

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>  
C07C 217/10  
C07D 233/64

(45) 공고일자 1993년 12월 23일  
(11) 공고번호 특1993-0012005

(21) 출원번호	특 1990-0001851	(65) 공개번호	특 1990-0012891
(22) 출원일자	1990년 02월 14일	(43) 공개일자	1990년 09월 03일
(30) 우선권주장	제01-032714호 1989년 02월 14일 일본(JP) 제01-068958호 1989년 03월 20일 일본(JP) 제01-106187호 1989년 04월 26일 일본(JP) 제02-024501호 1990년 02월 05일 일본(JP) 제02-024502호 1990년 02월 05일 일본(JP) 제02-024503호 1990년 02월 05일 일본(JP)		
(71) 출원인	도야마 가가쿠고교 가부시키가이샤 나카노 가쓰히코 일본국 도쿄도 신주쿠구 니시신주쿠 3초메 2반 5고		
(72) 발명자	오노 사토시 일본국 도야마시 나카지마-3-초메-2-5 야마후지 데쓰오 일본국 도야마켄 네이군 후츠마치 요시타니 1-3 차키 히사아키 일본국 도야마켄 가미니이카와군 오야마마치 오히라야 455-1 마에카와 무쓰코 일본국 도야마시 시모크마노 65-5 도도 요조 일본국 도야마시 이시사카 2091-12 나리타 히로카즈 일본국 도야마시 오크다촌마치 6-40		
(74) 대리인	이병호, 최달용		

심사관 : 연문식 (책)  
자공보 제3496호

(54) 1, 2-에탄디올 유도체 및 이의 염, 이의 제조방법, 및 이를 함유하는 뇌기능 - 개선제

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

1,2-에탄디올 유도체 및 이의 염, 이의 제조방법, 및 이를 함유하는 뇌기능 - 개선제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 1,2-에탄디올 유도체 및 이의 염, 이의 제조방법 및 이를 함유하는 뇌기능-개선제에 관한 것이다. 본 발명의 뇌기능-개선제는 뇌혈관 치매, 노인성 치매(Senile dementia), 알쯔하이머(Alzheimer's)치매, 허혈성 뇌질환의 속발증(sequelae) 및 뇌졸중을 치료하는데 유용하다.

1,2-에탄디올 유도체는, 예를 들면 문헌[미합중국 특허 제2,928,845호; J. Pharm. Sci., vol. 50, pp. 769-771(1961); Farmaco. Ed. Sci., vol. 19, pp. 1056-1065(1964)등]에 공지되어 있다.

이들 화합물은 국부마취제로서 유용하다. 그러나, 뇌기능 개선제, 건망증 치료제 또는 뉴트로픽 제제로서의 용도는 공지되어 있지 않다.

1,2-에탄디올 유도체가 알쯔하이머 질환 및 기타의 퇴행성 신경질환을 치료하는데 사용될 수 있다는 것이 WO 제88/8424호에 기술되어 있다. 그러나, 본 특허원에는 이 유도체들의 특정한 설명이나 실시예가 기술되어 있지 않다.

뇌 대사 증진제, 뇌혈관확장제 등과 같은 약제는 현재 각종의 치매, 특히 알쯔하이머 타입의 치매 및 뇌혈관 치매를 치료하는데 사용된다.

그러나, 뇌혈관 치매, 노인성 치매, 알쯔하이머 치매, 허혈성 뇌질환의 속발증 및 뇌졸증을 치료하는데 유용한 뇌기능 개선제는 아직 발견되지 않았다.

본 발명의 목적은 신규한 1,2-에탄디올 유도체 및 이의 염을 제공하는 것이다.

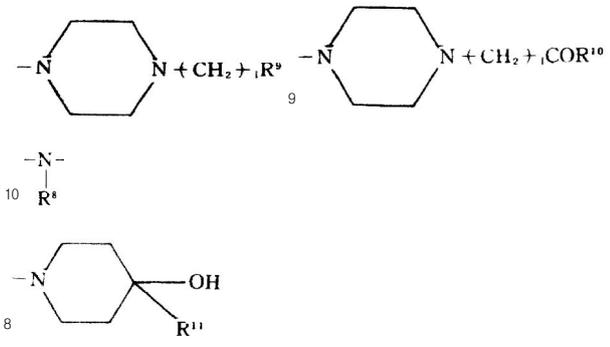
본 발명의 또 다른 목적은 신규한 1,2-에탄디올 유도체 및 이의 염을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

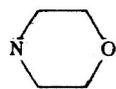
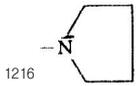
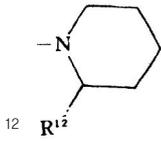
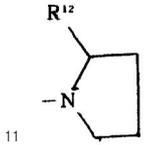
본 발명의 또 다른 목적은 뇌혈관 치매, 노인성 치매, 알쯔하이머 치매, 허혈성 뇌질환의 속발증 및 뇌졸증을 치료하는데 유용하고 부작용이 거의 없는 신규한 뇌기능 개선제를 제공하는 것이다.

본 발명자들은 상기의 문제를 해결하기 위해 연구하였다. 결과로서, 하기 일반식 (1)의 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염이 우수한 건망제 치료 활성과 우수한 저산소증 치료 활성을 각고 있으며 뇌기능 개선제로서 매우 유용하다는 것을 밝혀내었다.



