토)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(6-퀴놀리닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)시클로헥산-1-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 4-(테트라히드로피라닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-벤질벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 3-플루오로-4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존, 및  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존  
 으로 이루어지는 군에서 선택되는 것이 특징인 방법.

#### 청구항 6

제1항에 있어서,  
 상기 화합물이,  
 4-(2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,





**청구항 18**

제12항에 있어서,

Y가 산소이고,

R<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 아릴이며,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>이 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

A<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐 또는 나프틸이며,

A<sub>2</sub>가 수소, 알킬, 할로알킬 또는 할로겐으로 임의 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 1,3,5-트리아지닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐, 퀴놀리닐, 퀴녹살리닐 또는 나프틸이고,

X는 0 또는 S인 것이 특징인 화합물.

**청구항 19**

제12항에 있어서,

Y가 산소이고,

R<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 아릴이며,

R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>이 독립적으로 수소 또는 알킬이고,

A<sub>1</sub>이 수소, 알킬, 할로알킬 또는 할로겐으로 임의 치환된 피리디닐, 피리미디닐, 1,3,5-트리아지닐, 퀴놀리닐, 푸라닐, 티오펜 또는 나프틸이며,

A<sub>2</sub>가 수소, 알킬, 할로알킬 또는 할로겐으로 임의 치환된 페닐, 3,4-메틸렌디옥시페닐, 3,4-에틸렌디옥시페닐 또는 나프틸이고,

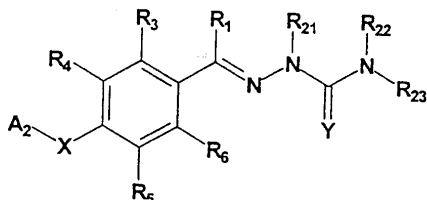
X는 0 또는 S인 것이 특징인 화합물.

**청구항 20**

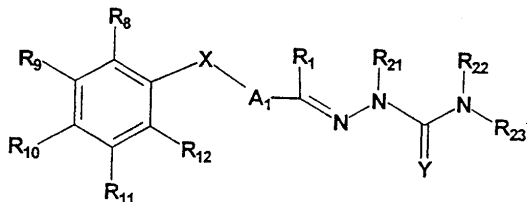
제12항에 있어서,

하기 화학식 II 또는 III으로 표시되는 것이 특징인 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그:

(화학식 II)



(화학식 III)



상기 식 중,

R<sub>1</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, X, Y, A<sub>1</sub> 또는 A<sub>2</sub>는 제12항에서 정의한 바와 같고, 단 A<sub>1</sub> 및 A<sub>2</sub>는 임의로 치환된 페닐 이외의 것이며,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

R<sub>3</sub>과 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>와 R<sub>6</sub>은 -OCH<sub>2</sub>O-, -OCF<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH=CH-CH=CH-로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지를

형성하며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고,

$R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

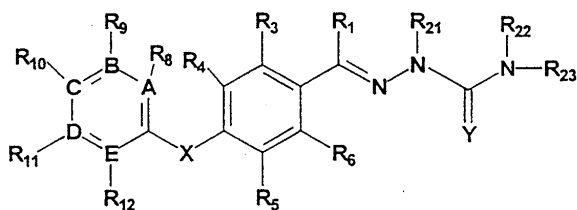
$R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$  중 하나는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지를 형성하며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이다.

### 청구항 21

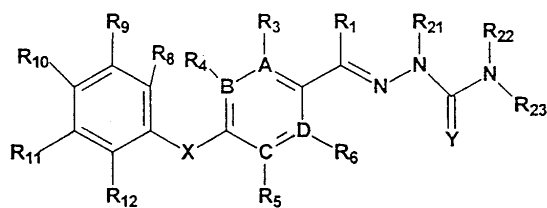
제12항에 있어서,

하기 화학식 IV 또는 V로 표시되는 것이 특징인 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그:

(화학식 IV)



(화학식 V)



