

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁵
C07D 498/10
A61K 31/42

(45) 공고일자 1994년02월02일
(11) 공고번호 특 1994-0000830

| | | | |
|------------|---|-----------|----------------|
| (21) 출원번호 | 특 1990-0012169 | (65) 공개번호 | 특 1991-0004631 |
| (22) 출원일자 | 1990년08월08일 | (43) 공개일자 | 1991년03월29일 |
| (30) 우선권주장 | 4094/89 1989년08월10일 헝가리(HU) | | |
| (71) 출원인 | 리히터 게데온 베기에스제티 기아르 알티 에바 프리드만, 가보 게레브 헝가리 1475 부다페스트, 기욤로이 우트 19-21 | | |

(72) 발명자

에디트 토스
헝가리 1114 부다페스트, 스자볼크스카 엠. 유. 17
요세프 퇴르레이
헝가리 1137 부다페스트, 카토나 제이. 유. 41
산도르 게르게
헝가리 1103 부다페스트, 솜파 쿼즈 13
라줄로 스흐포르니
헝가리 1114 부다페스트, 스자볼크스카 엠. 유. 7
벨라 키스
헝가리 1103 부다페스트, 게르젤리 유. 48
에바 팔로시
헝가리 1025 부다페스트 밴드 유. 21
도라 그로오
헝가리 1021 부다페스트, 나프라포르고 유. 17
이스트반 라스즈로브스즈키
헝가리 1111 부다페스트, 바르토크 비. 유. 16
에르제베트 라피스
헝가리 1173 부다페스트, 아바리게트 유. 86
페렌크 아우스
헝가리 1024 부다페스트, 파크시르타 유. 157/에이
라줄로 가알
헝가리 1103 부다페스트, 게르젤리 유. 48

(74) 대리인 문창화

심사관 : 이병현 (책자공보 제3528호)

(54) 2-옥소-3, 8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체와 그 제조방법 및 그것을 함유하는 억제학적 조성물

요약

내용 없음.

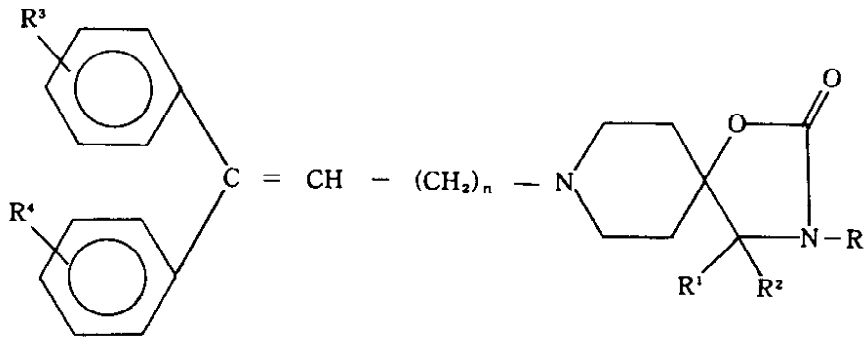
명세서

[발명의 명칭]

2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체와 그 제조방법 및 그것을 함유하는 억제학적 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 신규한 치료학적으로 활성인 일반식(1)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체와 그것의 산부가염 및 제4급 암모늄염은 물론 이들 함유하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.



상기 식에서, R은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴 또는 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬그룹을 의미하는데, 상기 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴이나 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬그룹은 그 방향족 부분이 하나 또는 그 이상의, 동일하거나 상이한 할로겐(들)로 치환되거나 하는 또는그 이상의 C₁₋₄ 알킬이나 C₁₋₄ 알콕시 그룹(들)으로 치환되어질 수 있는 것이며 ; R¹과 R²중 하나는 히드록실 그룹을 나타내고 다른 하나는 메틸그룹을 나타내며 ; R³과 R⁴는 같거나 다르고, 수소, 한개나, 그 이상의 할로겐(들), C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, C₁₋₄ 알카노익산에 의하여 선택적으로 에스테르화된 트리할로메틸 그룹이나 히드록실 그룹을 나타내며 ; n은 1이거나 2이다.

치료학적으로 유용한 2-옥소-1-옥사-2,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체들은 문헌에 많이 설명되어 있다.

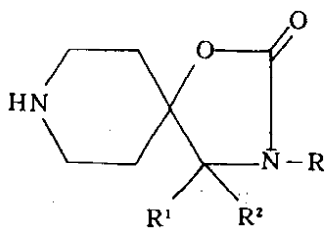
그 화합물들은 예컨대, 다음 공보들에서 보고되어 있다 :

C.A. 78, 719668t, C.A. 71, 91359d(1969) ; C.A. 78, 23876q(1973) ; C.A. 81, 33153C Z 및 105368b(1974) ; C.A. 95, 161765e(1981) ; 또한 독일 특허명세서 제2,013,729, 2,013,668 및 2,163,000과 벨지움 특허명세서 제775,984,774,170, 786,631 및 825,444 ; 영국 특허명세서 제 1,100,281 ; 공고된 네덜란드 특허명세서 제7,214,689 ; 또한 미국 특허명세서 제3,555,033, 3,594,386, 4,244,961 및 4,255,432에 보고되어 있다.

본 발명에 의한 일반식(I)의 화합물들과 현재까지 공지된 유사한 유도체들간의 중요한 차이점은 스피로데칸 골격의 4위치와 선택적으로 3위치에 결합된 치환체들의 성질에서 나타난다.

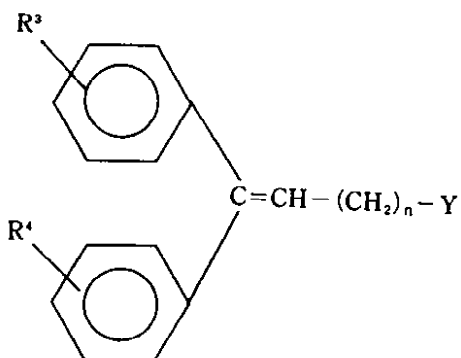
본 발명의 또다른 국면에 따르면, 일반식(I)의 화합물과, 그것들의 산부가염 및 제4급 암모늄염을 제조하는 방법을 제공하는 것으로 그 제조방법은

a) 일반(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체



(II)

(상기 식에서 R, R¹과 R²는 위에서 정의된 바와 같다)를 일반식(III)의 디페닐 알켄 유도체

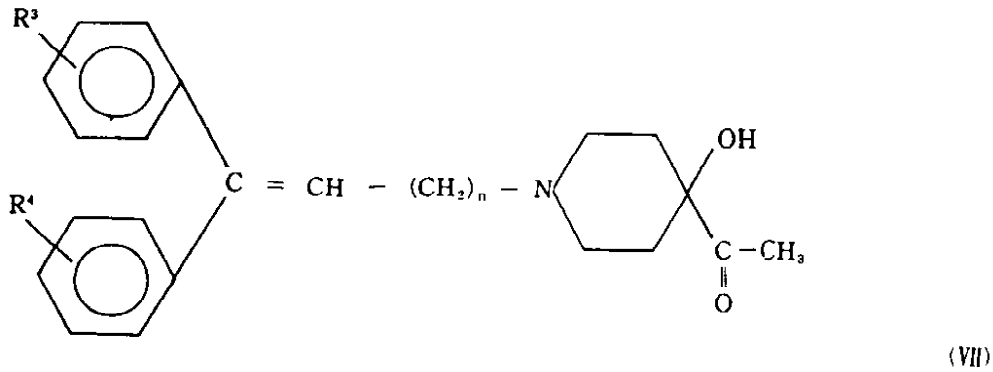


(III)

(상기 식에서 R³, R⁴와 n은 위에서 정의된 바와 같고, Y는 할로겐이나 C₁₋₄ 알킬술포닐옥시 또는 아

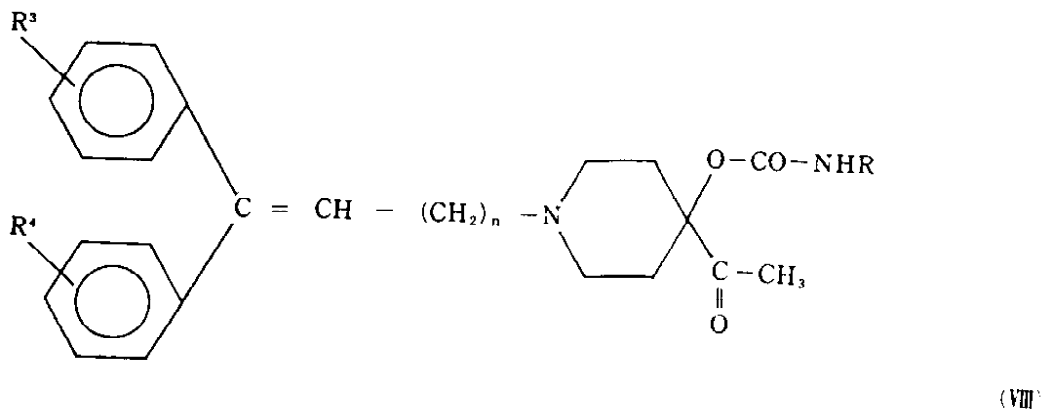
릴술폰닐옥시 그룹)와 반응시키거나 ;