상기식에서, R<sup>1</sup>은 치환되거나 비치환된 페닐, 나프틸, 인다닐, 인데닐, 테트라하이드로나프틸 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, R<sup>2</sup>는 수소원자, 저급 알킬 그룹 또는 하이드록실-보호 그룹이며, R<sup>3</sup>는 수소원자, 또는 저급 알킬 그룹이고, nR<sup>4</sup> 및 nR<sup>5</sup>는 서로 동일하거나 상이하고, 수소원자 또는 저급 알킬 그룹이며, R<sup>6</sup>은 암모니오 그룹 또는 치환되거나 비치환된 아미노-함유 헤테로사이클릭 그룹이거나 피롤릴, 피롤리디닐, 피페리딜, 피페라지닐, 이미다졸릴, 피라졸릴, 피리딜, 테트라하이드로피리딜, 피리미딜 모르폴리닐, 티오모르폴리닐, 퀴놀릴, 퀴놀리지닐, 테트라하이드로퀴놀리닐, 테트라하이드로이소퀴놀리닐, 퀴누클리디닐, 티아졸릴, 테트라졸릴, 티아디아졸릴, 피롤리닐, 이미다졸리닐, 이미다졸리디닐, 피라졸리닐, 피라졸리디닐, 푸리닐 및 인다졸릴로 이루어진 그룹중에서 선택된 치환되거나 비치환된 질소함유 헤테로사이클릭 그룹이며, n은 0 또는 1 내지 6의 정수이고, 여기서, R<sup>1</sup>에 대한 치환체는 할로겐 원자, 치환되거나 비치환된 아미노, 저급 알킬, 아릴, 아르-저급 알킬, 저급알콕시, 아르-저급 알콕시, 아릴옥시, 카바모일옥시, 저급알킬티오, 저급 알케닐, 저급 알케닐옥시, 아르-저급 알킬티오, 아르-저급 알킬설포닐, 아릴설포닐, 저급알킬-설포닐아미노, 아릴설포닐아미노 및 헤테로사이클릭 그룹 및 보호된 아미노 그룹, 보호 또는 비보호된 하이드록실 그룹, 니트로 그룹, 옥소 그룹 및 저급 알킬렌디옥시로 이루어진 그룹중에서 선택되고, R<sup>1</sup>의 치환체인 치환된 저급 알킬, 아릴, 아르-저급 알킬, 저급 알콕시, 아르-저급 알콕시, 아릴옥시, 카바모일옥시, 저급 알킬티오, 저급 알케닐, 저급 알케닐옥시, 아르-저급 알킬티오, 아르-저급 알킬설포닐, 아릴설포닐, 저급 알킬 설포닐아미노, 아릴설포닐아미노 또는 헤테로사이클릭 그룹, 및 R<sup>6</sup>으로서 치환된 질소 함유 헤테로사이클릭 그룹은 각각, 할로겐 원자, 보호 또는 비보호된 하이드록실 그룹, 보호 또는 비보호된 아미노 그룹, 보호 또는 비보호된 카복실 그룹, 비치환되거나 치환된 저급 알킬 그룹, 보호 또는 비보호된 하이드록실 그룹에 의해 치환된 저급 알킬그룹, 비치환되거나 할로겐-치환된 아릴 그룹, 비치환되거나 할로겐-치환된 아로일 그룹, 비치환된 저급 알콕시 그룹, 저급 알콕시 그룹에 의해 치환된 저급 알콕시 그룹, 저급 아실그룹, 아르-저급 알킬 그룹, 아르-저급 알케닐 그룹, 헤테로사이클릭 그룹, 헤테로사이클릭-CO-그룹, 옥소 그룹, 저급 알킬 설포닐 그룹 및 아릴 설포닐로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환제를 가지며; R<sup>1</sup>의 치환체인 치환된 아미노 그룹 및 R<sup>6</sup>으로서 치환된 아미노 그룹은 각각, 보호 또는 비보호된 하이드록실 그룹, 비치환된 저급 알킬 그룹, 보호 또는 비보호된 카복실 또는 하이드록실 그룹에 의해 치환된 저급 알킬 그룹, 사이클로 알킬 그룹, 아릴 그룹, 저급아실 그룹, 아르-저급 알킬 그룹, 헤테로사이클릭 그룹, 비치환된 또는 옥소-치환된 헤테로사이클릭-CO-그룹, 아다만틸 그룹, 저급 알킬설포닐 그룹 및 아릴설포닐 그룹으로 이루어진 그룹중에서 선택된 하나 이상의 치환체를 가지나, 단, R<sup>1</sup>이 할로겐 원자 또는 저급 알킬, 저급 알킬렌디옥시, 저급 알콕시, 또는 보호 또는 비보호된 하이드록실 그룹에 의해 임의로 치환될 수 있는 페닐그룹이고, R<sup>8</sup>이 -NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>[여기서, R<sup>7</sup>은 아르-저급 알킬 또는 헤테로사이클릭 그룹이고, R<sup>5</sup>는 수소원자 또는 저급 알킬 그룹이거나, R<sup>7</sup> 및 R<sup>8</sup>은 N원자와 함께,





6

부수적으로, 본 명세서내에서 언급된 뇌기능-개선제는, 통상의 뇌기능 개선제에 의해 나타나는 효과뿐만 아니라, 건망증 및 치매(예, 뇌혈관 치매, 노인성 치매 및 알쯔하이머 치매)에 대한 치료 또는 예방효과를 갖는 뇌기능-개선제를 언급한다.

본 명세서내에서, 하기 용어는 달리 언급되지 않는한 하기 정의를 갖는다.