상기 식 중,

$R_1, R_{21}, R_{22}, R_{23}, X$  및  $Y$ 는 제12항에서 정의한 바와 같고,

$A, B, C, D$  및  $E$ 는 독립적으로 질소 또는 탄소이며, 단  $A, B, C, D$  및  $E$  중 3개 이하가 질소이고, 상기  $A, B, C, D$  또는  $E$ 가 질소일 때  $A, B, C, D$  또는  $E$ 에는 산소 이외의 치환체는 존재하지 않으며,

$R_3, R_4, R_5$  및  $R_6$ 은 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

$R_3$ 과  $R_4$  또는  $R_5$ 과  $R_6$ 은  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지이며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고,

$R_8, R_9, R_{10}, R_{11}$  및  $R_{12}$ 는 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시, 아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는

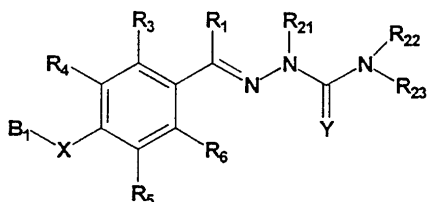
$R_8$ 과  $R_9$ , 또는  $R_9$ 와  $R_{10}$ , 또는  $R_{10}$ 과  $R_{11}$ , 또는  $R_{11}$ 과  $R_{12}$  중 하나는  $-OCH_2O-$ ,  $-OCF_2O-$ ,  $-(CH_2)_3-$ ,  $-(CH_2)_4-$ ,  $-OCH_2CH_2O-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2CH_2N(R_7)CH_2-$ ,  $-CH_2N(R_7)CH_2CH_2-$  및  $-CH=CH-CH=CH-$ 로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지이며, 여기서  $R_7$ 은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이다.

### 청구항 22

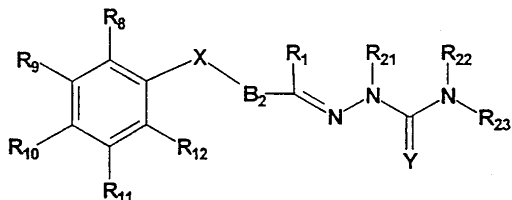
제12항에 있어서,

하기 화학식 VII 또는 VIII로 표시되는 것이 특징인 화합물 또는 그것의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 프로드러그:

(화학식 VII)



(화학식 VIII)



상기 식 중,

R<sub>1</sub>, R<sub>21</sub>, R<sub>22</sub>, R<sub>23</sub>, X 및 Y는 제12항에서 정의한 바와 같고,B<sub>1</sub>은 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리가  
며,B<sub>2</sub>는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 탄소고리 또는 임의 치환된 포화 또는 부분 불포화 헤테로고리가  
며,R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> 및 R<sub>6</sub>은 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테로고  
리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴  
알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬,  
카르복시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시,  
아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는R<sub>3</sub>과 R<sub>4</sub> 또는 R<sub>5</sub>과 R<sub>6</sub>은 -OCH<sub>2</sub>O-, -OCF<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH=CH-CH=CH-로 이루어지는 군에서 선택된 브릿지를  
형성하며, 여기서 R<sub>7</sub>은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이고,R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 독립적으로 수소, 할로, 할로알킬, 아릴, 시클로알킬, 포화 또는 부분 불포화 헤테  
로고리, 헤테로아릴, 알킬, 알케닐, 알키닐, 아릴알킬, 아릴알케닐, 아릴알키닐, 헤테로아릴알킬, 헤테  
로아릴알케닐, 헤테로아릴알키닐, 시클로알킬알킬, 헤테로시클로알킬, 히드록시알킬, 아미노알킬, 카르복  
시알킬, 알콕시알킬, 니트로, 아미노, 우레이도, 시아노, 아실아미도, 히드록시, 티올, 아실옥시,  
아지도, 알콕시, 카르복시, 카르보닐아미도 또는 알킬티올이거나, 또는R<sub>8</sub>과 R<sub>9</sub>, 또는 R<sub>9</sub>와 R<sub>10</sub>, 또는 R<sub>10</sub>과 R<sub>11</sub>, 또는 R<sub>11</sub>과 R<sub>12</sub> 중 하나는 -OCH<sub>2</sub>O-, -OCF<sub>2</sub>O-, -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-, -  
(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>-, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>N(R<sub>7</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- 및 -CH=CH-CH=CH-로  
이루어지는 군에서 선택된 브릿지를 형성하며, 여기서 R<sub>7</sub>은 수소, 알킬 또는 시클로알킬이다.**청구항 23**