b) 일반식(VII)의 4-아세틸-4-히트록시피페리딘 유도체(이 식에서 R^3 , R^4 및 n 은



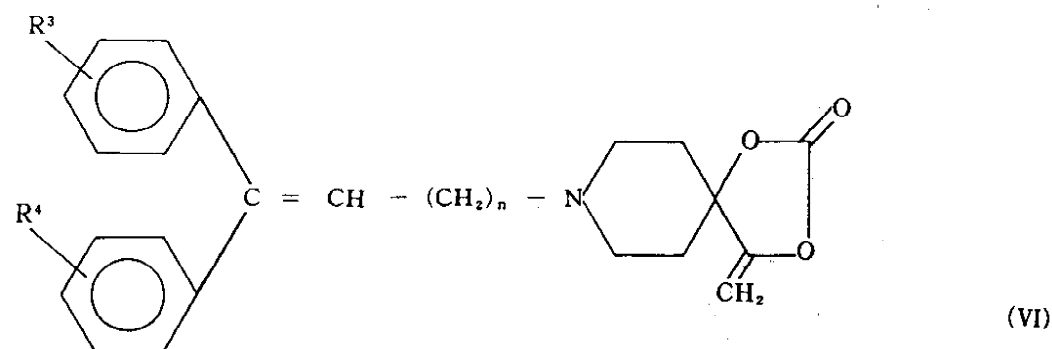
위 식에서 정의한 바와 같음)를, 일반식 R-NCO의 이소시아네이트

(여기에서 R은 수소를 제외하고 위에서 정의한 바와 같음)와 반응시킨 다음, 여기에서 얻은 일반식(VIII)의 4-아세틸-4-카바모일옥시피페리딘(이 식에서 R, R^3 , R^4 및 n 은 상기 정의된 바와 같음)을 환식화 시키거나,

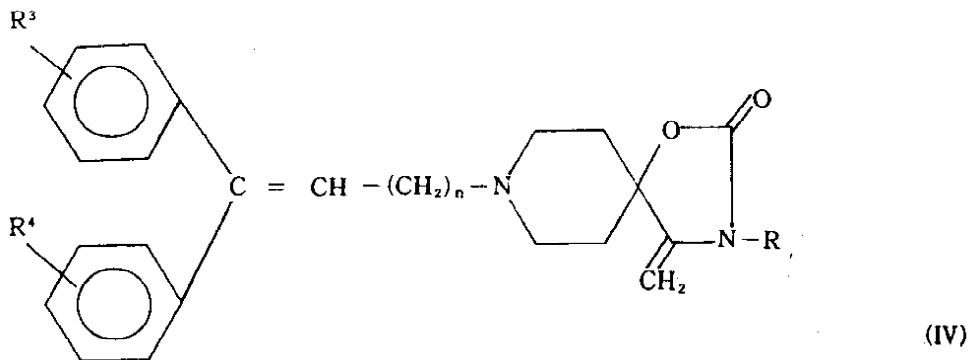


c) 일반식(VIII)의 4-아세틸-4-카바모일옥시피페리딘 유도체(여기에서 R^3 , R^4 및 n 은 위에서 정의한 바와 같은 R은 식 R-NCO에 대해 정의한 바와 같음)을 환식화 시키거나 ;

(d) 일반식(VI)의 화합물(이 식에서 R^3 , R^4 및 n 은 위에서 정의된 바와 같다)을, 일반식 R-NH₂ (이 식에서 R은 일반식(I)에 관하여 정의된 바와 같다)와 반응시키거나 ;



e) 일반식(IV)의 4-메틸렌-2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체(이 식에서 R, R^3 , R^4 및 n 은 상기 정의한 바와 같다)를



산성매질에서 수화시킨 다음, 필요하면 이렇게 얻은 일반식(I)의 화합물(이 식에서, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 은 식(I)에 대해 정의한 바와 같음)의 기능그룹을 공지된 방법으로 또다른 화합물로 변형시키고/또는 이렇게 얻은 일반식(I)의 화합물(이 식에서 R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 은 상기 정의된 바와 같음)을 산과 반응시켜 산 부가염을 얻고/또는 염으로서 얻은 일반식(I)의 화합물(여기에서 R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 및 n 은 위에서 정의한 바와 같음)을 염기로 처리하여 그것의 유리염기형을 유리시키고/또는 그렇게 얻은 일반식(I)의 화합물(여기서 R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 은 상기 정의된 바와 같음)을 그것의 제4급 암모늄염으로 전환시키는 것으로 구성되어 있다.

본 발명에 따른 공정 a)에서 일반식(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체는 일반식(II)의 디페닐알켄 유도체(이 식에서 Y 는 예컨대, 메틸옥시나 토실옥시 그룹이나 할로겐, 바람직하게는 염소나 브롬을 의미한다)와 반응한다.

이 반응은 불활성 유기용매내에서, 그 반응에서 유리된 산을 결합할 수 있는 염기의 존재하에 달성하는 것이 바람직하다. 적절한 용매로는 예컨대 지방족 알칸올 이를테면 에탄올, 이소프로판올이나 부탄올 ; 방향족 탄화수소 이를테면 클로로벤젠이나 톨루 ; 에텔 이를테면 디부틸 에텔이나 디옥산 ; 제3급 지방족 산아미드 이를테면 디메틸 포름 아미드나 디메틸 아세트 아미드 ; 케톤 이를테면 아세톤, 메틸에틸케톤이나 메틸이소부틸케톤이지만 상기 용매들의 혼합물을 이용할 수도 있다. 그 산에서 유리된 산을 결합하기 위하여는 무기염이나 제3급 유기염기, 예를들면 알칼리금속이나 알칼리토금속의 탄산염이나 탄산수소염은 물론 유기염기 예를들면 트리에틸아민, 디메틸아닐린 또는 피리딘을 사용할 수도 있지만, 일반식(II)의 화합물 과량도 이 목적에 적절하다. 이 반응은 실온과 그 반응혼합물의 비점사이에서 실시될 수 있고 촉매도 첨가할 수 있다. 적절한 촉매로는 알칼리 금속요오드화물 류이다. 불활성가스 이를테면 질소나 아르곤하에 작업을 하는 것이 바람직하다.

본 발명에 의한 공정 b)의 경우에 일반식(VII)의 4-아세틸-4-하이드록시피페리딘 유도체를 일반식 $R-NCO$ 의 이소시아네이트와 반응시킨 다음 거기에서 얻은 일반식(VII)의 4-아세틸-4-카바모일옥시피페리딘 유도체를 환식화한다.

첫째단계에 따른 축합반응은 공지된 방법/Houben-Weyl : Methoden der Organischen Chemie, VIII권 /3, 137쪽 내지 147쪽(1952)/으로 실시된다.

그렇게 얻은 4-아세틸-4-카바모일옥시-피페리딘 유도체를 염기의 존재하에 환식화시키는 것이 바람직하다.

알칼리금속 초산염, 탄산염, 알콕사이드, 히드록사이드와/또는 제3급 유기염기 예컨대 피리딘, 트리프로필아민이나 피콜린이 염기성 촉매로서 환식화에 이용될 수 있고 ; 유기염기류가 그 반응의 용매로서 사용될 수도 있다. 또한 적절한 용매들로는 메탄올, 에탄올, 프로판올이나 부탄올과 같은 지방족 알콜 ; 염화메틸렌, 헥산, 시크로헥산, 벤젠, 톨루엔이나 크실렌과 같은 지방족 탄화수소, 지환식 탄화수소 또는 지방족 탄화수소 ; 디메틸포름아미드나 N -메틸피롤리돈과 같은 산 아미드류 ; 디부틸에텔이나 디옥산과 같은 에텔 ; 아세토니트릴과 같은 니트릴류 ; 술폰사이드, 예컨대 디메틸술폰사이드 ; 및 상기 용매들의 혼합물들이다. 이 반응은 어떤 용매없이도, 예컨대 용융상태로 실시될 수도 있으며, 환식화를 촉진하기 위하여는 온도를 높이는 것이 적절하다. 이 반응은 40°C 와 그 반응혼합물의 비점사이에서 달성하는 것이 바람직하다. 아르곤이나 질소와 같은 불활성 가스하에 작업하는 것이 절절하다. 바람직한 구체예의 의하면 일반식 $R-NCO$ 의 이소시아네이트와 일반식(VII)의 4-아세틸-4-하이드록시피페리딘 유도체의 반응에서 얻은 일반식(VIII)의 4-아세틸-4-카바모일옥시피페리딘 유도체를 분리하지 않고 적절한 염기 존재하에 동일한 반응 혼합물내에서 직접 환식화하는 것이다.

본 발명의 공정 c)의 경우에 공정 b)의 제2단계에 대하여 설명된 공정을 따른다.

본 발명의 공정 d)에 따라 일반식(VI)의 화합물을 일반식 $R-NH_2$ 의 아민과 반응시킨다. 이 반응은 적절한 용매내에서 어떤 용매도 없이 실시할 수 있다. 적절한 용매들로는 예컨대 에탄올, 부탄올, 시클로헥산올, 벤질알콜과 같은 지방족이나 지환식 또는 방향 지방족 알콜 ; 헥산, 크실렌, 클로로벤젠이나 니트로벤젠과 같은 지방족이나 방향족 탄화수소 ; 에텔, 예컨대 디옥산이나 디- n -부틸에텔 ; 및 제3급 유기염기, 예컨대 피콜린이나 트리에틸아민 또는 피리딘이 있지만 일반식 $R-NH_2$ 의 아민의 과량도 이 반응의 용매로서 사용할 수 있다. 이 공정은 실온과 그 반응 혼합물의 비점사이의 온도에서, 바람직하게는 불활성가스 예컨대 아르곤이나 질소하에 실시될 수 있다.