용어 " 할로겐 원자 " 는 예를 들면, 불소 원자, 염소 원자, 브롬 원자 및 요오드 원자를 의미하고; 용어 " 저급 알킬 그룹 " 은 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 3급-부틸, 펜틸, 헥실등과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬 그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알콕시 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-O-그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알킬티오 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-S-그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알케닐 그룹 " 은 비닐, 프로페닐, 부데닐, 펜테닐, 헥세닐 등과 같은 C<sub>2</sub>C<sub>6</sub> 알케닐 그룹을 의미하고, 용어 " 저급 알케닐옥시 그룹 " 은 C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 알케닐-O-그룹을 의미하며; 용어 " 사이클로 알킬 그룹 " 은 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실등과 같은 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> 사이클로알킬 그룹을 의미하며; 용어 " 아릴옥시 그룹 " 은 아릴-O-그룹을 의미하고; 용어 " 아릴 그룹 " 은 페닐, 나프틸, 인다닐 및 인데닐 그룹을 의미하고; 용어 " 아르-저급알킬 그룹 " 은 벤질, 디페닐 메틸, 트리틸, 펜에틸 등과 같은 아르-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬-O-그룹을 의미하고; 용어 " 아르-저급 알킬티오 그룹 " 은 아릴-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬-S-그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알킬렌디옥시 그룹 " 은 메틸렌디옥시, 에틸렌 디옥시 등과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬렌디옥시를 의미하고; 용어 " 저급 아실 그룹 " 은 포르밀, 아세틸, 부티릴 등과 같은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 아실 그룹을 의미하며 용어 " 아로일 그룹 " 은 아릴-CO-그룹을 의미하고; 용어 " 저급 알킬설포닐 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-SO<sub>2</sub>그룹을 의미하며; 용어 " 아릴설포닐 그룹 " 은 아릴-SO<sub>2</sub>-그룹을 의미하고; 용어 " 아르-저급 알킬설포닐 그룹 " 은 아릴 -C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-SO<sub>2</sub> 그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알킬설포닐옥시 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-SO<sub>2</sub>-O-그룹을 의미 하고; 용어 " 아릴-설포닐옥시 그룹 " 은 아릴-SO<sub>2</sub>-O-그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알킬설포닐아미노 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-SO<sub>2</sub>-NH-그룹을 의미하고; 용어 " 아릴설포닐아미노 그룹 " 은 아릴-SO<sub>2</sub>NH-그룹을 의미하며; 용어 " 디-저급 알킬아미노 그룹 " 은 디-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-NH-그룹을 의미하고; 용어 " 암모니오 그룹 " 은 트리메틸 암모니오, 트리에틸암모니오와 같은 트리-저급 알킬암모니오 그룹을 의미하며; 용어 " 저급 알콕시카보닐 그룹 " 은 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬-O-CO-그룹 등을 의미한다.

하이드록실 그룹, 카복실 그룹 및 아미노 그룹에 대한 보호 그룹은 문헌(참조 : Organic Synthesis [Theodra W. Green(1981), John Wiley & Sons, Inc.])에 보호 그룹으로 기술된, 하이드록실 그룹, 카복실 그룹 및 아미노 그룹에 대한 통상의 보호그룹을 포함한다.

특히, 하이드록실 그룹에 대한 보호그룹은 특정하게, 예를 들면 저급 알킬, 저급 아실, 테트라하이드로피라닐 및 아르-저급 알킬 그룹(예, 치환되거나 비치환된 벤질)을 포함한다.

일반식 [ I ]의 1,2-에탄디올 유도체의 염은 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 예를 들면, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산등과 같은 무기산과의 염; 포름산, 아세트산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 말산, 타르타르산, 아스파르트산 등과 같은 카복실산과의 염; 메탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 나프탈렌설포산등과 같은 설포산과의 염; 및 나트륨, 칼륨등과 같은 알칼리 금속과의 염을 포함한다.

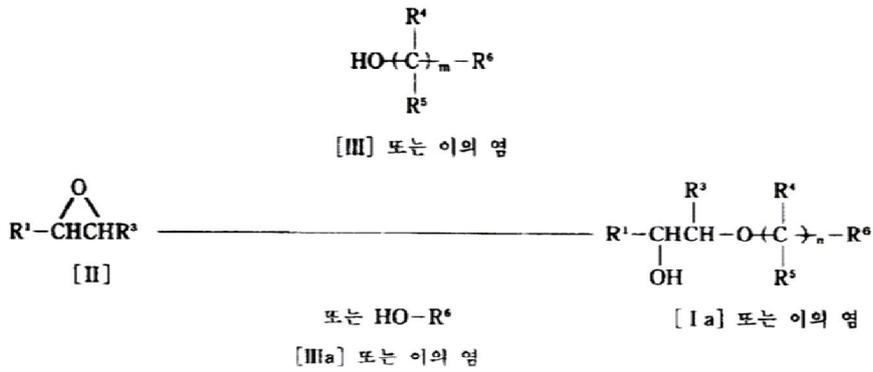
일반식 [ I ]의 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염이 이성체(예,광학 이성체,기하 이성체,호변이성체)플가질 경우, 이들 이성체 모두는 본 발명에 포함된다. 또한, 본 발명에 따른 화합물의 수화물, 용매화물 및

모든 결정 형태도 본 발명에 포함된다.