제22항에 있어서,

B<sub>1</sub>이 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐 또는 피  
페리디닐인 것이 특징인 화합물.**청구항 24**

제22항에 있어서,

B<sub>2</sub>가 시클로펜틸, 시클로헥실, 시클로헵틸, 테트라히드로푸라닐, 테트라히드로피라닐, 피롤리디닐 또는 피  
페리디닐인 것이 특징인 화합물.**청구항 25**

제12항에 있어서,

상기 화합물이,

4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 세미카르바존,

4-시클로헵틸옥시벤즈알데히드 세미카르바존,

4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-시클로헥실옥시벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(테트라히드로피라닐옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(1-메틸-4-피페리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-트리플루오로메틸페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(디페닐메톡시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-벤질벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(5-인다닐옥시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 3-플루오로-4-(3,4-메틸렌디옥시페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-니트로페녹시)벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존,  
 4-(4-플루오로페녹시)-3-플루오로벤즈알데히드 2'-메틸세미카르바존, 및  
 4-(4-플루오로페녹시)벤즈알데히드 4'-메틸세미카르바존  
 으로 이루어지는 군에서 선택되는 것이 특징인 화합물.

#### 청구항 26

제12항에 있어서,

상기 화합물이,

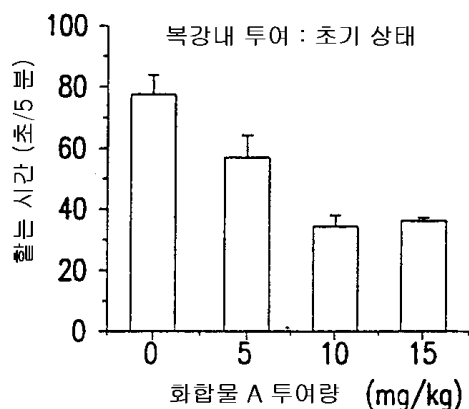
4-(2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(3-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 4-(4-클로로-2-피리딘옥시)벤즈알데히드 세미카르바존,  
 2-페녹시피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존,  
 2-(4-클로로페녹시)피리딘-5-카르복스알데히드 세미카르바존, 및  
 2-(4-플루오로페녹시)피리딘-3-카르복스알데히드 세미카르바존  
 으로 이루어지는 군에서 선택되는 것이 특징인 화합물.

#### 청구항 27

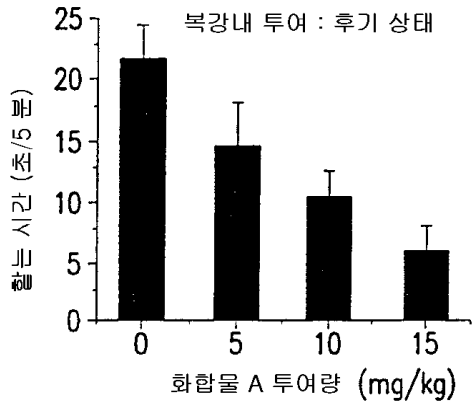
제12항 내지 제26항 중 어느 하나의 항에 의한 화합물과 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 것이 특징인 약학 조성물.

#### 도면

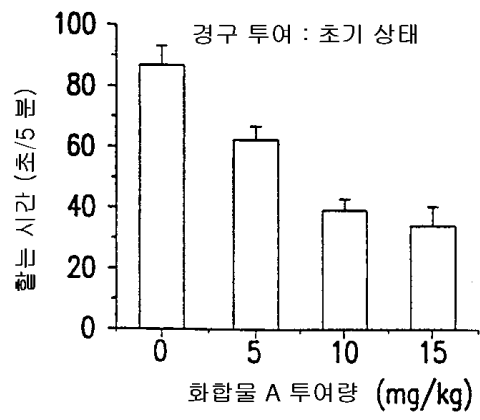
도면 1a



도면 1b



도면 1c



도면 1d