본 발명의 공정 e)에 따른 수화반응은 무기산 및/또는 유기산의 존재하에 물을 함유하는 매질에서 실시된다. 적절한 산류들로는 예를들면, 할로겐화수소, 황산, 인산, 개미산, 방향족족존산, 옥살산

및 이와 유사한 것들이 있다. 이 반응은 5°C와 이 반응 혼합물의 비점사이의 온도에서 실시된다.

또한 일반식(I)의 화합물을 공지된 방법을 이용하여 산 부가염 및 제4급 암모늄으로 전환시킬 수 있다. 산 부가염을 제조하기 위하여는 무기산이나 유기산 이를테면 할로겐화수소, 예를들면 염화수소 및 브롬화수소 ; 황산, 인산 및 개미산, 초산, 프로피온산, 옥살산, 글리콜산, 말레인산, 푸말산, 호박산, 주석산, 아스코르빈산, 구연산, 말릭산, 살리실산, 젖산, 벤조산, 신남산, 아스파르틱산, 글루타민산, N-아세틸-아스파르틱산이나 N-아세틸 글루타민산 및 메탄술폰산이나 아레네술폰산 같은 알칼술폰산, 예를들면, P-톨루엔술폰산 등이 이용될 수 있다.

염의 형성은 예를들면 그 상응하는 산을 불활성용매, 예를들면 에탄올에서 제조된 일반식(I) 화합물의 용액에 첨가시킨 다음 그 형성된 염을 바람직하기로는 물과 혼화성이 없는 유기용매 예컨대 디에틸에테르를 첨가하여 침전시키는 방법으로 실시될 수 있다.

제4급 암모늄염의 제조를 위해서는 저급알킬, 알케닐 혹은 할로겐화벤질 또는 알킬술페이트를 이용하는 아세톤, 아세토니트릴, 에탄올 또는 그것들의 혼합물에서 실온에서부터 그 용매의 비점까지 범위의 온도로 실시하는 것이 바람직하다.

그 얻어진 산 부가염이나 제4급 암모늄염은 예를들면 여과시켜 분리하고 필요시에는 재결정시켜 정제할 수 있다.

이와는 반대로, 그 상응하는 유리염기를 알칼리 처리하여 그것들의 염으로 부터 유리시킬 수 있다.

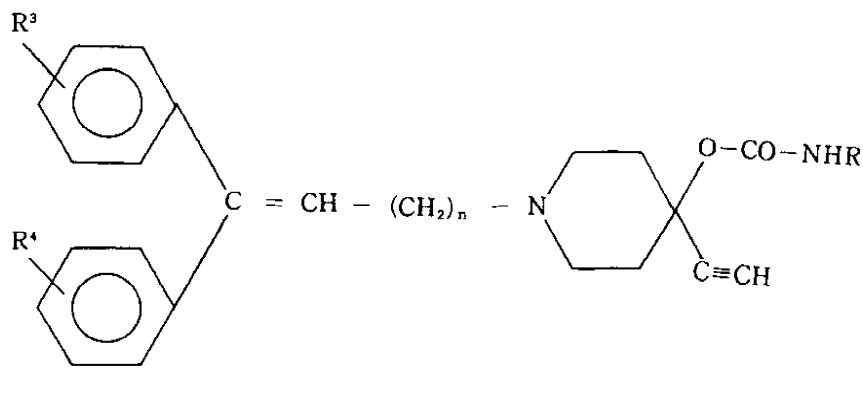
본 발명 공정에서 사용된 출발물질들은 부분적으로 공지되어 있거나 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다. 출발물질로서 사용된 일반식(VII)과 (VIII)의 화합물들은 신규하고 그 자체의 생물학적 활성도 갖고 있다.

일반식(III)의 화합물들은 다음 참조문헌들에 따라 제조될 수 있다. 벨지움 55, 3406(1922) ; 분석 화학 555, 80(1952) ; 영국 특허명세서 제683,950 ; 야구가꾸 자쓰히 82, 1088(1952) ; 월간화학회지 4066(1959) ; Coll.Czechoslov. 화학통신 38, 3879(1973).

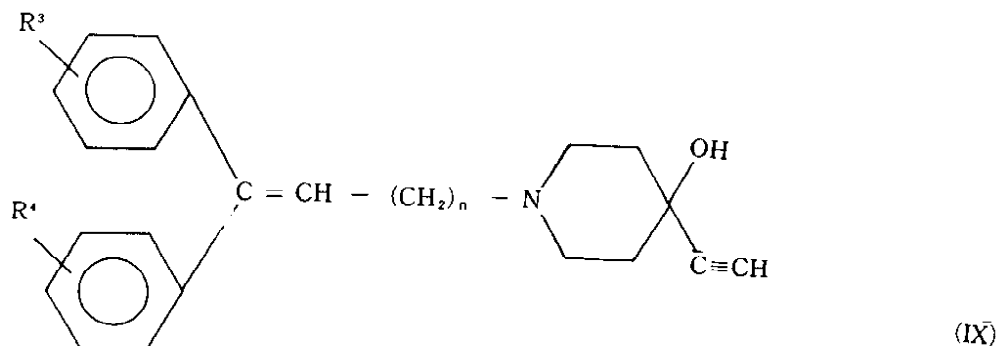
일반식(II) 화합물의 제조는 헝가리 특허출원 제4092호/89에 설명되어 있다.

일반식(IV)의 화합물은 일반식(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체(여기에서 R¹과 R²는 둘다 메틸렌 그룹을 나타내고 R은 상기와 같다)를 일반식(III)의 디페닐알켄유도체들과 반응시켜서 제조할 수 있다.

일반식(V)



와 (VIII)의 카바메이트들은 예컨대, 일반식(IX)나 (VII) 각각의 화합물을



위에서 설명한 바와 같은 일반식 R-NCO의 이소시아네이트와 반응시켜서 얻을 수 있다.

일반식(VI)의 화합물은 산성매질내에서 일반식(V)의 4-카바모일옥시-4-에티닐피페리딘 유도체를 환식화시킨 다음 그 결과 얻어진 이미노화합물을 물과 반응시켜서 제조할 수 있다.

일반식(VII)의 4-아세틸-4-히드록시피페리딘 유도체는 예를들면 적절한 4-에티닐-4-히드록시피페리

딘 유도체를 수화시켜서/참조 예를들어 Houben-Weyl : 유기화학방법, VII/2권, 826 내지 835쪽 (1973)/또는 일반식(VI)의 적절한 4-메틸렌-2-옥소-1,3-디옥사-8-아자스피로[4,5]데칸 유도체의 알카리처리에 의하여 합성시킬 수 있다.

일반식(IX)의 화합물은, 예를들면 헝가리 특허명세서 제166,769호나 Farmaco(Pavia) 과학판. 12, 34(1957)에 설명된 바와 같은 적당하게 치환된 4-피페리돈 유도체의 에틸화 반응에 의하여 제조할 수 있다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 신규 화합물과 그 염은 유용한 약리학적 성질을 가지며 그것들은 중추 신경계에서 예컨대, 선택적인 도파민성 발생작용을 발휘하고 항 저산소증, 항 저혈증, 항 산소결핍증 및 항 건망증 특성을 나타낸다. 그것들의 도파민성 발생효과를 인하여 그 화합물들은 파질성 및 부파질성 대뇌 영역에서 중추도파민(이후 DA라 함) 수용체들을 억제한다. 그 화합물들은 대뇌 산소결핍증이나 저혈증으로 인해서 생긴 일차적 병변, 예를들면 대뇌부종 산소결핍증으로 인하여 생긴 기억상실에 대한 보호를 할 수 있고, 격렬한 산소결핍 상태하에 있는 동물의 생존을 연장할 수 있다. 일반식(I)의 화합물은 조병(躁病), 여러가지 기관의 흥분, 정신운동의 불안, 과운동증(hyperkinesia), 노인성 치매 및 다중경색, 알츠하이머 질병, 인식기능의 장애, 저혈적 부상(ischaemic injuries) 및 이와 유사한 것들과 같은 여러가지 질병의 예방 및 치료에 널리 이용될 수 있다.

본 발명에 따른 신규화합물의 급성독성실험을 위해 쥐에게 경구투여한 결과, 화합물 A,B,E의 LD₅₀은 2000mg/kg 이상이었으며, D 화합물의 LD₅₀은 1500mg/kg 이상이였다.

본 발명에 따른 일반식(I)의 신규 화합물들의 억제학적 효과를 위에서 설명된 방법을 이용하여 연구하였다.

1. 아포모르핀에 의해서 유발된 운동의 기능항진과 상동증의 억제

아포모르핀은 동물들의 상동증적 행동과 기능항진이 그 자체에서 나타나는 쥐들과 여러가지 동물 종류들에서 특징적인 증후군을 유발한다/억제학적 약리학 19 627(1957) ; 신경 유전학회지 40, 97(1977) ; 정신병 연구 학회지 11, 1(1974) ; 약제학적 약리학회지 25, 1003(1973) ; 및 자연 263, 338(1976)/.