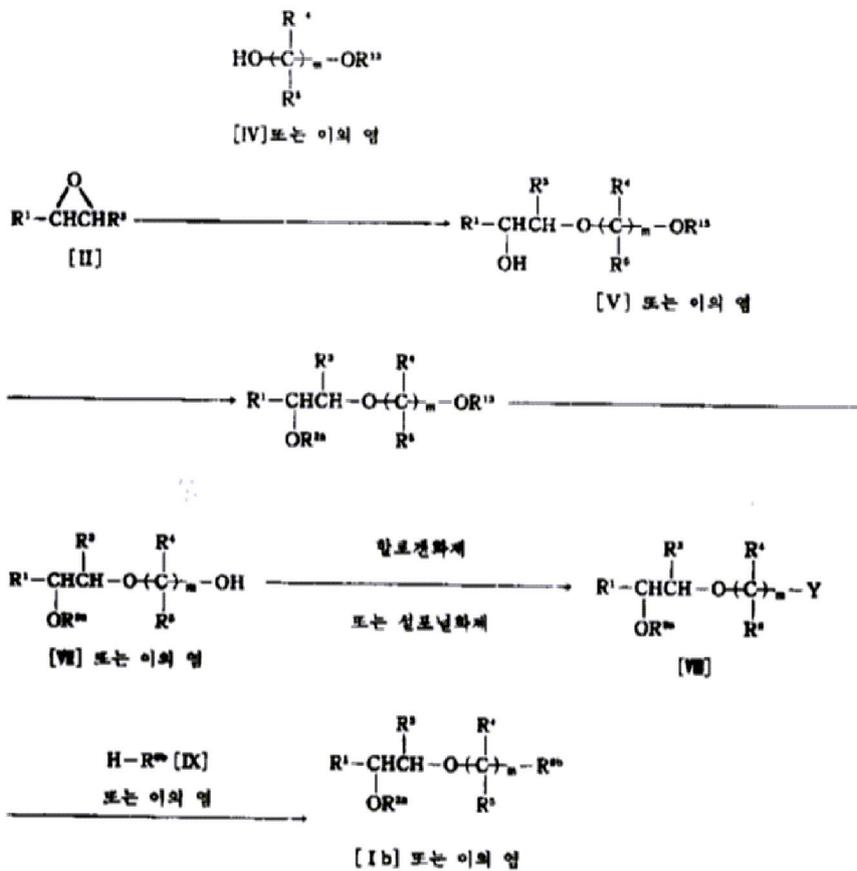
하기에는 일반식 [ I ]의 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염의 제조방법이 기술된다.

일반식 [ I ]의 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염은 공지된 방법 또는 이의 적당한 배합으로, 예를 들면 하기 제조공정으로 제조할 수 있다.

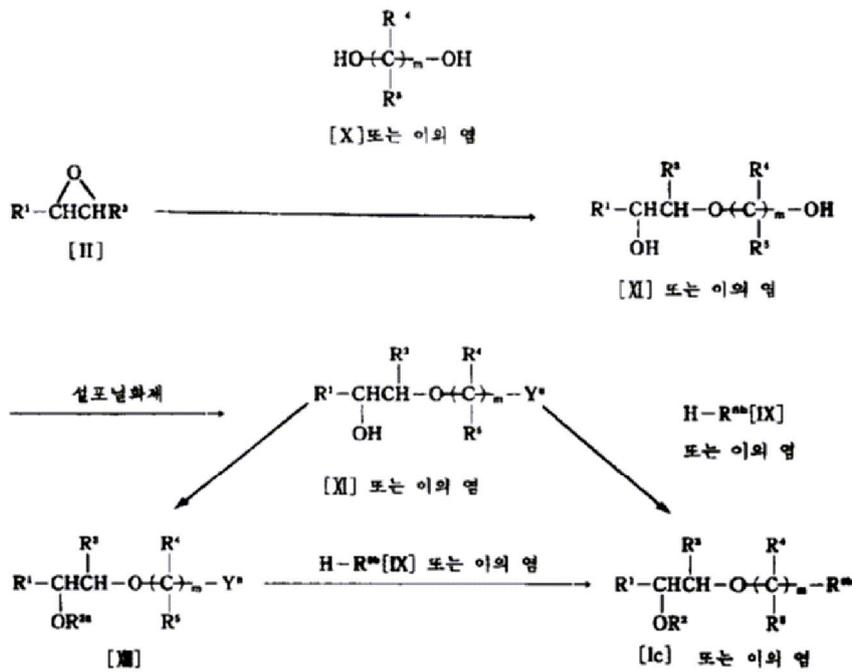
[제조 공정 1]



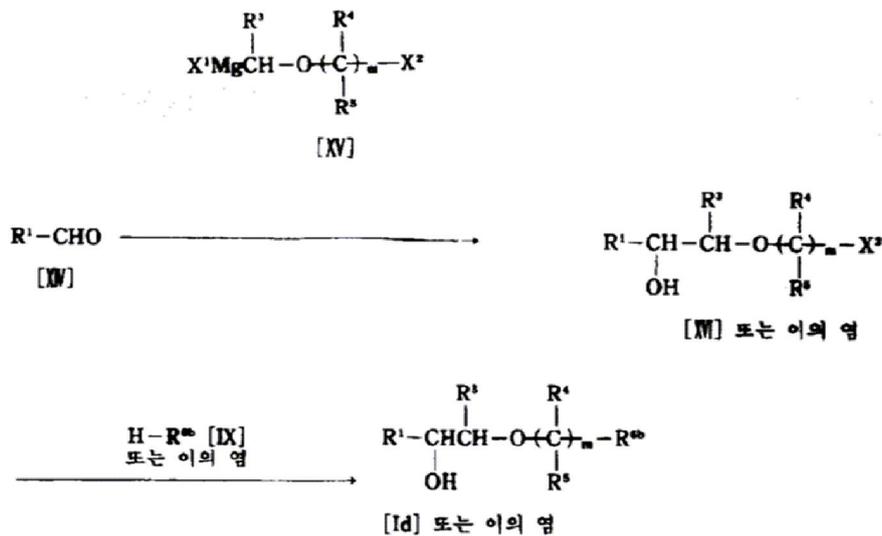
[제조 공정 2]



[제조 공정 3]



[제조 공정 4]