160g 내지 180g의 무게를 가진 숫놈의 하노브-위스타(Hannover-Wistar)쥐들을 이들 시험에 사용했다. 그 시험 화합물을 2% 트윈 80용액에 현탁시키고 증류수를 첨가하여 필요한 용도까지 희석시켰다. 상응하는 투여량 5ml/kg의 용량으로 쥐들에게 투여했다. 대조그룹은 시험물질을 포함하지 않은 상기 용액으로 처리하였다.

그 시험 화합물의 경구 투여량 2.5mg/kg으로 처리한 다음 한 시간만에 그 쥐들을 1mg/kg의 아포모르핀 염산 부가염으로 피하 처리하였다.

아포모르핀 투여 후 15분만에 그 동물들을 마이크로 프로세서에 의하여 조절되는 5-채널 행동관측장치에 넣고 그 동물들의 통제된 상동운동을 15분간 측정했다. 클로자핀(화학적으로 8-클로로-11-(4-메틸-1-피페라지닐)-5H-디벤조[b,e][1,4]디아제핀)을 기준 약물로서 2.5mg/kg의 투여량으로 사용했다. 그 결과를 두가지 운동형태에 대한 조절%로 표시했다.

더우기 그 화합물들의 카타렐시 발생(카타렐시 유발성) 효과에 관하여 G. Stille 및 H. Launer(아르프나임-Forsch) 21, 252(1971)의 방법을 사용하여 조사 연구하였다. 이 시험에서, 시험물질의 여러가지 투여량으로 경구투여한 숫놈의 90 내지 110g짜리 위스타 쥐들을 사용했다. 카타렐시증 동물들의 수를 처리 후 6시간동안 매 시간마다 기록했다. 그 동물이 8cm 높이로 장치된 수평봉에 상측 다리를 올려 놓으므로써 생긴 뒤틀린 체위를 30초 이내에 교정하지 않았을때는 그 동물을 카타렐시증에 걸린 것으로 간주했다. 카타렐시증 동물의 %로 부터 ED₅₀ 값을 계산했다. 그 결과가 표 1에 요약되어 있다.

표 1에 사용된 약자는 다음과 같다.

LMA : 운동작용

n = 동물의 수

p.o. : 경구투여

S.E. : 평균값의 표준 오차

A : 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3,4-디메틸-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염

B : 3-벤질-8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염

[표 1]

| 화합물 | 아포모르핀에 의하여 유발된 LMA 상동증의 억제(조절%로 표시) | | 카타렐시 효과를 나타내는 ED ₅₀ mg/kg | n |
|------|--|-----|---|---|
| | LMA | 상동증 | p.o. | |
| A | -40 | 0 | 300 | 5 |
| B | -25 | +15 | 300 | 5 |
| 클로자핀 | -25 | +11 | 31.9 | 5 |

대조구 : LMA : 100% (438.9±54.7초±S.E.)

상동증 : 100% (105.0±13.7초±S.E.)

본 발명에 따른 일반식(1)의 화합물이 2.5mg/kg 경구투여량은 아포모르핀-유발된 운동기능항진을 감소시키며, 기준약물과 동일한 효능을 갖거나 기준약물보다 현저하게 더 높은 효능을 가지는 반면, 이와 유사하게 클로자핀에 관하여는 그것들이 상동증을 억제하지 못하였다는 것이 표 1에서 명백하다. 그 화합물들의 카타렐시 효과는 기준약물인 클로자핀의 경우보다 10배나 높은 함량에서야 비로소 나타났다. 그래서, 본 발명에 따른 일반식(1)의 신규 화합물의 추체외로(extrapyramidal)의 부작용은 덜 빈번하거나 없을 것으로 기대될 수 있다.

2. 저 산소증에 의한 기억손상(향신경성 효과)의 억제

무게 210 내지 230g의 숫놈의 자연적인(유전학적으로) 고혈압의 쥐들을 이 시험에 사용했다. 활동을 기피하는 행위를 3일동안 30주기로 구성되는 훈련에 의하여 6-채널 자동조절되는 셔틀박스에서 전개했다. 단일주기내에서 주어진 조건의 자극으로서 15초동안 1Hz 주파수의 단속광 자극과 조건이 주어지지 않은 조건으로서 10초동안 0.8mA의 전기적 자극을 15초간의 상호 신호시간에 사용했다.

4일째 되던날, 시험하기 한 시간전에 그 동물들을 그 시험 화합물의 경구 투여량 10mg/kg으로 처리하였다. 두개의 대조구를 이 시험에서 사용하고 그중 하나를 위약으로 처리하는 한편 다른 하나를 위약으로 처리하고 저 산소증에 노출시켰다.

피라세탐(화학적으로 2-옥소-1-피롤리딘 초산 아마이드)과 디히드로 에르고 톡신을 기준 약물로서 사용했다.

그 동물의 동작을 그 박스에 6% 용량의 산소와 94% 용량의 질소를 함유하는 가스 혼합물로 200ml/min/box의 비율로 흘려보내는 방법으로 저 산소증 조건하에서 시험하였다. 조건이 정해진 기피반응의 수(생략부호로 이후부터는 : CAR이라고 함)를 계산했다. 저 산소증 기억손상에 대한 그 화합물들의 보호효과를 다음식을 사용하여 계산하였다.

$$\text{보호효과 \%} = \frac{(\text{처리된 CAR } \bar{X}) - (\text{위약+저산소증 CAR } \bar{X})}{(\text{위약 CAR } \bar{X}) - (\text{위약+저산소증 CAR } \bar{X})} \times 100$$

상기 식에서 보호효과는 %로 표시된 저산소증 기억손상을 억제하는 효과를 의미하고 CAR \bar{X} 는 주어진 동물 그룹에서 조건이 주어진 반응수의 평균값을 의미한다.

대조구의 %로 표시한 저 산소 기억손상에 대한 그 화합물의 보호효과를 표 2에서 나타냈다.

3. 저 중성(hypobaric) 저 산소증의 억제

무게 200 내지 220g의 숫놈의 자연발생(유전학적으로)적인 고혈압 쥐들을 이 연구에서 사용했다. 각각 세 마리 동물들로 구성된 그룹을 1ℓ 용량의 데시 케이터에 넣고 압력을 20초 이내에 170Hgmm(22.66kPa)까지 줄이고, 계속하여 같은 수준을 유지했다. 시험 한 시간 전에 그 동물들을 그 시험 화합물의 여러가지 경구 투여량으로 처리했다. ED₅₀ 값(즉, 위약으로 처리된 대조구의 것과 비교하여 50%까지 시험동물의 생존시간을 연장하는 투여량)을 측정하여 표 3에 요약했다. 표 2 및 표 3에 사용된 약어는 다음과 같다.

b : 3-벤질-8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염

PIR : 피라세탐

DHE : 디히드로에르고톡신

[표 2]

| 화합물 | 투여량 mg/kg p.o. | 건망증에 대한 보호, % | n |
|-----|----------------|---------------|---|
| b | 10 | 64 | 6 |
| PIR | 500 | 85 | 6 |
| DHE | 10 | 63 | 6 |

[표 3]

| 화합물 | 저중성 저산소증에 대한 보호, ED ₅₀ mg/kg p.o. | n |
|-----|---|----|
| b | 23.7 | 10 |
| PIR | 293.0 | 10 |
| DHE | 50.0* | 10 |

x : 40%만의 생존이 상기 높은 투여량의 DHE에 의하여 달성되었다.

4. 대뇌(뇌) 부종의 억제

그 화합물들의 대뇌 부종 억제효과를 다음 방법/분석적 약제학 FR. 42, 431(1984)/에 의하여 연구하였다.

180 내지 200g의 무게인 7마리의 숫놈 하노브-위스타 쥐로 구성된 그룹을 5일간 트리에틸 염화주석(아래에서는 TET라 함) 2.5mg/kg으로 매일 처리하여 대뇌 부종을 유발시켰다. /TET(Merck-Schuchardt, Darmstadt, FRG)를 교반하면서 증류수에 녹이고 그 동물을 오전 7시에 매일 교반된 용액으로 경구 처리했다/

기준 화합물과 시험 화합물을 울트라 투락스 교반기를 사용하여 0.5%중량의 카복시메틸 셀룰로즈 용액에서 균질하게 한 다음 투여하는 동안도 역시 교반을 계속했다. 이들 화합물을 두가지 경우에 0.5ml/체중 100g의 용량을 TET 처리 후 먼지는 1시간만에, 다음에는 6시간만에 경구로 투여했다. 대조구는 위에서와 같은 구간과 용량으로 TET의 용매(즉, 증류수)와 그 화합물들의 담체(즉, 05%의 중량의 카복시메틸 셀룰로즈 용액)로 투여했다.

처리 후 5일째에 시험 화합물의 마지막 투여 후 2시간만에 그 동물들을 죽이고 그 뇌를 신속하게 꺼내어 0.9%중량의 염화나트륨용액으로 차게 세척하고 수분을 여과지로 제거했다. 그 뇌의 젖은 무게를 정확하게 10mg 달아서 미리 중량을 측정한 알루미늄박 위에 놓았다. 연달아, 그 뇌를 92시간 동안 90°C에서 건조시킨 다음, 총(포장까지 합친) 중량(즉, 알루미늄박 중량을 합친 건조뇌 중량)을 측정했다. 그 뇌의 농도와 그것의 변화를 각각 습과 건조 뇌 중량의 차이에서 계산했다. 그 변화를 다음과 같이 보호%로 표시했다.

$$\text{보호 \%} = \frac{(\text{TET}-\text{Ko}) - (\text{TET}-\text{V})}{(\text{TET}-\text{Ko}) - (\text{Veh}-\text{Ko})} \times 100$$

상기 식에서,

(TET-Ko)는 TET와 담체로 처리한 동물들의 뇌에 평균 수분함량(%)을 의미한다 ;

(TET-V)는 TET와 시험 화합물로 처리한 동물들이 뇌중의 평균 수분함량(%)을 의미한다 ;

(Veh-Ko)는 증류수와 담체로 처리한 동물들의 뇌중 평균 수분함량(%)을 의미한다.

뇌 중의 수분함량과 건조중량의 변화의 편차를 연구자의 "t" 시험을 사용하여 비교했다. 또한 여기에서, 피라세탐과 디히드로에르고톡신을 기준약제로 사용했다. 그 결과를 표 4에 요약했다.

표 4에서 사용한 약어는 다음과 같다.

TET : 트리에틸 염화 주석

dw : 증류수

Veh : 부형제(0.5%중량의 카복시메틸셀룰로즈 용액)

D : 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-[2-(3,4-디메톡시페닐)-에틸]-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로-[4,5]데칸 말레인산염

E : 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로-[4,5]데칸 염산 부가염

[표 4]

| 처 리 | 투여량/ $\mu\text{mol/kg}$ | 보호 % |
|------------|-------------------------|-------|
| dw + Veh | — | — |
| TET + Veh | — | — |
| TET + 화합물B | 25 | 97.9 |
| TET + 화합물B | 50 | 102.0 |
| TET + 화합물B | 100 | 88.1 |
| TET + 화합물D | 100 | 102.2 |
| TET + 화합물E | 100 | 114.3 |
| TET + PIR | 100 | 16.7 |
| TET + DHE | 30x | 25.6 |

x : DHE는 상기 실험에서 30mg/kg의 투여량으로 투여했다.

상기 조사연구에 의하면, 본 발명에 의한 화합물은 저 산소증으로 인하여 전개된 건망증과 기억손상을 우수한 효능으로 보호할 수 있고 격렬한 저산소증으로 고통을 받는 동물의 생존시간을 저 투여량으로 연장시킬 수 있다.

중추신경계에서 격렬한 부종 및 뇌 수분함량의 증가는 물론 뇌의 신진대사 작용에서 현저한 손상이 유발되고, 세포들의 호흡, 산화성 포스포릴화 글루타민산염, 호박산염 및 글루코스의 산화와 이와 유사한 것들이 트리에틸 염화주석에 의하여 억제된다. 이들 격렬한 변화는 저산소증과 저혈중에서도 관찰이 되며 ; 이것들은 주로 대뇌부종의 전개와 인식 기능의 장애, 치매 및 이와 유사한 것들과 같은 그것의 속발증으로서 나타난다. 본 발명에 따른 화합물은 대뇌부종의 전개를 완벽하게 보호하는 것을 보증하는 반면 기준약제에 의해서는 아무런 보호효과도 달성되지 않았다.

본 발명에 의한 화합물은 약제학적 조성물로 전환시킬 수 있다. 이들 조성물은 경구, 직장 및/또는 비경구로 투여될 수 있다. 경구 투여량으로는 그 조성물을 예컨대, 정제, 당의정이나 캡슐로 제제할 수 있다. 경구조성물을 제조하기 위해서는 예컨대, 락토스나 전분을 담체로서 사용할 수도 있다. 젤라틴, 나트륨카복시메틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈이나 전분검이 적절한 결합제나 과립제이다. 봉해제로서는 주로 감자전분이나 미세결정 셀룰로즈를 첨가할 수 있지만 울트라아밀로 팩틴이나 포름알데히드-카세인과 그 유사물도 유용하다. 활석, 교질의 규사, 스테아린, 스테아린산 칼슘이나 마그네슘과 그 유사물이 적절한 항점착제 및 윤활제이다. 액체 경구 조성물은 예컨대 현탁액이나 시럽, 엘릭시스로서 제제할 수 있으며, 그 엘릭시스는 물, 글리콜, 오일, 알콜은 물론 착색제와 향리제를 함유할 수도 있다.

정제는 습윤 과립한 후 압착시켜서 제조할 수 있다. 담체와 선택적으로는 일부 봉해 첨가제와 함께 활성성분의 혼합물을 적절한 장치에서 결합제의 수성, 알콜성, 또는 수성-알콜성 용액으로 과립화한 다음, 그 과립을 건조시킨다. 계속하여 또 다른 봉해제, 활제 및 항 점착 첨가제를 그 건조시킨 과립에 혼합한 후 그 혼합물을 압착시켜 정제로 만든다. 필요하다면, 그 정제들에 홈을 만들어서 투여가 용이하도록 한다. 정제들을 또한 활성성분과 적절한 첨가제를 함유하는 혼합물로 직접 제조할 수도 있다. 그 정제들을 보통 사용되는 약제학적 첨가제를 이용하여, 예를들면, 향미제나 착색제 이룰테면 설탕, 셀룰로즈 유도체(메틸-또는 에틸셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈 및 이와 유사물), 폴리비닐피롤리돈, 인산칼슘, 탄산칼슘, 식료품 착색제, 염색락카, 방향제, 산화철, 안료 및 이와 유사물들을 이용하여 당의정으로 선택적으로 전환시킬 수 있다. 캡슐에 넣은 조성물들은 활성성분과 첨가제의 혼합물을 캡슐에 채워서 제조한다.

직장 투여용으로는, 본 발명의 조성물을 담체 덩어리를 함유하는 좌약으로서, 소위 “지(脂) 대용 좌약(adeps pro suppositorio)”을 활성성분외에 함유하는 좌약으로서 제제할 수 있다. 담체들로서 야채지방, 이룰테면 경화시킨 야채오일 또는 C₁₂₋₁₈ 지방산의 트리글리세라이드(바람직하기로는 상표 Witepsol를 갖는 담체)들이 사용될 수 있다. 그 활성성분을 용융담체 덩어리에 균일하게 분포시킨 다음 좌약들을 성형하여 제조한다.

비 경구용으로는, 본 발명의 조성물을 주사용액으로 조제한다. 이들 주사용액을 조제하기 위해서는, 활성성분을 증류수 및/또는 여러가지 유기용매, 예컨대 글리콜에틸 필요하다면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트 또는 모노스테아레이트(트윈 20, 트윈 60이나 트윈 80) 각각과 같은 용해제의 존재하에 용해시킨다. 또한 그 주사용액은 여러가지 보조제 예를들어 사초산 에틸렌 디아민과 같은 보존제는 물론 pH-변형물질과 완충물질 또는 필요하다면 리도카인과 같은 국소마취제를 함유할 수도 있다. 앰플에 충전하기 전에 본 발명 조성물을 함유하는 주사용액을 여과하여 채운 후 살균시킨다.

본 발명은 다음의 비 제한적인 실시예들의 도움으로 상세하게 구체적으로 설명된다.

[실시예 1]

8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-n-프로필-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]-데칸의 제조

9.3g의 3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐 브로마이드들을 50ml의 아세톤에 녹여 68ml의 무수 아세톤에 6.85g의 4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-n-프로필-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]-데칸과 4.2g의 무수탄산칼슘을 함유하고 있는 혼합물에 한 시간동안 교반하면서 실온에서 적가한 다음 그 반응 혼합물을 다시 한 시간동안 실온에서 교반한다. 무기염을 여과하고 감압하에 용매를 증발시킨 후 그 잔사물을 벤젠에 취하여 물로 세척하고 무수황산나트륨으로 건조시킨 다음 그 용액을 감압하에 증발시켜 1/10 용적으로 한다. 그 증발잔사물에 n-헥산을 첨가하여 그 생성물을 침전시킨다. 결정을 여과 및 건조시켜 융점 128 내지 129℃의 표제 화합물을 86% 수율로 얻었다.

분석

$C_{26}H_{30}F_2N_2O_3$ 에 대한

계산치(%) : C ; 68.40, H ; 6.62, F ; 8.32, N ; 6.14

실측치(%) : C ; 68.44, H ; 6.79, F ; 8.50, N ; 6.12

에틸성 염화수소 용액을 에틸성 염기용액에 첨가하여 염산 부가염을 침전시킨다.

융점 : 233~235℃

다음 화합물들은 적절한 출발물질들을 이용하여 동일한 방법으로 제조할 수 있다.

8-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시-3-이소프로필-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 융점 : 219~221℃ ;

8-[2,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-4-히드록시-3-이소프로필-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 융점 : 255~260℃

[실시예 2]

3-n-부틸-8-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

92ml의 염산 용액을 농도 3mol/l로 하여 210.4ml의 99% 개미산에 5.2g의 3-n-부틸-8-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸을 녹인 용액에 교반하에 적가한다. 그 후, 반응 혼합물을 0 내지 5℃에서 30분간 교반한다. 여과 후, 결정형 침전물을 물로 세척하고 건조하여 97%의 표제 생성물을 얻는다.