상기 반응 도식에서, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> 및 n은 상기 정의된 바와 같고; R<sup>2a</sup>는 R<sup>2</sup>의 정의에서와 동일한 하이드록실-보호 그룹을 나타내며; R<sup>6a</sup>는 R<sup>6</sup>의 정의에서와 동일한 치환되거나 비치환된 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹을 나타내고, 단 헤테로사이클릭 그룹은 헤테로사이클릭 환을 형성하는 탄소원자상에 자유 원자기를 가지며; R<sup>6b</sup>는 R<sup>6</sup>의 정의에서와 동일한 치환되거나 비치환된 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹을 나타내고, 단 질소-함유 헤테로사이클릭 그룹은 헤테로사이클릭 환을 형성하는 질소원자상에 자유 원자기를 가지며, 또는 치환되거나 비치환된 아미노 그룹을 나타내고; R<sup>13</sup>은 R<sup>2</sup>의 정의에서와 같은 동일한 하이드록실-보호 그룹을 나타내며; X<sup>1</sup> 및 X<sup>2</sup>는 동일하거나 상이할 수 있고, 할로겐 원자를 나타내며; Y는 할로겐 원자, 저급 알킬-설포닐옥시 그룹, 아릴설포닐 옥시 그룹등과 같은 제거가능한 그룹을 나타내고; Y<sup>a</sup>는 아릴설포닐 옥시 그룹을 나타내며; m은 정수 1 내지 6이다.

일반식[III], [IIIa], [IV], [V], [VII], [IX], [X], [XI], [XII], [XVI], [Ia], [Ib], [Ic] 및 [Id]의 화합물의 염으로, 일반식[I] 화합물의 염과 동일한 염을 언급할 수 있다.

상기 제조공정이 하기에 기술된다.

[제조 공정 1]

일반식(II)의 화합물을 dua기의 존재 또는 부재하에서 일반식(III)의 화합물 또는 이의 염, 또는 일반식(IIIa)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(Ia)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

상기 반응에 사용될 수 있는 용매는 반응에 불리한 영향을 주지 않는 한, 어떠한 용매라도 사용될 수 있다. 예를 들어, 방향족 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔, 크실렌 등); 설폭사이드(예 : 디메틸설폭사이드 등); 아미드(예 : N,N-디메틸포름아마이드 등); 및 에테르(예 : 테트라하이드로푸란, 디옥산 등)를 언급할 수 있다. 이들 용매는 단독으로 또는 두가지 이상의 혼합물 형태로 사용될 수 있다. 또한 용매로서 일반식(III) 및 (IIIa)의 화합물을 사용할 수 있다.

임의로 사용되는 염기로는, 예를 들어, 수소화나트륨, 금속 나트륨 및 칼륨 3급-부톡사이드 등을 들 수 있다.

상기 반응에서, 일반식(III)의 화합물 또는 이의 염, 또는 일반식(IIIa)의 화합물 또는 이의 염은 일반식(II)의 화합물 1몰당 1 내지 100몰, 바람직하게는 1 내지 10몰의 양을 사용한다.

염의 성분으로서의 염기는 일반식(II)의 화합물 1몰당 0.01 내지 1.2몰의 양을 사용한다.

상기 반응은 통상적으로 1분 내지 24시간, 바람직하게는 5분 내지 5시간 동안 20 내지 150°C, 바람직하게는 70 내지 90°C에서 수행할 수 있다.

#### [제조 공정 2]

(1) 일반식(II)의 화합물을 염기의 존재 또는 부재하에서 일반식(IV)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(V)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

상기 반응은 제조 공정 1에 기술된 것과 같은 방법으로 수행할 수 있다.

수득된 일반식(V)의 화합물 또는 이의 염은 분리시키지 않고 후속반응에 사용할 수 있다.

(2) 일반식(V)의 화합물 또는 이의 염을 통상의 하이드록실 그룹 보호반응에 적용시켜 일반식(VI)의 화합물을 수득한다.

수득된 일반식(VI)의 화합물은 분리시키지 않고 후속 반응에 사용할 수 있다.

이어서, 일반식(VI)의 화합물을 하이드록실-보호그룹의 선택적 제거반응에 적용시켜 일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

수득된 일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염은 분리시키지 않고 후속반응에 사용할 수 있다.

이들 반응은 공지된 방법, 예를 들어, 문헌[참고 : Protective Group in Organic Synthesis(Theodra W.Green(1981), John Wiley & Sons, Inc.)]에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 수행할 수 있다.

이들 반응에서 사용될 하이드록실-보호그룹( $R^{13}$  및  $R^{2a}$ )의 혼합물은 적당히 선택될 수 있다.

(3) 일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염을 염기의 존재 또는 부재하에서 용매중에 할로겐화제 또는 설포닐화제와 반응시켜 일반식(VIII)의 화합물을 수득한다.

상기 반응에서 사용될 용매는 반응에 불리한 영향을 끼치지 않는 한 어떠한 용매도 사용될 수 있다. 예를 들어, 할로겐화 탄화수소(예 : 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등); 에테르(예 : 테트라하이드로푸란, 디옥산 등); 니트릴(예 : 아세트니트릴 등) 및 아미드(예 : N,N-디메틸포름아마이드 등)가 있다. 또한 이들 용매는 단독으로 또는 두개 이상의 혼합물 형태로 사용될 수 있다.

임의로 사용되는 염기로는, 예를 들어, 유기 및 무기 염기(예 : 트리에틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비사이클로-[5,4,0]온덱-7-엔(DBU), 피리딘, 칼륨 3급-부톡사이드, 탄산나트륨, 탄산칼륨, 수소화나트륨 등)를 들 수 있다.

할로겐화제로는, 예를 들어, 옥시염화인, 옥시비롬화인, 삼염화인, 오염화인, 티오닐클로라이드 등을 언급할 수 있다.

설포닐화제로는, 예를 들어, 메탄설포닐 클로라이드, p-톨루엔설포닐 클로라이드 등을 언급할 수 있다.