융점 : 104~106℃

염기의 분석

$C_{27}H_{34}N_2O_3$ 에 대한

계산치(%) : C ; 74.62, H ; 7.89, N ; 6.45

실측치(%) : C ; 74.55, H ; 8.01, N ; 6.56

[실시예 3]

8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-3-이소프로필-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

11.3g의 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-이소프로필-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸을 18시간동안 실온에서 1mol/염산 1l의 100ml와 함께 교반한 다음 결정한 침전물을 여과하여 물로 세척하고 5℃까지 냉각시켜 감압하에 건조시켜 융점 : 252~255℃(분해를 수반하며)인 96% 수율의 표제화합물 염산염을 얻었다.

그 염기를 포화된 수성탄산수소나트륨 용액을 첨가하여 염산염으로 부터 유리시키고 클로로포름으로 추출한다. 그 유기층을 물로 세척하고 무수황산마그네슘으로 건조하여 그 용매를 감압하에 증류시켜 제거한다. 벤젠으로부터 그 잔사물을 재결정시킨 후 표제염기를 87%의 수율로 얻었다.

융점 : 175~176℃

분석

$C_{27}H_{32}F_2N_2O_3$ 에 대한

계산치(%) : C ; 68.91, H ; 6.86, F ; 8.08, N ; 5.95

실측치(%) : C ; 69.12, H ; 6.94, F ; 8.13, N ; 6.10

[실시예 4]

8-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-프로필-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

80ml의 메탄올에 12.6g의 4-아세틸-1-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-프로필 카바모일 옥시 피페리딘과 0.4g의 소디움 메톡사이드를 함유하는 용액을 4 내지 5시간 동안 아르곤하에 환류시킨 다음 감압하에 용매를 증발시킨다. 그 잔사물을 50ml의 1.0mol/염산 1l와 함께 15분간 0 내지 5℃에 교반한다.

여과 후 결정형 침전물을 얼음 냉각수로 세척하고 건조시켜 융점 : 132~134℃인 표제화합물 염산 부가염을 82.4% 수율로 얻었다.

그 염기의 분석

C₂₆H₃₂N₂O₃에 대한

계산치(%) : C ; 74.25, H ; 7.67, N ; 6.66

실측치(%) : C ; 74.40, H ; 7.65, N ; 6.53

[실시에 5]

8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-에틸-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로
[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

7.0g의 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-에틸-4-메틸렌-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로
[4,5]데칸을 0.1mol/염산 1ℓ의 320ml와 함께 끓이는 한편 한 시간동안 교반한다. 그 반응 혼합물을
5℃까지 냉각시키고 그것을 여과한 후 결정형 침전물을 물로 세척하고 건조시켜 표제화합물 염산 부
가염을 92.0% 수율로 얻었다.

용점 : 238~240℃(분해를 수반하며)

그 염기를 가성소다 수용액을 첨가하여 그 염산 부가염으로 부터 유리시킨다.

그 염기의 분석

C₂₆H₃₂N₂O₃에 대한

계산치(%) : C ; 68.40, H ; 6.62, F ; 8.32, N ; 6.14

실측치(%) : C ; 68.36, H ; 6.68, F ; 8.50, N ; 6.25

[실시에 6]

8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-데실-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로
[4,5]-데칸 염산 부가염의 제조

5.5ml의 데실 아민을 20ml의 벤젠에 10.3g의 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-메틸렌-
2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸을 녹인 용액에 교반하면서 1부씩 첨가한다. 그 반응은
유순한 발열반응이고 그 반응 혼합물의 온도는 44 내지 45℃까지 증가한다. 첨가 후 반응혼합물을
실온에서 18~20시간동안 교반한다. 결정형 침전물을 여과해 버리고 헥산으로 세척하여 건조한다. 그
염기를 에틸성 염화수소 용액을 첨가하면 그것의 염산염으로 변형시키서 표제화합물 염산 부가염을
78.60% 수율로 얻었다.

용점 : 140~141℃

그 염기의 분석

C₃₄H₄₆F₂O₃에 대한

계산치(%) : C ; 71.80, H ; 8.15, F ; 6.68, N ; 4.93

실측치(%) : C ; 71.88, H ; 8.33, F ; 6.61, N ; 5.11

다음 화합물들을 동일한 방법으로 적절한 출발물질을 사용하여 제조할 수 있다.

1) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-[2-(3,4-디메톡시-페닐)에틸]-4-히드록시-4-메틸-2-옥
소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]-데칸, 용점 : 143~144℃ ; 수소 말레인산염은 129~132℃에서 분해
한다 ;

2) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-프로필-1-옥사-3,8-디아자
스피로[4,5]-데칸 염산 부가염, 용점 : 247~250℃(분해를 수반하며)

3) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-사이클로헥실-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-
3,8-디아자스피로[4,5]-데칸 염산 부가염, 용점 : 256~258℃(분해를 수반하며)

4) 8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-3-부틸-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자
스피로[4,5]-데칸 염산 부가염, 용점 : 228~230℃(분해를 수반하며)

5) 3-벤질-8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스
피로[4,5]데칸 염산 부가염, 용점 : 179~181℃(분해를 수반하며)

6) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로
[4,5]데칸 염산 부가염, 용점 : 155~157℃(분해를 수반하며)

7) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-3-(1-나프틸)-2-옥소-1-옥사-3,8-디
아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 용점 : 230~233℃(분해를 수반하며)

8) 3,4-디메틸-8-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염
산부가염, 용점 : 211~213℃(분해를 수반하며)

9) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-tert-부틸-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자
스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 용점 : 220~224℃(분해를 수반하며)

10) 8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-3,4-디메틸-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스

피로[4,5]데칸 염산 부가염, 융점 : 238~240℃(분해를 수반하며)

11) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-페닐-1-옥사 3,8-디아자스피로[4,5]데칸, 융점 : 179~181℃(분해를 수반하며)

12) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3,4-디메틸-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸, 융점 : 144~145℃ ; 이 염산 부가염은 203~ 204℃에서 분해한다.

13) 8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-3,4-디메틸-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 융점 : 241~244℃(분해를 수반하며)

14) 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-부틸-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 융점 : 229~231℃(분해를 수반하며) ;

[실시예 7]

3-(4-클로로페닐)-8(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

30ml의 트리프로필 아민에 6.4g의 4-아세틸-1-(3,3-디페닐-2-프로페닐)-4-히드록시피페리딘과 3.4g의 4-클로로페닐 이소시아나이드를 함유한 용액을 아르곤하에 3시간동안 교반하면서 유순하게 환류시킨 다음, 용매를 감압하에 증류시킨다. 그 증발 잔류물에 벤젠을 첨가한 후, 불용성 물질을 여과해 버리고 벤젠용액을 실리카겔층을 통하여 여과하고 그 용액을 환류하에 증발시킨다. 에탄올과 hexan의 혼합물로 부터 활성탄으로 정제하면서 조생성물을 재결정시킨 후, 얻어진 염기를 수소의 디이소프로필 에틸용액을 첨가하여 그것의 염산 부가염으로 전환시킨다. 그 표제 염산염을 47.3% 수율로 얻었다.

융점 : 227~230℃(분해를 수반하며)

염기의 분석

$C_{29}H_{29}ClN_2O_3$ 에 대한

계산치(%) ; C ; 71.22, H ; 5.98, Cl ; 7.25, N ; 5.73

실측치(%) ; C ; 71.29, H ; 6.14, Cl ; 7.40, N ; 5.60

[실시예 8]

8-[4,4-비스(4-클로로페닐)-3-부테닐]-3-부틸-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염의 제조

73ml의 메틸 이소부틸 케톤에 7.27g의 3-부틸-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸, 12.89g의 4,4-비스(4-클로로페닐)-3-부테닐 브로마이드, 4.98g의 무수탄산칼슘 및 0.6g의 요오드화 칼슘을 함유하고 있는 혼합물을 6시간동안 교반하면서 아르곤하에 부드럽게 환류한다. 냉각시킨 후, 무기염을 여과하여 버린 후 이소부틸케톤으로 세척하고 여과액을 물로 세척하여 중성으로 하고, 무수황산 마그네슘으로 건조한 다음 용매를 감압하에 증류시킨다. 에탄올로 증발 잔류물을 재결정한 후, 얻어진 생성물을 에틸에 용해하고 그 염산염에 에틸성 염화수소용액을 첨가하여 침전시켜서 79.3%의 표제염산 부가염을 얻었다.

융점 : 230~233℃(분해를 수반하며)

염기의 분석

$C_{28}H_{34}Cl_2N_2O_3$ 에 대한

계산치(%) ; C ; 64.89, H ; 8.62, Cl ; 13.70, N ; 5.41

실측치(%) ; C ; 65.04, H ; 6.60, Cl ; 13.62, N ; 5.48

[실시예 9]

8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-3-프로필-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸-8-이움 요오드화물의 제조

400ml의 메틸이소부틸케톤에 4.1g의 8-[3,3-비스(4-플루오로페닐)-2-프로페닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-프로필-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸과 0.7ml의 요오드화 메틸을 넣은 혼합물을 2시간 동안 환류한다. 냉각시킨 후, 결정형 침전물을 여과하고 디이소프로필에틸로 세척하여, 0℃까지 냉각시키고 건조하여 표제의 제4급 암모늄염 91.3% 수율을 얻었다.

융점 : 232~233℃

[실시예 10]

본 발명에 따른 신규 화합물을 예컨대, 다음의 약제학적 조성물로 전환시킬 수 있다.

a) 정제의 제조

50.0g의 활성성분을 92g의 락토스, 40g의 감자전분, 4g의 폴리비닐 피롤리딘, 6g의 활석, 1g의 스테아린산 마그네슘, 1g의 교질 이산화규소(에어로실)와 6g의 울트라아밀로펙틴과 함께 혼합하여 습윤과립한 후, 얻어진 생성물을 압착시켜, 각각 50ml의 활성성분을 함유하는 정제로 만든다.

b) 당의정의 제조

위에서 설명한 바와 같이 제조된 정제를 공지된 방법으로 설탕과 활석을 포함하는 층으로 피복한 후, 그 얻어진 당의정을 벌꿀 왁스와 카르나우바 왁스의 혼합물로 연마하여 각각 250mg 무게의 당의정을 얻는다.

c) 캡슐의 제조

100g의 활성성분을 30g의 라울릴 황산나트륨, 280g의 녹막, 280g의 락토스, 4g의 교질 이산화 실리 콘(에어로실)과 6g의 스테아린산 마그네슘과 함께 전부 혼합한 다음, 그 혼합물을 채로 쳐서 경질 젤라틴 캡슐에 충전하여 각각 100g의 활성성분을 함유하는 캡슐을 얻는다.

d) 좌약의 제조

(주 : 모든 양은 좌약 1개에 대하여 계산한 것이다)

100.0mg의 활성성분을 200.0mg의 락토스와 완전히 혼합하고, 1700.0mg의 좌약 기재(예, Witepsol 4)를 용융시켜 30℃까지 냉각시키고 활성성분과 락토스의 혼합물을 균질화기를 사용하여 거기에 혼합한다. 얻어진 생성물을 냉각시킨 원추형 금형에 붓는다. 각각의 좌약은 무게 2000mg이다.

3) 현탁액 제조

현탁액의 100ml내의 성분들 :

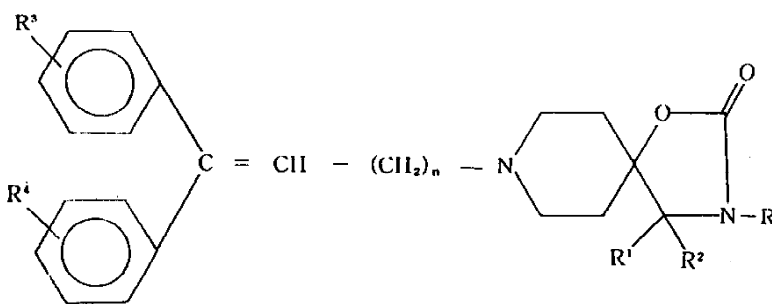
| | |
|---------------------------|-------------|
| 활성성분 | 1.00g |
| 수산화나트륨 | 0.26g |
| 구연산 | 0.30g |
| 나파긴(메틸 4-히드록시 벤조에이트 나트륨염) | 0.10g |
| 카바폴(Carbapol) 940(폴리아크릴산) | 0.30g |
| 96% 에탄올 | 1.00g |
| 랍스베리 향료 | 0.60g |
| 솔비톨(70% 수용액) | 71.00g |
| 증류수 | 100.00ml 까지 |

격렬하게 교반하면서 20ml의 증류수에 나파긴과 구연산이 들어있는 용액에 아주 소량으로 카바폴을 첨가후, 얻어진 용액을 10 내지 12시간동안 방치한다. 계속하여 위에서 주어진 양의 수산화나트륨을 1ml의 증류수에 용해시키고 솔비톨 수용액과 최종적으로 랍스베리 향료의 에탄올 용액에 교반하면서 점적한다. 이 혼합물에 활성성분을 소량씩 첨가하고 물에 잠긴 균질기를 사용하여 현탁시킨다. 최종적으로, 그 현탁액을 증류수에 첨가하여 100ml까지 보충하고 시럽형 현탁액을 교질 분쇄기를 통하여 넣는다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

일반식(1)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 화합물의 산부가염 및 제4급 암모늄염 ;



(1)

상기식에서, R은 수소, C₁₋₁₂ 알킬, C₃₋₆ 시클로알킬, 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴 또는 카보시클릭, C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬 그룹을 의미하는데, 상기 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴이나 카보시클릭 C₆₋₁₀ 아릴-C₁₋₄ 알킬그룹은 그 방향족 부분이 하나 또는 그 이상의, 동일하거나 상이한 할로겐(들)로 치환되거나 하나 또는 그 이상의 C₁₋₄ 알킬이나 C₁₋₄ 알콕시 그룹(들)로 치환되어질 수 있는 것이며 ; R¹과 R²중 하나는 히드록실 그룹을 나타내고 다른 하나는 메틸그룹을 나타내며 ; R³과 R⁴는 같거나 다르고, 수소, 하나 또는 그 이상의 할로겐(들), C₁₋₄ 알킬, C₁₋₄ 알콕시, 트리할로메틸그룹 또는 C₁₋₄ 알카노익산에 의하여 선택적으로 에스테르화된 히드록실 그룹을 나타내며 ; n은 1이거나 2이다.

청구항 2

상기 제1항에 있어서, 산 부가염이 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥

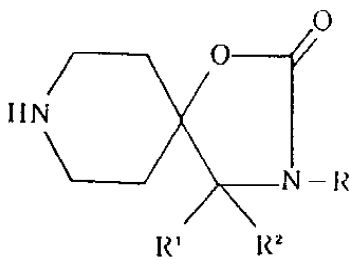
소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3,4-디메틸-4-히드록시-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-부테닐-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-3-부테닐-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염, 3-벤질-8-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-3-부테닐]-4-히드록시-4-메틸-2-옥소-1-옥사-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 염산 부가염 중에서 선택된 적어도 1종인 것을 특징으로 하는 상기 제1항 일반식 (I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체.

청구항 3

활성 성분으로서, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 이 상기 제1항에서 정의된 바와 같은 일반식(I)의 하나 또는 그 이상의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 화합물의 약제학적으로 허용가능한 산부가염 또는 상기 화합물의 제4급 암모늄염이 제약공업에서 보통 사용되는 담체들이나 희석제, 안정제, pH-조절제 및 삼투압조절제 및/또는 조제 첨가제와 혼합된 것으로 구성된 포유동물의 인식 기능장애 치료를 위한 약제학적 조성물.

청구항 4

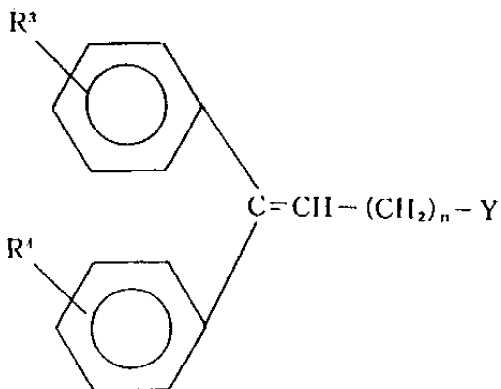
일반식(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체를



(II)

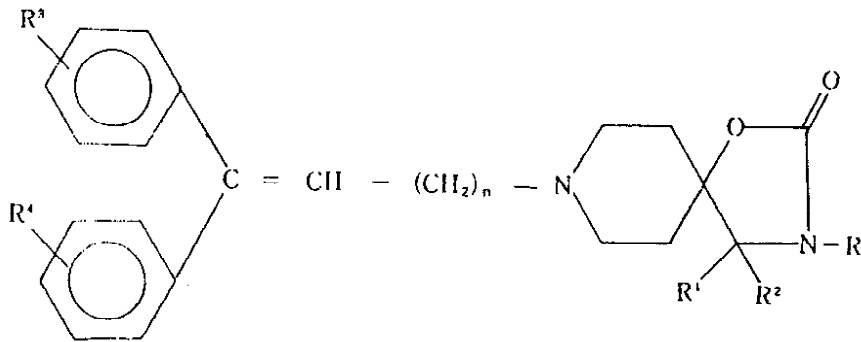
(상기식에서, R 은 수소, C_{1-12} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 카보시클릭, C_{6-10} 아릴 또는 카보시클릭 C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬그룹을 의미하는데, 상기 카보시클릭 C_{6-10} 아릴이나 카보시클릭 C_{6-10} 아릴- C_{1-4} 알킬그룹은 그 방향족 부분이 하나 또는 그 이상의, 동일하거나 상이한 할로겐(들)로 치환되거나 하나 또는 그 이상의 C_{1-4} 알콕시 그룹(들)로 치환되어질 수 있는 것이며 ; R^1 과 R^2 중 하나는 히드록실 그룹을 나타내고 다른 하나는 메틸그룹을 나타낸다.)

일반식(III)의 디페닐알켄 유도체와 반응시켜



(III)

(상기 식에서, R^3 와 R^4 는 동일하거나 상이한 것으로서, 수소, 하나 또는 그 이상의 할로겐(들), C_{1-4} 알킬, C_{1-4} 알콕시, 트리할로메틸 그룹 또는 C_{1-4} 알카노익산에 의해 선택적으로 에스테르화된 히드록실 그룹을 나타내며 ; n 은 1 또는 2이고, Y 는 할로겐, C_{1-4} 알킬술포닐옥시 또는 아릴술포닐옥시 그룹을 나타낸다.) 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄염을 제조하는 방법.