할로겐화제, 설포닐화제 및 염의 성분으로서의 염기는 각각 일반식(VII)의 화합물 또는 이의 염 1몰당 1몰 이상, 바람직하게는 1 내지 2몰의 양으로 사용된다.

상기 반응은 통상적으로, 10분 내지 30시간 동안 -10 내지 100°C, 바람직하게는 0 내지 40°C에서 수행할 수 있다.

수득된 일반식(VIII)의 화합물은 분리시키지 않고 후속반응에 사용할 수 있다.

(4) 일반식(VIII)의 화합물을 염기 및 촉매의 존재 또는 부재하에서 일반식(IX)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(Ib)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

상기 반응에서 사용될 용매는 반응에 불리한 영향을 끼치지 않는 한 어떠한 용매도 사용될 수 있다. 예를 들어, 제조공정 2의 (3)에서 언급된 것과 같은 용매들이 있다.

임의로 사용되는 촉매로서, 예를 들어, 요오드화 칼륨, 요오드화 나트륨 등이 있다.

이러한 촉매는 일반식(VIII)의 화합물 1몰당 0.1 내지 1몰의 양으로 사용된다.

임의로 사용되는 염기로는, 예를 들어, 제조 공정 2의 (3)에서 언급된 것과 같은 염기가 있다.

일반식(IX)의 화합물 또는 이의 염, 및 염의 성분으로서의 염기는 각각 일반식(VIII)의 화합물 1몰당 1몰 이상, 바람직하게는 1 내지 20몰의 양으로 사용된다.

상기 반응은 통상적으로, 10분 내지 20시간동안 10 내지 150℃, 바람직하게는 20 내지 100℃에서 수행할 수 있다.

#### [제조 공정 3]

(1) 일반식(II)의 화합물을 염기의 존재 또는 부재하에서 일반식(X)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(XI)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

(2) 일반식(XI)의 화합물 또는 이의 염을 염기의 존재 또는 부재하 용매중에서 설폰닐화제와 반응시켜 일반식(XII)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

상기 반응에서 사용될 용매는 반응에 불리한 영향을 끼치지 않는 한 어떠한 용매도 사용될 수 있다. 예를 들어, 제조 공정 2의 (3)에서 언급된 것과 같은 용매를 들 수 있다.

임의로 사용될 염기로서, 예를 들어 제조 공정 2의(3)에서 언급한 것과 동일한 염기가 언급될 수 있다.

설폰닐화제로서, 예를 들어 p-톨루엔설폰닐 클로라이드 등이 언급될 수 있다.

임의 성분으로서의 설폰닐화제 및 염기는 각각, 일반식(XI)의 화합물 또는 이의 염 1몰당 0.95몰 이상, 바람직하게는 1 내지 2몰의 양으로 사용된다.

당해 반응은 통상적으로, -10℃ 내지 100℃, 바람직하게는 0° 내지 40℃에서, 10분 내지 30시간 동안 수행할 수 있다.

수득될 일반식(XII)의 화합물 또는 이의 염은 분리시키고 않고 후속 반응에 사용할 수도 있다.

(3) 일반식(XII)의 화합물 또는 이의 염을 통상의 하이드록실 그룹 보호 반응에 작용시켜 일반식(XIII)의 화합물을 수득한다.

당해 반응은 공지된 방법, 예를 들면 문헌[참조 : Protective Groups in Organic Synthesis(Theodra W.Green(1981), John Wiley & Sons, Inc.)에 기술된 방법 또는 이와 유사한 방법에 따라서 수행할 수 있다.

수득된 일반식(XIII)의 화합물은 분리시키지 않고 후속 반응에 사용할 수 있다.

(4) 일반식(XIII)의 화합물 또는 이의 염, 또는 일반식(XIII)의 화합물을 염기의 존재 또는 부재하에 일반식(IX)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(Ic)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

당해 반응은 제조 공정 2의 (4)에서 기술된 바와 동일한 방법으로 수행할 수 있다.

#### [제조 공정 4]

(1) 일반식(XIV)의 화합물을 일반식(XV)의 화합물과 반응시켜 일반식(XVI)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

당해 반응에서 사용될 용매는 반응에 불리한 영향을 끼치지 않는 한 어떠한 용매라도 가능하다. 예를 들면 에테르(예 : 디에틸에테르, 테트라하이드로푸란, 디옥산 등); 및 방향족 탄화수소(예 : 벤젠, 톨루엔 등)를 언급할 수 있다. 이들 용매는 단독으로 또는 두개 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

당해 반응에 있어서, 일반식(XV)의 화합물은 일반식(XIV)의 화합물 1몰당 0.8 내지 100몰, 바람직하게는 0.8 내지 10몰의 양으로 사용된다.

당해 반응은 통상적으로, -78° 내지 100℃, 바람직하게는 -78° 내지 50℃에서 5분 내지 24시간 동안 수행할 수 있다.

수득된 일반식(XVI)의 화합물 또는 이의 염은 분리시키지 않고 후속반응에 사용할 수 있다.

부수적으로, 당해 반응에서 사용될 일반식(XV)의 화합물은 공지된 방법, 예를 들면 문헌[참조 : Bull, Soc. Chim, Fr., 1967(5), pp, 1533-40]에 기술된 방법에 따라서 제조할 수 있다.

(2) 일반식(XVI)의 화합물 또는 이의 염은 염기의 존재 또는 부재하에 일반식(IX)의 화합물 또는 이의 염과 반응시켜 일반식(Id)의 화합물 또는 이의 염을 수득한다.