(상기식에서, R, R¹, R², R³, R⁴와 n은 위에서 정의된 바와 같다.)

청구항 5

상기 제4항에 있어서, 일반식(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체와 Y가 염소 또는 브롬인 일반식(III)의 디페닐알켄 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄 염을 제조하는 방법.

청구항 6

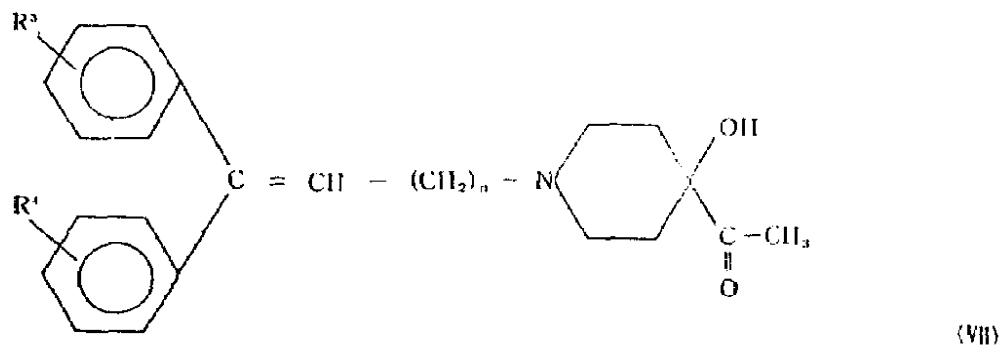
상기 제4항에 있어서, 일반식(II)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체와 Y가 메틸술포닐옥시 또는 p-톨루엔술포닐옥시그룹인 일반식(III)의 디페닐알켄 유도체를 반응시키는 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄염을 제조하는 방법.

청구항 7

상기 제4항에 있어서, 케톤 유형 용매내에 요오드화 칼륨의 존재하에서 산 결합제(acid binding agent)로서 선택적으로는 탄산칼륨을 사용하여 반응을 수행하는 것을 특징으로 하는 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄염을 제조하는 방법.

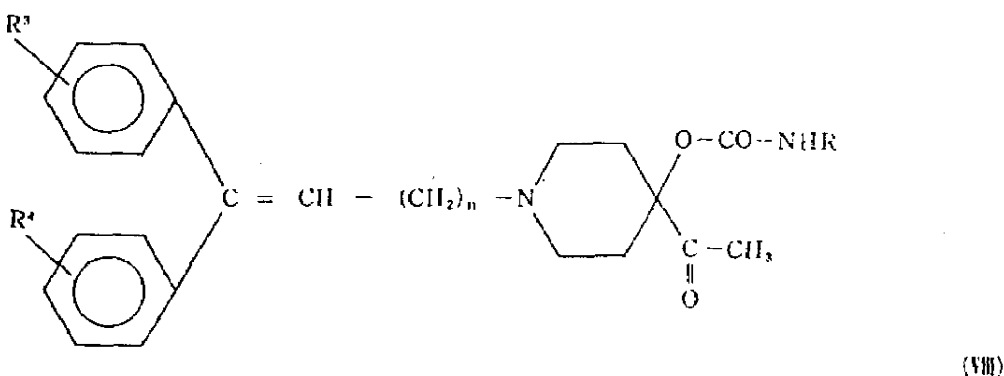
청구항 8

일반식(VII)의 4-아세틸-4-히드록시 피페리딘 유도체를



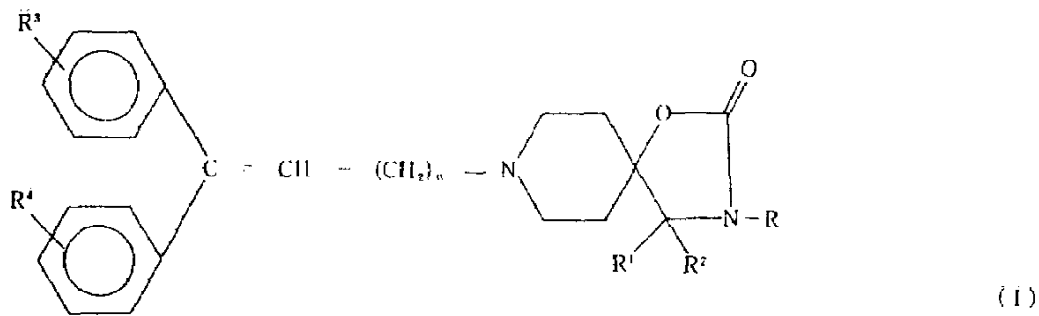
(상기 식에서 R³, R⁴ 및 n은 위에서 정의된 바와 같다)

일반식 R-NCO의 이소시아네이트(여기에서 R은 수소를 제외하고 위에서 정의된 바와 같다)와 반응시켜 생성된 일반식(VIII)의 4-아세틸-4-카바모일 옥시피페리딘 유도체를



(상기 식에서 R , R^3 , R^4 와 n 은 위에서 정의된 바와 같다)

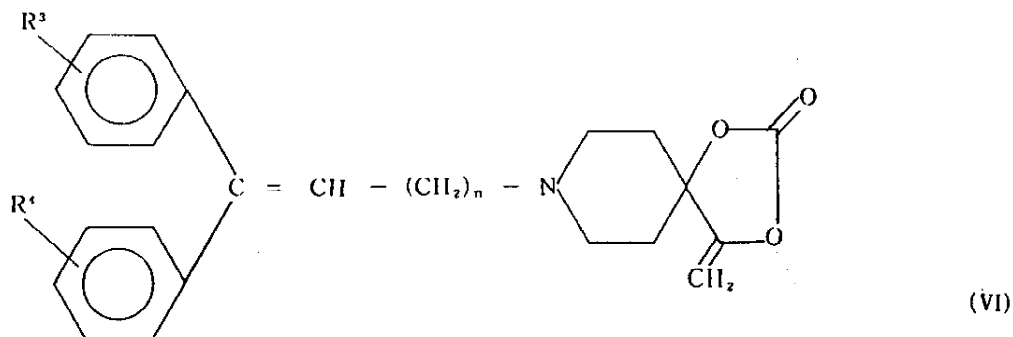
트리이소프로필아민 매질내에서 환식화시켜 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로 [4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄 염을 제조하는 방법.



(상기 식에서, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 은 위에서 정의된 바와 같다)

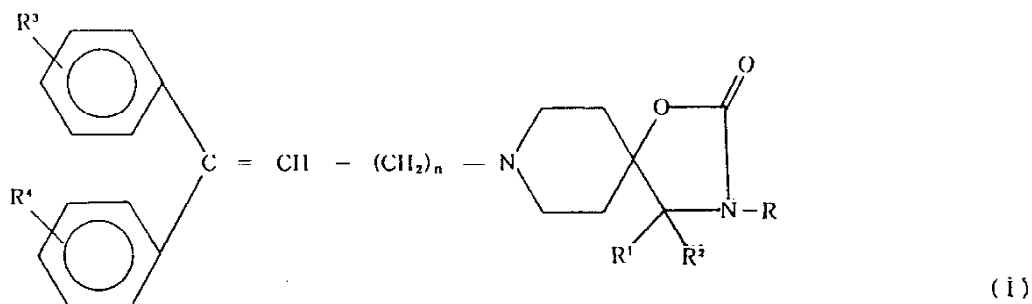
청구항 9

일반식(VI)의 화합물을



(상기 식에서, R^3 , R^4 및 n 은 위에서 정의된 바와 같다)

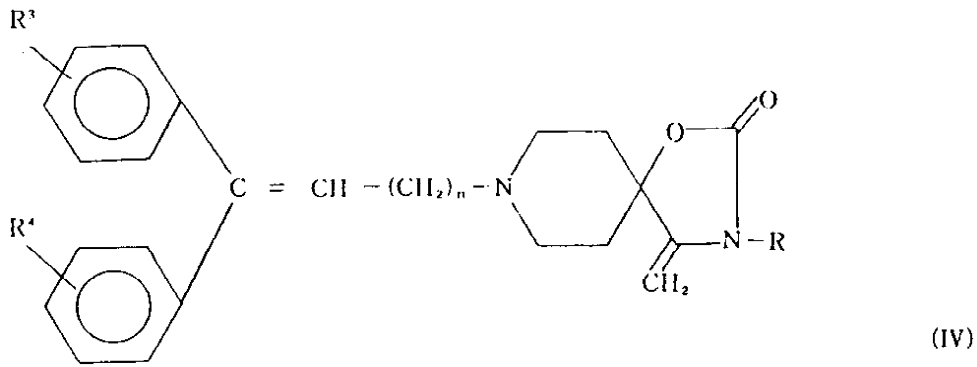
일반식 $R-NH_2$ (이 식에서 R 은 일반식(I)에서 정의된 바와 같다)와 반응시켜, 일반식(I)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산 부가염 및 제4급 암모늄 염을 제조하는 방법.



(상기 식에서, R , R^1 , R^2 , R^3 , R^4 와 n 은 정의된 바와 같다)

청구항 10

일반식 (IV)의 4-메틸렌-2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체를



(상기 식에서 R, R³, R⁴와 n은 위에서 정의된 바와 같다)

산성매질에서 수화시켜 일반식(1)의 2-옥소-3,8-디아자스피로[4,5]데칸 유도체, 상기 유도체의 산부가염 및 제4급 암모늄염을 제조하는 방법.