당해 반응에서 사용될 용매는, 본 반응에 불리한 영향을 끼치지 않는 한 어떠한 용매라도 가능하다. 예를 들면, 할로겐화 탄화수소(예 : 메틸렌 클로라이드, 클로로포름 등); 에테르(예 : 테트라하이드로푸란, 디옥산등); 알콜(예 : 에탄올, 프로판올, 부탄올 등); 니트릴(예 : 아세토니트릴 등); 및 아마이드(예 : N,N-디메틸포름아미드 등)등이 언급될 수 있다. 이들 용매는 단독으로 또는 두개 이상을 혼합하여 사용할 수 있다.

임의로 사용될 염기로서, 예를 들면 제조공정 2의 (3)에서 언급된 것과 같은 염기가 언급될 수 있다.

일반식(IX)의 화합물 또는 이의 염 및 임의 성분으로서의 염기는 각각, 일반식(XVI)의 화합물 또는 이의 염 1몰당 1몰이상, 바람직하게는 1 내지 20몰의 양으로 사용된다.

당해 반응은 통상적으로, 10 내지 150℃, 바람직하게는 20 내지 100℃에서, 10분 내지 20시간 동안 수행할 수 있다.

상기 제조공정에서, 반응물 또는 염기는 또한, 반응물 또는 염기의 성질에 따라서 용매로서 사용될 수 있다.

상기 제조공정에서, [II], [III], [IIIa], [IV], [V], [VI], [VII], [VIII], [IX], [X], [XI], [XII], [XIII], [XIV], [XV] 및 [XVI]의 화합물이 이성체(예 : 광학 이성체, 기하 이성체, 호변 이성체)를 가질 경우, 화합물은 어떠한 이성체 형태로도

사용될 수 있다. 또한, 화합물은 수화물 형태, 용매화물 형태 또는 어떠한 결정 형태로도 사용될 수 있다.

일반식[II],[III],[IIIa],[IV],[V],[VI],[VII],[VIII],[IX],[X],[XI],[XII],[XIII],[XIV],[XV],[XVI],[Ia],[Ib],[Ic] 및 [Id]가 하이드록실 그룹, 아미노 그룹 또는 카복실 그룹을 가질 경우, 이들 그룹을 통상의 보호그룹으로 미리 보호할 수 있고, 반응후에, 필요할 경우, 공지된 방법으로 보호 그룹을 제거할 수도 있다.

이렇게 하여 수득된 화합물에 컬럼 크로마토그래피, 결정화, 증류, 추출등과 같은 통상의 분리 및 정제 방법을 수행한다.

일반식[I]의 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염은 공지된 반응(예 : 산화반응, 환원반응, 부가반응, 아실화반응, 아실화 반응, 알킬화 반응, 설폰닐화 반응, 탈아실화 반응, 치환 반응, 탈수 반응, 가수분해 반응 등)을 적당하게 배합하여 적용시켜 일반식[1]의 다른 1,2-에탄디올 유도체 또는 이의 염으로 전환시킬 수 있다.

본 발명의 화합물을 제조하는데 있어 출발 물질인 일반식[II]의 화합물은 공지된 방법, 예를 들면 문헌[참조 : JACS. vol. 87, p. 1353(1965) 및 Shin Jikken Kagaku Koza, vol. 14, p. 579(1977), Maruzen]에 기술된 방법에 의해 제조될 수 있다.

본 발명의 화합물이 약제로서 사용될 경우, 이를 충전제, 담체, 희석제 등과 같은 부형제와 적당히 혼합시킬 수 있으며, 이를 통상의 방법으로 정제, 캡슐제, 분제, 과립제, 환제, 현탁제, 유제, 액제, 시럽제, 주사액 등으로 제형화할 수 있다. 이들 약제는 경구 또는 비경구 투여할 수 있다. 투여 경로, 투여량 및 투여 횟수는 환자의 연령, 체중 및 증상에 따라 적절하게 결정할 수 있으나, 경구 투여인 경우, 일반적으로 본 화합물 0.01 내지 500mg을 성인 환자에게 1일 1회 내지 수회 투여할 수 있다.

하기에는, 본 발명의 대표적 화합물의 약리학적 활성이 기술된다.

하기 약리학적 시험에서 사용되는 시험 화합물의 번호는 후술될 제조 실시예에서 나타난 화합물의 번호를 가리킨다.

#### [1. 저산소증에 대한 시험 화합물의 효과]

생리적 식염수에 용해시킨 시험 화합물(100mg/kg)을 ddY 암컷 마우스(생후 5 내지 6주, 각 그룹은 10마리의 마우스로 구성됨)에 경구투여한다. 투여한지 1시간(또는 30분)후에, 각각의 마우스를 300ml 유리챔버에 위치시키고 산소 4% 및 질소 96%로 구성된 기체 혼합물을 5ℓ/분의 속도로 챔버에 통과시킨다. 기체 통과와 개시시간으로부터 각각의 마우스의 처사시간까지를 측정한다.

대조군 마우스 그룹에는 생리적 식염수만을 경구투여한다.

시험 화합물의 저산소증 치료 활성을 하기와 같이 계산한다 :

$$\frac{\text{투여그룹 마우스의 평균 생존 시간}}{\text{대조군 마우스의 평균 생존 시간}} \times (\%)$$

그 결과를 표 1에 나타내었다.

[표 1]

회합률 번호	저산소증 지표활성 (%)	회합률 번호	저산소증 지표활성 (%)
1	155	220	183*
2	119	221	183*
3	245*	222	152*
9	113	223	149*
14	184*	224	155
15	194*	225	157*
16	116	228	144
19	168*	229	123
23	241	230	177
27	201*	231	244
33	224*	232	150
34	221	236	177
36	139	237	148
37	148	238	123
43	194	239	150
46	150*	243	159
47	165*	246	128
48	160	247	124
49	161	250	145*
54	137	251	186*
55	207	252	190*
56	182	256	154
59	135	259	189*
61	164*	260	124
62	127	261	126
67	247*	271	159*
71	147	272	189*
80	177*	279	139
84	175*	282	168*
86	130*	283	183
87	176	289	157*
89	106*	302	182*
92	189	303	168
95	164	309	198*
96	175*	312	221*
97	138*	313	154*

98	164°	320	212°
100	171°	325	217°
102	140°	327	160°
104	160°	330	242°
119	178°	332	230°
120	182°	334	246°
121	149°	336	224°
122	142°	337	309°
123	140°	338	144°
125	172°	339	131°
126	172°	340	163°
129	156°	342	157°
131	167°	343	160°
132	133°	344	268°
134	201°	345	188°
137	163°	347	168°
139	162°	348	251°
151	162	349	209°
152	180	350	147°
153	185	353	132°
167	165	357	199°
180	176°	368	211°
181	132	366	155°
187	153°	368	136°
188	144°	369	149°
195	176°	375	156°
197	164°	377	221°
203	177°	383	206°
204	176°	385	181°
207	198°	386	199°
208	242°	387	238°
209	148°	388	213°
211	177°	390	248°
213	149	394	261°
215	197	396	316°
218	157°	398	171°
219	222	405	137°

[2. 건망증에 대한 실험 화합물의 효과]

[(1) 전기경련 속(ECS)-유도된 건망증]

생리적 식염수에 용해시킨 시험 화합물을 ddy 수컷 마우스(생후 5 내지 6주, 각 그룹은 10마리의 마우스로 구성됨)에 복강내 투여한다. 시험 화합물을 투여한지 1시간후에 수동적 회피 작업어세의 획득 시험을 수행한다. 각각의 마우스를, 밝은 구획 및 어두운 구획으로 구성된 두 개의 간막이 단계를 통하는 유형의 수동적 회피 장치(Muromachi kikai에 의해 제조된 MPA-100M)의 밝은 구획에 위치시킨다. 마우스가 어두운 구획으로 들어가면, 어두운 구획의 길로틴 문을 닫는다 : 0.5초후, 피할 수 없는 풋속(footshock)을 (1.6mA, 3초)를 가한다. 곧이어 ECS(25mA, 0.5초)를 마우스의 양눈을 통해 적용시킨다. 24시간 후, 감금 시험에서, 마우스를 다시 밝은 구획에 위치시키고 마우스가 어두운 구획에 들어가는 반응 잠복기를 측정한다. 마우스가 300초이상 회피하는 경우, 300초를 상한점으로 정한다.

생리적 식염수만을 복강내 투여한 대조군 마우스에 대한 반응 잠복기도 동일한 방법으로 측정한다.

건망증 치료 활성은 10마리 마우스의 반응 잠복기를 평균치로 취하며 하기 기호로 나타낸다 :

- : 0 내지 60초

+ : 61 내지 100초

++ : 101 내지 150초

+++ : 151 내지 300초

그 결과를 표 2에 나타내었다.

[표 2]

시험물 번호	투여량(mg/kg)	건망증 치료활성
2	3	+
3	3	+++
8	3	+
15	3	+++
19	3	+
23	10	+
29	3	+
44	10	++
48	3	++
52	3	+
53	3	+++
58	10	++
61	3	++
67	3	++
70	3	++
76	3	++
78	3	++
115	3	++
159	3	+
160	3	++
170	3	++
176	3	++
189	3	+++
228	10	+
229	3	+
235	10	++
237	3	++
239	10	+
243	3	++
252	3	+++
261	3	+
266	3	++
315	3	++
316	3	+
319	10	++

## [(2) 사이클로헥시미드-유도된 건망증에 대한 시험 화합물의 효과]

사이클로헥시미드가 마우스의 기억 회복 과정을 방해한다는 사실이 야마자키(Yamazaki) 등에 의해 보고된 바 있다[참조 : Drugs, Mind and Action, vol. 3, pp. 127-136(1983)]. 따라서, 하기 시험을 수행한다.

시험은 문헌[참조 : Drugs, Mind and Action, vol. 3, pp. 127-136(1983) 및 Folia Pharmacological Japonica, vol. 89, pp.243-252(1987)]에 기술된 방법에 따라 수행한다.

시험 장치로는 스텝-다운 형태(step-down type)의 수동적 회피 훈련 박스를 사용한다. 이 장치는 바닥부분이 스테인레스 스틸 결자로 구성되며 바닥의 격자의 한 모퉁이에 7cm×7cm×2cm(높이)의 플랫폼을 갖는 22cm×22cm×21cm(높이)의 블랙 아크릴성 수지 박스이다.

사이클로헥시미드를 생리적 식염수에 용해시키고, ddY 수컷 마우스(생후 5 내지 6주, 각 그룹은 10마리의 마우스로 구성됨)에 120mg/kg의 투여량으로 피하주사한다. 획득시험에서는, 투여한지 15분후에 각 마우스를 상기 시험 장치의 플랫폼에 위치시킨다. 마우스를 플랫폼에 위치시키자마자, 2mA 전류를 2초 동안 적용시키고, 이어서 즉시 마우스를 우리로 돌려보낸다. 감금시험은 획득시험을 수행한지 24시간후에 실시한다. 사이클로 헥시미드로 처리된 각 마우스에 생리적 식염수에 용해시킨 시험 화합물을 경구투여하고, 투여한지 30분후에 마우스를 다시 플랫폼에 위치시키고, 마우스가 내려가는 반응잠복기를 측정한다. 마우스가 300초 이상 회피하는 경우 300초를 상한점으로 정한다.

생리적 식염수만을 경구 투여한 대조군 마우스도 동일한 방법으로 반응 잠복기를 측정한다.

건망증 치료 활성을 10마리의 마우스의 반응 잠복기의 평균값으로 취하여 하기 기호로 나타낸다.

- : 0 내지 60초